



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-025305- -00000-0000

21. EXPEDIENTE No. _____

Fecha: 2013-02-07 15:02:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171

54. TITULO: PROCESOS PARA PREPARAR COMPUESTOS
ANTIVIRALES

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 239/54, A61P 31/14,
A61K 31/522

71. SOLICITANTE: ABBVIE INC.

DOMICILIO: 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

07 FEB. 2013

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 X **MODELO DE UTILIDAD PCT** _____ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

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

Completa _____ X 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 _____

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de Invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/044283	Fecha 15/07/2011
Publicación Internacional No.		WO/2012/009699 A1	Fecha 19/01/2012
3	(54) TITULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCESOS PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIVIRALES			
4	CLASIFICACION INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 239/54, A61P 31/14, A61K 31/522			
5	(71) SOLICITANTE(S) ☐ Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS O RAZON SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACION TIPO
ABBVIE INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCION		1 North Waukegan Road	No. TELEFONO
CIUDAD		North Chicago	E-MAIL
DEPARTAMENTO/ESTADO		IL 60064	NACIONALIDAD O
PAIS DE RESIDENCIA		ESTADOS UNIDOS	LUGAR DE CONSTITUCION ESTADOS UNIDOS
7	(72) INVENTOR(ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. SHEKHAR		SHASHANK	ESTADOUNIDENSE
2. FRANCZYK		THADDEUS S.	ESTADOUNIDENSE
3. BARNES		DAVID M.	ESTADOUNIDENSE
4. DUNN		TRAVIS B.	ESTADOUNIDENSE
5. HAIGHT		ANTHONY R.	ESTADOUNIDENSE
6. CHAN		VINCENT S.	ESTADOUNIDENSE
7.			
DIRECCION DE CORREO ELECTRONICO:			
8	DATOS INVENTOR(ES)		
PAIS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCION
1. ESTADOS UNIDOS	Illinois 60035	Highland Park	2101 St. Johns Avenue
2. ESTADOS UNIDOS	Illinois 60046	Lake Villa	18630 W. Lazy Acre
3. ESTADOS UNIDOS	Wisconsin 53104	Bristol	15895 88th Street
4. ESTADOS UNIDOS	Illinois 60031	Gurnee	6647 Foxworth Lane
5. ESTADOS UNIDOS	Illinois 60083	Wadsworth	40381 Reed Ct.
6. ESTADOS UNIDOS	Illinois 60202	Evanston	412 Lee Street, Apt. 3
7.			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o demás inventores se indican en una hoja a continuación			
9	(74) REPRESENTANTE	☒ APODERADO	
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACION
CASTELLANOS ABONDANO		MARGARITA	C.C. 39.779.654 T.P. 70.819
DIRECCION Calle 94A No. 7A-09		No. TELEFOI 7560770	
CIUDAD BOGOTA		E-MAIL info@castellanosyco.co	
PAIS COLOMBIA		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAIS DE ORIGEN 1. ESTADOS UNIDOS 2. ESTADOS UNIDOS 3. 4. 5.		CODIGO PAIS US US	(31) NUMERO 61/365,293 61/444,475	(32) FECHA (AAA/MM/DD) 16/07/2010 18/02/2011
11	DECLARACION SOBRE USO DE RECURSOS GENETICOS O BIOLOGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCION DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	Entidades sin animo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de Comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar.	
14	AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deber ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRONICO		N° 13-0011899, 13-0011902	Fecha: Febrero 6 de 2013
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)  MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO - APODERADO 07 FEB. 2013				
16	ORDEN Y RELACION DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en Castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 94 2. ☒ Reivindicaciones N° de reivindicaciones: 49 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° de folios: 4. ☒ Resumen 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12 8. ☐ Anexo formato digital. CDR QUE CONTIENE:		Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica. 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0011899	
				Bogotá D.C., Febrero 06 de 2013 - 15:36:31	
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	535292726	06/02/2013	5.281.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00	
				\$500.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-025305- -00000-0000 Fecha: 2013-02-07 15:02:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 171					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Febrero 6 de 2013 - 15:36:33					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0011902	
				Bogotá D.C., Febrero 06 de 2013 - 15:36:31	
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	535292726	06/02/2013	5.281.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
39 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	1.170.000.00	
				\$1.170.000.00	
=====					
SON: **UN MILL&OACUTE;N CIENTO SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-025305- -00000-0000 Fecha: 2013-02-07 15:02:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 171					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Febrero 6 de 2013 - 15:36:33					

COLOMBIA

PODER

El (los)

AbbVie Inc.

Domiciliados en

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, EE. UU.

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 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:

- a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, 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;
- b) Para la obtención de registros sanitarios;
- c) 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 Enero 8 de 2013

en North Chicago, Illinois

por AbbVie Inc.

Perry C. Siatis - Secretaria Asistente
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

AbbVie Inc.

Of

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, USA

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

- a) 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;
- b) For the obtainment of Sanitary registrations;
- c) 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

in

by

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

8th day of Jan. 2013
in North Chicago,
Illinois
Perry C. Siatis, Assistant
Secretary
For AbbVie
Inc.

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

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

Tels: (571) 610 74 10 / Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DAVIS, Bradley E.
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 05 September 2012 (05.09.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 10471WOO2	
International application No. PCT/US2011/044283	International filing date (day/month/year) 15 July 2011 (15.07.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:
☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address ABBOTT LABORATORIES 100 Abbott Park Road Abbott Park, Illinois 60064 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	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 ABBVIE INC. 1 North Waukegan Road North Chicago, IL 60064 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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 Blanc Veronique
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 January 2012 (19.01.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/009699 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 239/54 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)

(74) Agents: DAVIS, Bradley E. et al.; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2011/044283

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional 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.

(22) International Filing Date:
15 July 2011 (15.07.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/365,293 16 July 2010 (16.07.2010) US
61/444,475 18 February 2011 (18.02.2011) US

(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 (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): AB-BOTT LABORATORIES [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SHEKHAR, Shashank [US/US]; 2101 St. Johns Avenue, Highland Park, Illinois 60035 (US). FRANCZYK, Thaddeus S. [US/US]; 18630 W. Lazy Acre, Lake Villa, Illinois 60046 (US). BARNES, David M. [US/US]; 15895 88th Street, Bristol, Wisconsin 53104 (US). DUNN, Travis B. [US/US]; 6647 Foxworth Lane, Gurnee, Illinois 60031 (US). HAIGHT, Anthony R. [US/US]; 40381 Reed Ct., Wadsworth, Illinois 60083 (US). CHAN, Vincent S. [US/US]; 412 Lee Street, Apt. 3, Evanston, Illinois 60202 (US).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING ANTIVIRAL COMPOUNDS

(57) Abstract: This disclosure 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 2012/009699 A2

PROCESS FOR PREPARING ANTIVIRAL COMPOUNDS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims priority to U.S. Provisional Application No. 61/444,475 filed February 18, 2011 and U.S. Provisional Application No. 61/365,293 filed July 16, 2010, the entire contents of which are incorporated herein by reference.

TECHNICAL FIELD

[0002] This disclosure 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

[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) appear to 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 prevent the progression of liver damage from hepatitis C. This disclosure provides processes for preparing one such compound—*N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound (A))—and salts thereof.

SUMMARY

[0009] This disclosure is directed to a process for preparing *N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound (A)) or a salt thereof, wherein the process comprises sulfonamidation of a sulfonate (compound (5)).

[0010] This disclosure also is directed to compound (A) and salt thereof prepared by the above process.

[0011] This disclosure also is directed to compound (A) and potassium or sodium salt thereof prepared by the above process.

[0012] This disclosure also is directed to a process for preparing compound (5).

[0013] This disclosure also is directed to compound (4).

[0014] This disclosure also is directed to various intermediates useful for preparing compound (4) as well as to processes for preparing those intermediates.

[0015] This disclosure also is directed to compositions (including pharmaceutical compositions) that comprise compound (A) or salt thereof that are prepared by the above processes. Optionally, the compositions can comprise one or more additional therapeutic agents.

[0016] This disclosure also is directed to methods of use of the above compounds and 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).

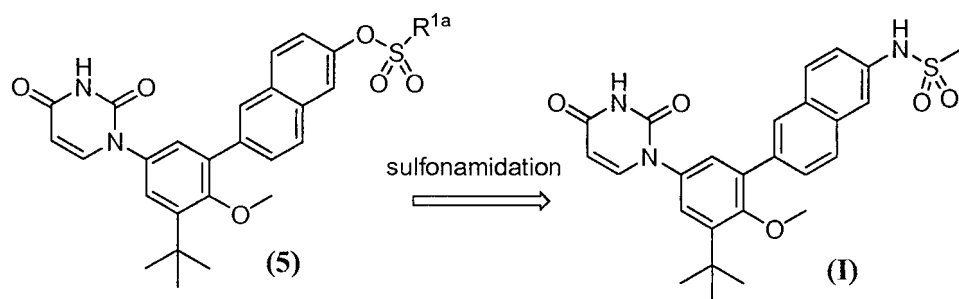
[0017] Further benefits of this disclosure will be apparent to one skilled in the art.

DETAILED DESCRIPTION

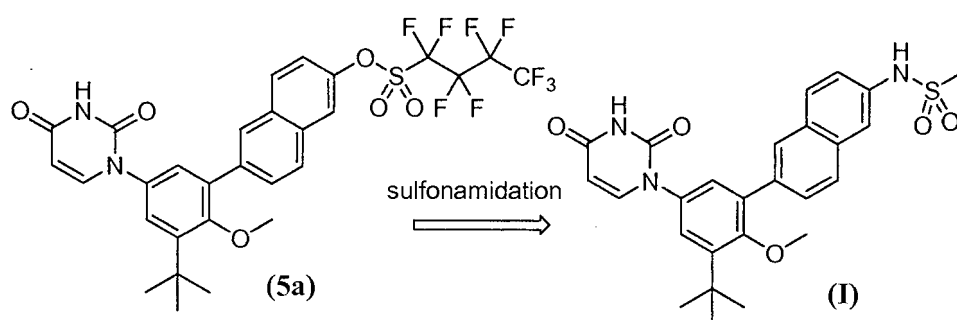
[0018] This detailed description is intended only to acquaint others skilled in the art with this disclosure, its principles, and its practical application so that others skilled in the art may adapt and apply the disclosure in its numerous forms, as they may be best suited to the requirements of a particular use. This description and its specific examples are intended for purposes of illustration only. This disclosure, therefore, is not limited to the embodiments described in this patent application, and may be variously modified.

A. Process for Preparing N-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound I) and the corresponding salt.

[0019] As discussed above, this disclosure is directed, in part, to a process for preparing N-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound (A)) or a salt thereof. The salt of compound (A) may be the potassium salt, the sodium salt or any other suitable salt. In embodiments, the salt of compound (A) is the potassium salt. In embodiments, the salt of compound (A) is the sodium salt. The process comprises sulfonamidation of compound (5), wherein R^{1a} is, aryl, such as *p*-tolyl or phenyl, methyl, ethyl, trifluoromethyl, perfluorobutyl, or isomers of perfluorobutyl and other higher and lower homologs such as, but not limited to, perfluoropentyl, perfluorohexyl, and perfluorooctyl:

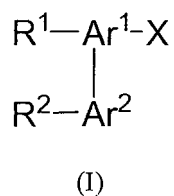


[0020] In an embodiment, the process comprises sulfonamidation of 6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate (compound (5a)):



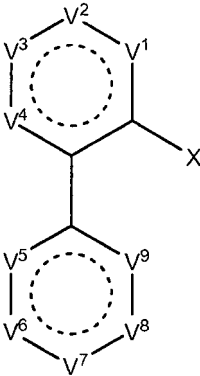
[0021] Compound (5) may be sulfonamidated using a transition metal catalyst precursor and ligand.

[0022] In embodiments, the ligand has a structure corresponding to the structure of formula (I),

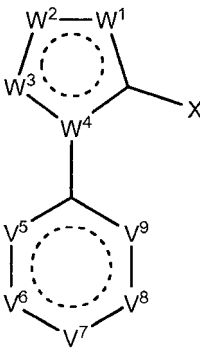


wherein X is a phosphorus containing heterocyclic ring.

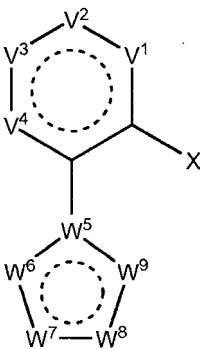
[0023] Ar¹ and Ar² are each independently aryl or heteroaryl. Examples of the Ar¹-Ar² group are given in formulae (I-1)-(I-42)



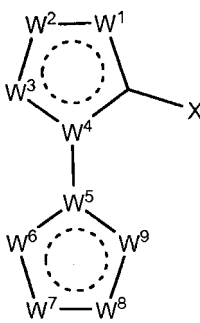
(I-1)



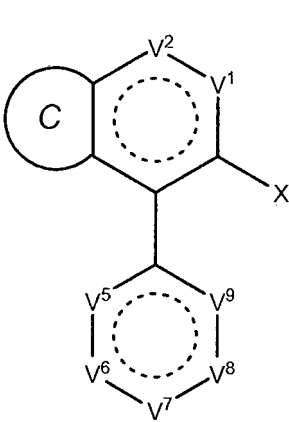
(I-2)



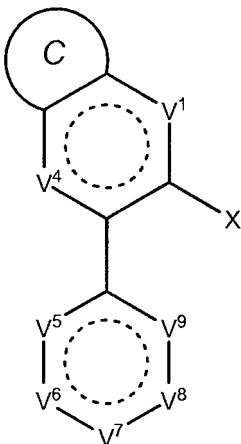
(I-3)



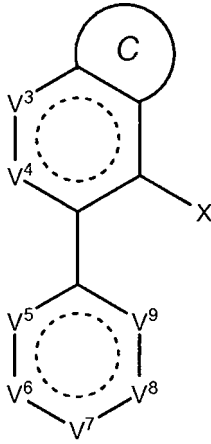
(I-4)



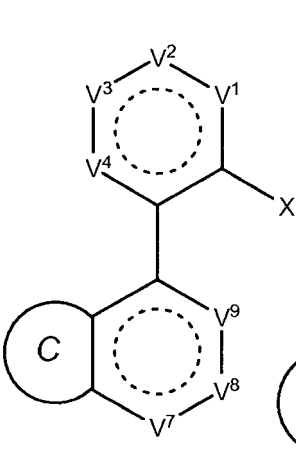
(I-5)



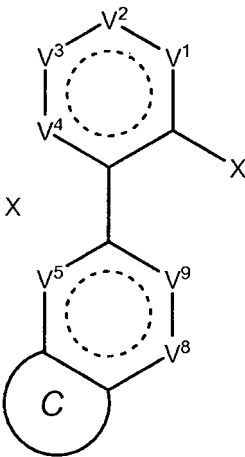
(I-6)



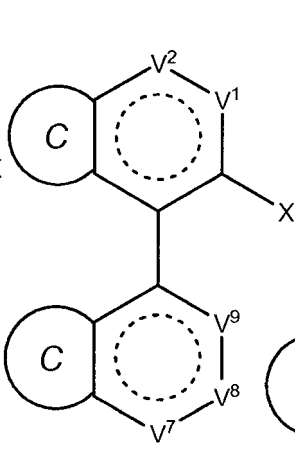
(I-7)



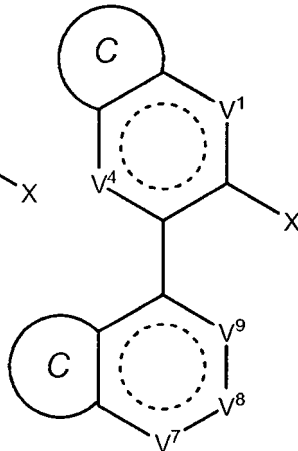
(I-8)



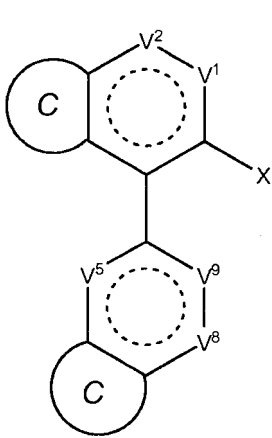
(I-9)



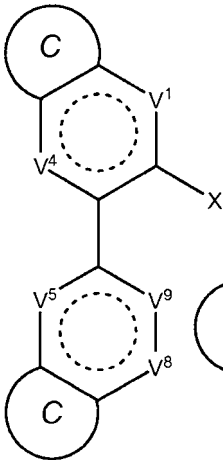
(I-10)



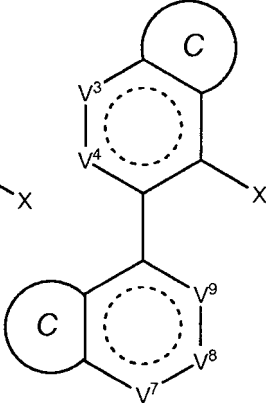
(I-11)



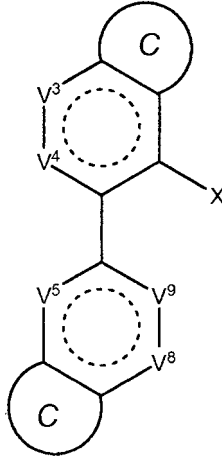
(I-12)



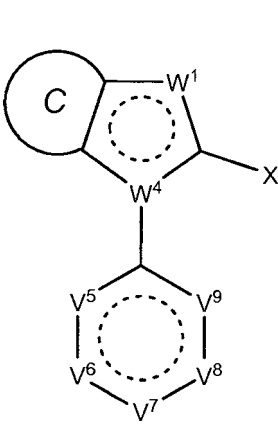
(I-13)



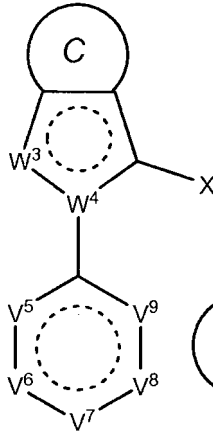
(I-14)



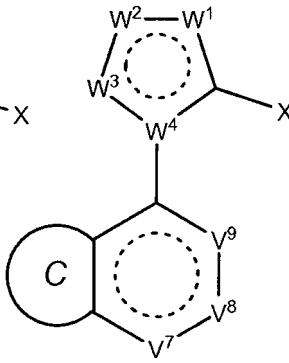
(I-15)



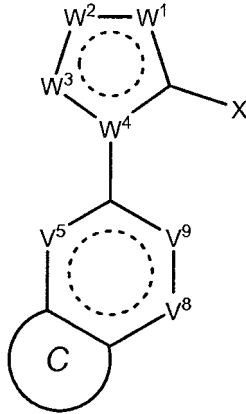
(I-16)



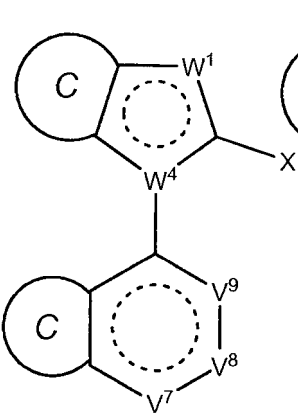
(I-17)



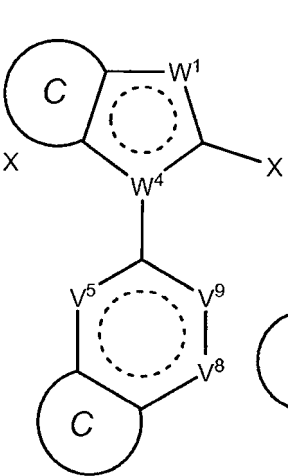
(I-18)



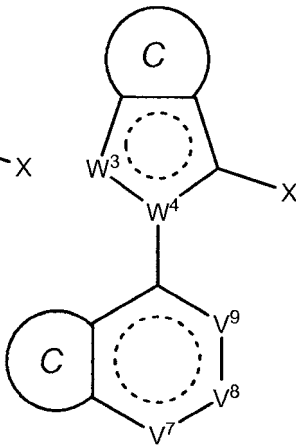
(I-19)



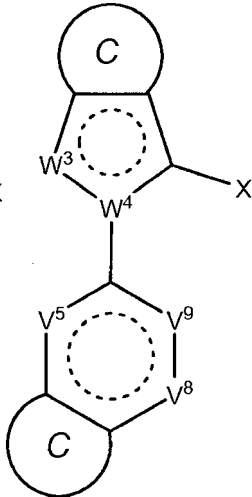
(I-20)



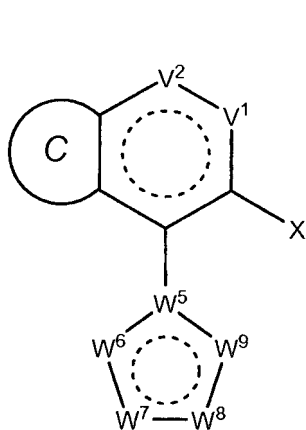
(I-21)



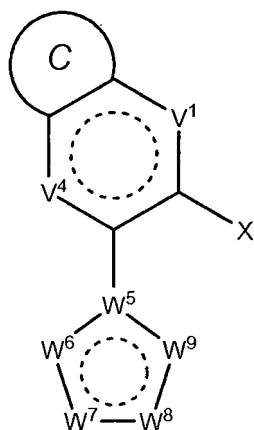
(I-22)



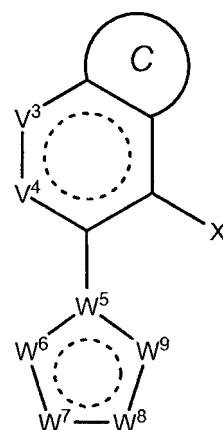
(I-23)



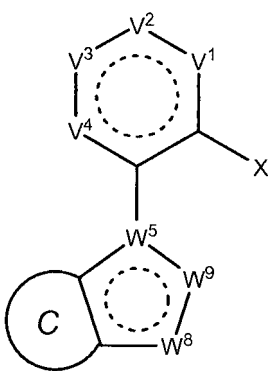
(I-24)



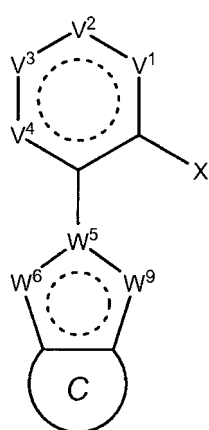
(I-25)



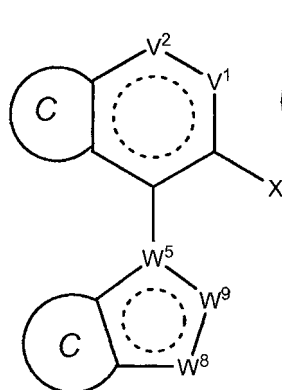
(I-26)



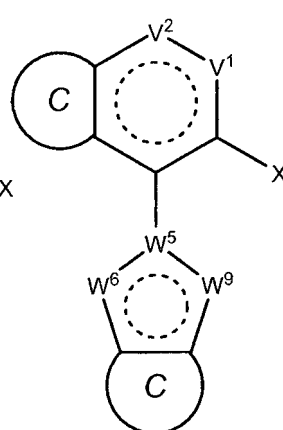
(I-27)



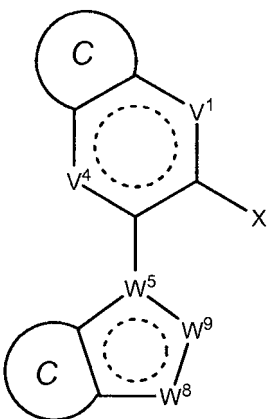
(I-28)



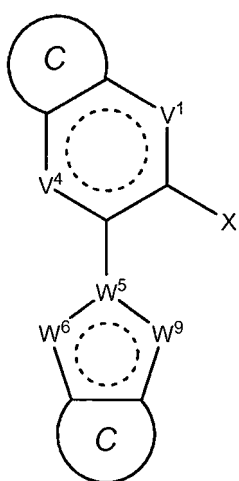
(I-29)



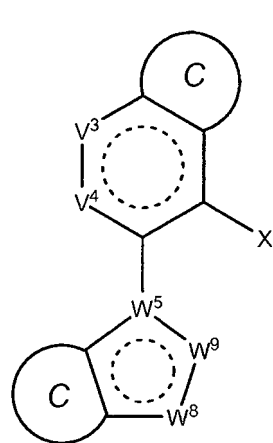
(I-30)



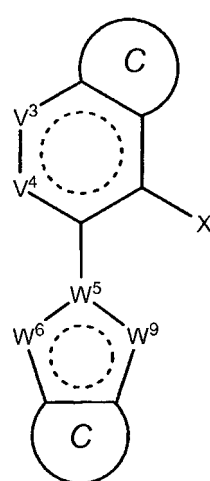
(I-31)



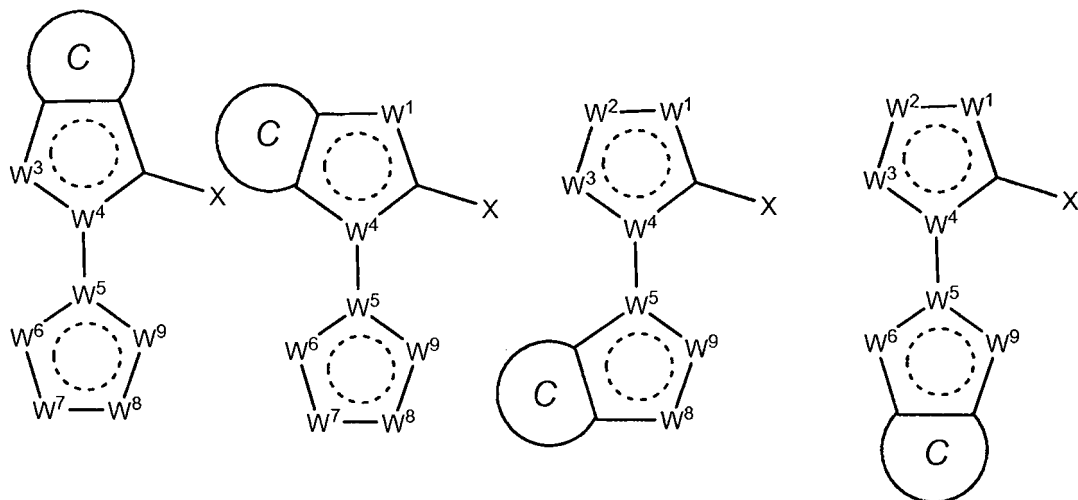
(I-32)



(I-33)



(I-34)

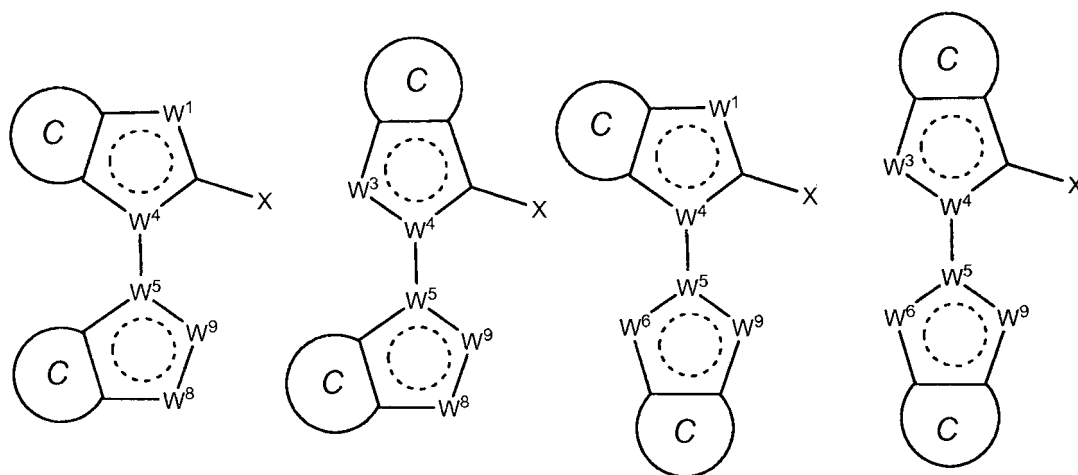


(I-35)

(I-36)

(I-37)

(I-38)



(I-39)

(I-40)

(I-41)

(I-42)

wherein X is a phosphine;

V^1 , V^2 , V^3 , and V^4 are independently selected from CR^1 or N;

V^5 , V^6 , V^7 , V^8 and V^9 are independently selected from CR^2 or N;

W^1 , W^2 , and W^3 are independently selected from CR^1 , NR^1 , N or O;

W^4 is C or N;

W^5 is C or N;

W^6 , W^7 , W^8 and W^9 are independently selected from CR^2 , NR^2 , N or O; and

ring C, at each occurrence, is independently a fused-aryl or fused-heteroaryl unsubstituted or substituted with R^1 and R^2 , respectively, any number of times depending on, for example, stability and rules of valence.

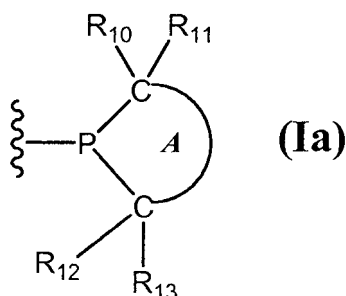
[0024]  indicates that the 5- or 6-membered ring is aromatic.

[0025] Ar^1 and Ar^2 are each independently optionally substituted with groups such as one or more R^1 and R^2 , respectively. Ar^1 and Ar^2 independently may be substituted with R^1 and R^2 , respectively, any number of times depending on, for example, stability and rules of valence. A missing R group in any of the formulae (I-1)-(I-42) indicates in the conventional way that the position is occupied by a hydrogen atom.

[0026] In embodiments, groups R^1 and R^2 may be optional substituents that do not interfere with the catalytic action of the ligands when they are used in a catalyst composition in combination with transition metal compounds. In embodiments, R^1 and R^2 are independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen; amino; hydroxyl; cyano; halo; alkyl; alkenyl; alkynyl; haloalkyl; haloalkoxy; oxoalkyl; alkoxy; alkylamino; dialkylamino; cycloalkyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; cycloalkyloxy optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; 5- or 6-membered heteroaryl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; phenyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; hydroxyalkyl; hydroxyalkoxy; alkoxyalkyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; $L^1-C(O)-OR^{1'}$, $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$, or $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$, wherein L^1 is a bond or alkylene, and $R^{1'}$ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and hydroxyalkyl; $L^2-O-C(O)-R^{2'}$, wherein L^2 is a bond or alkylene, and $R^{2'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$, wherein L^3 is a bond or alkylene, and $R^{3'}$ and $R^{4'}$ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and hydroxyalkyl; $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$, wherein L^4 is a bond or alkylene, $R^{5'}$ is hydrogen or alkyl, and $R^{6'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; sulfamoyl; *N*-(alkyl)sulfamoyl; *N,N*-(dialkyl)sulfamoyl; sulfonamide; sulfate; alkylthio; and thioalkyl; or an R^1 and an R^2 join together to form an alkylene or $-O-(CH_2)_m-O-$, wherein *m* is 1, 2, 3 or 4.

[0027] In embodiments, each of R^1 and R^2 substituted as shown in each of formulae (I-1)-(I-42) are independently alkyl, alkoxy, dialkylamino, haloalkyl, fluoroalkyl, or phenyl. In embodiments, the alkyl groups are C_1 - C_3 alkyl, the alkoxy groups are C_1 - C_3 alkoxy, and the alkyl groups of haloalkyl and fluoroalkyl are C_1 - C_3 alkyl. Examples of alkyls include methyl, ethyl, and isopropyl. Examples of alkoxys include methoxy and isopropoxy. An example of a haloalkyl includes trifluoromethyl. An example of a dialkylamino includes dimethylamino.

[0028] In embodiments, X is a phosphorous containing heterocyclic ring of Formula (Ia).



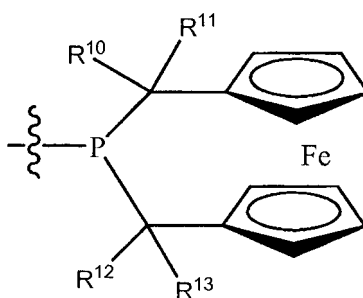
[0029] In these ligands, a phosphorus heterocycle labeled above as ring *A* (a “phosphacycle”) is bonded through a phosphorus atom to a substituted aromatic ring that is, in turn, substituted with another aromatic ring at an adjacent or ortho carbon atom to the phosphacycle. The phosphacycle contains three or more ring atoms including a phosphorus atom and two ring carbons bonded directly to the phosphorus atom. Ring *A* may be a phosphorus monocyclic heterocyclic ring, a bicyclic heterocyclic ring, or a tricyclic heterocyclic ring. Ring *A* includes 0 to 9 ring atoms in addition to the phosphorus and 2 carbon ring atoms of formula (Ia). Each of the ring atoms may be independently selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen and sulfur. The two ring carbons bonded to the phosphorus atom may be bonded to substituents R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} through a carbon atom, i.e., substituents R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} may be bonded to the phosphacycle through a carbon atom of the respective substituents. The phosphacycle may optionally contain one or more ring substituents selected from the group consisting of alkenyl; alkoxy; alkoxyalkyl; alkyl; alkylamino; alkylthio; alkynyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; arylalkyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; cycloalkyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; dialkylamino; halo; haloalkyl; fluoroalkyl; C_{5-6} heteroaryl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; heterocycloalkyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; hydroxy; hydroxyalkyl; oxo; an exocyclic double bond optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl; a 3- to 7-membered spiro ring containing zero, one, or two heteroatoms; phenyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; $L^1-C(O)-OR^{1'}$, $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$, or $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$, wherein L^1 is a bond or alkylene, and $R^{1'}$ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and hydroxyalkyl; $L^2-O-C(O)-R^{2'}$, wherein L^2 is a bond or alkylene, and $R^{2'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$, wherein L^3 is a bond or alkylene, and $R^{3'}$ and $R^{4'}$ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and hydroxyalkyl; $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$, wherein L^4 is a bond or alkylene, $R^{5'}$ is hydrogen or alkyl, and $R^{6'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; and $L^7-NR^{8'}-S(O)_2-R^{9'}$, wherein L^7 is a bond or alkylene, $R^{8'}$ is hydrogen or alkyl, and $R^{9'}$ is alkyl or hydroxyalkyl.

[0030] In various embodiments, ring *A* is a 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-membered ring containing no hetero ring atoms except the P-atom shown in Formula (Ia). Ring *A* may be a single ring containing no bridging atoms, or ring *A* may be a polycyclic ring such as a bicyclic or tricyclic ring containing bridging atoms.

[0031] In embodiments, R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} may each be independently selected from the group consisting of hydrogen; alkyl; alkenyl; haloalkyl; alkynyl; oxoalkyl; cycloalkyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; heterocyclyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; C_{5-6} heteroaryl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; phenyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; thioalkyl; $L^{13}-C(O)-OR^{14'}$, $L^{13}-P(O)-(OR^{14'})_2$, or $L^{13}-S(O)_2-OR^{14'}$, wherein L^{13} is a bond or alkylene, and $R^{14'}$ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and hydroxyalkyl; $L^{15}-O-C(O)-R^{16'}$, wherein L^{15} is alkylene and $R^{16'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; $L^{17}-C(O)-NR^{18'}R^{19'}$, wherein L^{17} is a bond or alkylene, and $R^{18'}$ and $R^{19'}$ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and hydroxyalkyl; and $L^{20}-NR^{21'}-C(O)-R^{22'}$, wherein L^{20} is alkylene, $R^{21'}$ is hydrogen or alkyl, and $R^{22'}$ is alkyl or hydroxyalkyl.

[0032] In addition to the substituents defined above for R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} , or alternatively, each of R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} may independently be involved in forming a ring. For example, R^{10} or R^{11} together with R^{12} or R^{13} may form a ring. R^{10} and R^{11} together with the carbon atom to which they are attached may form a spirocyclic ring and/or R^{12} and R^{13} together with the carbon atom to which they are attached may form a spirocyclic ring. One or more of R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} may form a ring together with a ring substituent of ring *A*.

[0033] In embodiments, X is a phosphorous containing heterocyclic ring of Formula (Ib).

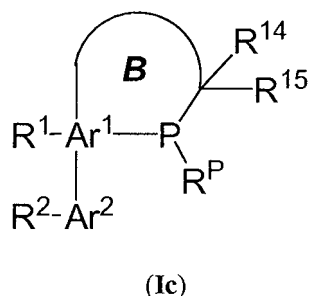


(Ib)

[0034] Phosphacycles of formula Ib are bonded through a phosphorus atom to an optionally substituted aromatic ring that is, in turn, substituted with another aromatic ring at an adjacent or ortho carbon atom to the phosphorus atom. The phosphacycle contains a ferrocenyl moiety in addition to a phosphorus atom and two ring carbons bonded directly to the phosphorus atom. The two ring carbons bonded to the

phosphorus atom are in turn bonded to substituents R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} through a carbon atom, i.e., substituents R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} are bonded to the phosphacycle through a carbon atom of the respective substituents. R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} are as described above.

[0035] In embodiments, X is fused to Ar^1 to give a compound of formula (Ic):



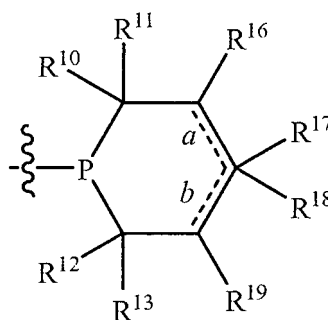
Ring **B** is a phosphorus heterocyclic ring (phosphacycle) with 0 to 5 ring atoms in addition to the phosphorus and carbon ring atom of formula (Ic). Each of the ring atoms may be independently selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen and sulfur. The phosphacycle may also optionally contain one or more ring substituents selected from the group consisting of alkenyl; alkoxy; alkoxyalkyl; alkyl; alkylamino; alkylthio; alkynyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; arylalkyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; cycloalkyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; dialkylamino; halo; haloalkyl; fluoroalkyl; C_{5-6} heteroaryl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; heterocycloalkyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; hydroxy; hydroxyalkyl; oxo; an exocyclic double bond optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl; a 3- to 7-membered spiro ring containing zero, one, or two heteroatoms; phenyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; $L^1-C(O)-OR^{1'}$, $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$, or $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$, wherein L^1 is a bond or alkylene, and $R^{1'}$ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl or hydroxyalkyl; $L^2-O-C(O)-R^{2'}$, wherein L^2 is a bond or alkylene, and $R^{2'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$, wherein L^3 is a bond or alkylene, and $R^{3'}$ and $R^{4'}$ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and hydroxyalkyl; $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$, wherein L^4 is a bond or alkylene, $R^{5'}$ is hydrogen or alkyl, and $R^{6'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; and $L^7-NR^{8'}-S(O)_2-R^{9'}$, wherein L^7 is a bond or alkylene, $R^{8'}$ is hydrogen or alkyl, and $R^{9'}$ is alkyl or hydroxyalkyl.

[0036] R^{14} and R^{15} , together with the carbon atom to which they are attached, may form a spirocyclic ring. One or more of R^{14} and R^{15} may form a ring together with a ring substituent of ring **B**. Each of R^{14} and R^{15} may be independently selected from the group consisting of hydrogen; alkyl; alkenyl; haloalkyl; alkynyl; oxoalkyl; cycloalkyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl,

cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl; heterocyclyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; C₅₋₆ heteroaryl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; phenyl optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; thioalkyl; L¹³-C(O)-OR^{14'}, L¹³-P(O)-(OR^{14'})₂, or L¹³-S(O)₂-OR^{14'} wherein L¹³ is a bond or alkylene, and R^{14'} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and hydroxyalkyl; L¹⁵-O-C(O)-R^{16'} wherein L¹⁵ is alkylene, and R^{16'} is alkyl or hydroxyalkyl; L¹⁷-C(O)-NR^{18'}R^{19'}, wherein L¹⁷ is a bond or alkylene and R^{18'} and R^{19'} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and hydroxyalkyl; and L²⁰-NR^{21'}-C(O)-R^{22'}, wherein L²⁰ is alkylene, R^{21'} is hydrogen or alkyl, and R^{22'} is alkyl or hydroxyalkyl.

[0037] R^P may be selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, and heteroaryl. R^P may be selected from the group consisting of alkylene, alkenylene, alkynylene, or -(CR⁴¹R⁴²-O)_q- wherein one end is attached to the phosphorus atom of the phosphacycle and the other end is attached to a *B* ring atom, wherein R⁴¹ and R⁴² are each independently hydrogen or alkyl, and wherein q is 1 or 2. In other words, when R^P is alkylene, alkenylene, alkynylene, or -(CR⁴¹R⁴²-O)_q-, R^P may be a bridging group between the phosphorous atom of the phosphacycle and another ring atom of ring *B*.

[0038] In embodiments, the phosphacycle X has a structure corresponding to the structure of formula (Id):



(Id)

where the groups R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ are as described above. The phosphacycle of formula (Id) is a six-membered ring, wherein bonds *a* and *b* are single bonds or double bonds, provided that *a* and *b* are not simultaneously double bonds. $\equiv$ represents a bond that is either a single or double bond.

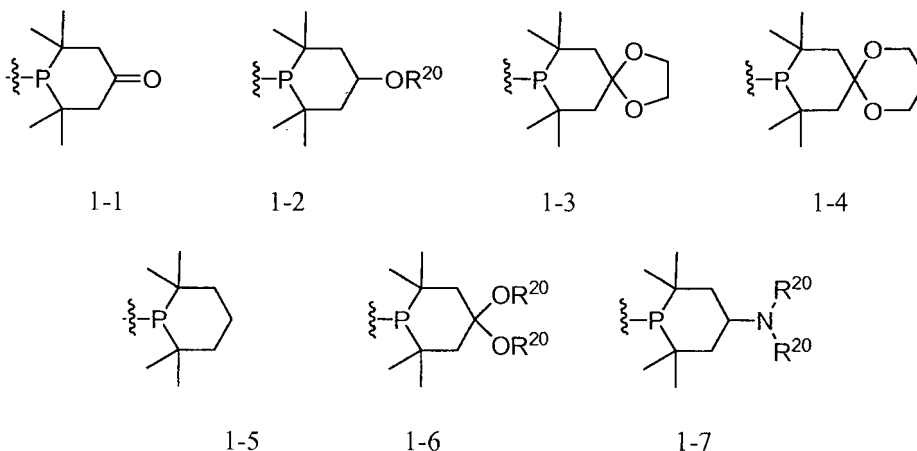
[0039] In the phosphacycles of formula (Id), one or more of the substituents R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, and R¹⁹ may optionally form a ring with substituents R¹⁰, R¹¹, R¹², or R¹³. In addition to, or alternatively, R¹⁶ and R¹⁹ may be independently selected from hydrogen halo, alkyl, haloalkyl, fluoroalkyl, alkenyl, and alkoxy. In embodiments, each of R¹⁶ and R¹⁹ is hydrogen.

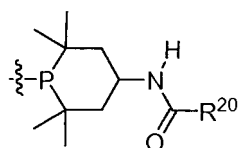
[0040] R^{17} and R^{18} together may form a carbonyl; an exocyclic double bond optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl; or a 3- to 7-membered spiro ring containing zero, one, or two heteroatoms. In embodiments, the alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl with which the exocyclic double bond is substituted, as well as the exocyclic spiro ring optionally formed by R^{17} and R^{18} , are optionally substituted with groups such as substituents that do not interfere unacceptably with the catalytic action of the respective ligand when used in combination with transition metal compounds. In embodiments, these optional substituents are selected from those groups described for R^1 and R^2 .

[0041] In addition to, or alternatively, each of R^{17} and R^{18} may be independently selected from moieties that do not interfere unacceptably with the catalytic action of the respective ligand when used in combination with transition metal compounds. Each of R^{17} and R^{18} may be independently selected from hydrogen, halo, fluoro, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, fluoroalkyl, alkyloxy, alkylthio, *N*-alkylamino, *N,N*-dialkylamino, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted heterocycloalkyl, substituted or unsubstituted C_{5-6} heteroaryl, substituted or unsubstituted phenyl; substituted or unsubstituted arylalkyl; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; $L^1-C(O)-OR^{1'}$, $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$, or $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$ where $R^{1'}$ is hydrogen, alkyl or hydroxyalkyl and L^1 is a bond or alkylene; $L^2-O-C(O)-R^{2'}$ where $R^{2'}$ is alkyl or hydroxyalkyl and L^2 is a bond or alkylene; $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$ where $R^{3'}$ and $R^{4'}$ are hydrogen, alkyl, or hydroxyalkyl and wherein L^3 is a bond or alkylene; $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$ wherein $R^{5'}$ is hydrogen or alkyl, $R^{6'}$ is alkyl or hydroxyalkyl, and L^4 is a bond or alkylene.

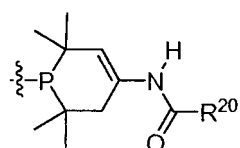
[0042] The phosphacycles may include polycyclic rings with bridging atoms.

[0043] Examples of phosphacycles having a structure corresponding to formula (Id) are as follows:

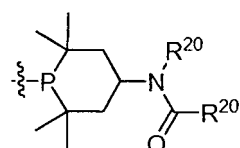




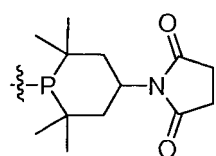
1-8



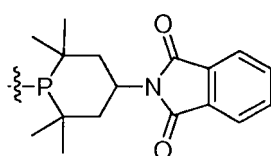
1-9



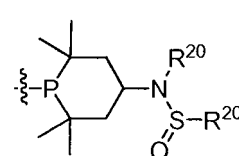
1-10



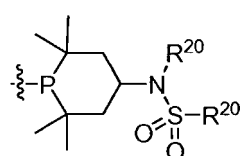
1-11



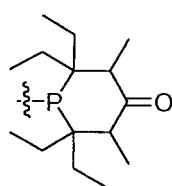
1-12



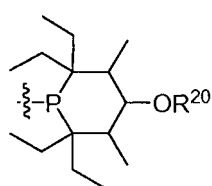
1-13



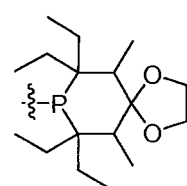
1-14



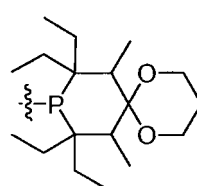
1-15



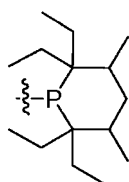
1-16



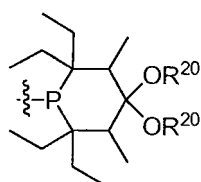
1-17



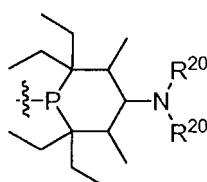
1-18



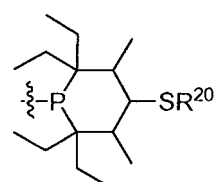
1-19



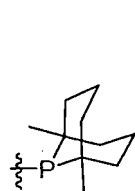
1-20



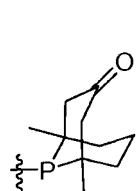
1-21



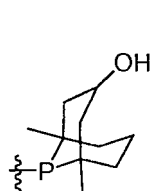
1-22



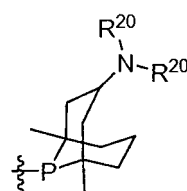
1-23



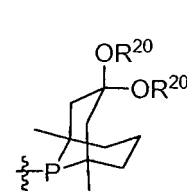
1-24



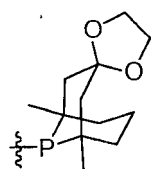
1-25



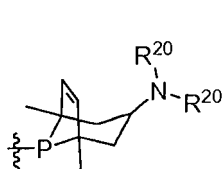
1-26



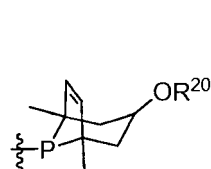
1-27



1-28



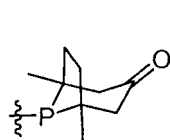
1-29



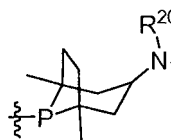
1-30



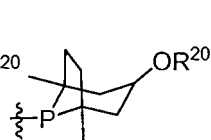
1-31



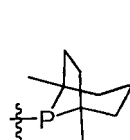
1-32



1-33



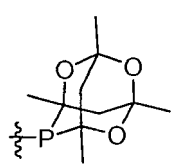
1-34



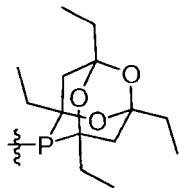
1-35



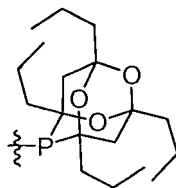
1-36



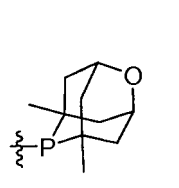
1-37



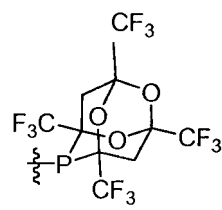
1-38



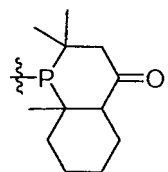
1-39



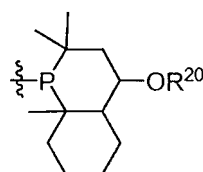
1-40



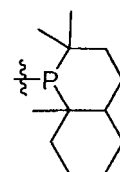
1-41



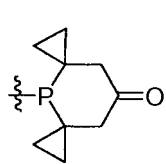
1-42



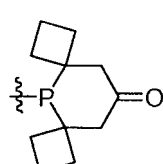
1-43



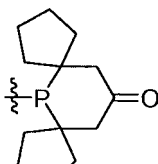
1-44



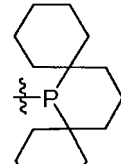
1-45



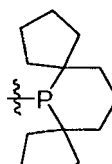
1-46



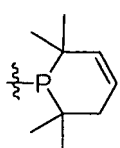
1-47



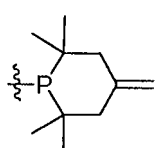
1-48



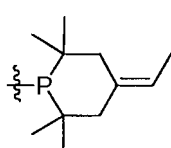
1-49



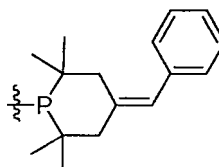
1-50



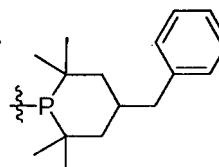
1-51



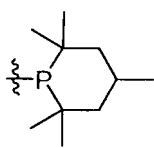
1-52



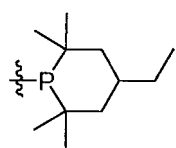
1-53



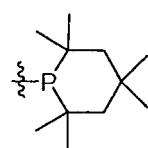
1-54



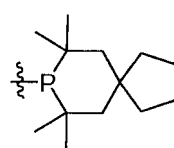
1-55



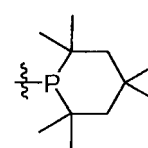
1-56



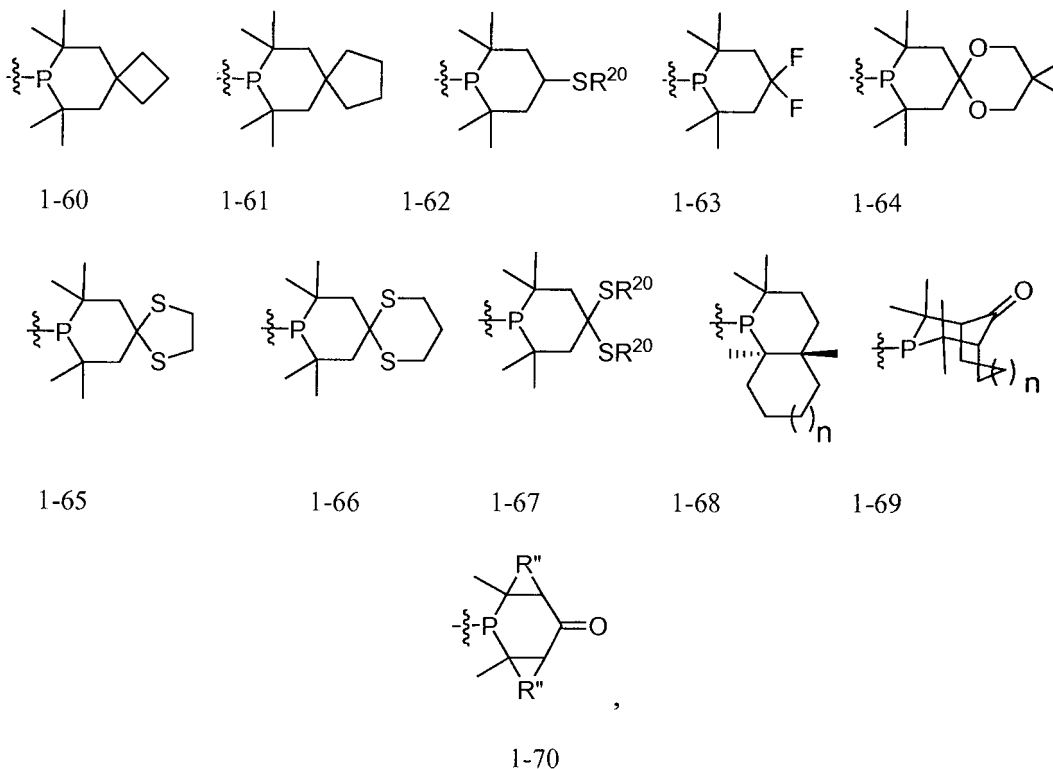
1-57



1-58

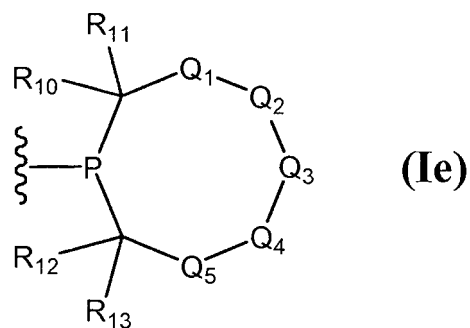


1-59



[0044] The phosphacycles may have chiral centers such as, for example, phosphacycles 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-32, 1-33, 1-34, 1-35, 1-42, 1-43, and 1-44.

[0045] In embodiments, phosphacycles X are based on rings other than a 6-membered ring. Such phosphacycles have structures corresponding to the structure of formula (Ie):



[0046] Phosphacycle X of formula (Ie) may be a 4-membered, 5-membered, 7-membered, or 8-membered ring, optionally containing bridging to form a polycyclic ring.

[0047] Q^1 may be a bond, -O-, -S-, -N(R²¹)-, =C(R²²)-, or -C(R²³)(R²⁴)-; Q^2 may be a bond, -O-, -S-, -N(R²⁵)-, =C(R²⁶)-, or -C(R²⁷)(R²⁸)-; Q^3 may be a bond, -O-, -S-, -N(R²⁹)-, =C(R³⁰)-, or -C(R³²)(R³⁰)-; Q^4 may be a bond, -O-, -S-, -N(R³³)-, =C(R³⁴)-, or -C(R³⁵)(R³⁶)-; and Q^5 may be a bond, -O-, -S-, -N(R³⁷)-, =C(R³⁸)-, or -C(R³⁹)(R⁴⁰)-; wherein R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, and R²¹ through R⁴⁰ are ring

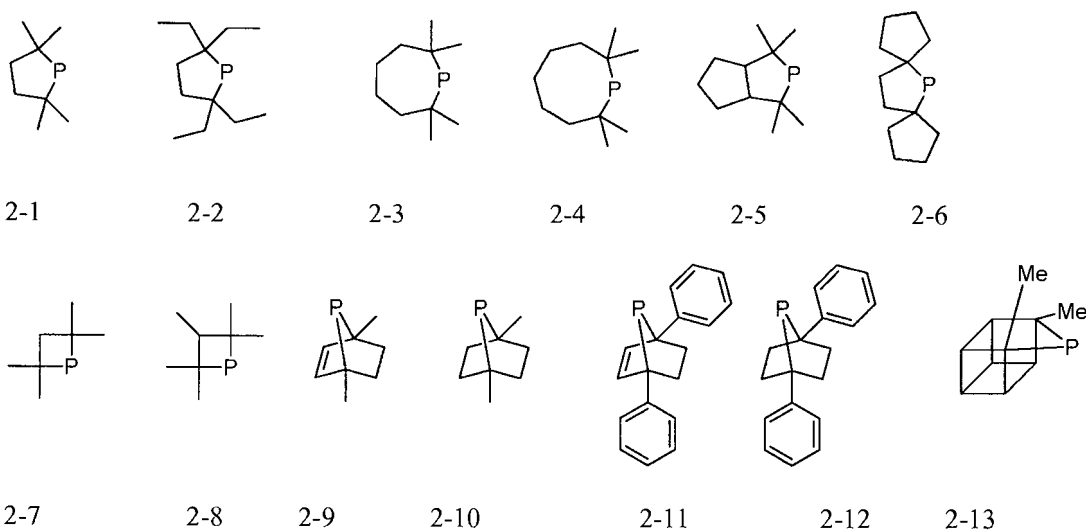
substituents. In embodiments, at least one of Q1, Q2, Q3, Q4, and Q5 is not a bond, so that the phosphacycle has at least four ring members.

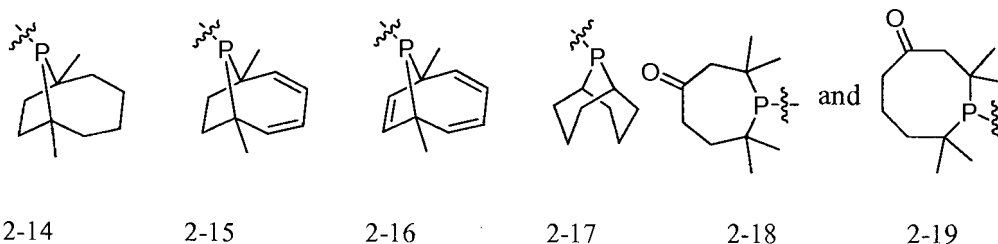
[0048] One or more of the ring substituents R^{21} through R^{40} may form a ring with another ring substituent. In addition, or alternatively, each of the ring substituents R^{21} through R^{40} are independently selected from hydrogen halo, fluoro, alkyl, haloalkyl, fluoroalkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, *N*-alkylamino, *N,N*-dialkylamino, *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted heterocycloalkyl, substituted or unsubstituted C_{5-6} heteroaryl, substituted or unsubstituted phenyl; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; $L^1-C(O)-OR^{1'}$, $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$, or $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$ where $R^{1'}$ is hydrogen, alkyl or hydroxyalkyl and L^1 is a bond or alkylene; $L^2-O-C(O)-R^{2'}$ where $R^{2'}$ is alkyl or hydroxyalkyl and L^2 is a bond or alkylene; $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$ where $R^{3'}$ and $R^{4'}$ are each independently hydrogen, alkyl or hydroxyalkyl, and L^3 is a bond or alkylene; $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$ wherein $R^{5'}$ is hydrogen or alkyl, $R^{6'}$ is alkyl or hydroxyalkyl, and L^4 is a bond or alkylene; and alkylthio.

[0049] In addition, or alternatively, two ring substituents on the same ring atom Q1, Q2, Q3, Q4, or Q5 together may form a carbonyl; an exocyclic double bond optionally substituted with groups such as alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl; or a 3- to 7-membered spiro ring containing zero, one, or two hetero ring atoms. In embodiments, the optional substituents on the exocyclic double bond or spiro ring are selected from the substituents described above for groups R^1 and R^2 .

[0050] In embodiments where a phosphacycle of formula (Ie) is substituted as group X on the Ar^1-Ar^2 group of formula (I), each of R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aminoalkyl, and alkoxy; and each of R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} are independently selected from the group consisting of alkyl, aryl, and heteroaryl, and/or R^{10} or R^{11} together with R^{12} or R^{13} form a ring.

[0051] Non-limiting examples of phosphacycles of formula (Ie) are as follows:





[0052] In embodiments, phosphacycles of formula (Ia), (Id), and (Ie), are substituted as group X on the $\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$ group of formula (I), wherein the groups R^1 and R^2 are hydrogen or a non-hydrogen substituent.

[0053] Phosphine ligands may include, for example, 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinane; 8,8,10,10-tetramethyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-dioxo-9-phosphaspiro[5.5]undecane; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-ol; 8-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 1,3,5,7-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane; di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphine; di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine; di-*tert*-butyl(2'-isopropoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)phosphine; 2,2,5,5-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phospholane; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphinane; 2,2,7,7-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphhepane; 2,2,8,8-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphocane; 1,3,5,7-tetramethyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane; 8-(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 6-methoxy-*N,N*-dimethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane-8-yl)biphenyl-2-amine; 8-(2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 8-(1,1'-binaphthyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2-(naphthalen-1-yl)phenyl)-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2-(naphthalen-2-yl)phenyl)-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-one; 3,3,8,8,10,10-hexamethyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-dioxo-9-phosphaspiro[5.5]undecane; 1-(2'-(dimethylamino)-6'-methoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(2',6'-bis(dimethylamino)biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(2'-(dimethylamino)biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(1,1'-binaphthyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(3,6-dimethoxy-2',4',6'-trimethylbiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-

3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphinan-4-one; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-4,5-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphinan-4-one; 1-(3',5'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(4'-*tert*-butylbiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; N^2,N^2,N^6,N^6 -tetramethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decan-8-yl)biphenyl-2,6-diamine; N,N -dimethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decan-8-yl)biphenyl-2-amine; 8-(biphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane; 8-(3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane; 8-(3,6-dimethoxy-2',4',6'-trimethylbiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane; or any other suitable phosphine. In embodiments, the phosphine ligand is 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane. In embodiments, the phosphine ligand is 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinane. In embodiments, the phosphine ligand is 8,8,10,10-tetramethyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-dioxa-9-phosphaspiro[5.5]undecane. In embodiments, the phosphine ligand is 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-ol. In embodiments, the phosphine ligand is 8-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane. In embodiments, the phosphine ligand is 1,3,5,7-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane. In embodiments, the phosphine ligand is di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphine. In embodiments, the phosphine ligand is di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine. In embodiments, the phosphine ligand is di-*tert*-butyl(2'-isopropoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)phosphine. In embodiments, the phosphine ligand is 2,2,5,5-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phospholane. In embodiments, the phosphine ligand is 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphinane. In embodiments, the phosphine ligand is 2,2,7,7-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphepane. In embodiments, the phosphine ligand is 2,2,8,8-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphocane. In embodiments, the phosphine ligand is 1,3,5,7-tetramethyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane. In embodiments, the phosphine ligand is 8-(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane. In embodiments, the phosphine ligand is 6-methoxy- N,N -dimethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decan-8-yl)biphenyl-2-amine. In embodiments, the phosphine ligand is 8-(2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane. In embodiments, the phosphine ligand is 8-(1,1'-binaphthyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane. In embodiments, the phosphine ligand is 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2-(naphthalen-1-yl)phenyl)-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane. In embodiments, the phosphine ligand is 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2-(naphthalen-2-yl)phenyl)-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane. In embodiments, the phosphine ligand is 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 3,3,8,8,10,10-hexamethyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-dioxa-9-phosphaspiro[5.5]undecane. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(2'-(dimethylamino)-6'-

methoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(2',6'-bis(dimethylamino)biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(2'-(dimethylamino)biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(1,1'-binaphthyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(3,6-dimethoxy-2',4',6'-trimethylbiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-4,5-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphinan-4-one; 1-(3',5'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is 1-(4'-*tert*-butylbiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one. In embodiments, the phosphine ligand is N^2,N^2,N^6,N^6 -tetramethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decan-8-yl)biphenyl-2,6-diamine. In embodiments, the phosphine ligand is N,N -dimethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decan-8-yl)biphenyl-2-amine. In embodiments, the phosphine ligand is 8-(biphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane. In embodiments, the phosphine ligand is 8-(3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane. In embodiments, the phosphine ligand is 8-(3,6-dimethoxy-2',4',6'-trimethylbiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane.

[0054] Compound **(5)** may be sulfonamidated in the presence of a transition metal catalyst precursor. In embodiments, the transition metal catalyst precursor is a transition metal compound. In embodiments, the transition metal catalyst precursor is a palladium catalyst precursor. Palladium catalyst precursors may 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), chloro(η^3 -allyl)palladium(II) dimer-triphenylphosphine, palladium(II) chloride, palladium(II) bromide, bis(acetonitrile)dichloropalladium(II) and any other suitable palladium catalyst precursor. In embodiments, the palladium catalyst precursor is tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0). In embodiments, the palladium catalyst precursor is dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine) palladium(II). In embodiments, the palladium catalyst precursor is palladium(II) acetate. In embodiments, the palladium catalyst precursor is [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloro palladium(II). In embodiments, the palladium catalyst

precursor is tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0). In embodiments, the palladium catalyst precursor is palladium(II) bromide. In embodiments, the palladium catalyst precursor is palladium(II) chloride. In embodiments, the palladium catalyst precursor is bis(acetonitrile)dichloropalladium(II). In embodiments, the palladium catalyst precursor is dichloro(dibenzylideneacetone) dipalladium(II). In embodiments, the palladium catalyst precursor is dichlorotris(cyclohexylphosphine) palladium(II). In embodiment, the palladium catalyst precursor is dichlorobis(triphenylphosphine) palladium(II). In embodiment, the palladium catalyst precursor is chloro(η^3 -allyl)palladium(II) dimer-triphenylphosphine.

[0055] In embodiments, compound (5) is sulfonamidated in the presence of solvent. Solvents may include, for example, tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, acetonitrile, cyclopentyl methyl ether, toluene, benzene, *tert*-amyl alcohol, and *tert*-butyl alcohol, 2-methyl tetrahydrofuran, ethyl acetate, isopropyl acetate, anisole, trifluorotoluene and any other suitable solvent and combinations thereof. In embodiments, the solvent is tetrahydrofuran. In embodiments, the solvent is *N,N*-dimethylformamide. In embodiments, the solvent is *N,N*-dimethylacetamide. In embodiments, the solvent is *N*-methylpyrrolidone. In embodiments, the solvent is dimethyl sulfoxide. In embodiments, the solvent is 1,2-dimethoxyethane. In embodiments, the solvent is 1,4-dioxane. In embodiments, the solvent is acetonitrile. In embodiments, the solvent is cyclopentyl methyl ether. In embodiments, the solvent is toluene. In embodiments, the solvent is benzene. In embodiments, the solvent is *tert*-amyl alcohol. In embodiments, the solvent is *tert*-butyl alcohol. In embodiments, the solvent is 2-methyl tetrahydrofuran. In embodiments, the solvent is ethyl acetate. In embodiments, the solvent is isopropyl acetate. In embodiments, the solvent is anisole. In embodiments, the solvent is trifluorotoluene.

[0056] Compound (5) may be sulfonamidated in the presence of base. Bases may include, for example, potassium phosphate tribasic, cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium *tert*-butoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium phenoxide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, lithium diisopropylamide and any other suitable base and combinations thereof. In embodiments, the base is potassium phosphate tribasic. In embodiments, the base is cesium carbonate. In embodiments, the base is potassium carbonate. In embodiments, the base is sodium carbonate. In embodiments, the base is sodium *tert*-butoxide. In embodiments, the base is potassium *tert*-butoxide. In embodiments, the base is sodium phenoxide. In embodiments, the base is lithium bis(trimethylsilyl)amide. In embodiments, the base is lithium diisopropylamide.

[0057] Compound (5) may be sulfonamidated at a temperature of from about 20 °C to about 130 °C or from about 60 °C to about 100 °C. In embodiments, compound (5) is sulfonamidated at a temperature of about 60 °C, then about 85 °C, and finally about 95 °C.

[0058] Compound (5) may be sulfonamidated in an inert atmosphere. In embodiments, the inert atmosphere is provided by nitrogen. In embodiments, the inert atmosphere is provided by argon.

[0059] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide under an argon atmosphere in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphine to give compound (A).

[0060] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide under an argon atmosphere in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane to give compound (A).

[0061] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinane to give compound (A).

[0062] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 8,8,10,10-tetramethyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-dioxo-9-phosphaspiro[5.5]undecane to give compound (A).

[0063] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-ol to give compound (A).

[0064] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 8-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane to give compound (A).

[0065] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 1,3,5,7-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-2,4,6-trioxo-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane to give compound (A).

[0066] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 8-(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane to give compound (A).

[0067] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 6-methoxy-*N,N*-dimethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decan-8-yl)biphenyl-2-amine to give compound (A).

[0068] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 8-(2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane to give compound (A).

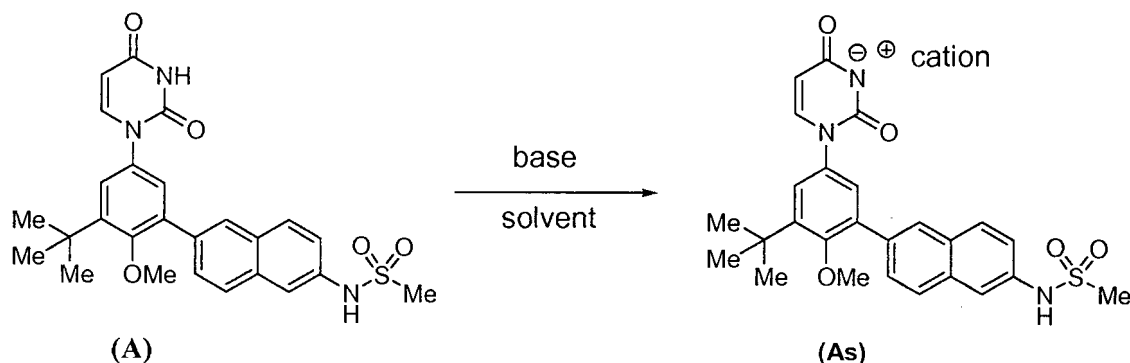
[0069] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 8-(1,1'-binaphthyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane to give compound (A).

[0070] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2-(naphthalen-1-yl)phenyl)-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane to give compound (A).

[0071] In an embodiment, compound (5) is reacted with methanesulfonamide in *t*-amyl alcohol in the presence of potassium phosphate tribasic, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2-(naphthalen-2-yl)phenyl)-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane to give compound (A).

[0072] Compounds of formula (A) may be converted to a corresponding salt. A salt of compound (A) may be advantageous due to one or more of the properties of the salt, such as, for example, enhanced pharmaceutical stability in differing temperatures and humidities, or a desirable solubility in water or other solvents. Where a salt is intended to be administered to a patient (as opposed to, for example, being in use in an *in vitro* context), the salt is considered to be pharmaceutically acceptable and/or physiologically compatible. Accordingly, the term "pharmaceutically acceptable" is used adjectivally in this disclosure to mean that the modified noun is appropriate for use as a pharmaceutical product or as a part of a pharmaceutical product. Pharmaceutically acceptable salts include salts commonly used to form alkali metal salts and to form addition salts of free acids or free bases. In general, these salts typically may be prepared by conventional means by reacting, for example, the appropriate acid or base with a compound of the disclosure. Pharmaceutically acceptable base addition salts of the compounds of formula (A) include, for example, metallic salts and organic salts. Metallic salts may include alkali metal (group Ia) salts, alkaline earth metal (group IIa) salts, and other physiologically acceptable metal salts. Such salts may be made from aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium, and zinc.

[0073] In an embodiment, compounds of formula (A) may be converted to the corresponding salt, compound (As), by treatment with a base, solvent or base in a solvent.



[0074] Bases may include, for example, potassium hydroxide, sodium hydroxide and any other suitable base. In embodiments, the base is potassium hydroxide. In embodiments, the base is sodium hydroxide. Solvents may include, for example, dimethyl sulfoxide, 2-propanol, water, and any other suitable solvent or mixtures thereof. In an embodiment, compound (A) is reacted with sodium hydroxide in a mixture of dimethyl sulfoxide, 2-propanol and water to give compound (As) as the sodium salt. In an embodiment the conversion to the corresponding salt is conducted at a temperature of about 68 °C.

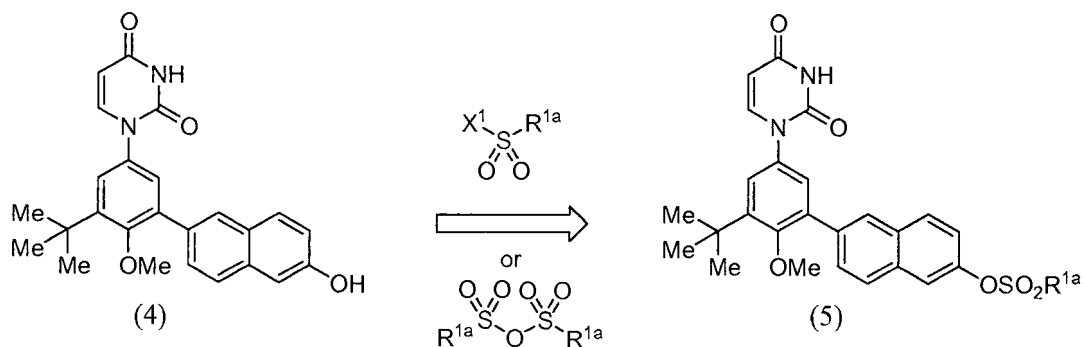
[0075] Organic salts of compound (A) may be made from amines, such as tromethamine, diethylamine, *N,N*-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (*N*-methylglucamine), and procaine. Basic nitrogen-containing groups can be quaternized with agents such as lower alkyl (C_1 - C_6) halides (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides, and iodides), dialkyl sulfates (*e.g.*, dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (*e.g.*, decyl, lauryl, myristyl, and stearyl chlorides, bromides, and iodides), arylalkyl halides (*e.g.*, benzyl and phenethyl bromides), and others.

[0076] The disclosure is also directed to particular salts and polymorphs of certain disclosed compounds, including intermediates of the disclosed processes, as well as compositions comprising and processes for preparing such compounds, salts, and polymorphs. For example, this disclosure is directed, in part, to crystalline forms of *N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound (A)) and the corresponding sodium and potassium salts, namely the solvate, hydrate, and solvent-free crystalline forms described in International Patent Publication Nos. WO 2009/039134 and WO2009/039127 which are incorporated herein by reference.

B. Process for Preparing 6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate (compound 5).

[0077] Compound (5) may be prepared by reacting 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound (4)) with a sulfonyl fluoride, sulfonyl chloride, or sulfonic acid anhydride, wherein X^1 is chlorine or fluorine, and R^{1a} is *p*-tolyl, phenyl, methyl, ethyl,

trifluoromethyl, perfluorobutyl, or isomers of perfluorobutyl and other higher and lower homologs such as, but not limited to, perfluoropentyl, perfluorohexyl, and perfluorooctyl:



[0078] Compound (4) may be sulfonated in the presence of a base. Bases may include, for example, sodium hydride, sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium *tert*-butoxide, potassium hydride, potassium hydroxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, triethylamine, diisopropylethylamine, 4-methylmorpholine, pyridine, 2,6-dimethylpyridine, or any other suitable base. In embodiments, the base is sodium hydride. In embodiments, the base is sodium hydroxide. In embodiments, the base is sodium methoxide. In embodiments, the base is sodium ethoxide. In embodiments, the base is sodium *tert*-butoxide. In embodiments, the base is potassium hydride. In embodiments, the base is potassium hydroxide. In embodiments, the base is potassium methoxide. In embodiments, the base is potassium ethoxide. In embodiments, the base is potassium *tert*-butoxide. In embodiments, the base is potassium carbonate. In embodiments, the base is cesium carbonate. In embodiments, the base is sodium carbonate. In embodiments, the base is sodium bicarbonate. In embodiments, the base is triethylamine. In embodiments, the base is diisopropylethylamine. In embodiments, the base is 4-methylmorpholine. In embodiments, the base is pyridine. In embodiments, the base is 2,6-dimethylpyridine.

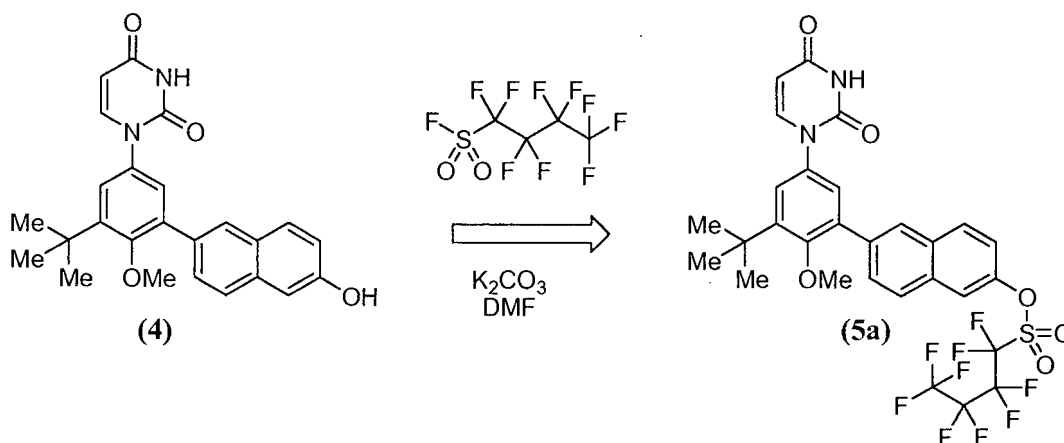
[0079] Compound (4) may be sulfonated in the presence of solvent. Solvents may include, for example, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, dimethyl sulfoxide, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidone, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, acetonitrile, dichloromethane, chloroform, diethyl ether, or any other suitable solvent or mixtures thereof. In embodiments, the solvent is tetrahydrofuran. In embodiments, the solvent is 2-methyltetrahydrofuran. In embodiments, the solvent is dimethyl sulfoxide. In embodiments, the solvent is *N,N*-dimethylformamide. In embodiments, the solvent is *N,N*-dimethylacetamide. In embodiments, the solvent is *N*-methylpyrrolidone. In embodiments, the solvent is 1,2-dimethoxyethane. In embodiments, the solvent is 1,4-dioxane. In embodiments, the solvent is acetonitrile. In embodiments, the solvent is dichloromethane. In embodiments, the solvent is chloroform. In embodiments, the solvent is diethyl

ether.

[0080] Compound (4) may be sulfonylated at a temperature of from about -15 °C to about 50 °C or from about -5 °C to about 30 °C. In an embodiment, compound (4) is sulfonylated at ambient temperature.

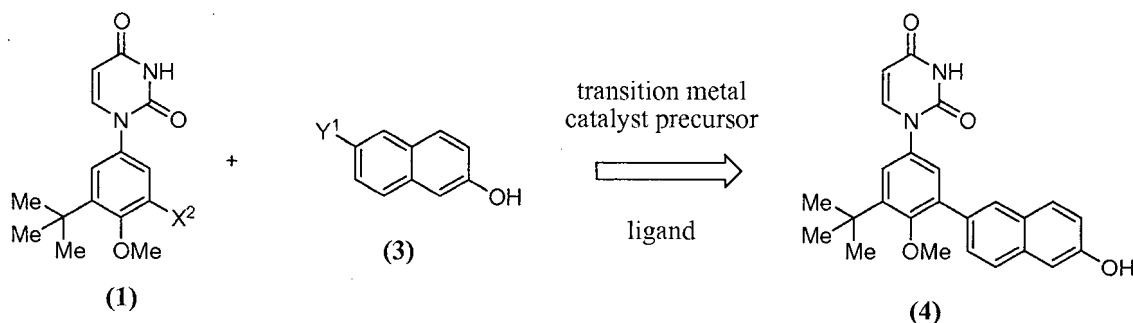
[0081] Compound (4) may be sulfonylated in inert atmosphere. In embodiments, the inert atmosphere is provided by nitrogen. In embodiments, the inert atmosphere is provided by argon.

[0082] In an embodiment, compound (4) is reacted with perfluorobutanesulfonyl fluoride under an inert nitrogen atmosphere in *N,N*-dimethylformamide at ambient temperature in the presence of potassium carbonate to provide compound (5a).



C. Process for Preparing 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound (4)).

[0083] This disclosure is directed, in part, to 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound (4)) or a salt thereof. Compound (4) may be prepared by reacting compound (1) with compound (3) under Suzuki reaction conditions in the presence of a transition metal catalyst precursor, base, and ligand.



[0084] X^2 of compound (1) may be chloro, bromo, or iodo. In embodiments, X^2 is chloro. In embodiments, X^2 is bromo. In a further embodiment, X^2 is iodo. Compound (1) may include, for example, 1-(3-*tert*-butyl-5-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound (1a)), 1-(3-

bromo-5-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound (1b)), or 1-(3-*tert*-butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound (1c)). The preparation of compound (1) is described in Example 1 below as well as in International Patent Publication No. WO 2009/039127 which is incorporated herein by reference.

[0085] Y¹ of compound (3) may be a boronic acid, borate ester, or borate salt. In embodiments, Y¹ is a boronic acid. In embodiments, Y¹ is a borate ester. In embodiments, Y¹ is a borate salt. Compound (3) may include, for example, 6-hydroxynaphthalen-2-ylboronic acid (compound (3a)), potassium trifluoro(6-hydroxynaphthalen-2-yl)borate (compound (3b)), and 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-2-ol (compound (3c)), each of which are commercially available.

[0086] The cross-coupling reaction may be conducted in the presence of catalyst precursor. The catalyst may be, for example, a silicon, boron, tin, zinc or any other suitable catalyst. In embodiments, the catalyst is a transition metal catalyst precursor. In embodiments, the transition metal catalyst precursor is a palladium catalyst precursor. Palladium catalyst precursors may include, for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), palladium(II) diacetate, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), complex with dichloromethane, or any other suitable palladium catalyst precursor. In embodiments, the palladium catalyst precursor is tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). In embodiments, the palladium catalyst precursor is dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II). In embodiments, the palladium catalyst precursor is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0). In embodiments, the palladium catalyst precursor is palladium(II) diacetate. In embodiments, the palladium catalyst precursor is dichlorobis(triphenylphosphine)palladium. In embodiments, the palladium catalyst precursor is [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), complex with dichloromethane.

[0087] The cross-coupling reaction may be conducted in the presence of a ligand. In embodiments the ligand is a phosphine. Ligands may include, for example, tri-*t*-butylphosphine, tricyclohexylphosphine, tris(2-furyl)phosphine, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, 1,3,5,7-tetramethyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane, biphenyl-2-ylidicyclohexylphosphine, dicyclohexyl(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine, dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine, or any other suitable ligand. In embodiments, the ligand is tri-*t*-butylphosphine. In embodiments, the ligand is tricyclohexylphosphine. In embodiments, the ligand is, tris(2-furyl)phosphine. In embodiments, the ligand is 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl. In embodiments, the ligand is 1,3,5,7-tetramethyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane. In embodiments, the ligand is biphenyl-2-ylidicyclohexylphosphine. In embodiments, the ligand is dicyclohexyl(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine. In embodiments, the ligand is dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine.

[0088] Compound (1) may be reacted with compound (3) in the presence of a base. Bases may include,

for example, potassium phosphate tribasic, cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, potassium *tert*-butoxide, cesium fluoride or any other suitable base. In embodiments, the base is potassium phosphate tribasic. In embodiments, the base is cesium carbonate. In embodiments, the base is potassium carbonate. In embodiments, the base is sodium carbonate. In embodiments, the base is potassium *tert*-butoxide. In embodiments, the base is cesium fluoride.

[0089] Compound (1) may be reacted with compound (3) in the presence of solvent. Solvents may include, for example, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, ethanol, toluene, water, or any other suitable solvent or mixtures thereof. In embodiments, the solvent is tetrahydrofuran. In embodiments, the solvent is 2-methyltetrahydrofuran. In embodiments, the solvent is *N,N*-dimethylformamide. In embodiments, the solvent is 1,2-dimethoxyethane. In embodiments, the solvent is 1,4-dioxane. In embodiments, the solvent is ethanol. In embodiments, the solvent is toluene. In embodiments, the solvent is water.

[0090] Compound (1) may be reacted with compound (3) at a temperature of from about 20 °C to about 130 °C, or from about 40 °C to about 80 °C. In an embodiment the reaction is conducted at ambient or elevated temperatures. In an embodiment the reaction is conducted at about 65 °C. The temperature may be controlled either through conventional or microwave heating.

[0091] Compound (1) may be reacted with compound (3) in an inert atmosphere. In embodiments, the inert atmosphere is provided by nitrogen. In embodiments, the inert atmosphere is provided by argon.

[0092] In an embodiment, 1-(3-*tert*-butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound (1c)) is reacted with 6-hydroxynaphthalen-2-ylboronic acid (compound (3a)) in tetrahydrofuran in the presence of potassium phosphate tribasic, 1,3,5,7-tetramethyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane, and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) to provide 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound (4)).

D. Definitions

[0093] As used in the specification and the appended claims, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated:

[0094] The term "alkenyl" as used herein, means a straight or branched hydrocarbon chain containing from 2 to 10 carbons and containing at least one carbon-carbon double bond formed by the removal of two hydrogens. Representative examples of alkenyl include, but are not limited to, ethenyl, 2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 2-methyl-1-heptenyl, and 3-decenyl.

[0095] The term "alkoxy" as used herein, means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, and hexyloxy.

[0096] The term "alkoxyalkyl" as used herein means an alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of alkoxyalkyl include, but are not limited to, *tert*-butoxymethyl, 2-ethoxyethyl, 2-methoxyethyl, and methoxymethyl.

[0097] The term "alkyl" as used herein, means a straight or branched, saturated hydrocarbon chain containing from 1 to 10 carbon atoms. The term "lower alkyl" or "C₁₋₆ alkyl" means a straight or branched chain hydrocarbon containing 1 to 6 carbon atoms. The term "C₁₋₃ alkyl" means a straight or branched chain hydrocarbon containing 1 to 3 carbon atoms. Representative examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, *tert*-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, and n-decyl.

[0098] The term "alkylamino" as used herein, means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an amino group, as defined herein. Representative examples of alkylamino include, but are not limited to, methylamino, ethylamino, and *sec*-butylamino.

[0099] The term "N-alkylaminoalkyl" as used herein, means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an aminoalkyl group, as defined herein. Representative examples of N-alkylaminoalkyl include, but are not limited to, methylaminoethyl and methylamino-2-propyl.

[00100] The term "alkylcarbonyl" means an alkyl group appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein. Representative examples of alkylcarbonyl include, but are not limited to, acetyl, 1-oxopropyl, 2,2-dimethyl-1-oxopropyl, 1-oxobutyl, and 1-oxopentyl.

[00101] The term "alkylene" denotes a divalent group derived from a straight or branched chain hydrocarbon 1 to 10 carbon atoms. Representative examples of alkylene include, but are not limited to, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, and -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

[00102] The term "N-(alkyl)sulfamoyl" as used herein, means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfamoyl group, as defined herein. Representative examples of N-(alkyl)sulfamoyl include, but are not limited to, N-methylsulfamoyl and N-ethylsulfamoyl.

[00103] The term "alkylthio" as used herein, means an alkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfur atom. Representative examples of alkylthio include, but are not limited to, methylthio, ethylthio, *tert*-butylthio, and hexylthio.

[00104] The term "alkynyl" as used herein, means a straight or branched chain hydrocarbon group containing from 2 to 10 carbon atoms and containing at least one carbon-carbon triple bond. Representative examples of alkynyl include, but are not limited, to acetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl, and 1-butynyl.

[00105] The term "amino" as used herein means an -NH₂ group.

[00106] The term "aminoalkyl" as used herein means at least one amino group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of aminoalkyl include, but are not limited to, aminomethyl, 2-aminoethyl, 2-methyl-2-hydroxyethyl, and 2-aminopropyl.

[00107] The term "aryl" as used herein, means phenyl or a bicyclic aryl. The bicyclic aryl is naphthyl, or a phenyl fused to a monocyclic cycloalkyl, or a phenyl fused to a monocyclic cycloalkenyl. Representative examples of the aryl groups include, but are not limited to, dihydroindenyl, indenyl, naphthyl, dihydronaphthalenyl, and tetrahydronaphthalenyl. The bicyclic aryl is attached to the parent molecular moiety through any carbon atom contained within the bicyclic ring system. The aryl groups of the present disclosure can be unsubstituted or substituted.

[00108] The term "cyano" as used herein, means a -CN group.

[00109] The term "cycloalkoxy" as used herein, means a cycloalkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxygen atom. Representative examples of cycloalkoxy include, but are not limited to, cyclohexyloxy and cyclopropoxy.

[00110] The term "cycloalkyl" or "cycloalkane" as used herein, means a monocyclic, a bicyclic, or a tricyclic cycloalkyl. The monocyclic cycloalkyl is a carbocyclic ring system containing three to eight carbon atoms, zero heteroatoms and zero double bonds. Examples of monocyclic ring systems include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl. The bicyclic cycloalkyl is a monocyclic cycloalkyl fused to a monocyclic cycloalkyl ring, or a bridged monocyclic ring system in which two non-adjacent carbon atoms of the monocyclic ring are linked by an alkylene bridge containing one, two, three, or four carbon atoms. Representative examples of bicyclic ring systems include, but are not limited to, bicyclo[3.1.1]heptane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.2]nonane, bicyclo[3.3.1]nonane, and bicyclo[4.2.1]nonane. Tricyclic cycloalkyls are exemplified by a bicyclic cycloalkyl fused to a monocyclic cycloalkyl, or a bicyclic cycloalkyl in which two non-adjacent carbon atoms of the ring systems are linked by an alkylene bridge of 1, 2, 3, or 4 carbon atoms. Representative examples of tricyclic-ring systems include, but are not limited to, tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonane (octahydro-2,5-methanopentalene or noradamantane), and tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane (adamantane). The monocyclic, bicyclic, and tricyclic cycloalkyls can be unsubstituted or substituted, and are attached to the parent molecular moiety through any substitutable atom contained within the ring system.

[00111] The term "dialkylamino" as used herein, means two independently selected alkyl groups, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an amino group, as defined herein. Representative examples of dialkylamino include, but are not limited to, *N,N*-dimethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino, and *N*-isopropyl-*N*-methylamino.

[00112] The term "*N,N*-dialkylaminoalkyl" as used herein, means two independently selected alkyl groups, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an aminoalkyl group, as defined herein. Representative examples of *N,N*-dialkylaminoalkyl include, but are not limited to, *N,N*-dimethylaminoethyl and *N,N*-methyl(2-propyl)aminoethyl.

[00113] The term "*N,N*-(dialkyl)sulfamoyl" as used herein, means two independently selected alkyl groups, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a sulfamoyl group, as defined herein. Representative examples of *N,N*-(dialkyl)sulfamoyl include, but are not limited to, *N,N*-dimethylsulfamoyl and *N*-methyl-*N*-ethyl-sulfamoyl.

[00114] The term "halo" or "halogen" as used herein, means Cl, Br, I, or F.

[00115] The term "haloalkoxy" as used herein, means at least one halogen, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkoxy group, as defined herein. Representative examples of haloalkoxy include, but are not limited to, chloromethoxy, 2-fluoroethoxy, trifluoromethoxy, and pentafluoroethoxy.

[00116] The term "haloalkyl" as used herein, means an alkyl group, as defined herein, in which one, two, three, four, five or six hydrogen atoms are replaced by halogen. Representative examples of haloalkyl include, but are not limited to, chloromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, pentafluoroethyl, 2-chloro-3-fluoropentyl, and trifluoropropyl such as 3,3,3-trifluoropropyl.

[00117] The term "heteroaryl" as used herein, means a monocyclic heteroaryl or a bicyclic heteroaryl. The monocyclic heteroaryl is a five- or six-membered ring. The five-membered ring contains two double bonds. The five-membered ring may contain one heteroatom selected from O or S; or one, two, three, or four nitrogen atoms and optionally one oxygen or sulfur atom. The six-membered ring contains three double bonds and one, two, three or four nitrogen atoms. Representative examples of monocyclic heteroaryl include, but are not limited to, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, 1,3-oxazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, 1,3-thiazolyl, thienyl, triazolyl, and triazinyl. The bicyclic heteroaryl includes a monocyclic heteroaryl fused to a phenyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic cycloalkyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic cycloalkenyl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic heteroaryl, or a monocyclic heteroaryl fused to a monocyclic heterocycle. Representative examples of bicyclic heteroaryl groups include, but are not limited to, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzoxadiazolyl, 6,7-dihydro-1,3-benzothiazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, pyridoimidazolyl, quinazolinyl, quinolinyl, thiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-yl, thiazolo[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl, and 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-yl. The monocyclic and bicyclic heteroaryl groups of the present disclosure can be substituted or unsubstituted and are connected to the

parent molecular moiety through any carbon atom or any nitrogen atom contained within the ring systems.

[00118] The term "heterocycle" or "heterocyclic" as used herein, means a monocyclic heterocycle, a bicyclic heterocycle, or a tricyclic heterocycle. The monocyclic heterocycle is a three-, four-, five-, six-, seven-, or eight-membered ring containing at least one heteroatom independently selected from the group consisting of oxygen, nitrogen, phosphorus and sulfur. The three- or four-membered ring contains zero or one double bond, and one heteroatom selected from the group consisting of oxygen, nitrogen, phosphorus and sulfur. The five-membered ring contains zero or one double bond and one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen, phosphorus and sulfur. The six-membered ring contains zero, one or two double bonds and one, two, or three heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen, phosphorus and sulfur. The seven- and eight-membered rings contains zero, one, two, or three double bonds and one, two, or three heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen, phosphorus and sulfur. Representative examples of monocyclic heterocycles include, but are not limited to, azetidiny, azepanyl, aziridiny, diazepanyl, 1,3-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dithiolanyl, 1,3-dithianyl, imidazoliny, imidazolidiny, isothiazoliny, isothiazolidiny, isoxazoliny, isoxazolidiny, morpholiny, oxadiazoliny, oxadiazolidiny, oxazoliny, oxazolidiny, phosphinane, piperaziny, piperidiny, pyranyl, pyrazoliny, pyrazolidiny, pyrroliny, pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridiny, tetrahydropyrimidiny, tetrahydrothienyl, thiadiazoliny, thiadiazolidiny, thiazoliny, thiazolidiny, thiomorpholiny, 1,1-dioxidothiomorpholiny (thiomorpholine sulfone), thiopyranyl, and trithianyl. The bicyclic heterocycle is a monocyclic heterocycle fused to a phenyl group, or a monocyclic heterocycle fused to a monocyclic cycloalkyl, or a monocyclic heterocycle fused to a monocyclic cycloalkenyl, or a monocyclic heterocycle fused to a monocyclic heterocycle, or a bridged monocyclic heterocycle ring system in which two non-adjacent atoms of the ring are linked by an alkylene bridge of 1, 2, 3, or 4 carbon atoms, or an alkenylene bridge of two, three, or four carbon atoms. Representative examples of bicyclic heterocycles include, but are not limited to, benzopyranyl, benzothiopyranyl, chromanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydrobenzothienyl, azabicyclo[2.2.1]heptyl (including 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl), 2,3-dihydro-1H-indolyl, isoindoliny, octahydrocyclopenta[c]pyrrolyl, octahydropyrrolopyridiny, 9-phosphabicyclo[3.3.1]nonane, 8-phosphabicyclo[3.2.1]octane, and tetrahydroisoquinoliny. Tricyclic heterocycles are exemplified by a bicyclic heterocycle fused to a phenyl group, or a bicyclic heterocycle fused to a monocyclic cycloalkyl, or a bicyclic heterocycle fused to a monocyclic cycloalkenyl, or a bicyclic heterocycle fused to a monocyclic heterocycle, or a bicyclic heterocycle in which two non-adjacent atoms of the bicyclic ring are linked by an alkylene bridge of 1, 2, 3, or 4 carbon atoms, or an alkenylene bridge of two, three, or four carbon atoms. Examples of tricyclic heterocycles include, but are not limited to, octahydro-2,5-epoxypentalene, hexahydro-2*H*-2,5-methanocyclopenta[*b*]furan, hexahydro-1*H*-1,4-methanocyclopenta[*c*]furan, aza-admantane (1-azatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane), oxa-adamantane (2-

oxatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane), and 2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane. The monocyclic, bicyclic, and tricyclic heterocycles are connected to the parent molecular moiety through any carbon atom or any nitrogen atom contained within the rings, and can be unsubstituted or substituted.

[00119] The term "hydroxyl" or "hydroxy" as used herein, means an -OH group.

[00120] The term "hydroxyalkoxy" as used herein, means an hydroxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkoxy group, as defined herein. Representative examples of hydroxyalkoxy include, but are not limited to, hydroxyethoxy, and 2-hydroxypropoxy.

[00121] The term "hydroxyalkyl" as used herein means at least one hydroxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of hydroxyalkyl include, but are not limited to, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methyl-2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2,3-dihydroxypentyl, and 2-ethyl-4-hydroxyheptyl.

[00122] The term "oxo" as used herein, means a =O group.

[00123] The term "sulfamoyl" as used herein, means a -S(O)₂NH₂ group.

[00124] The term "sulfate" as used herein, means a Z¹OS(O)₂O-, wherein Z¹ is an optionally substituted alkyl, aryl, haloalkyl, or heteroaryl, as defined herein. Representative examples of sulfonate include, but are not limited to, methylsulfate, trifluoromethylsulfate, and phenylsulfate.

[00125] The term "sulfonamide" as used herein, means a Z¹S(O)₂NZ²- group, as defined herein, wherein Z¹ is an optionally substituted alkyl, aryl, haloalkyl, or heteroaryl as defined herein, and Z² is hydrogen or alkyl. Representative examples of sulfonamide include, but are not limited to, methanesulfonamide, trifluoromethanesulfonamide, and benzenesulfonamide.

[00126] The term "sulfonate" as used herein, means a Z¹S(O)₂O- group, as defined herein, wherein Z¹ is an optionally substituted alkyl, aryl, haloalkyl, or heteroaryl, as defined herein. Representative examples of sulfonamide include, but are not limited to, methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate and *p*-toluenesulfonate.

[00127] The term "thio" or "mercapto" means a -SH group.

[00128] The term "thioalkyl" as used herein, means at least one thio group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an alkyl group, as defined herein. Representative examples of thioalkyl include, but are not limited to, thiomethyl or mercaptomethyl and, 2-thioethyl or 2-mercaptoethyl.

[00129] A substituent is "substitutable" if it comprises at least one carbon or nitrogen atom that is bonded to one or more hydrogen atoms. Thus, for example, hydrogen, halogen, and cyano do not fall within this definition. In addition, a sulfur atom in a heterocyclyl containing such atom is substitutable with one or two oxo substituents.

[00130] If a substituent is described as being "substituted", a non-hydrogen radical is in the place of hydrogen radical on a carbon or nitrogen of the substituent. Thus, for example, a substituted alkyl substituent is an alkyl substituent in which at least one non-hydrogen radical is in the place of a hydrogen radical on the alkyl substituent. To illustrate, monofluoroalkyl is alkyl substituted with a fluoro radical, and difluoroalkyl is alkyl substituted with two fluoro radicals. It should be recognized that if there is more than one substitution on a substituent, each non-hydrogen radical may be identical or different (unless otherwise stated).

[00131] If a substituent is described as being "optionally substituted", the substituent may be either (1) not substituted or (2) substituted. If a substituent is described as being optionally substituted with up to a particular number of non-hydrogen radicals, that substituent may be either (1) not substituted; or (2) substituted by up to that particular number of non-hydrogen radicals or by up to the maximum number of substitutable positions on the substituent, whichever is less. Thus, for example, if a substituent is described as a heteroaryl optionally substituted with up to 3 non-hydrogen radicals, then any heteroaryl with less than 3 substitutable positions would be optionally substituted by up to only as many non-hydrogen radicals as the heteroaryl has substitutable positions. To illustrate, tetrazolyl (which has only one substitutable position) would be optionally substituted with up to one non-hydrogen radical. To illustrate further, if an amino nitrogen is described as being optionally substituted with up to 2 non-hydrogen radicals, then a primary amino nitrogen will be optionally substituted with up to 2 non-hydrogen radicals, whereas a secondary amino nitrogen will be optionally substituted with up to only 1 non-hydrogen radical.

[00132] The terms "substituent" and "radical" are used interchangeably herein.

[00133] The prefix "halo" indicates that the substituent to which the prefix is attached is substituted with one or more independently selected halogen radicals. For example, haloalkyl means an alkyl substituent in which at least one hydrogen radical is replaced with a halogen radical. Examples of haloalkyls include chloromethyl, 1-bromoethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, and 1,1,1-trifluoroethyl. It should be recognized that if a substituent is substituted by more than one halogen radical, those halogen radicals may be identical or different (unless otherwise stated).

[00134] The prefix "perhalo" indicates that every hydrogen radical on the substituent to which the prefix is attached is replaced with independently selected halogen radicals, *i.e.*, each hydrogen radical on the substituent is replaced with a halogen radical. If all the halogen radicals are identical, the prefix typically will identify the halogen radical. Thus, for example, the term "perfluoro" means that every hydrogen radical on the substituent to which the prefix is attached is substituted with a fluorine radical. To illustrate, the term "perfluoroalkyl" means an alkyl substituent wherein a fluorine radical is in the place of each hydrogen radical.

[00135] A prefix attached to a multi-component substituent only applies to the first component. To illustrate, the term "alkylcycloalkyl" contains two components: alkyl and cycloalkyl. Thus, the C₁-C₆-prefix on C₁-C₆-alkylcycloalkyl means that the alkyl component of the alkylcycloalkyl contains from 1 to 6 carbon atoms; the C₁-C₆-prefix does not describe the cycloalkyl component. To illustrate further, the prefix "halo" on haloalkoxyalkyl indicates that only the alkoxy component of the alkoxyalkyl substituent is substituted with one or more halogen radicals. If halogen substitution may alternatively or additionally occur on the alkyl component, the substituent would instead be described as "halogen-substituted alkoxyalkyl" rather than "haloalkoxyalkyl." If the halogen substitution may only occur on the alkyl component, the substituent would instead be described as "alkoxyhaloalkyl."

[00136] If substituents are described as being "independently selected" from a group, each substituent is selected independent of the other. Each substituent, therefore, may be identical to or different from the other substituent(s).

[00137] When words are used to describe a substituent, the rightmost-described component of the substituent is the component that has the free valence.

E. Compositions.

[00138] This disclosure also is directed, in part, to compositions comprising the disclosed compounds or salts thereof or polymorphs thereof, and compositions comprising compounds or salts thereof or polymorphs thereof prepared by the disclosed processes. In embodiments, *N*-(6-(3-*tert*-Butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl) naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound (A)) and its salts or polymorphs thereof prepared by the above processes may be used to prepare compositions. These compositions may also comprise one or more conventional pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, and/or vehicles (together referred to as "excipients").

[00139] Compositions may include solid dosage forms. Solid dosage forms may include, for example, capsules, tablets, pills, powders, granules or any other suitable solid dosage form. In such solid dosage forms, the compounds or salts may be combined with one or more excipients. If administered per os, the compounds or salts may 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, polyvinyl alcohol or any other suitable excipient, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may 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 may also comprise buffering agents, such as sodium citrate, or magnesium or calcium carbonate, bicarbonate or any other suitable buffering agent. Tablets and pills additionally may be prepared with enteric coatings.

[00140] The compounds disclosed herein may be administered as a free acid or as a salt. The compounds

or their salts may be administered (in single or divided doses) in a total daily dose of from about 0.001 to about 100 mg/kg, from about 0.001 to about 30 mg/kg, or from about 0.01 to about 10 mg/kg (*i.e.*, mg of the compound or salt per kg body weight). Compound (A) or a salt thereof may be administered (in single or divided doses) at a total daily dose of from about 4 mg/kg to about 30 mg/kg or from about 10 mg/kg to about 25 mg/kg. Compound (A) or a salt thereof may be administered in a total daily dose amount of from about 600 mg to about 1800 mg or from about 800 mg to about 1600 mg. In an embodiment, compound (A) or a salt thereof is administered in a dosage unit composition of about 400 mg. In an embodiment, compound (A) or a salt thereof is administered in a dosage unit composition of about 800 mg. In an embodiment, compound (A) or a salt thereof is administered in a dosage unit composition of about 1200 mg.

[00141] Dosage unit compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the total daily dose. The administration of the compound or salt may be repeated a plurality of times. Multiple doses per day may be used to achieve the total daily dose.

[00142] Factors affecting the 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 dosage regimen set forth above.

F. Methods of Use.

[00143] This disclosure also is directed, in part, to methods of using the disclosed compounds or salts thereof or polymorphs thereof, compounds or salts thereof or polymorphs thereof prepared by the disclosed processes, compositions comprising the disclosed compounds or salts thereof or polymorphs thereof, and compositions comprising compounds or salts thereof or polymorphs thereof prepared by the disclosed processes.

[00144] For example, this disclosure is directed, in part, to methods of using the disclosed compounds, salts and compositions for inhibiting replication of an RNA virus. The methods comprise exposing the virus to a disclosed compound, salt or composition. In embodiments, replication of the RNA virus is inhibited *in vitro*. In embodiments, replication of the RNA virus is inhibited *in vivo*. In embodiments, the RNA virus whose replication is being inhibited is a single-stranded, positive sense RNA virus. In embodiments, the RNA virus whose replication is being inhibited is a virus from the *Flaviviridae* family. In embodiments, the RNA virus whose replication is being inhibited is HCV.

[00145] This disclosure is directed, in part, to methods of using the disclosed compounds, salts and compositions for inhibiting HCV RNA polymerase. The methods comprise exposing the polymerase to a disclosed compound, salt or composition. In some embodiments, HCV RNA polymerase activity is

inhibited *in vitro*. In some embodiments, HCV RNA polymerase activity is inhibited *in vivo*.

[00146] 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 disclosure 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 compound, salt or 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%.

[00147] This disclosure is directed, in part, to methods of using the disclosed compounds, salts and compositions for treating a disease that can be treated by inhibiting HCV RNA polymerase. Thus, this disclosure 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 one or more of the disclosed compounds, salts and compositions. 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 disclosure 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.

[00148] In some embodiments, the methods comprise combination therapy, wherein a compound, salt, and/or composition of the disclosure 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 disclosure 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 disclosure and the additional therapeutic agent(s) may be administered in a substantially simultaneous manner (*e.g.*, or within about 5 minutes 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.

[00149] This disclosure also is directed, in part, to use of the disclosed compounds, salts, and/or

compositions, and, optionally one or more additional therapeutic agents to prepare a medicament. For example, *N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound **(A)**) made by disclosed processes can be used in the manufacture of a medicament.

[00150] In embodiments, the medicament is for co-administration with one or more additional therapeutic agents.

[00151] In embodiments, the medicament is for inhibiting replication of an RNA virus such as HCV.

[00152] In embodiments, the medicament is for inhibiting HCV RNA polymerase.

[00153] In embodiments, the medicament is for treating hepatitis C.

[00154] This disclosure also is directed, in part, to the disclosed compounds, salts, and/or compositions, and, optionally one or more additional therapeutic agents, for use in inhibiting replication of an RNA virus, for inhibiting HCV RNA polymerase, or for treating hepatitis C.

EXAMPLES

[00155] The following examples are merely illustrative, and not limiting to this disclosure in any way.

[00156] Abbreviations which have been used in the descriptions of the Schemes and Examples that follow are: DMF for *N,N*-dimethylformamide; DMSO for dimethyl sulfoxide; HPLC for high performance liquid chromatography; Me for methyl; pa% for peak area %; Pd₂dba₃ for tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0); v/v for volume/volume; wt for weight; w/w for weight/weight.

[00157] **Example 1.** Preparation of 1-(3-*tert*-butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound **(1c)**).

[00158] **Part A.** Preparation of 2-*tert*-butyl-4,6-diiodophenol.

[00159] 2-*tert*-Butylphenol (99.95 g, 665.36 mmol) was dissolved in 1250 mL methanol and converted to the corresponding phenoxide with 31.96 g (799.0 mmol, 1.2 equivalents) 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 (299.34 g, 1997.07 mmol, 3.0 equivalents) and 8.3% bleach (1265.83 g, 1411.39 mmol, 2.1 equivalents) were added to the cold reaction solution in four equal portions, the bleach being added while keeping the reaction mixture at <0 °C. 500 mL 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 197.5 mL of concentrated HCl over a period of 97 minutes with the reaction temperature going from 1.2 °C to 4.1 °C. The resulting slurry was filtered, and the wet cake washed with approximately 2 L of water. The wet cake was left on the Buchner funnel under vacuum overnight (approximately 15 hours) to yield 289.33 g (potency adjusted yield = 254.61 g) of the title product.

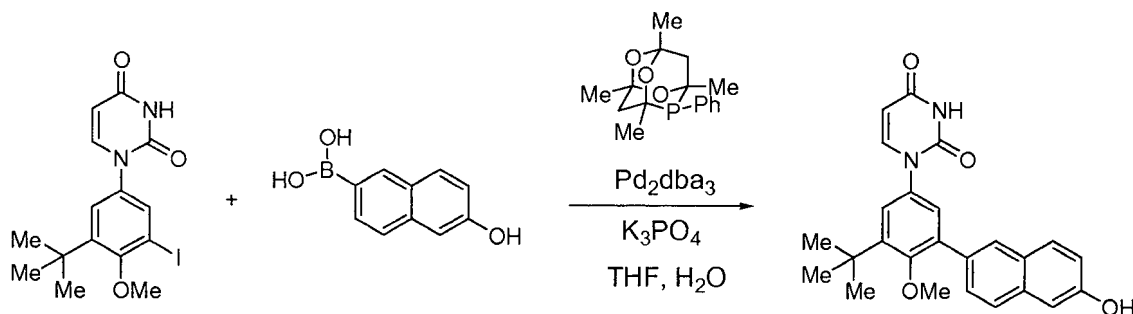
[00160] **Part B.** Preparation of 1-*tert*-butyl-3,5-diiodo-2-methoxybenzene.

[00161] The product from **Part A** (93% assay, 21.6 g, 50 mmol) was dissolved in 140 mL of acetone. Methyl iodide (4.2 mL, 67.5 mmol, 1.35 equivalents) was added, followed by 50% aqueous sodium hydroxide (5.0 g, 62.5 mmol, 1.25 equivalents). The reaction was stirred overnight, then concentrated to approximately 50-60 mL. 80 mL of heptanes were added followed by 50 mL of water, and the layers were shaken and separated, and the aqueous layer was back extracted with 20 mL of heptanes. The organic layers were combined and washed twice with 50 mL each of 10% aqueous NaCl to afford 91.1 grams of a heptane solution, which assayed to 19.1 g of the title compound.

[00162] **Part C.** Preparation of 1-(3-*tert*-butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione.

[00163] Uracil (33.3 g, 297 mmol, 1.2 equivalents), K₃PO₄ (106 g, 500 mmol, 2.1 equivalents), CuI (4.6 g, 24.2 mmol, 0.1 equivalents), and *N*-(2-cyanophenyl)picolinamide (6.4 g, 28.7 mmol, 0.12 equivalents) were charged to a flask, and the mixture was sparged with argon. The 1-*tert*-butyl-3,5-diiodo-2-methoxybenzene was solvent switched into acetonitrile, dissolved in 1 L dimethyl sulfoxide and sparged with argon and added to the solids. The reaction was heated to 60 °C for 16 hours. After cooling, the reaction was diluted with 2 L ethyl acetate and washed with 2.6 L water (back extracted with 3×1 L ethyl acetate). The combined organic layers were washed with 2×1 L of 0.25 *M* copper(II) acetate then 2×830 mL of 15% NH₄Cl and then 800 mL of brine. The organic layer was then concentrated and chased with 1 L heptane, then triturated with refluxing 85:15 (v/v) heptane:isopropyl acetate for 4 hours. After cooling, the product was collected by filtration and washed with an additional 330 mL of 85:15 v/v heptanes:ethyl acetate to yield after drying 66.9 g (70% yield) of the title compound as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 4.8, 3.2 Hz, 2H), 5.81 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

[00164] **Example 2.** Preparation of 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound (4)).



[00165] This reaction is sensitive to oxygen, and so all vessels were sealed with rubber septa. All solution transfers were accomplished by cannula technique using nitrogen as the inert gas. Anhydrous tetrahydrofuran was sparged with nitrogen gas for 2 hours prior to use to render it anaerobic. Hereafter this is referred to as degassed tetrahydrofuran.

[00166] A 100-mL round-bottom flask was charged with 12.9 g of potassium phosphate tribasic (60.8 mmol, 2.0 equivalents), a magnetic stir bar, and 60 mL of water. The mixture was stirred to dissolve the solids, and the aqueous solution was sparged with nitrogen gas for 2 hours prior to use. Hereafter this is referred to as the phosphate solution.

[00167] A 100-mL round-bottom flask was purged with nitrogen gas and charged with 282 mg of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.31 mmol, 0.02 equivalents Pd), 413 mg of phosphine ligand, 1,3,5,7-tetramethyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane (1.4 mmol, 2.3 equivalents relative to Pd) and a magnetic stir bar. The flask was sealed with a septum and the atmosphere above the solids was purged with nitrogen gas. Sixty mL of degassed tetrahydrofuran was added to the flask and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere. This solution was sparged for 15 minutes prior to use and is hereafter referred to as the catalyst solution.

[00168] A 500-mL jacketed reactor was equipped with an overhead stirrer and reflux condenser and the atmosphere was purged with nitrogen gas. The reactor was charged with 12.1 g of 1-(3-*tert*-butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione, (30.3 mmol, 1.0 equivalent) and 5.98 g of 6-hydroxynaphthalen-2-ylboronic acid (31.8 mmol, 1.05 equivalents). The atmosphere was purged with nitrogen gas with stirring of the solid reagents for 20 minutes. The reactor was charged with 120 mL of degassed tetrahydrofuran, and the mixture was stirred to dissolve the solids. The solution was sparged with nitrogen gas for 10 minutes. The phosphate solution was added to the reactor by cannula, followed by the catalyst solution. The resulting biphasic mixture was stirred aggressively to ensure adequate phase mixing, and the jacket was warmed to 65 °C. The reaction jacket was cooled to room temperature prior to quench.

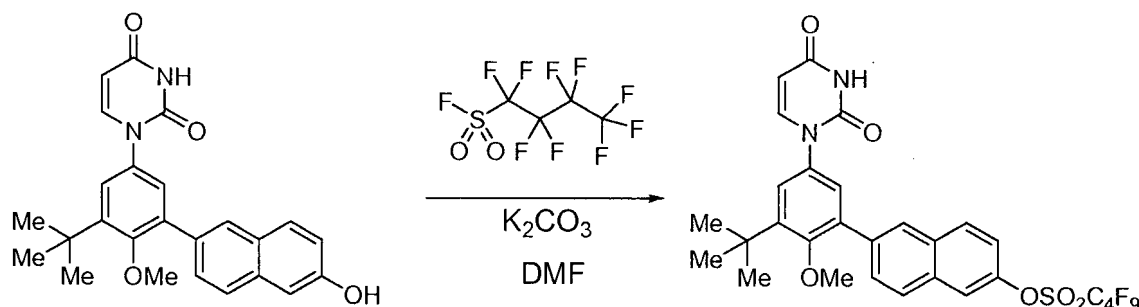
[00169] After 2.5 hours, the reaction jacket was cooled to room temperature prior to quench.

[00170] The workup of the reaction was also conducted under anaerobic conditions. Fifty-seven grams of sodium chloride and 4.2 g of cysteine (15 weight equivalents relative to palladium catalyst) were dissolved in 300 mL of water, and the resulting solution was sparged for 2 hours prior to use. To quench the reaction, approximately 1/3 of this solution was transferred to the reaction mixture by cannula under nitrogen gas and the resulting biphasic mixture was stirred vigorously for 2 hours. The mechanical agitation was halted, the two solutions were allowed to separate, and the aqueous solution was drained out of the reactor through the bottom valve. Approximately 1/3 of the quench solution was transferred to the reaction mixture by cannula under nitrogen gas and the resulting biphasic mixture was stirred vigorously for 45 minutes. The mechanical agitation was halted, the two solutions were allowed to separate, and the aqueous solution was drained out of the reactor through the bottom valve. The final portion of the quench solution was transferred to the reaction mixture by cannula, the resulting biphasic mixture was stirred vigorously for 45 minutes and the aqueous solution was drained out of the reactor through the bottom valve.

[00171] The remainder of the workup was not conducted under anaerobic conditions. The pale yellow organic solution was drained from the reactor through the bottom valve and filtered over a pad of grade 4 Filtrol® (1 cm deep by 4.5 cm diameter). The reactor and filter cake were rinsed with 70 mL of tetrahydrofuran. The bulk of the solvent was distilled in vacuo (ca 90-130 torr) at ca 40 °C with good agitation from an overhead stirrer. The solution was concentrated to approximately 50 mL volume, during which time the product began to precipitate out. Ethyl acetate (100 mL, 8 volume/weight relative to product) was added to the mixture, and the resultant slurry was stirred overnight at room temperature. The crystalline material was isolated by filtration and the filter cake was washed twice with 20 mL portions of ethyl acetate. The wet-cake was air-dried on the filter and dried in a vacuum oven at 50 °C at approximately 250 torr with a gentle nitrogen sweep overnight.

[00172] The desired product was isolated as a white solid (11.6 g, 96.4% potency vs. standard, 88% potency-adjusted yield). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm δ 11.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[00173] **Example 3.** Preparation of 6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate (compound (5a)).



[00174] A reactor was equipped with an overhead stirrer in the central neck and charged with 45.0 g of 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (97.8 weight%, 106 mmol, 1.0 equivalent) and 21.9 g of 325 mesh potassium carbonate (159 mmol, 1.5 equivalents). The atmosphere was purged with nitrogen gas while the solids were stirred. The flask was charged with 445 mL of *N,N*-dimethylformamide, and the slurry was stirred to dissolve the 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione. The purge was stopped and the reaction was conducted under a slight positive pressure of nitrogen gas.

Perfluorobutanesulfonyl fluoride (35.2 g, 117 mmol, 1.1 equivalents) was added in one portion, and the mixture was stirred vigorously to mix the immiscible liquids overnight.

[00175] The inorganic solids were separated by filtration, and the flask and filter cake were rinsed with approximately 30 mL of *N,N*-dimethylformamide. The *N,N*-dimethylformamide solution was filtered

directly into a second flask with an overhead stirrer. With stirring, 112 g of water (25 weight% of total *N,N*-dimethylformamide employed) was added to the *N,N*-dimethylformamide solution of product over approximately 0.5 hour to induce precipitation of the desired product, and the mixture was allowed to stir for 5 hours. The wet-cake was isolated by filtration with recirculation of the liquors to recover all the solids. The wet-cake was washed with 60 mL of 25% (v/v) water/*N,N*-dimethylformamide, then 85 mL water.

[00176] The solids were dissolved in 760 mL of isopropyl acetate. The resultant organic solution was washed once with 200 mL of water, twice with 270 mL portions of water and once with 200 mL of water to remove residual *N,N*-dimethylformamide. Solvent was removed by distillation at approximately 130 torr with heating to 55 °C until the total volume was approximately 200 mL. With efficient stirring, heptane (450 mL) was added to the warm (55 °C) slurry. The slurry was allowed to cool to room temperature overnight with stirring. The desired product was isolated by filtration, with recycling of the liquors to isolate all of the solids material. The wet-cake was washed twice with 100 mL portions of 20% (v/v) isopropyl acetate/heptane. The wet-cake was air-dried on the filter and dried in a vacuum oven at 50 °C at approximately 250 torr with a gentle nitrogen sweep overnight. The title compound was isolated as a white solid (64.0 g, 100% potency vs. standard, 87% yield). ¹H NMR (600 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 11.42 (s, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 4H), 7.84 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[00177] **Example 3-1.** Alternative Preparation of 6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate (compound (5a)).

[00178] A 250-L, 3-neck round-bottom flask equipped with an overhead stirrer was charged with 10 g of 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (98 wt%, 23.5 mmol, 1.0 equiv) and 6.5 g of milled potassium carbonate (325 mesh, 47.1 mmol, 2.0 equiv). Acetonitrile (MeCN, 60 mL, 6 volumes with respect to naphthol) and dimethylformamide (dimethylformide, 40 mL, 4 volumes with respect to naphthol) was charged to the reactor and the slurry was stirred. Perfluorobutanesulfonyl fluoride (96 wt%, 8.3 g, 26 mmol, 1.1 equiv) was charged to the well-stirred mixture over 60 minutes by syringe pump. A trace (<0.1 area%) of starting material was detected by HPLC analysis of an aliquot at 20 minutes reaction time. The acetonitrile/dimethylformamide solution was filtered over a coarse fritted funnel to separate the inorganic solids, and the flask and filter was rinsed with 15 mL of 3:2 (v/v) acetonitrile/dimethylformamide. The total *mass* of solvents employed was approximately 92 g.

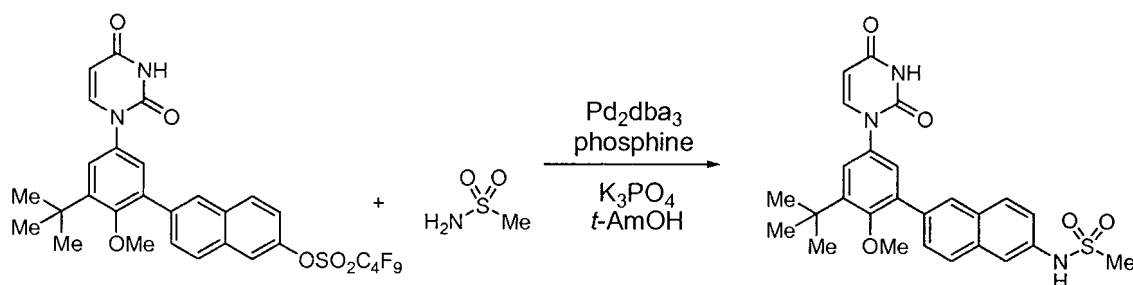
[00179] **First crystallization:** The acetonitrile/dimethylformamide solution was transferred to a 3-neck flask equipped with an overhead stirrer. Water (50 g, 54 wt% with respect to total solution

charged) was added to the well-stirred solution over 100 minutes. This adjusts the solvent composition to 35 wt% water. During the addition of water the mixture self-seeded, and the solution was held for approximately 1 hour after complete addition of water. The solids were isolated by filtration, and the wetcake was washed with two 30 mL portions of a rinse solution of 40 wt% water/27 wt% dimethylformamide/33 wt% acetonitrile and then once with 40 mL of water.

[00180] Aqueous washing: A 500-L jacketed cylindrical reactor equipped with an overhead stirrer and Teflon baffle to aid in vertical mixing was charged with the wetcake and 133 g of ethyl acetate (8× theoretical mass of product, 150 mL). The mixture was stirred to dissolve the substrate and the solution was washed twice with 40 mL portions of water.

[00181] Concentration and crystallization: A constant-volume distillation was conducted with heptanes, in vacuo (ca 100 mmHg, jacket temperature of 50 °C), to adjust the solvent composition to approximately 12 wt% ethyl acetate/88 wt% heptanes. During the distillation, solids begin to crystallize out of the solution. Once the distillation was complete, the solution was cooled to ambient temperature (23 °C). The solids were isolated by filtration and the wet cake was washed with a 50-mL portions heptane. The wet cake was dried to give the final product (14.0 g). The solids were 98.1% pure by HPLC analysis and 100% potent vs. reference standard, for an isolated yield of 85%.

[00182] Example 4. Preparation of *N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound **(A)**).



[00183] A 3-L, 3-neck, round-bottom flask was equipped with an overhead stirrer, a thermocouple, a Claisen condenser and a reflux condenser. Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.330 g, 0.360 mmol), di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphine (0.416 g, 0.864 mmol) and milled potassium phosphate tribasic (21.0 g, 99.0 mmol) were charged to the 3-L flask. The flask was purged with argon for not less than 90 minutes with constant stirring of the solids. *t*-Amyl alcohol (250 mL) was purged with argon for not less than 30 minutes and was transferred to the 3-L flask using a cannula under argon atmosphere. The contents of the 3-L flask were heated to 80 °C and stirred at this temperature for 30 minutes. A 1-L round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was charged with 6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate (62.9 g, 90 mmol), methanesulfonamide (12.85 g, 135 mmol) and *t*-amyl alcohol (505 mL), purged with argon and heated to 60 °C. The reaction mixture was

stirred under argon for not less than 30 minutes. A clear yellow solution was observed. This solution was transferred to the 3-L flask using a cannula under argon atmosphere. The temperature of the 3-L flask was raised to 85 °C and the contents were stirred for 14 hours under a positive pressure of argon. The temperature was then raised to 95 °C and the contents were stirred for an additional 4 hours under a positive pressure of argon. The reaction mixture was allowed to cool down to room temperature, diluted with tetrahydrofuran (2200 mL) and water (800 mL) and was transferred to a 6-L separatory funnel. The organic layer was washed thrice with water (2000 mL) containing L-cysteine (17.3 g) and NaCl (235 g). The organic layer was collected, filtered through a pad of diatomaceous earth and was concentrated *in vacuo* to approximately 250 mL. Ethyl acetate (775 mL) was added over 7 hours with stirring, and the mixture was allowed to stir for an additional 14 hours. White solid was isolated by filtration, and the solid was washed with ethyl acetate (1000 mL). The solid was dissolved in tetrahydrofuran (1500 mL) and filtered through a pad of diatomaceous earth to obtain a clear solution. The diatomaceous earth was washed with tetrahydrofuran (300 mL). The combined tetrahydrofuran solution was concentrated *in vacuo* to approximately 250 mL, and then ethyl acetate (775 mL) was added over 7 hours with stirring. The product solution was allowed to stir for an additional 14 hours. White solid was isolated by filtration. The solid was washed with ethyl acetate (1000 mL) and dried in a vacuum oven at 60 °C for 24 hours. The solid was slurried in 308 mL of 200 proof ethanol for 1.5 hours, then isolated by filtration. The solid was washed with 132 mL of 200 proof ethanol and dried in a vacuum oven at 50 °C for 18 hours. The title compound was isolated as a white solid (32.6 g, 100% potency vs. standard, 73% yield). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

[00184] Other ligands such as 2,2,7,7-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphhepane; 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane; and 8-(2-(2-methoxynaphthalen-1-yl)phenyl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane were tested under the conditions described above and produced favorable yields of greater than 50% of the sulfonamidated product.

Table 1. Alternative Ligands for Sulfonamidation

Pd (mol%)	Ligand (mol%)
1	7,7,9,9-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane (1.2)
1	2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinane (1.2)
1	8,8,10,10-tetramethyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-dioxa-9-phosphaspiro[5.5]undecane (1.2)
1	2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-ol (1.2)
1	8-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane (1.2)

1	1,3,5,7-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decane (1.2)
1	8-(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane
1	6-methoxy- <i>N,N</i> -dimethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decan-8-yl)biphenyl-2-amine
1	8-(2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane
1	8-(1,1'-binaphthyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane
1	7,7,9,9-tetramethyl-8-(2-(naphthalen-1-yl)phenyl)-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane
1	7,7,9,9-tetramethyl-8-(2-(naphthalen-2-yl)phenyl)-1,4-dioxa-8-phosphaspiro[4.5]decane

[00185] Example 4-1. Alternative Preparation of *N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound **(A)**).

[00186] A 450-mL, stainless steel Parr pressure reactor equipped with an overhead stirrer was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.131 g, 0.143 mmol), di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine (0.167 g, 0.344 mmol) and milled potassium phosphate tribasic (6.69 g, 31.5 mmol). The flask was purged with argon for not less than 90 minutes. Tetrahydrofuran (90 mL) was taken in a 100-mL round bottom flask, purged with argon for not less than 30 minutes and was transferred to the 450-mL reactor using a cannula under argon atmosphere. The contents of the 450-mL reactor were heated to 80 °C and stirred at this temperature for 30 minutes. A 250-mL, round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar was charged with 6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate (20.0 g, 28.6 mmol), methanesulfonamide (3.27 g, 34.4 mmol) and tetrahydrofuran (160 mL), purged with argon for not less than 45 minutes. A clear yellow solution was observed. This solution was transferred to the 450-mL reactor that has been cooled to the room temperature using a cannula under argon atmosphere. The temperature of the 450-mL flask was raised to 90 °C and the contents were stirred for 20 hours. The reaction mixture was allowed to cool down to 50 °C, diluted with tetrahydrofuran (70 mL) and water (70 mL) containing L-cysteine (0.875 g) and sodium chloride (7.7 g). The contents were stirred for 2 hours at 50 °C. The aqueous layer was discarded and the organic layer was filtered through approximately 2 inch pad of diatomaceous earth and rinsed with tetrahydrofuran (45 mL) to obtain a clear, light yellow solution. The total weight of reaction mixture was 363.43 g. HPLC analysis of the reaction mixture revealed 13.71 g (97%) of the title compound was present in the reaction mixture. A portion of the reaction mixture (50 g) was concentrated to a final volume of 12-14 mL under vacuum. Ethyl acetate (45 mL) was added slowly and the reaction mixture was stirred over night at room temperature to obtain white slurry. Product was collected by filtration, washed with ethyl acetate (7 mL) and dried overnight in a vacuum oven at 50-60 °C to obtain 2.02 g of white solid. Ethanol (14 mL) was added to the solid and stirred overnight at the room temperature. The product was collected by filtration, washed with ethanol (4 mL) and dried overnight in a vacuum oven at 50-60 °C to obtain ethanol solvate

of the title compound (1.79 g, 95.4%, 99.53% pure by HPLC vs. standard).

[00187] Example 4-2. Alternative Preparation of *N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound (A)).

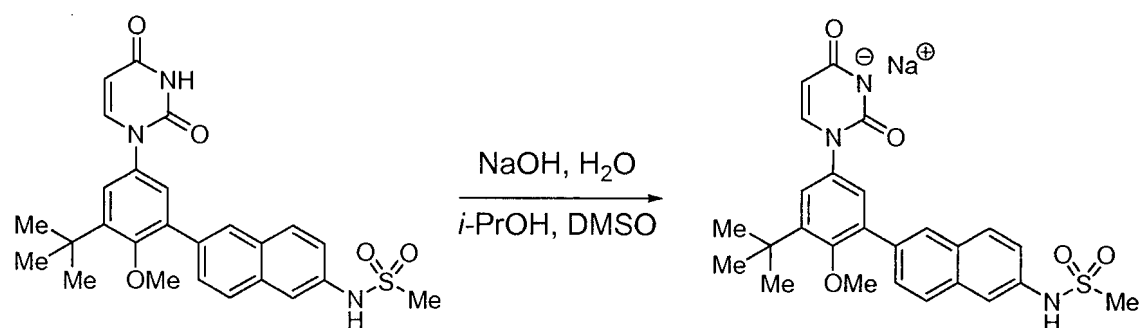
[00188] A 450-mL, stainless steel Parr pressure reactor equipped with an overhead stirrer was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.105 g, 0.115 mmol), di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine (0.133 g, 0.275 mmol) and milled potassium phosphate tribasic (5.35 g, 25.2 mmol). The flask was purged with argon for not less than 90 minutes. 2-Methyl-tetrahydrofuran (70 mL) was taken in a 100-mL round bottom flask, purged with argon for not less than 30 minutes and was transferred to the 450-mL reactor using a cannula under argon atmosphere. The contents of the 450-mL reactor were heated to 80 °C and stirred at this temperature for 30 minutes. A 250-mL, round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was charged with 6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate (16.0 g, 22.9 mmol), methanesulfonamide (2.61 g, 27.5 mmol) and 2-methyl-tetrahydrofuran (155 mL), purged with argon for not less than 60 minutes. This solution was transferred to the 450-mL reactor that has been cooled to the room temperature using a cannula under argon atmosphere. The temperature of the 450-mL flask was raised to 90 °C and the contents were stirred for 14 hours. The reaction mixture was allowed to cool down to 70 °C, diluted with ethyl acetate (190 mL) and stirred for 3 hours at 70 °C, cooled to the room temperature, stirred for an additional 4 hours, filtered through a fine frit filter funnel and rinsed with ethyl acetate (90 mL) to obtain 29.4 g of light brown solid. A portion of this solid (13.04 g) was transferred to a 500-mL, 3-neck round bottom flask equipped with an overhead stirred and a thermocouple. Tetrahydrofuran (175 mL) was added, followed by the addition of water 50 mL containing L-cysteine (0.63 g) and sodium chloride (5.5 g). The reaction mixture was stirred for 2 hours at 50 °C under a slightly positive pressure of argon. The reaction mixture was transferred to a 500-mL separatory funnel and the aqueous layer was discarded. The organic layer was filtered through approximately 2 inch pad of diatomaceous earth and rinsed with tetrahydrofuran (45 mL) to obtain a clear, light yellow solution. The organic layer was concentrated to a total weight of 45.59 g. A portion of this organic solution (41.58 g) was charged to a 250-mL, 3-neck round bottom flask fitted with an overhead stirrer and a slow addition pump. Ethyl acetate (80 mL) was added over 6 hours with constant stirring at room temperature. The product was collected by filtration, rinsed with ethyl acetate (20 mL) and dried in a vacuum oven for 2 hours to obtain 3.17 of the title compound (>99.8 pure and 94.6% potent vs. standard).

[00189] Example 4-3. Alternative Preparation of *N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound (A)).

[00190] A 450-mL, stainless steel Parr pressure reactor equipped with an overhead stirrer was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.131 g, 0.143 mmol), di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-

3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine (0.167 g, 0.344 mmol) and milled potassium phosphate tribasic (6.69 g, 31.5 mmol). The flask was purged with argon for not less than 90 minutes. Ethyl acetate (80 mL) was taken in a 100-mL, round bottom flask, purged with argon for not less than 30 minutes and was transferred to the 450-mL reactor using a cannula under argon atmosphere. The contents of the 450-mL reactor were heated to 80 °C and stirred at this temperature for 30 minutes. A 250-mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar was charged with 6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate (20.0 g, 22.9 mmol), methanesulfonamide (3.27 g, 34.4 mmol) and ethyl acetate (160 mL), purged with argon for not less than 60 minutes while stirring at 50 °C. This solution was transferred to the 450-mL reactor that has been cooled to the room temperature using a cannula under argon atmosphere. The temperature of the 450-mL flask was raised to 90 °C and the contents were stirred for 15 hours. The reaction mixture was allowed to cool down to the room temperature, filtered and rinsed with ethyl acetate (120 mL). Solid (26.76 g) was obtained after drying the solid for 2 hours on high vacuum.

[00191] **Example 5.** Preparation of the sodium salt of *N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound (As)).



[00192] A solution of 2-propanol and water was prepared by combining 18.5 g of water and 512 g of 2-propanol. Hereafter, this solution is referred to as the "antisolvent solution."

[00193] A solution of 2-propanol and water was prepared by combining 23.94 g of water and 564 g of 2-propanol. This solution was cooled in a refrigerator prior to use. Hereafter, this solution is referred to as the "chilled wash solution."

[00194] A jacketed reactor was equipped with an overhead stirrer and charged with 32.0 g (64.8 mmol) of *N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide and 105.9 g of dimethyl sulfoxide. With stirring the mixture was heated to an internal temperature of 68 °C. A solution of 2.66 g of sodium hydroxide (66.5 mmol, 1.026 equiv) in 16 g of water was added to the reactor over several minutes, followed by 12.4 g of 2-propanol while maintaining the internal temperature at 68 °C. Antisolvent solution (24.5 g) was added to the reactor while maintaining the internal temperature at 68 °C. A slurry of 0.32 g of seed crystals of the final product in 22.8 g of antisolvent solution was added to the reactor, followed by a 2.6 g rinse of the flask with antisolvent solution. The reaction mixture was stirred for 1.5 hours while maintaining the internal

temperature at 68 °C. Antisolvent solution (354 g) was added to the reactor over 7 hours while maintaining the internal temperature at 68 °C. The contents of the reactor were cooled to an internal temperature of 0 °C over 7 hours and then mixed at 0 °C for 7 hours. The solids were isolated by filtration and washed with 252 g of the chilled wash solution. The isolated solids were dried in a vacuum oven at 50 °C for 19 hours. The title compound was isolated as a white solid (30.7 g, 92% potency vs. free acid standard, 57.2 mmol free acid equivalent, 88% yield). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

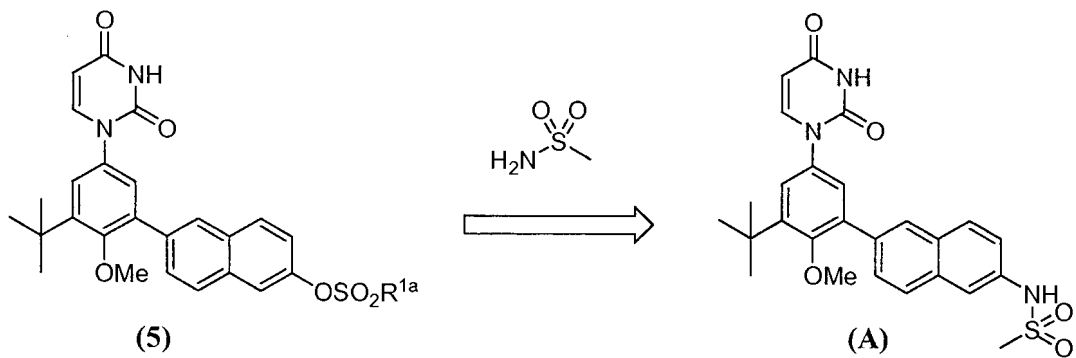
[00195] Overall, the process demonstrated in this application provides the desired product with a cleaner impurity profile than the previously disclosed process (International Patent Publication No. WO 2009/039127) both in terms of gross impurities and trace impurities that were of concern for their genotoxic potential.

[00196] 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:

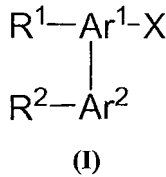
1. A process for preparing *N*-(6-(3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-2-methoxyphenyl)naphthalen-2-yl)methanesulfonamide (compound (A)) or a salt thereof, wherein the process comprises:

sulfonamidating compound (5):



wherein R^{1a} is selected from the group consisting of *p*-tolyl, phenyl, methyl, ethyl, trifluoromethyl, perfluorobutyl, perfluoropentyl, perfluorohexyl, perfluorooctyl and isomers and homologs thereof.

2. The process of claim 1, wherein R^{1a} is perfluorobutyl.
3. The process of claim 1, wherein compound (5) is sulfonamidated using a transition metal catalyst precursor and ligand.
4. The process of claim 3, wherein the ligand is a phosphine.
5. The process of claim 4, wherein the phosphine ligand is a ligand of formula (I)



or a salt thereof,

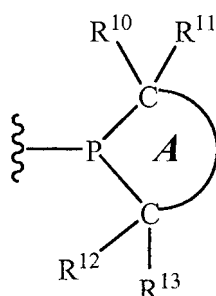
wherein

Ar¹ and Ar² are each independently aryl or heteroaryl, and wherein Ar¹ and Ar² are each independently optionally substituted with one or more R¹ and R², respectively;

R¹ and R² are independently selected at each occurrence from the group consisting of hydrogen; amino; hydroxyl; cyano; halo; alkyl; alkenyl; alkynyl; haloalkyl; haloalkoxy; oxoalkyl; alkoxy;

alkylamino; dialkylamino; cycloalkyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; cycloalkyloxy optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; 5- or 6-membered heteroaryl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; phenyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; hydroxyalkyl; hydroxyalkoxy; alkoxyalkyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; $L^1-C(O)-OR^{1'}$, $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$, or $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$, wherein L^1 is a bond or alkylene, and $R^{1'}$ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and hydroxyalkyl; $L^2-O-C(O)-R^{2'}$, wherein L^2 is a bond or alkylene, and $R^{2'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; $L^3-C(O)-NR^{3'}R^{4'}$, wherein L^3 is a bond or alkylene, and $R^{3'}$ and $R^{4'}$ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and hydroxyalkyl; $L^4-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}$, wherein L^4 is a bond or alkylene, $R^{5'}$ is hydrogen or alkyl, and $R^{6'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; sulfamoyl; *N*-(alkyl)sulfamoyl; *N,N*-(dialkyl)sulfamoyl; sulfonamide; sulfate; alkylthio; thioalkyl; and a ring containing an alkylene or $-O-(CH_2)_m-O-$ formed by the joining together of any two R^1 or any two R^2 or an R^1 and an R^2 , wherein m is 1, 2, 3 or 4;

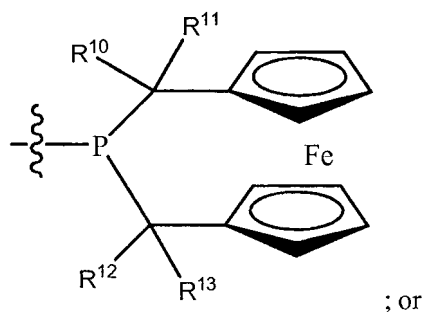
X is a phosphine of formula (Ia):



(Ia)

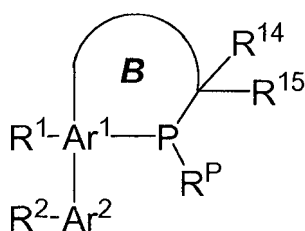
wherein ring *A* is a monocyclic heterocyclic ring, bicyclic heterocyclic ring, or tricyclic heterocyclic ring, and wherein ring *A* includes 0 to 9 ring atoms in addition to the phosphorus and 2 carbon ring atoms of formula (Ia), wherein said ring atoms are each independently selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen and sulfur; or

X is a phosphine of formula (Ib):



(Ib)

X is a phosphine fused to Ar¹ to give a compound of formula (Ic):



(Ic)

wherein, ring **B** is a phosphorus heterocyclic ring with 0 to 5 ring atoms in addition to the phosphorous and carbon ring atoms of formula (I-c), wherein said ring atoms are each independently selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen and sulfur, and

wherein the ring atoms of ring **A** and ring **B** are each independently optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of alkenyl; alkoxy; alkoxyalkyl; alkyl; alkylamino; alkylthio; alkynyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; arylalkyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; cycloalkyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; dialkylamino; halo; haloalkyl; fluoroalkyl; C₅₋₆ heteroaryl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; heterocycloalkyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; hydroxy; hydroxyalkyl; oxo; an exocyclic double bond optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl; a 3- to 7-membered spiro ring containing zero, one, or two heteroatoms; phenyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; L¹-C(O)-OR^{1'}, L¹-P(O)-(OR^{1'})₂, or L¹-S(O)₂-OR^{1'}, wherein L¹ is a bond or alkylene, and R^{1'} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl or hydroxyalkyl; L²-O-C(O)-R^{2'}, wherein L² is a bond or alkylene, and R^{2'} is alkyl or hydroxyalkyl; L³-C(O)-NR^{3'}R^{4'}, wherein L³ is a bond or alkylene, and R^{3'} and R^{4'} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and hydroxyalkyl; L⁴-NR^{5'}-C(O)-R^{6'}, wherein L⁴ is a bond or alkylene, R^{5'} is hydrogen or alkyl,

and $R^{6'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; and $L^7-NR^{8'}-S(O)_2-R^{9'}$, wherein L^7 is a bond or alkylene, $R^{8'}$ is hydrogen or alkyl, and $R^{9'}$ is alkyl or hydroxyalkyl;

R^P is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, and heteroaryl, wherein R^P is optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; or R^P is a bridging group between the phosphorus and another *B* ring atom, wherein R^P is selected from the group consisting of alkylene, alkenylene, alkynylene, and $-(CR^{41}R^{42}-O)_q-$, wherein R^{41} and R^{42} are each independently hydrogen or alkyl, and wherein q is 1 or 2, and wherein R^P is optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy;

as to R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} ,

- i. R^{10} or R^{11} together with R^{12} or R^{13} form a ring; or
- ii. R^{10} and R^{11} together with the carbon atom to which they are attached form a spirocyclic ring and/or R^{12} and R^{13} together with the carbon atom to which they are attached form a spirocyclic ring; or
- iii. one or more of R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} form a ring together with a ring substituent of ring *A*; wherein, if any of substituents R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} do not form a ring, said substituents are each independently selected from the group consisting of hydrogen; alkyl; alkenyl; haloalkyl; alkynyl; oxoalkyl; cycloalkyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; heterocyclyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; C_{5-6} heteroaryl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; phenyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; thioalkyl; $L^{13}-C(O)-OR^{14'}$, $L^{13}-P(O)-(OR^{14'})_2$, or $L^{13}-S(O)_2-OR^{14'}$, wherein L^{13} is a bond or alkylene, and $R^{14'}$ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and hydroxyalkyl; $L^{15}-O-C(O)-R^{16'}$, wherein L^{15} is alkylene and $R^{16'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; $L^{17}-C(O)-NR^{18'}R^{19'}$, wherein L^{17} is a bond or alkylene, and $R^{18'}$ and $R^{19'}$ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and hydroxyalkyl; and $L^{20}-NR^{21'}-C(O)-R^{22'}$, wherein L^{20} is alkylene, $R^{21'}$ is hydrogen or alkyl, and $R^{22'}$ is alkyl or hydroxyalkyl; and

as to R^{14} and R^{15} ,

R^{14} and R^{15} together with the carbon atom to which they are attached form a spirocyclic ring; or

one or more of R^{14} and R^{15} form a ring together with a ring atom or ring substituent of ring *B*,

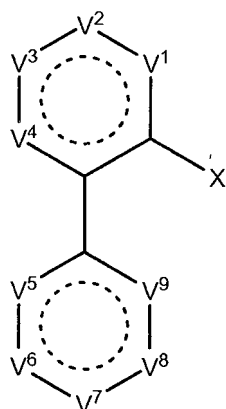
wherein, if any of substituents R^{14} and R^{15} do not form a ring, said substituents are each independently selected from the group consisting of hydrogen; alkyl; alkenyl; haloalkyl; alkynyl; oxoalkyl; cycloalkyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, cycloalkyl, heterocyclyl, or heteroaryl; heterocyclyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl

or haloalkoxy; C₅₋₆ heteroaryl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; phenyl optionally substituted with alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cyano, halo, haloalkyl or haloalkoxy; hydroxyalkyl; alkoxyalkyl; aminoalkyl; *N*-alkylaminoalkyl; *N,N*-dialkylaminoalkyl; *N,N,N*-trialkylammoniumalkyl; thioalkyl; L¹³-C(O)-OR¹⁴, L¹³-P(O)-(OR¹⁴)₂, or L¹³-S(O)₂-OR¹⁴ wherein L¹³ is a bond or alkylene, and R¹⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl and hydroxyalkyl; L¹⁵-O-C(O)-R¹⁶ wherein L¹⁵ is alkylene, and R¹⁶ is alkyl or hydroxyalkyl; L¹⁷-C(O)-NR¹⁸R¹⁹, wherein L¹⁷ is a bond or alkylene and R¹⁸ and R¹⁹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, and hydroxyalkyl; and L²⁰-NR²¹-C(O)-R²², wherein L²⁰ is alkylene, R²¹ is hydrogen or alkyl, and R²² is alkyl or hydroxyalkyl.

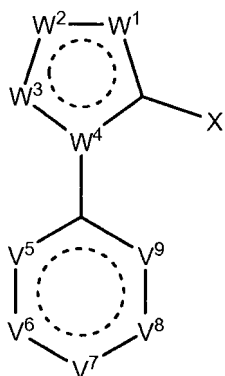
6. The process of claim 5, wherein the ligand is selected from the group consisting of 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinane; 8,8,10,10-tetramethyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-dioxo-9-phosphaspiro[5.5]undecane; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-ol; 8-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 1,3,5,7-tetramethyl-8-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane; di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphine; di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine; di-*tert*-butyl(2'-isopropoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)phosphine; 2,2,5,5-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phospholane; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphinane; 2,2,7,7-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphepane; 2,2,8,8-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethylbiphenyl-2-yl)phosphocane; 1,3,5,7-tetramethyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane; 8-(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 6-methoxy-*N,N*-dimethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decan-8-yl)biphenyl-2-amine; 8-(2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 8-(1,1'-binaphthyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2-(naphthalen-1-yl)phenyl)-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 7,7,9,9-tetramethyl-8-(2-(naphthalen-2-yl)phenyl)-1,4-dioxo-8-phosphaspiro[4.5]decane; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphinan-4-one; 3,3,8,8,10,10-hexamethyl-9-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)-1,5-dioxo-9-phosphaspiro[5.5]undecane; 1-(2'-(dimethylamino)-6'-methoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(2',6'-bis(dimethylamino)biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(2'-(dimethylamino)biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(biphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(1,1'-binaphthyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one;

1-(3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(3,6-dimethoxy-2',4',6'-trimethylbiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphinan-4-one; 2,2,6,6-tetramethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-4,5-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphinan-4-one; 1-(3',5'-dimethoxybiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; 1-(4'-*tert*-butylbiphenyl-2-yl)-2,2,6,6-tetramethylphosphinan-4-one; N^2,N^2,N^6,N^6 -tetramethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)biphenyl-2,6-diamine; N,N -dimethyl-2'-(7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)biphenyl-2-amine; 8-(biphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane; 8-(3,6-dimethoxybiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane; and 8-(3,6-dimethoxy-2',4',6'-trimethylbiphenyl-2-yl)-7,7,9,9-tetramethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane.

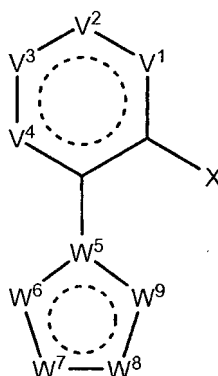
7. The process of claim 5, wherein said phosphine ligand has a structure corresponding to a structure of a formula selected from the group consisting of formulae (I-1) - (I-42),



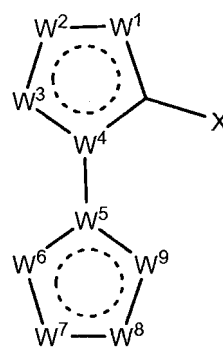
(I-1)



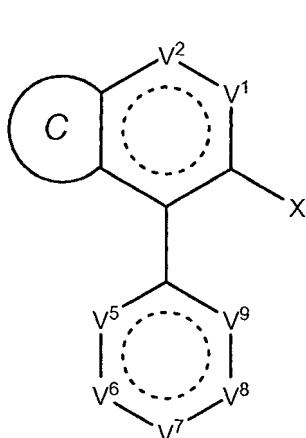
(I-2)



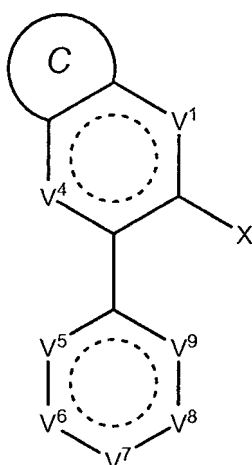
(I-3)



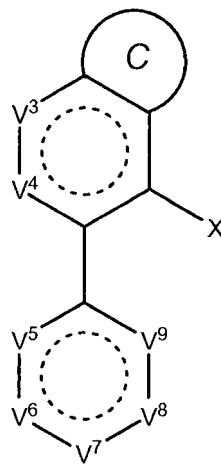
(I-4)



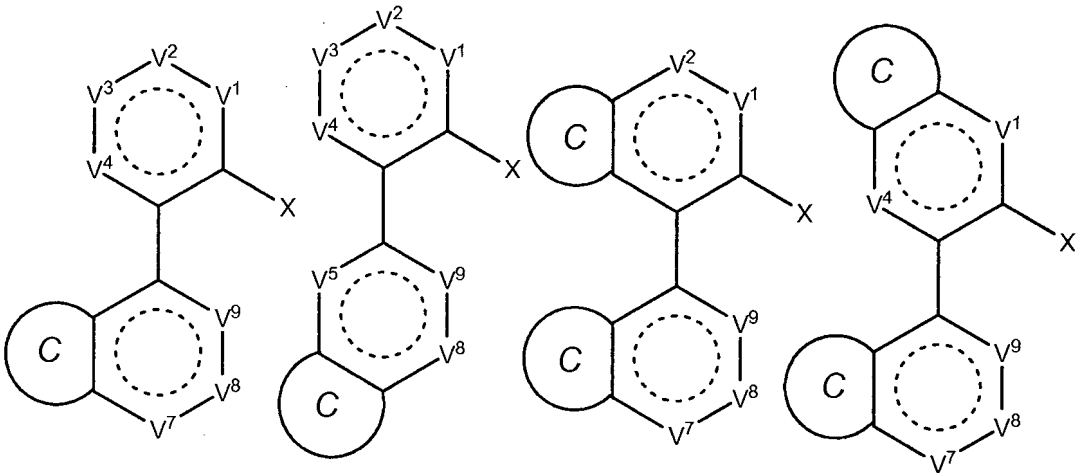
(I-5)



(I-6)



(I-7)

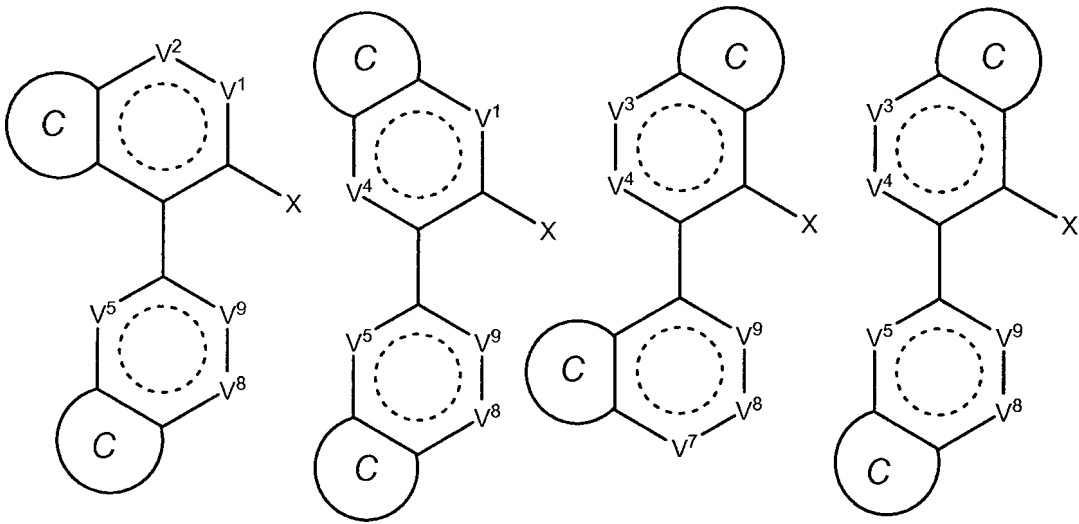


(I-8)

(I-9)

(I-10)

(I-11)

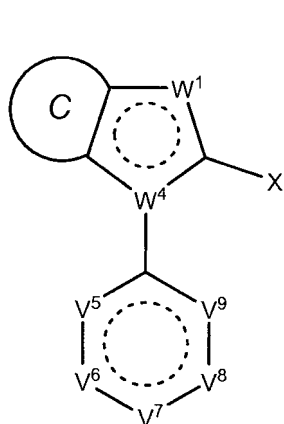


(I-12)

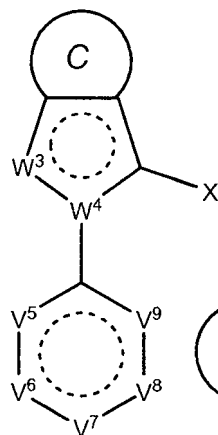
(I-13)

(I-14)

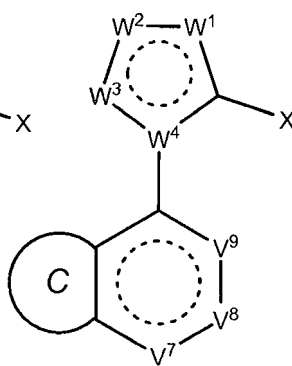
(I-15)



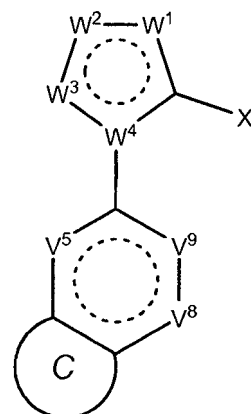
(I-16)



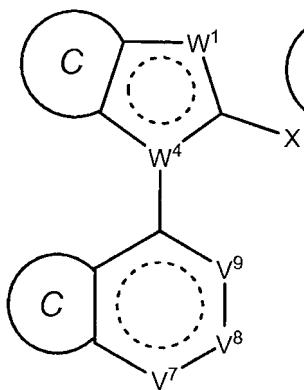
(I-17)



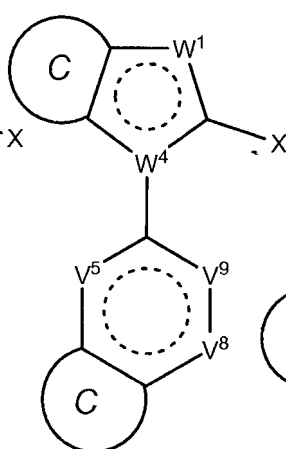
(I-18)



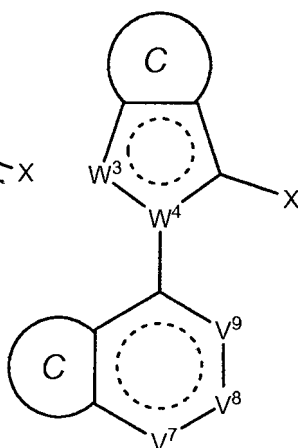
(I-19)



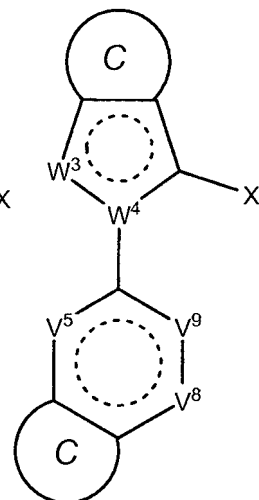
(I-20)



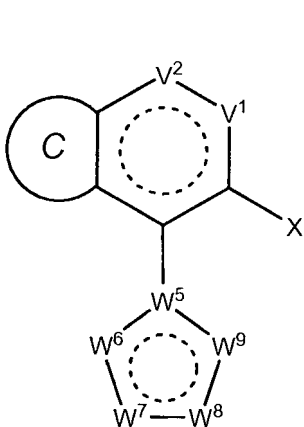
(I-21)



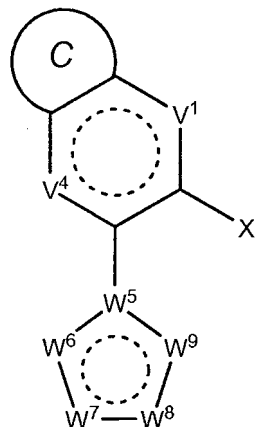
(I-22)



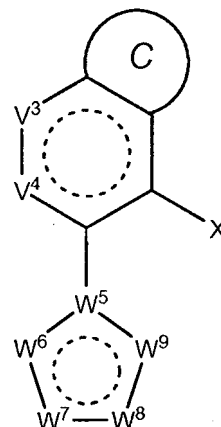
(I-23)



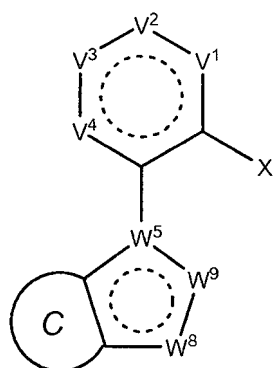
(I-24)



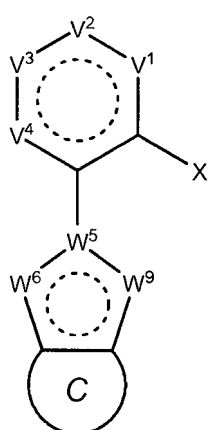
(I-25)



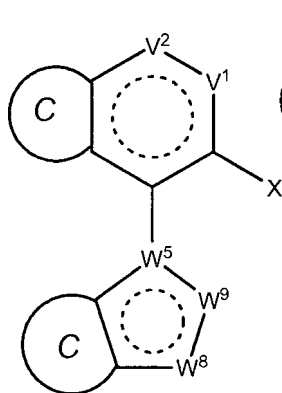
(I-26)



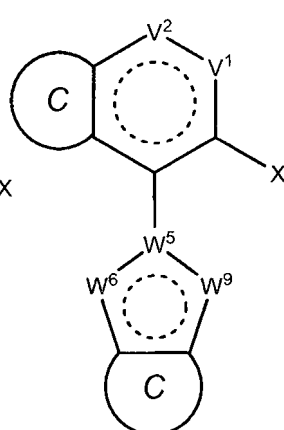
(I-27)



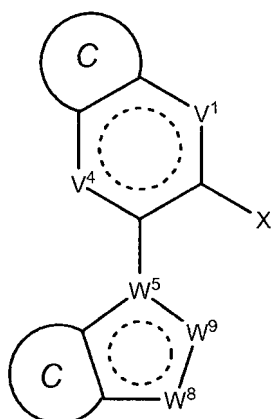
(I-28)



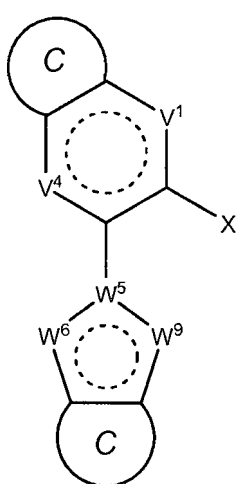
(I-29)



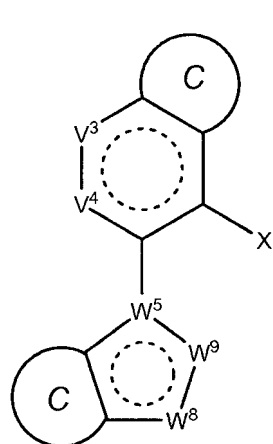
(I-30)



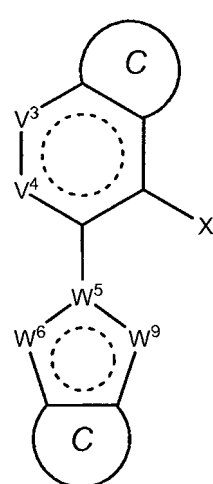
(I-31)



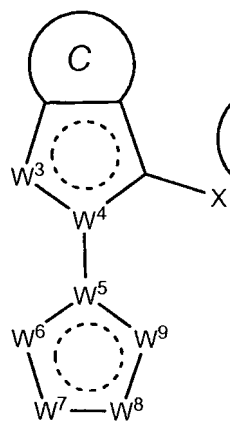
(I-32)



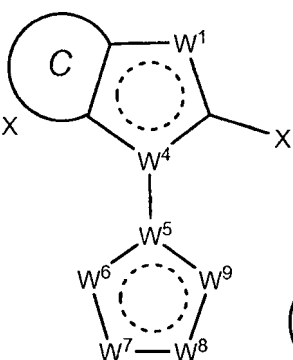
(I-33)



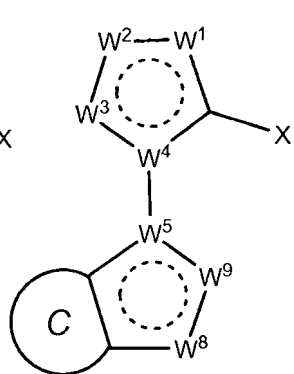
(I-34)



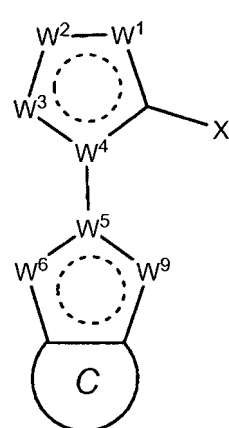
(I-35)



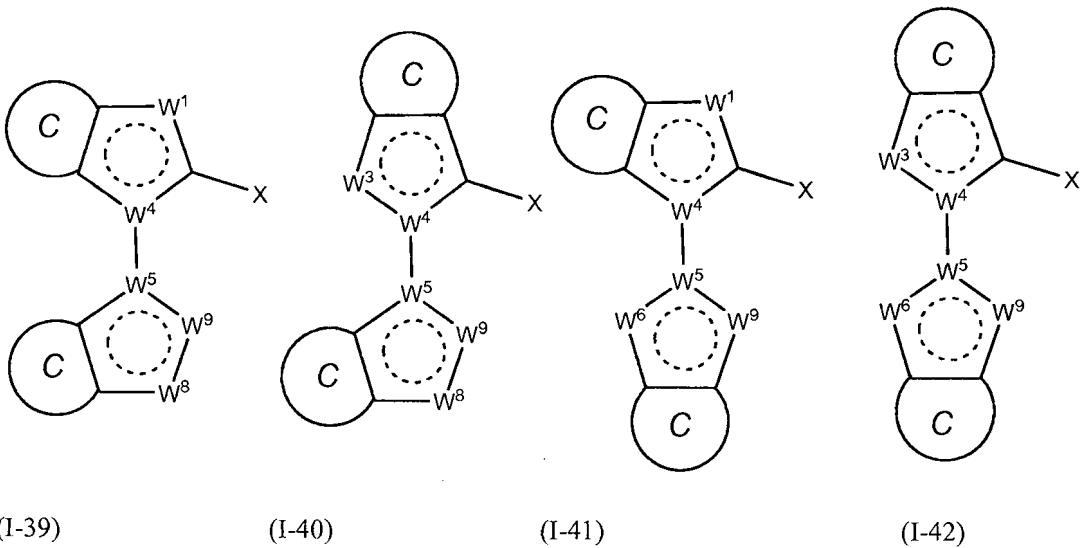
(I-36)



(I-37)



(I-38)



or a salt thereof, wherein

X is a phosphine of formula (Ia) or (Ib);

V¹, V², V³, and V⁴ are each independently CR¹ or N;

V⁵, V⁶, V⁷, V⁸ and V⁹ are each independently CR² or N;

W¹, W², and W³ are each independently selected from the group consisting of CR¹, NR¹, N and O;

W⁴ is C or N;

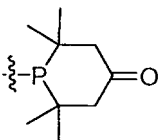
W⁵ is C or N;

W⁶, W⁷, W⁸ and W⁹ are each independently selected from the group consisting of CR², NR², N and O;

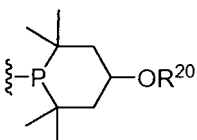
and

ring C, at each occurrence, is a fused-aryl or fused-heteroaryl and is optionally substituted with R¹ and R².

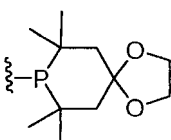
8. The process of claim 5, wherein X is a phosphine having a structure corresponding to a formula selected from the group consisting of:



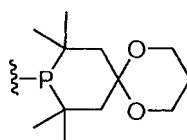
1-1



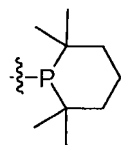
1-2



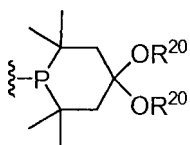
1-3



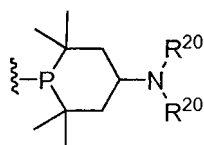
1-4



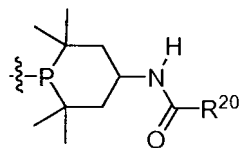
1-5



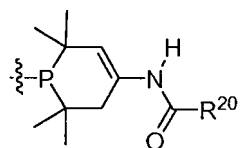
1-6



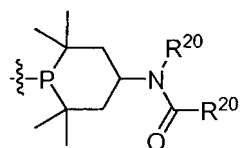
1-7



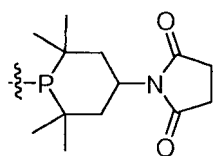
1-8



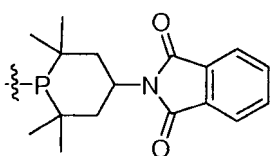
1-9



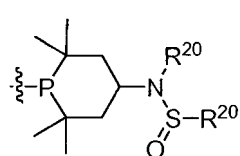
1-10



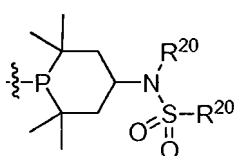
1-11



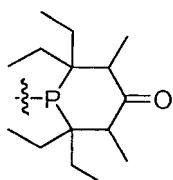
1-12



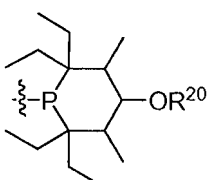
1-13



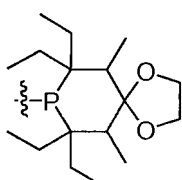
1-14



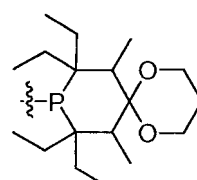
1-15



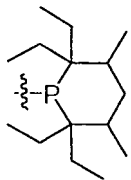
1-16



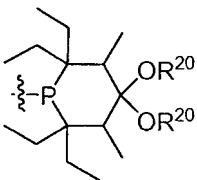
1-17



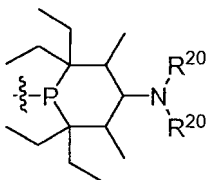
1-18



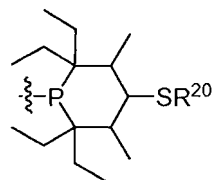
1-19



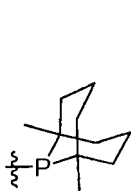
1-20



1-21



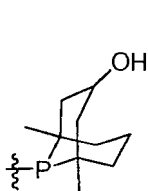
1-22



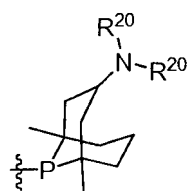
1-23



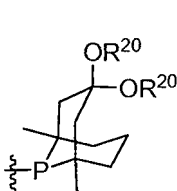
1-24



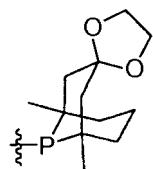
1-25



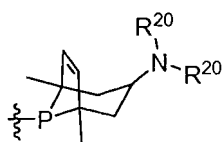
1-26



1-27



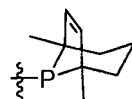
1-28



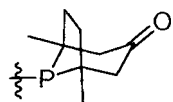
1-29



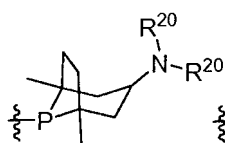
1-30



1-31



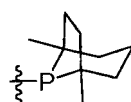
1-32



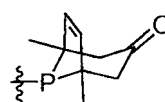
1-33



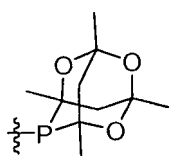
1-34



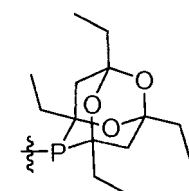
1-35



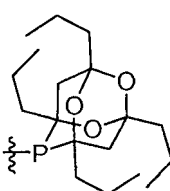
1-36



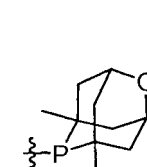
1-37



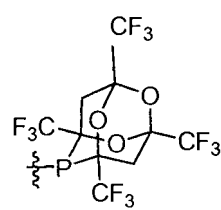
1-38



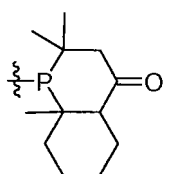
1-39



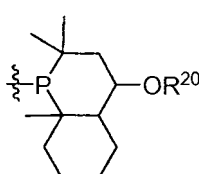
1-40



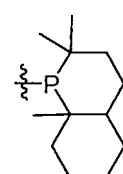
1-41



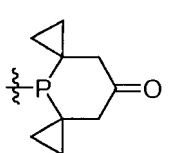
1-42



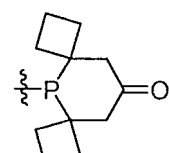
1-43



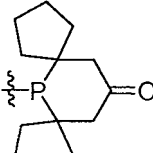
1-44



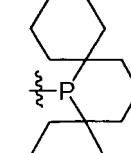
1-45



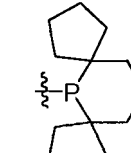
1-46



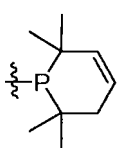
1-47



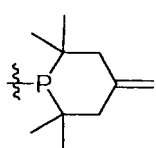
1-48



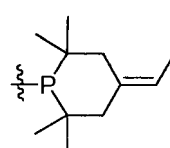
1-49



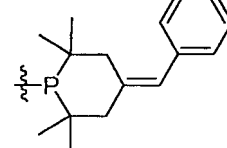
1-50



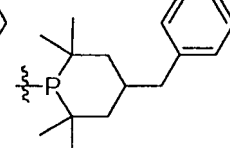
1-51



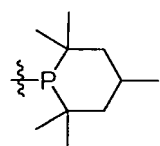
1-52



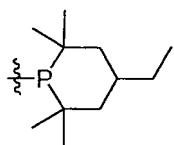
1-53



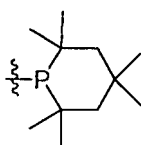
1-54



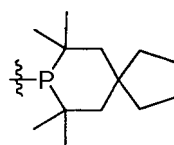
1-55



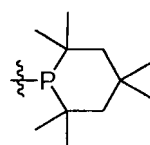
1-56



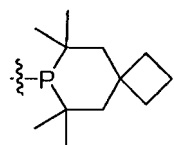
1-57



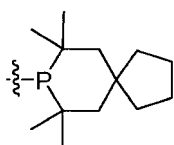
1-58



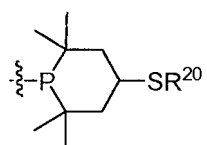
1-59



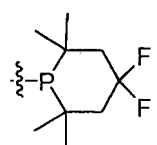
1-60



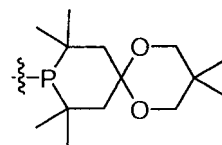
1-61



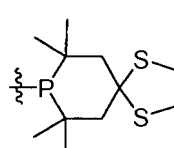
1-62



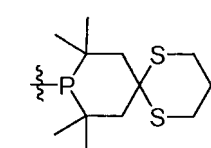
1-63



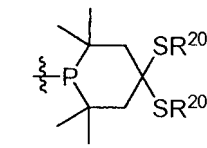
1-64



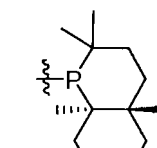
1-65



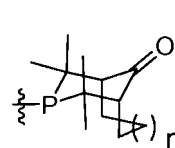
1-66



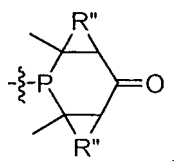
1-67



1-68



1-69, and



1-70

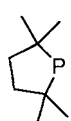
or a salt thereof, wherein

R'' is selected from the group consisting of oxygen, NR^{20} , and $C(R^{20})_2$;

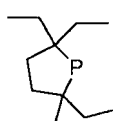
R^{20} is hydrogen or alkyl; and

n is 0, 1, or 2.

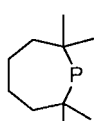
9. The process of claim 5, wherein X is a phosphine having a structure corresponding to a formula selected from the group consisting of



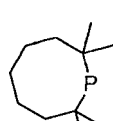
2-1



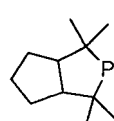
2-2



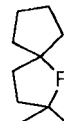
2-3



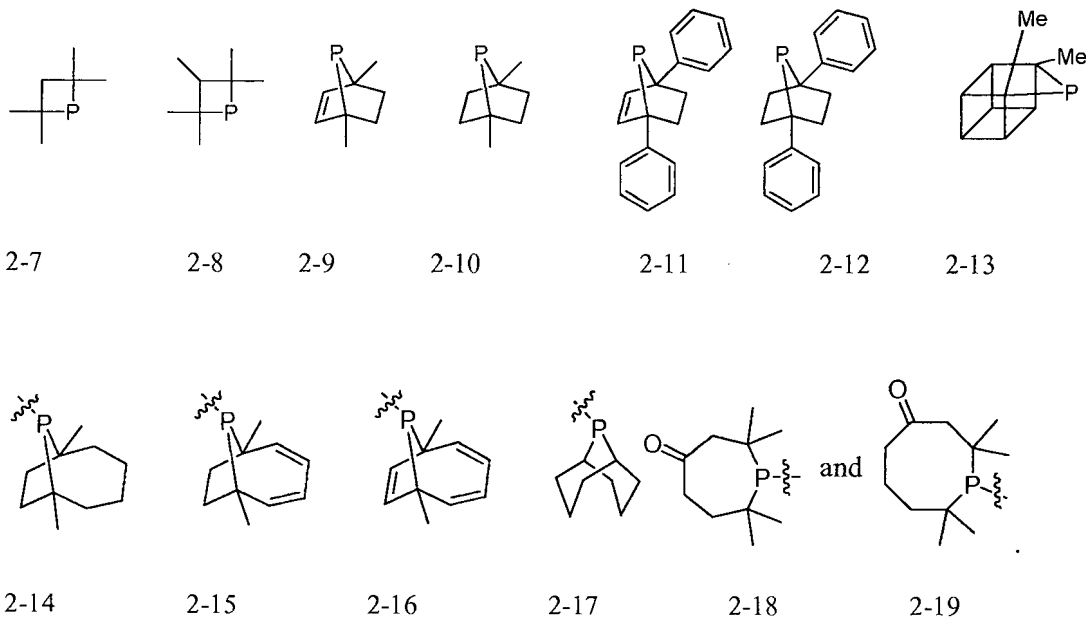
2-4



2-5



2-6



10. The process of claim **3**, wherein the transition metal catalyst precursor is a palladium catalyst precursor.

11. The process of claim **10**, wherein the palladium catalyst precursor 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(triphenyl-phosphine) palladium(II), chloro(η^3 -allyl)palladium(II) dimer-triphenylphosphine, palladium(II) chloride, palladium(II) bromide, and bis(acetonitrile)dichloropalladium(II).

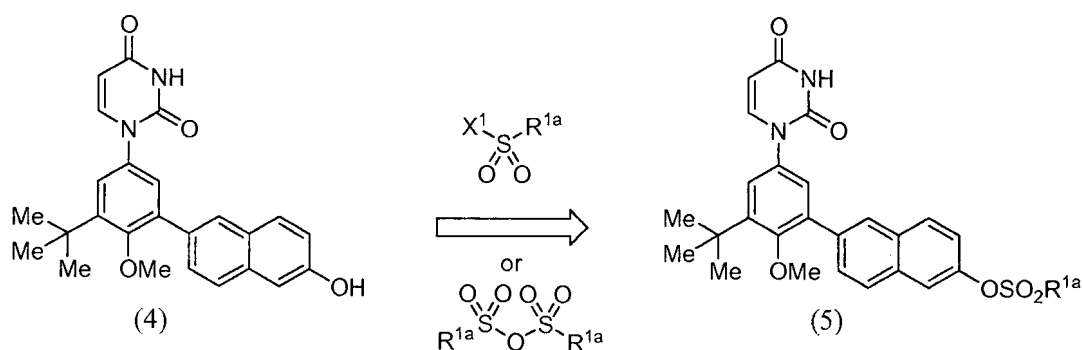
12. The process of any one of claims **1-11**, wherein compound **(5)** is sulfonamidated in the presence of a base.

13. The process of claim **12**, wherein the base is selected from the group consisting of potassium phosphate tribasic, cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium *tert*-butoxide, potassium *tert*-butoxide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, and lithium diisopropylamide.

14. The process of any one of claims **1-13**, wherein compound **(5)** is sulfonamidated in the presence of solvent.

15. The process of claim 14, wherein the solvent is selected from the group consisting of tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methyl- pyrrolidone, dimethyl sulfoxide, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, acetonitrile, cyclopentyl methyl ether, toluene, benzene, *tert*-amyl alcohol, and *tert*-butyl alcohol.

16. The process of any one of claims 1-15, wherein compound (5) is prepared by sulfonylating 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound 4).



wherein

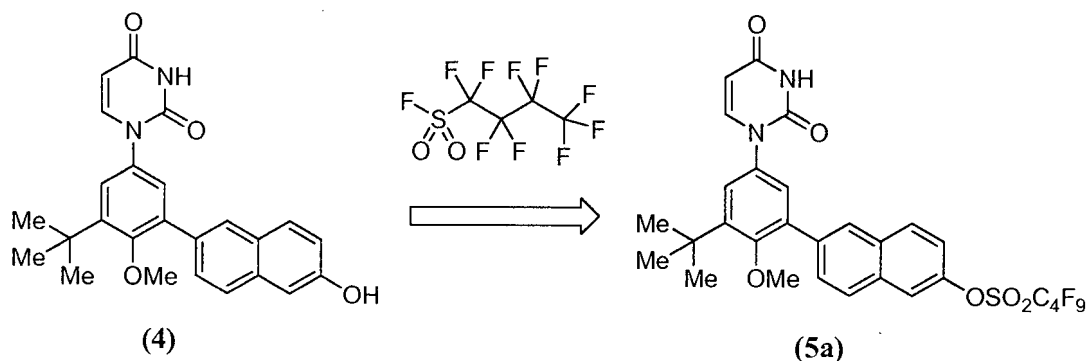
X¹ is selected from the group consisting of chlorine and fluorine; and

R^{1a} is selected from the group consisting of *p*-tolyl, phenyl, methyl, ethyl, trifluoromethyl, perfluorobutyl, perfluoropentyl, perfluorohexyl, perfluorooctyl, and isomers and homologs thereof

17. The process of claim 16, wherein the sulfonyl compound is perfluorobutanesulfonyl fluoride.

18. The process of any one of claims 1-17, wherein R^{1a} is perfluorobutyl.

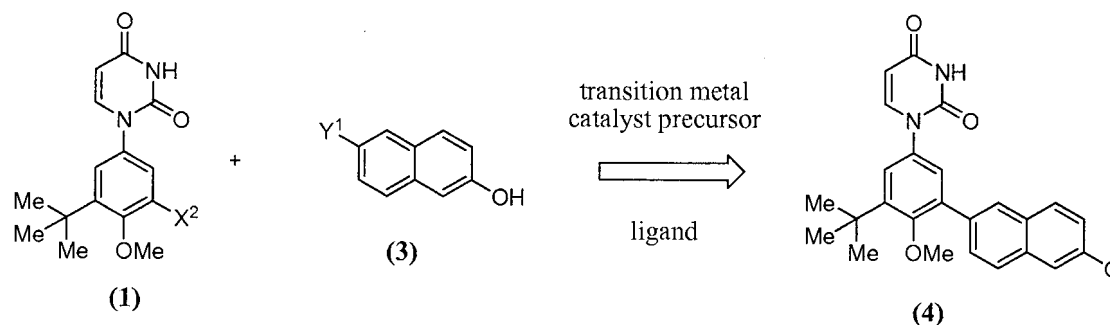
19. The process of claim 18, wherein compound (5) is prepared by reacting 1-(3-*tert*-butyl-5-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound 4) with perfluorobutanesulfonyl fluoride:



20. The process of claim 19, wherein compound (4) and perfluorobutanesulfonyl fluoride are reacted in the presence of base.

21. The process of any one of claims 19 and 20, wherein compound (4) and perfluorobutanesulfonyl fluoride are reacted in the presence of solvent.

22. The process of any one of claims 19-21, wherein compound (4) is prepared by a process comprising coupling compound (1) with compound (3):



wherein

X² of compound (1) is selected from the group consisting of chlorine, bromine and iodine; and
Y¹ of compound (3) is selected from the group consisting of boronic acid, borate ester, and borate salt.

23. The process of claim 22, wherein compound (1) is 1-(3-*tert*-butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (compound (1c)).

24. The process of claim 22, wherein compound (3) is 6-hydroxynaphthalen-2-ylboronic acid (compound (3a)).

25. The process of claim 22, wherein compound (1) and (3) are coupled using a transition metal catalyst precursor and ligand.

26. The process of claim 25, wherein the ligand is a phosphine.

27. The process of claim 25, wherein the phosphine ligand is selected from the group consisting of tri-*t*-butylphosphine, tricyclohexylphosphine, tris(2-furyl)phosphine, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, 1,3,5,7-tetramethyl-8-phenyl-2,4,6-trioxa-8-phosphatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane, biphenyl-2-yl-dicyclohexylphosphine, dicyclohexyl(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine, and dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine.

28. The process claim 25, wherein the transition metal catalyst precursor is a palladium catalyst precursor.

29. The process of claim 28, wherein the palladium catalyst precursor is selected from the group consisting of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, palladium(II) diacetate, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) complex with dichloromethane.

30. The process of any one of claims 22-28, wherein compounds (1) and (3) are coupled in the presence of a base.

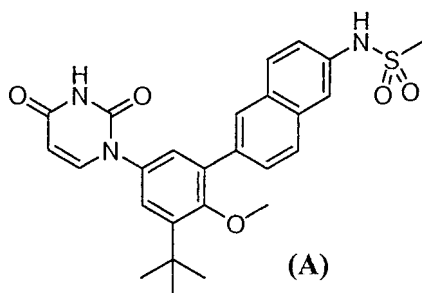
31. The process of claim 30, wherein the base is selected from the group consisting of potassium phosphate tribasic, cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, potassium *tert*-butoxide and cesium fluoride.

32. The process of any one of claims 22-31, wherein compounds (1) and (3) are coupled in the presence of a solvent.

33. The process of claim 32, wherein the solvent is selected from the group consisting of tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, ethanol, toluene, water and mixtures thereof.

34. The process of claim 1, wherein compound (A) is converted to a corresponding salt, compound (As).

35. The process of claim 34, wherein compound (A) is converted to compound (As) by treatment with a base.
36. The process of claim 35, wherein the base is sodium hydroxide or potassium hydroxide.
37. The process of claim 34, wherein compound (A) is converted to compound (As) in the presence of a solvent.
38. The process of claim 37, wherein the solvent is selected from the group consisting of dimethyl sulfoxide, 2-propanol, water and mixtures thereof.
39. The process of claim 34, wherein compound (As) is a sodium salt.
40. A compound or salt thereof prepared by the process of any one of claims 1-15, wherein the compound corresponds in structure to the following formula:

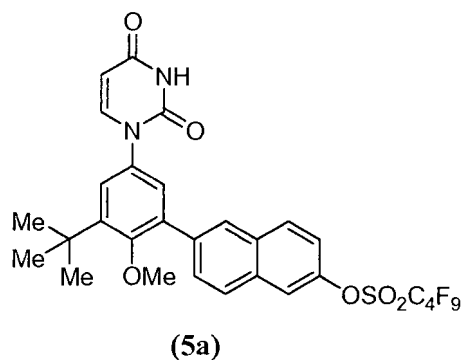


41. The salt according to claim 40, wherein the salt is sodium.
42. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 40, and a pharmaceutically acceptable carrier.
43. The pharmaceutical composition of claim 42, which further comprises one, two, three, four, five or six agents selected from the group consisting of a second HCV polymerase inhibitor, an HCV protease inhibitor, interferon, ribavirin, and an anti-HIV agent.
44. A method of treating a disease treatable by inhibiting HCV RNA polymerase comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of the compound of claim 41.
45. A method of inhibiting the replication of an HCV virus comprising contacting said virus

with a therapeutically effective amount of the compound of claim 41.

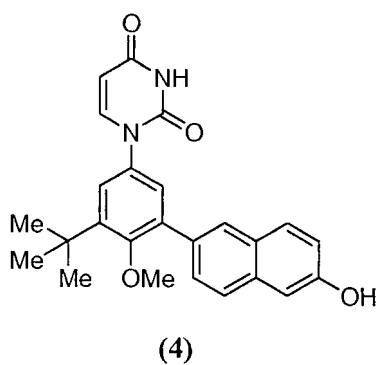
46. A method of treating or preventing an HCV infection comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of compound of claim 41.

47. A compound or salt thereof, wherein the compound corresponds in structure to formula (5a):



48. The compound of claim 47, wherein the compound is prepared by the process of any one of claims 19-21.

49. A compound or salt thereof prepared by the process of any one of claims 22-33, wherein the compound corresponds in structure to the following formula:



PROCESOS PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIVIRALES

REFERENCIA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud invoca el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisoria de los EE.UU. N° 61/444475, presentada el 18 de febrero, 2011 y de la Solicitud Provisoria de los EE.UU. N° 61/365293, presentada el 16 de julio, 2010, cuyos contenidos se incorporan a la presente a modo de referencia.

CAMPO TÉCNICO

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

ANTECEDENTES

[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.

10 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
5 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
10 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 sarpullido cutáneo, congestión
15 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
20 niveles detectables de HCV a pesar del tratamiento; y aún otros pacientes (de recaídas repetidas) aparentemente “depuran” el virus durante la terapia, pero el virus vuelve un tiempo después de haber completado el régimen de tratamiento. Por lo tanto, aún hay una necesidad de composiciones y métodos de tratamiento alternativos (usados en combinación con, o en lugar de, un agente de interferón y/o ribavirina) para prevenir la
25 progresión del daño hepático por hepatitis C. Esta divulgación provee procesos para preparar uno de dichos compuestos —N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto (A))— y sales del

mismo.

RESUMEN

[0009] La divulgación se relaciona con un proceso para preparar N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida

5 (compuesto (A)) o una sal del mismo, en donde el proceso comprende la sulfonamidación de un sulfonato (compuesto (5)).

[0010] La divulgación también se relaciona con un compuesto (A) y sal del mismo preparada por el proceso anterior.

[0011] La divulgación también se relaciona con un compuesto (A) y sal de potasio o sodio
10 del mismo preparado por el proceso anterior.

[0012] La divulgación también se relaciona con un proceso para preparar el compuesto (5).

[0013] La divulgación también se relaciona con un compuesto (4).

[0014] La divulgación también se relaciona con diferentes intermediarios útiles para
15 preparar el compuesto (4) así como con los procesos para preparar esos intermediarios.

[0015] La divulgación también se relaciona con composiciones (que incluyen composiciones farmacéuticas) que comprenden el compuesto (A) o sal del mismo que son preparados mediante los procesos anteriores. Opcionalmente, las composiciones pueden comprender uno o más agentes de terapia adicional.

20 [0016] La divulgación también se relaciona con métodos para usar los compuestos y composiciones anteriores para, por ejemplo, inhibir la replicación de un virus de ácido ribonucleico (ARN) (que incluye HCV) o tratar una enfermedad que se puede tratar con inhibición de la polimerasa de ARN del HCV (que incluye hepatitis C).

[0017] Los beneficios adicionales de esta divulgación resultarán evidentes para una
25 persona con experiencia en el arte.

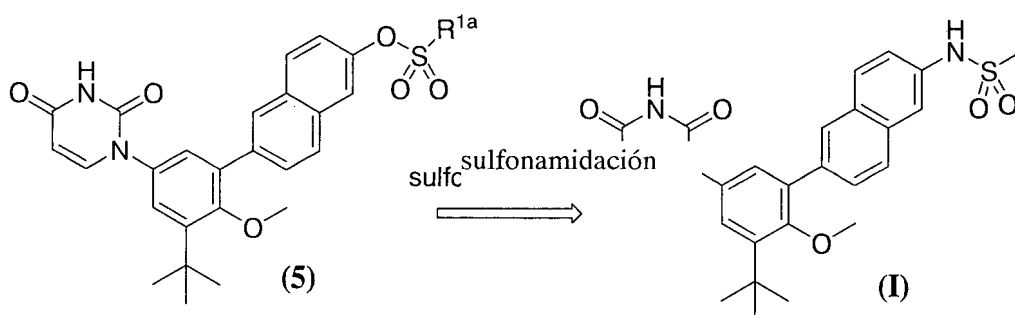
DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0018] Esta descripción detallada está destinada únicamente a hacer conocer a otros

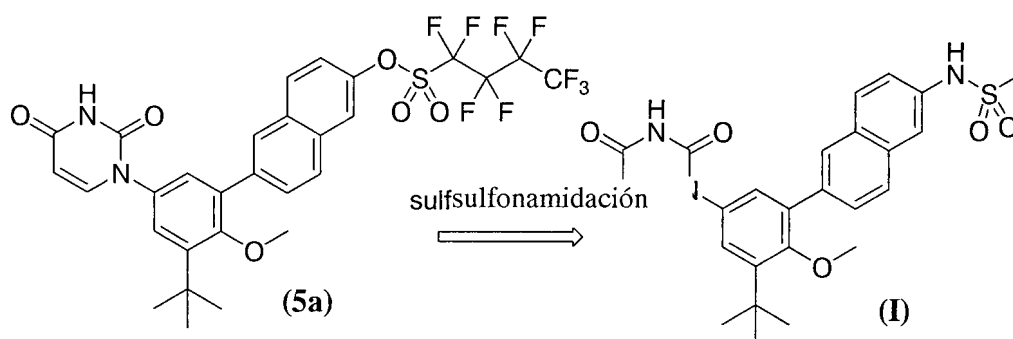
expertos en la técnica la divulgación de los solicitantes, sus principios y su aplicación práctica, a fin de que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la divulgación en sus numerosas formas del modo que resulte más adecuado para los requerimientos de cada uso en particular. Esta descripción y sus ejemplos específicos tienen carácter únicamente ilustrativo. Por lo tanto, la presente divulgación 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 N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida (compuesto I) y la sal correspondiente.

[0019] Como se ha mencionado, esta solicitud hace referencia, en parte, a un proceso para preparar N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida (compuesto (A)) o una sal de la misma. La sal del compuesto (A) puede ser la sal de potasio, la sal de sodio o cualquier otra sal adecuada. En algunas formas de realización, la sal del compuesto (A) es la sal de potasio. En algunas formas de realización, la sal del compuesto (A) es la sal de sodio. El proceso comprende la sulfonamidación del compuesto (5), donde R1a es, arilo, como por ejemplo p-tolilo o fenilo, metilo, etilo, trifluorometilo, perfluorobutilo, o isómeros de perfluorobutilo y otros homólogos superiores e inferiores como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, perfluoropentilo, perfluorohexilo, y perfluorooctilo:

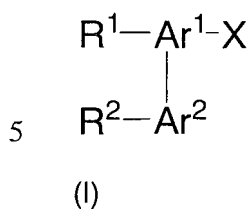


[0020] En una forma de realización, el proceso comprende la sulfonamidación de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de 6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilo (compuesto (5a)):



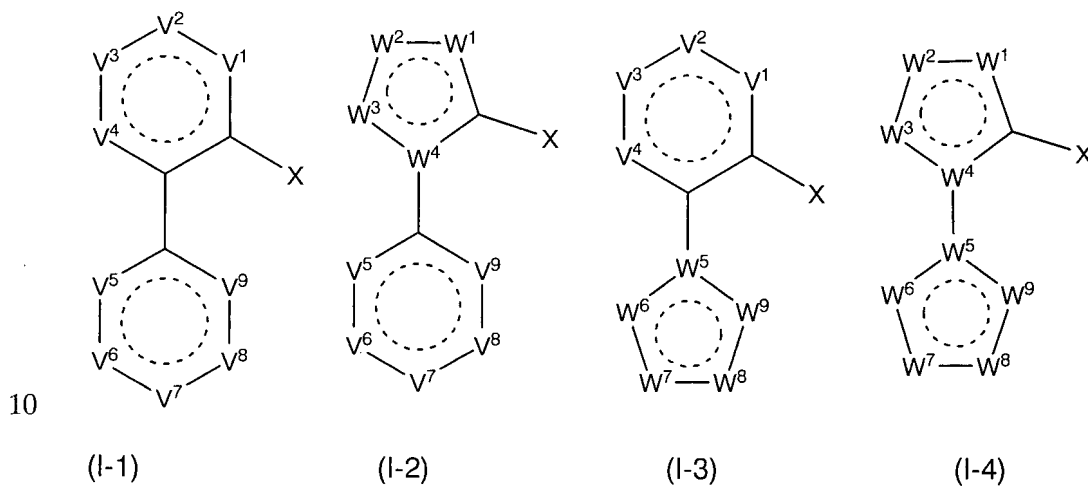
[0021] El compuesto (5) puede sulfonamidarse usando un precursor de catalizador de metal de transición y un ligando.

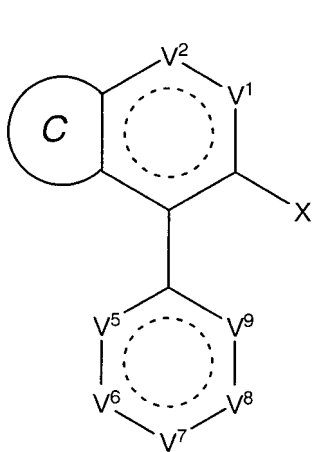
[0022] En algunas formas de realización, el ligando tiene una estructura correspondiente a la estructura de fórmula (I),



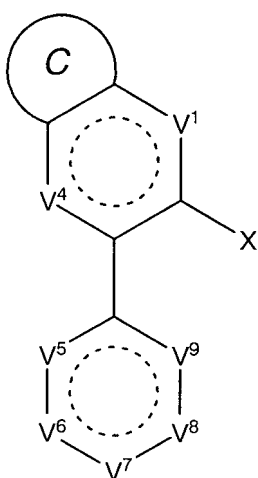
donde X es un anillo heterocíclico que contiene fósforo.

[0023] Ar1 y Ar2 son en forma independiente entre sí arilo o heteroarilo. Los ejemplos del grupo Ar1-Ar2 se dan en las fórmulas (I-1)-(I-42)

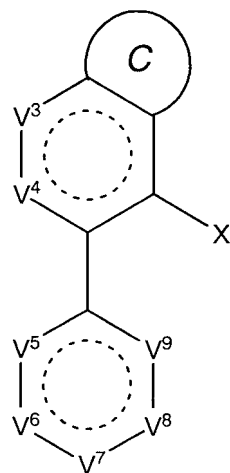




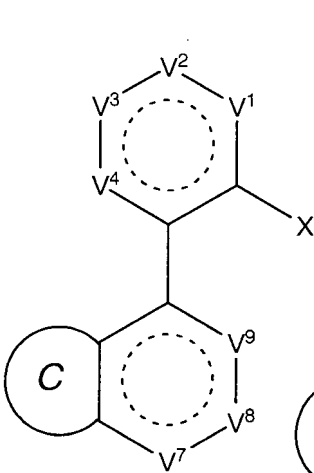
(I-5)



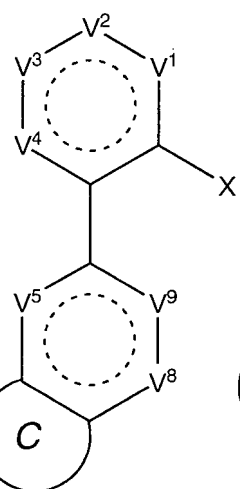
(I-6)



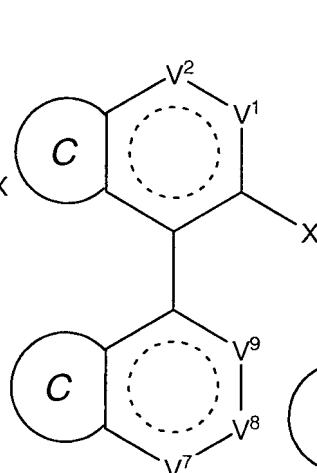
(I-7)



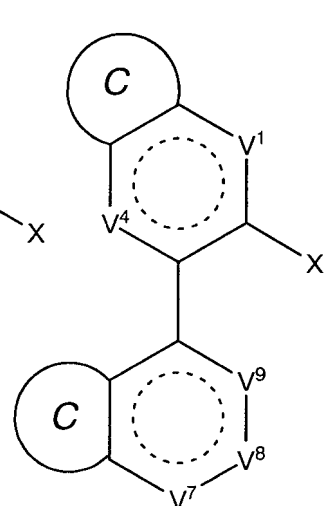
(I-8)



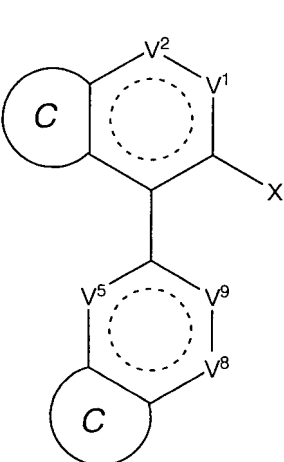
(I-9)



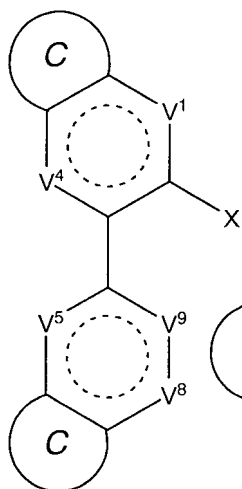
(I-10)



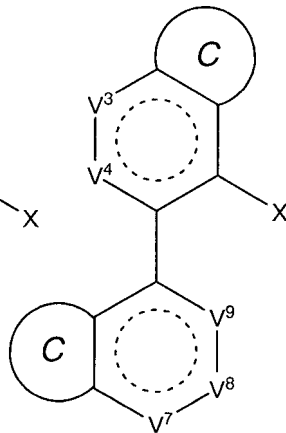
(I-11)



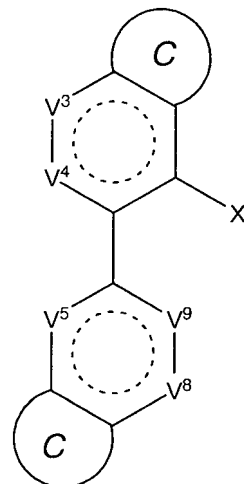
(I-12)



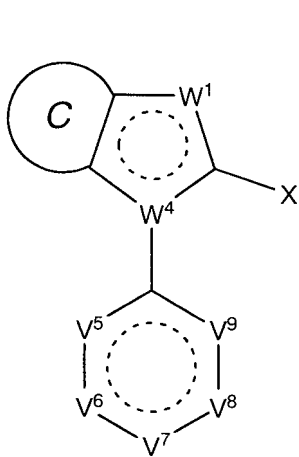
(I-13)



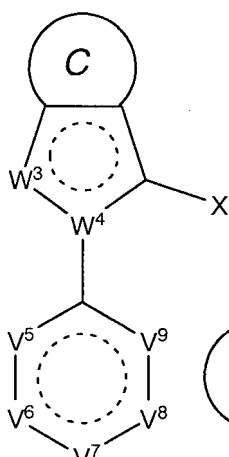
(I-14)



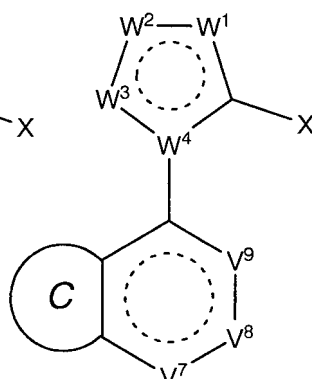
(I-15)



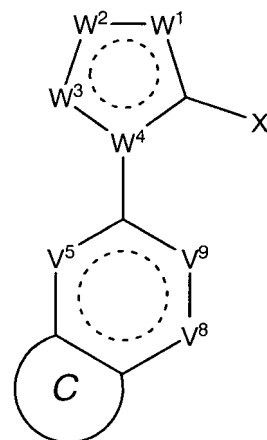
(I-16)



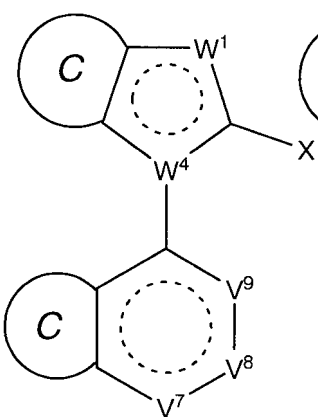
(I-17)



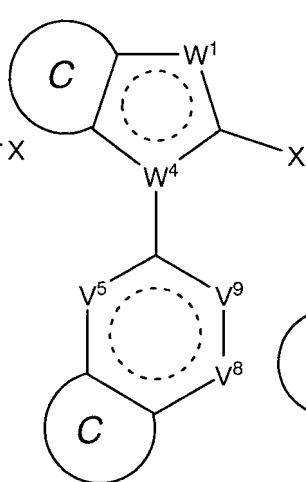
(I-18)



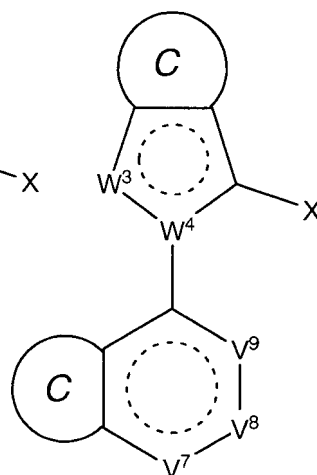
(I-19)



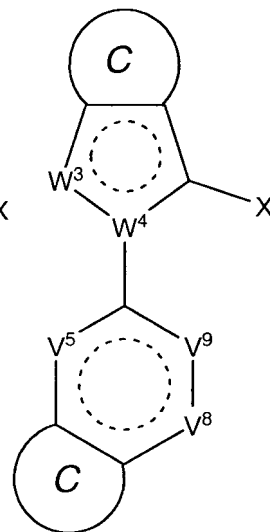
(I-20)



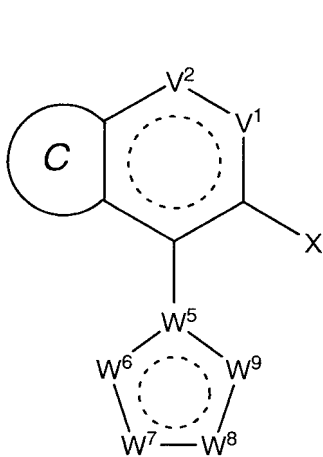
(I-21)



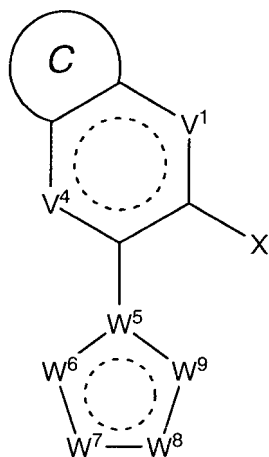
(I-22)



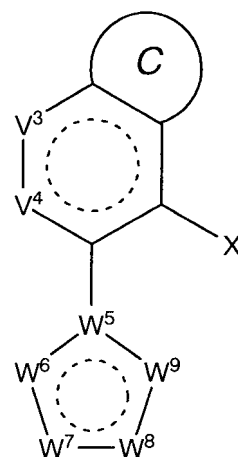
(I-23)



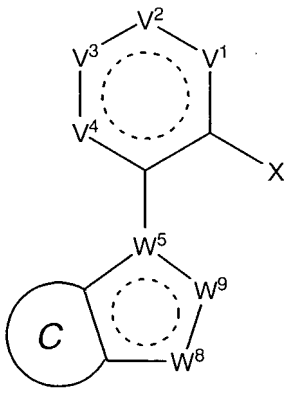
(I-24)



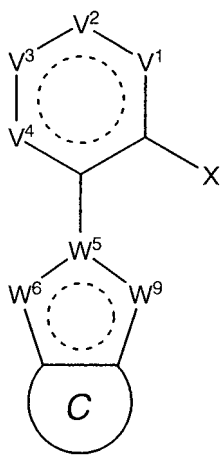
(I-25)



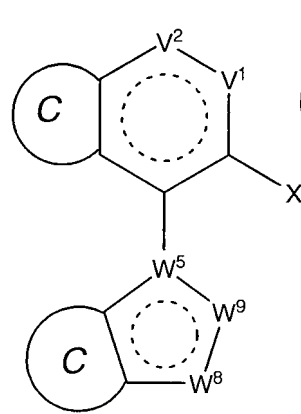
(I-26)



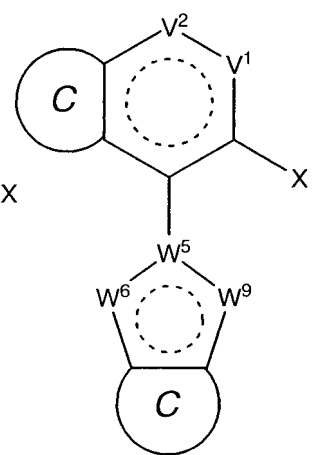
(I-27)



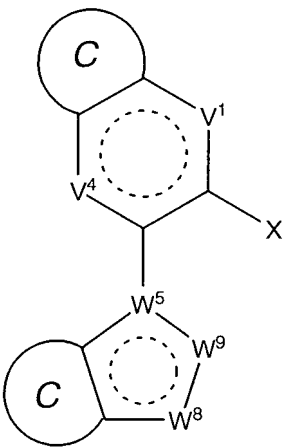
(I-28)



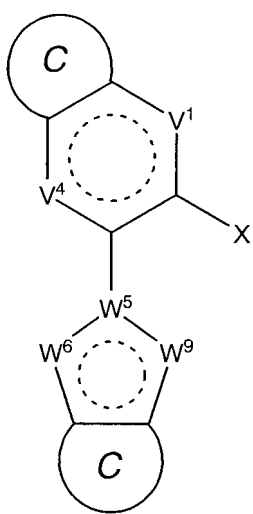
(I-29)



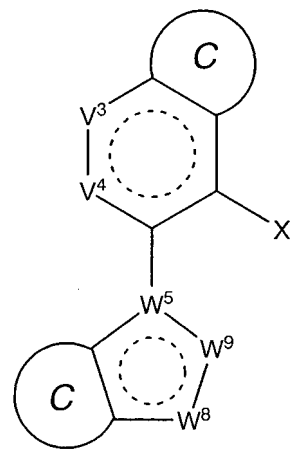
(I-30)



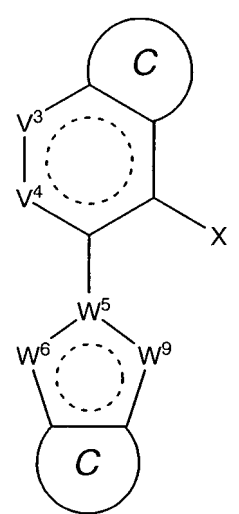
(I-31)



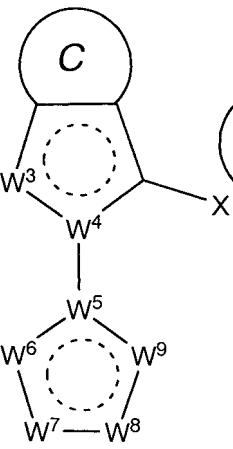
(I-32)



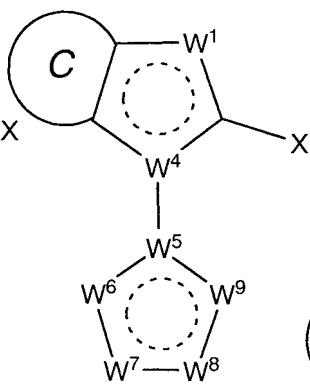
(I-33)



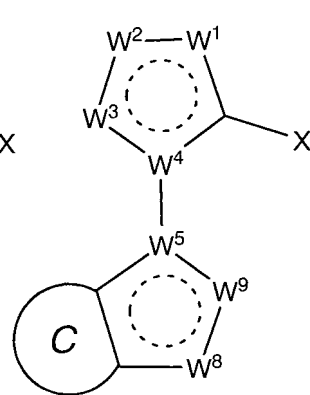
(I-34)



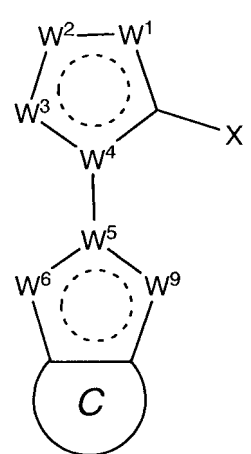
(I-35)



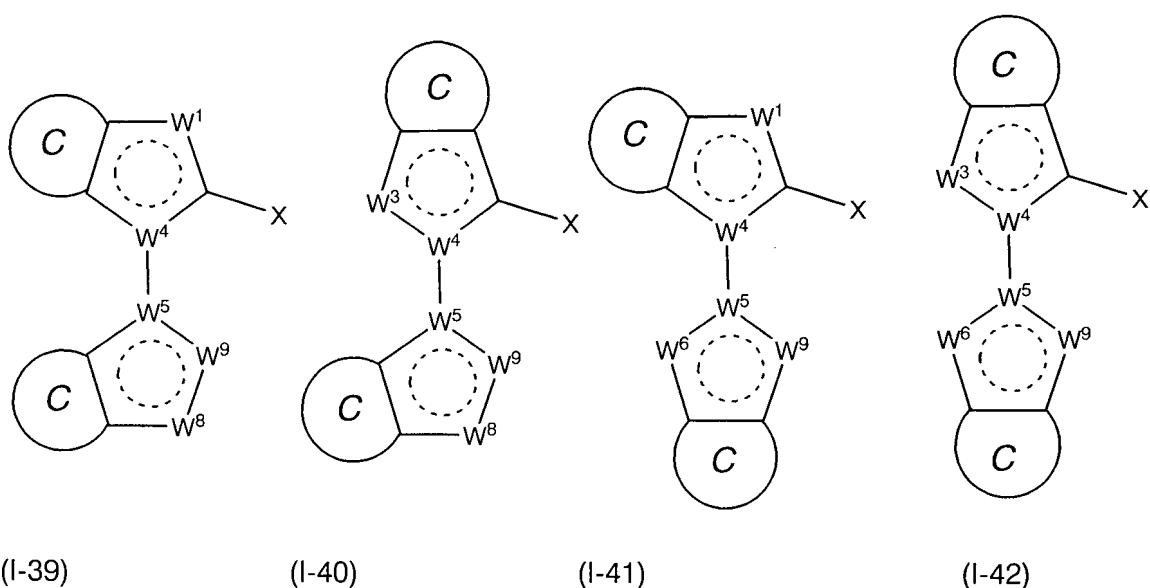
(I-36)



(I-37)



(I-38)



donde X es una fosfina;

V1, V2, V3, y V4 se seleccionan en forma independiente entre CR1 o N;

5 V5, V6, V7, V8 y V9 se seleccionan en forma independiente entre CR2 o N;

W1, W2, y W3 se seleccionan en forma independiente entre CR1, NR1, N o O;

W4 es C o N;

W5 es C o N;

W6, W7, W8 y W9 se seleccionan en forma independiente entre CR2, NR2, N o O; y

10 el anillo C, en cada caso, es en forma independiente un arilo fusionado o heteroarilo fusionado no sustituido o sustituido con R1 y R2, respectivamente, cualquier cantidad de veces dependiendo, por ejemplo, de la estabilidad y las reglas de valencia.

[0024]  indica que el anillo de 5 o 6 miembros es aromático.

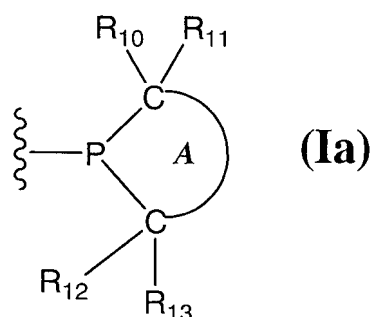
[0025] Ar1 y Ar2 en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con
15 grupos como por ejemplo uno o más R1 y R2, respectivamente. Ar1 y Ar2 en forma independiente pueden estar sustituidos con R1 y R2, respectivamente, cualquier cantidad de veces dependiendo, por ejemplo, de la estabilidad y las reglas de valencia. Un grupo R faltante en cualquiera de las fórmulas (I-1)-(I-42) indica en el sentido convencional que la posición está ocupada por un átomo de hidrógeno.

[0026] En algunas formas de realización, los grupos R1 y R2 pueden ser sustituyentes opcionales que no interfieran con la acción catalítica de los ligandos cuando se los utiliza en una composición catalizadora en combinación con compuestos de metal de transición. En algunas formas de realización, R1 y R2 se seleccionan en forma independiente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halo; alquilo; alquenilo; alquinilo; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; cicloalquilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquiloxi opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; hidroxialcoxi; alcóxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilaminoalquilo; L1-C(O)-OR1', L1-P(O)-(OR1')2, o L1-S(O)2-OR1', donde L1 es una unión o alquileo, y R1' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; L2-O-C(O)-R2', donde L2 es una unión o alquileo, y R2' es alquilo o hidroxialquilo; L3-C(O)-NR3'R4', donde L3 es una unión o alquileo, y R3' y R4' se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; L4-NR5'-C(O)-R6', donde L4 es una unión o alquileo, R5' es hidrógeno o alquilo, y R6' es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; sulfato; alquiltio; y tioalquilo; o un R1 y un R2 se unen para formar un alquileo o -O-(CH2)m-O-, donde m es 1, 2, 3 o 4.

[0027] En algunas formas de realización, cada uno de R1 y R2 sustituido como se muestra en cada una de las fórmulas (I-1)-(I-42) son en forma independiente alquilo, alcoxi, dialquilamino, haloalquilo, fluoroalquilo, o fenilo. En algunas formas de realización, los grupos alquilo son C1-C3 alquilo, los grupos alcoxi son C1-C3 alcoxi, y los grupos

alquilo de haloalquilo y fluoroalquilo son C1-C3 alquilo. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, e isopropilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi e isopropoxi. Un ejemplo de haloalquilo incluye trifluorometilo. Un ejemplo de dialquilamino incluye dimetilamino.

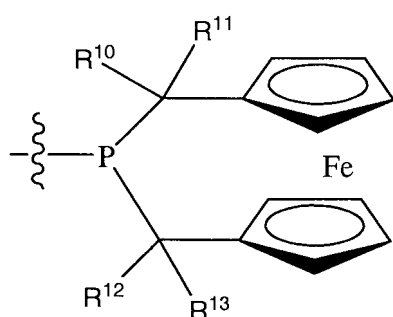
[0028] En algunas formas de realización, X es un anillo heterocíclico que contiene fósforo de Fórmula (Ia).



[0029] En estos ligandos, un heterociclo con fósforo indicado como anillo A (un “fosfaciclo”) está unido a través de un átomo de fósforo a un anillo aromático sustituido que, a su vez, está sustituido con otro anillo aromático a un átomo de carbono adyacente o en posición ortho al fosfaciclo. El fosfaciclo contiene tres o más átomos del anillo incluyendo un átomo de fósforo y dos carbonos del anillo unidos directamente al átomo de fósforo. El Anillo A puede ser un anillo heterocíclico monocíclico con fósforo, un anillo heterocíclico bicíclico, o un anillo heterocíclico tricíclico. El Anillo A incluye 0 a 9 átomos del anillo además del fósforo y 2 átomos de carbono del anillo de fórmula (Ia). Cada uno de los átomos del anillo puede seleccionarse en forma independiente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Los dos carbonos del anillo unidos al átomo de fósforo pueden estar unidos a los sustituyentes R10, R11, R12, y R13 a través de un átomo de carbono, por ejemplo, los sustituyentes R10, R11, R12, y R13 pueden estar unidos al fosfaciclo a través de un átomo de carbono de los sustituyentes respectivos. El fosfaciclo opcionalmente puede contener uno o más sustituyentes del anillo seleccionados entre el grupo que consiste en alquenilo; alcoxi; alcoxialquilo; alquilo; alquilamino; alquiltio; alquinilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonioalquilo; arilalquilo opcionalmente sustituido con grupos como por

- ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; dialquilamino; halo; haloalquilo; fluoroalquilo; C5-6 heteroarilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo
- 5 alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxil; hidroxialquilo; oxo; un enlace doble exocíclico opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; un anillo espiro de entre 3 y 7 miembros que
- 10 contiene cero, uno, o dos heteroátomos; fenilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; $L1-C(O)-OR1'$, $L1-P(O)-(OR1')_2$, o $L1-S(O)_2-OR1'$, donde L1 es una unión o alquileo, y R1' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; $L2-O-C(O)-R2'$, donde L2 es una unión o alquileo, y R2' es alquilo o hidroxialquilo; $L3-$
- 15 $C(O)-NR3'R4'$, donde L3 es una unión o alquileo, y R3' y R4' se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; $L4-NR5'-C(O)-R6'$, donde L4 es una unión o alquileo, R5' es hidrógeno o alquilo, y R6' es alquilo o hidroxialquilo; y $L7-NR8'-S(O)_2-R9'$, donde L7 es una unión o alquileo, R8' es hidrógeno o alquilo, y R9' es alquilo o hidroxialquilo.
- 20 **[0030]** En varias realizaciones, el anillo A es un anillo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que no contiene heteroátomos del anillo excepto el átomo de P mostrado en la Fórmula (Ia). El Anillo A puede ser un único anillo que no contiene átomos que forman puente, o anillo A puede ser un anillo policíclico como por ejemplo un anillo bicíclico o tricíclico que contiene átomos que forman puente.
- 25 **[0031]** En algunas formas de realización, R10, R11, R12, y R13 pueden seleccionarse en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo; alquenilo; haloalquilo; alquinilo; oxoalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo,

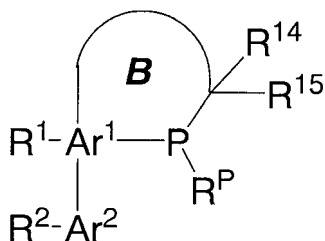
- alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterociclilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; C5-6 heteroarilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi;
- 5 fenilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonioalquilo; tioalquilo; L13-C(O)-OR14', L13-P(O)-(OR14')₂, o L13-S(O)₂-OR14', donde L13 es una unión o alquilenos, y R14' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y
- 10 hidroxialquilo; L15-O-C(O)-R16', donde L15 es alquilenos y R16' es alquilo o hidroxialquilo; L17-C(O)-NR18'R19', donde L17 es una unión o alquilenos, y R18' y R19' se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo ; y L20-NR21'-C(O)-R22', donde L20 es alquilenos, R21' es hidrógeno o alquilo, y R22' es alquilo o hidroxialquilo.
- 15 **[0032]** Además de los sustituyentes que se han definido para R10, R11, R12, y R13, o de manera alternativa, cada uno de R10, R11, R12, y R13 en forma independiente pueden estar involucrados en la formación de un anillo. Por ejemplo, R10 o R11 junto con R12 o R13 pueden formar un anillo. R10 y R11 junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos pueden formar un anillo espirocíclico y/o R12 y R13 junto con el átomo
- 20 de carbono al cual se encuentran unidos pueden formar un anillo espirocíclico. Uno o más de R10, R11, R12 y R13 pueden formar un anillo junto con un sustituyente del anillo A.
- [0033]** En algunas formas de realización, X es un anillo heterocíclico que contiene fósforo de Fórmula (Ib).



(Ib)

[0034] Los fosfaciclos de fórmula Ib están unidos a través de un átomo de fósforo a un anillo aromático opcionalmente sustituido que, a su vez, está sustituido con otro anillo aromático a un átomo de carbono adyacente o en posición orto al átomo de fósforo. El fosfaciclo contiene una unidad ferrocenilo además de un átomo de fósforo y dos carbonos del anillo unidos directamente al átomo de fósforo. Los dos carbonos del anillo unidos al átomo de fósforo a su vez están unidos a los sustituyentes R10, R11, R12, y R13 a través de un átomo de carbono, por ejemplo, los sustituyentes R10, R11, R12, y R13 están unidos al fosfaciclo a través de un átomo de carbono de los sustituyentes respectivos. R10, R11, R12, y R13 son como se describe precedentemente.

[0035] En algunas formas de realización, X está fusionado a Ar1 para dar un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

El anillo B es un anillo heterocíclico con fósforo (fosfaciclo) con 0 a 5 átomos del anillo además del fósforo y átomo de carbono del anillo de fórmula (Ic). Cada uno de los átomos del anillo puede seleccionarse en forma independiente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. El fosfaciclo también puede contener opcionalmente uno o más sustituyentes del anillo seleccionados entre el grupo que consiste en alquenilo;

alcoxi; alcoxialquilo; alquilo; alquilamino; alquiltio; alquinilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonoalquilo; arilalquilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; 5 dialquilamino; halo; haloalquilo; fluoroalquilo; C5-6 heteroarilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; 10 hidroxialquilo; oxo; un enlace doble exocíclico opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; un anillo espiro de entre 3 y 7 miembros que contiene cero, uno, o dos heteroátomos; fenilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; L1-C(O)-OR1', L1-P(O)-(OR1')₂, o L1-S(O)₂-OR1', 15 donde L1 es una unión o alquilenos, y R1' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; L2-O-C(O)-R2', donde L2 es una unión o alquilenos, y R2' es alquilo o hidroxialquilo; L3-C(O)-NR3'R4', donde L3 es una unión o alquilenos, y R3' y R4' se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; L4-NR5'-C(O)-R6', donde L4 es una unión o alquilenos, R5' es hidrógeno o alquilo, y R6' es alquilo o hidroxialquilo; y L7-NR8'-S(O)₂-R9', 20 donde L7 es una unión o alquilenos, R8' es hidrógeno o alquilo, y R9' es alquilo o hidroxialquilo.

[0036] R14 y R15, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, pueden formar un anillo espirocíclico. Uno o más de R14 y R15 pueden formar un anillo junto con un sustituyente del anillo B. Cada uno de R14 y R15 puede seleccionarse en forma 25 independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo; alquenilo; haloalquilo; alquinilo; oxoalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo

alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; C5-6 heteroarilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi;

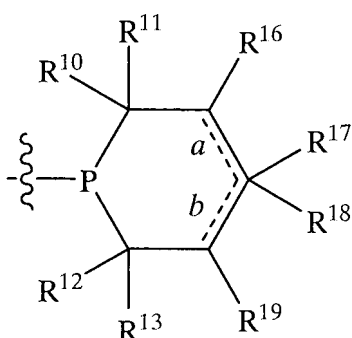
5 fenilo opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonioalquilo; tioalquilo; L13-C(O)-OR14', L13-P(O)-(OR14')₂, o L13-S(O)₂-OR14' donde L13 es una unión o alquilenilo, y R14' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y

10 hidroxialquilo; L15-O-C(O)-R16' donde L15 es alquilenilo, y R16' es alquilo o hidroxialquilo; L17-C(O)-NR18'R19', donde L17 es una unión o alquilenilo y R18' y R19' se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; y L20-NR21'-C(O)-R22', donde L20 es alquilenilo, R21' es hidrógeno o alquilo, y R22' es alquilo o hidroxialquilo.

15 [0037] RP puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo. RP puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno, alquinileno, o -(CR41R42-O)_q- donde un extremo se une al átomo de fósforo del fosfaciclo y el otro extremo se une a un átomo del anillo B, donde R41 y R42 son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo, y donde q es 1

20 o 2. Es decir, cuando RP es alquilenilo, alquenileno, alquinileno, o -(CR41R42-O)_q-, RP puede ser un grupo puente entre el átomo de fósforo del fosfaciclo y otro átomo del anillo B.

[0038] En algunas formas de realización, el fosfaciclo X tiene una estructura correspondiente a la estructura de fórmula (Id):



(Id)

donde los grupos R10, R11, R12, R13 son como se describe precedentemente. El fosfaciclo de fórmula (Id) es un anillo de seis miembros, donde los enlaces a y b son
 5 enlaces simples o enlaces dobles, siempre que a y b no sean simultáneamente enlaces dobles. $\equiv$ representa una unión que es una unión simple o doble.

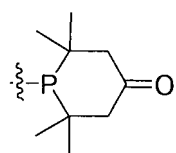
[0039] En los fosfaciclos de fórmula (Id), uno o más de los sustituyentes R16, R17, R18, y R19 opcionalmente pueden formar un anillo con los sustituyentes R10, R11, R12, o R13. Además, o de manera alternativa, R16 y R19 pueden seleccionarse en forma
 10 independiente entre hidrógeno halo, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, alquenilo, y alcoxi. En algunas formas de realización, cada uno de R16 y R19 es hidrógeno.

[0040] R17 y R18 juntos pueden formar un carbonilo; un enlace doble exocíclico opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; o un anillo espiro de entre 3 y 7 miembros que
 15 contiene cero, uno, o dos heteroátomos. En algunas formas de realización, el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo con el cual el doble enlace exocíclico está sustituido, así como también el anillo espiro exocíclico opcionalmente formado por R17 y R18, están opcionalmente sustituidos con grupos como por ejemplo sustituyentes que no interfieran de manera inaceptable con la acción catalítica del ligando
 20 respectivo cuando se usa en combinación con compuestos de metal de transición. En algunas formas de realización, estos sustituyentes opcionales se seleccionan entre los grupos descritos para R1 y R2.

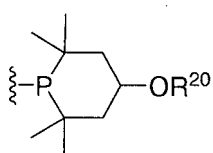
[0041] Además, o de manera alternativa, cada uno de R17 y R18 puede seleccionarse en forma independiente entre unidades que no interfieran de manera inaceptable con la acción catalítica del ligando respectivo cuando se usan en combinación con compuestos de metal de transición. Cada uno de R17 y R18 puede seleccionarse en forma independiente entre hidrógeno, halo, fluoro, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, fluoroalquilo, alquiloxi, alquiltio, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, C#5#-#6 heteroarilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido; arilalquilo sustituido o no sustituido; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonioalquilo; L1-C(O)-OR1', L1-P(O)-(OR1')2, o L1-S(O)2-OR1' donde R1' es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo y L1 es una unión o alquileo; L2-O-C(O)-R2' donde R2' es alquilo o hidroxialquilo y L2 es una unión o alquileo; L3-C(O)-NR3'R4' donde R3' y R4' son hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo y donde L3 es una unión o alquileo; L4-NR5'-C(O)-R6' donde R5' es hidrógeno o alquilo, R6' es alquilo o hidroxialquilo, y L4 es una unión o alquileo.

[0042] Los fosfaciclos pueden incluir anillos policíclicos con átomos que forman puente.

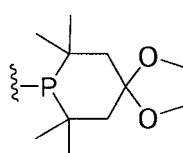
[0043] Los ejemplos de fosfaciclos con una estructura correspondiente a la fórmula (Id) son los siguientes:



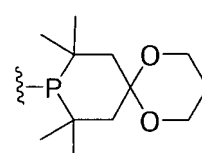
20 1-1



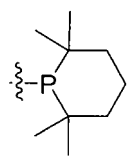
1-2



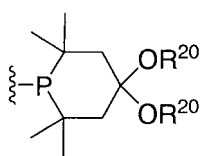
1-3



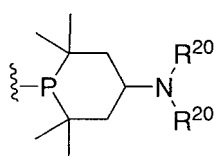
1-4



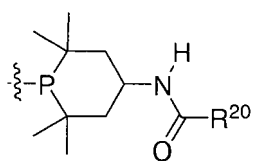
1-5



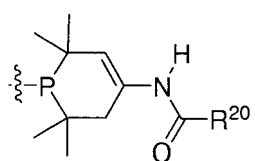
1-6



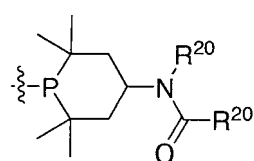
1-7



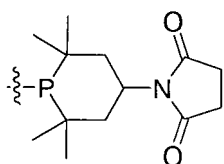
1-8



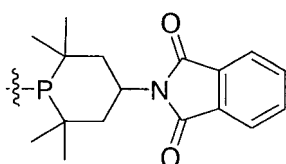
1-9



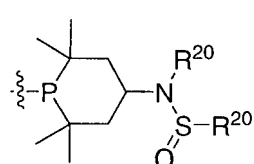
1-10



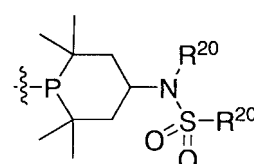
1-11



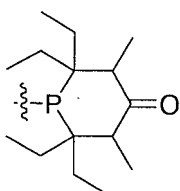
1-12



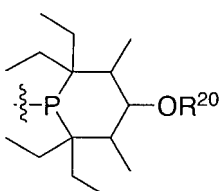
1-13



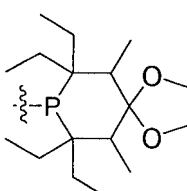
1-14



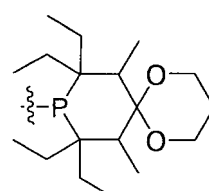
1-15



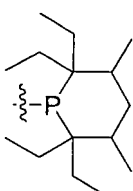
1-16



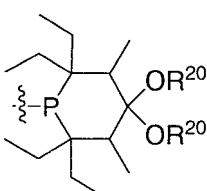
1-17



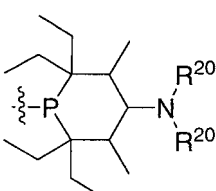
1-18



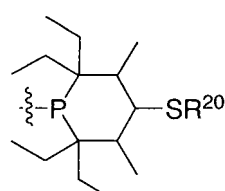
1-19



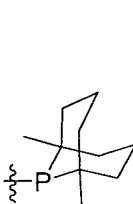
1-20



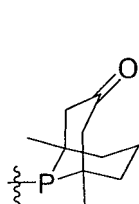
1-21



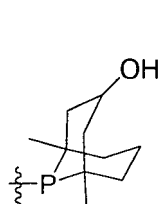
1-22



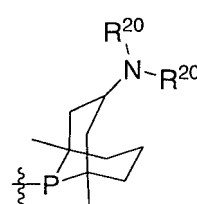
10 1-23



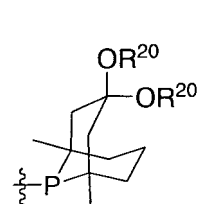
1-24



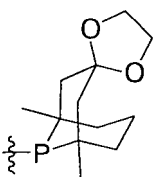
1-25



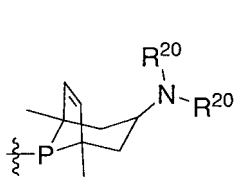
1-26



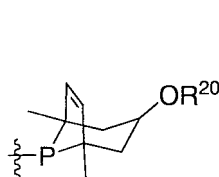
1-27



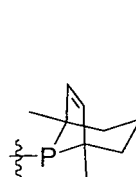
1-28



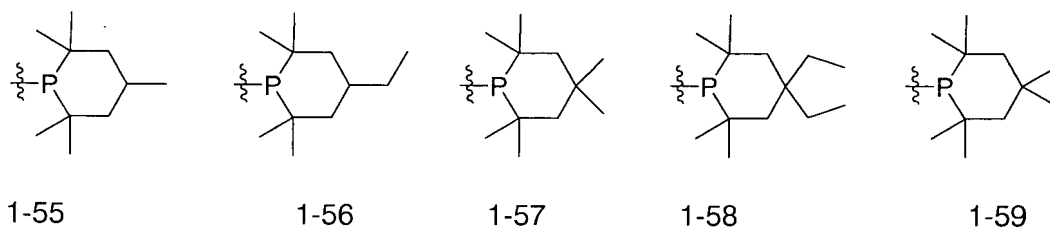
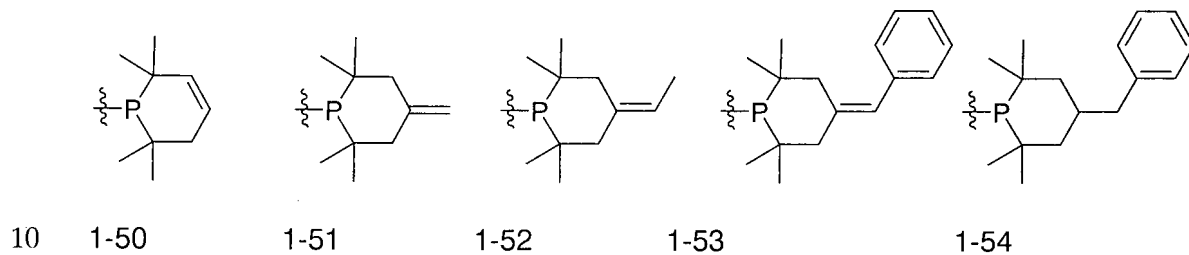
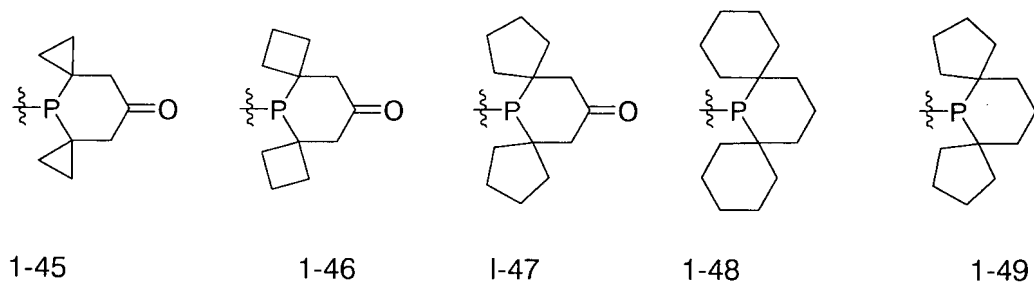
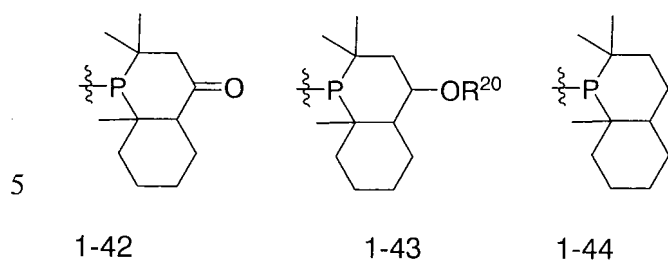
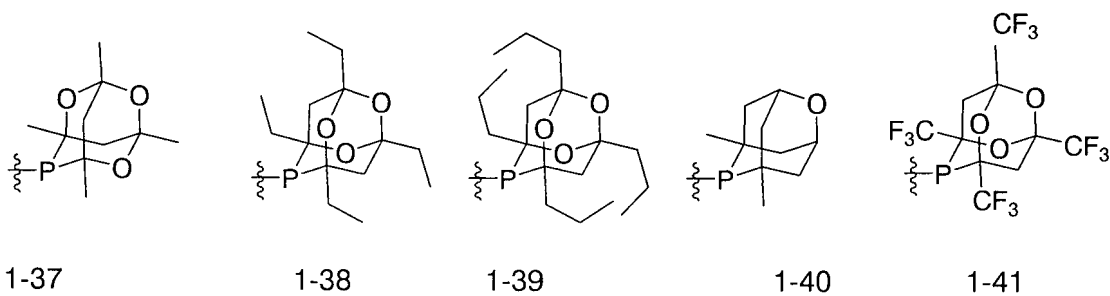
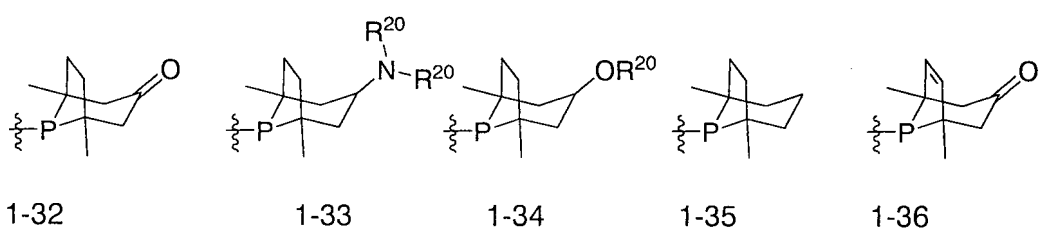
1-29

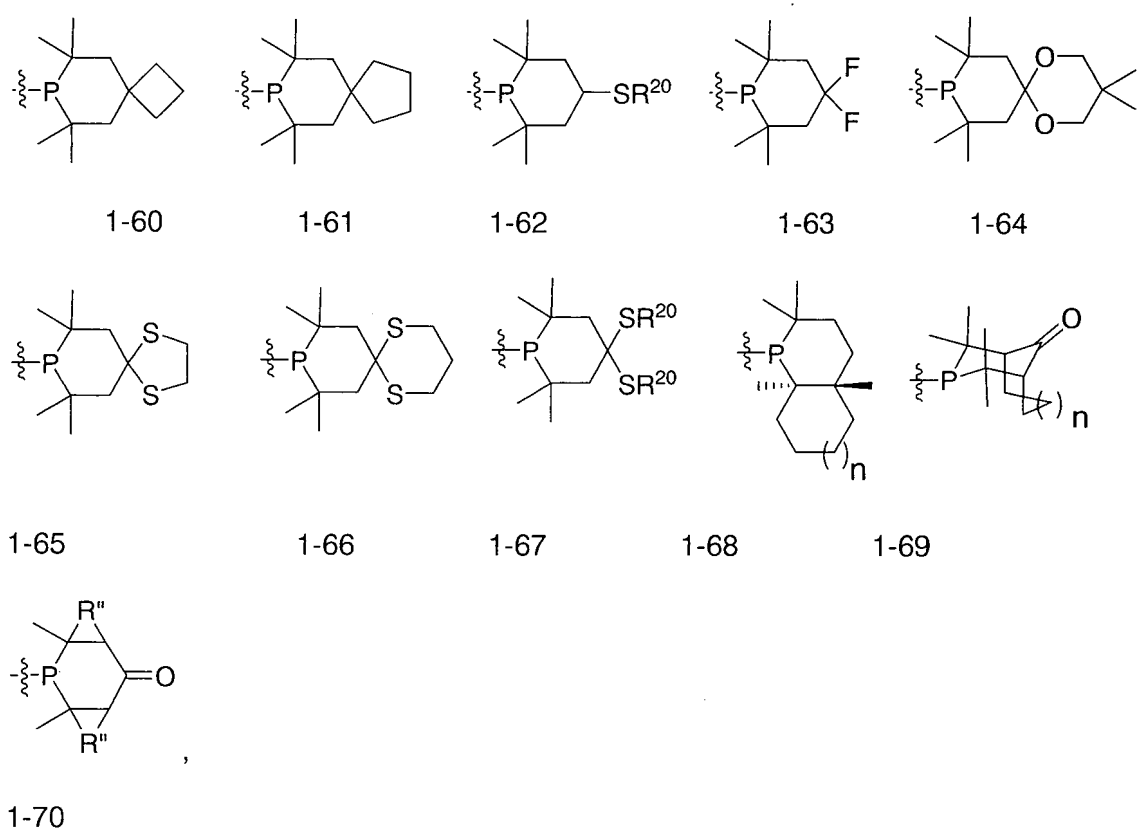


1-30



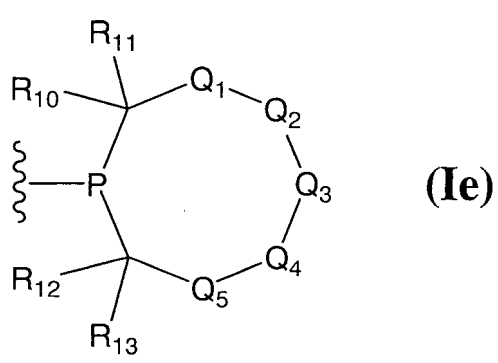
1-31





[0044] Los fosfaciclos pueden tener centros quirales como, por ejemplo, los fosfaciclos 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-22, 1-32, 1-33, 1-34, 1-35, 1-42, 1-43, y 1-44.

[0045] En algunas formas de realización, los fosfaciclos X se basan en anillos distintos de anillos de 6 miembros. Dichos fosfaciclos tienen estructuras correspondientes a la estructura de fórmula (Ie):



[0046] El fosfaciclo X de fórmula (Ie) puede ser un anillo de 4 miembros, 5 miembros, 7 miembros, u 8 miembros, que contiene opcionalmente un puente para formar un anillo policíclico.

[0047] Q1 puede ser una unión, -O-, -S-, -N(R21)-, =C(R22)-, o -C(R23)(R24)-; Q2 puede ser una unión, -O-, -S-, -N(R25)-, =C(R26)-, o -C(R27)(R28)-; Q3 puede ser una unión, -O-, -S-, -N(R29)-, =C(R30)-, o -C(R32)(R30)-; Q4 puede ser una unión, -O-, -S-, -N(R33)-, =C(R34)-, o -C(R35)(R36)-; y Q5 puede ser una unión, -O-, -S-, -N(R37)-, =C(R38)-, o -C(R39)(R40)-; donde R10, R11, R12, R13, y R21 hasta R40 son
5 sustituyentes del anillo. En algunas formas de realización, al menos uno de Q1, Q2, Q3, Q4, y Q5 no es una unión, de manera tal que el fosfaciclo tiene al menos cuatro miembros del anillo.

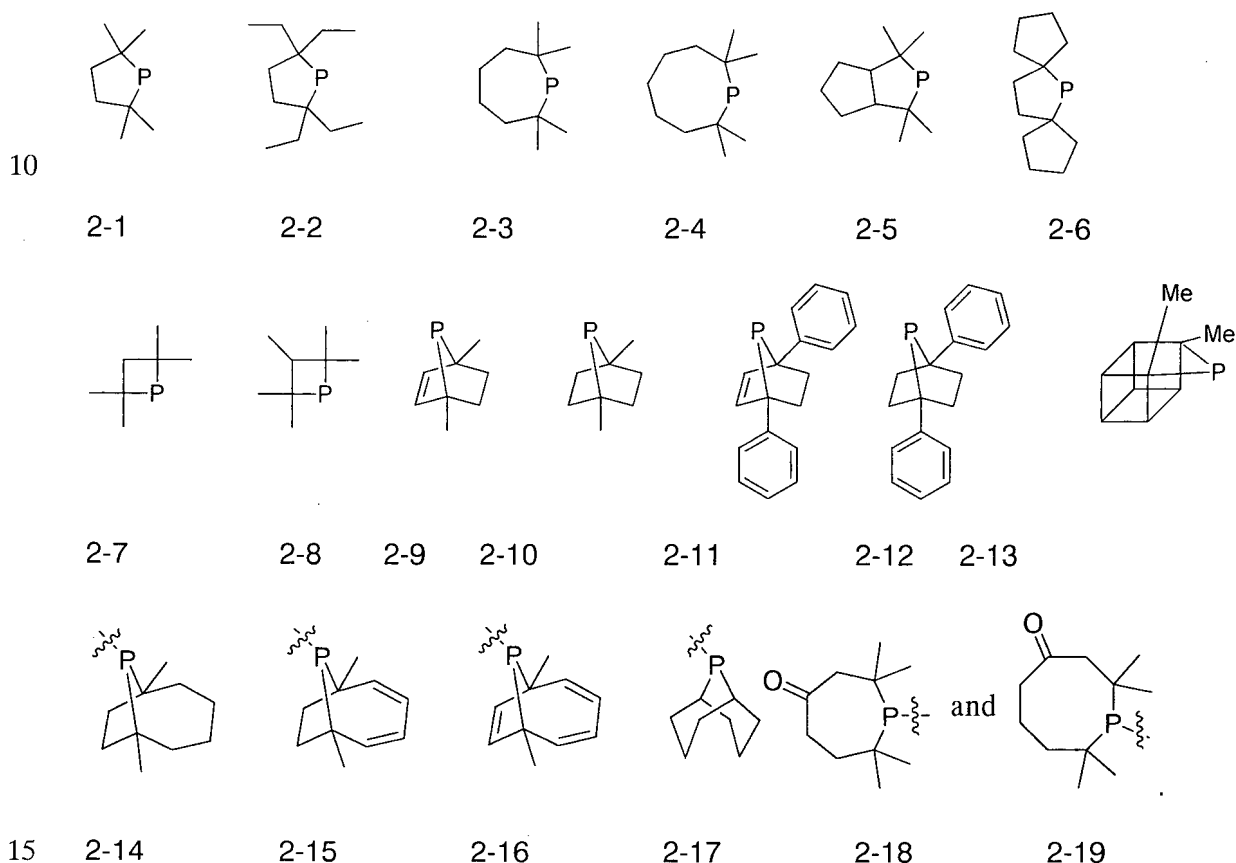
[0048] Uno o más de los sustituyentes del anillo R21 hasta R40 pueden formar un anillo con
10 otro sustituyente del anillo. Además, o de manera alternativa, cada uno de los sustituyentes del anillo R21 hasta R40 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno halo, fluoro, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, alqueno, alquino, alquilo, alquilo, alquilo, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, N,N,N-trialquilamonioalquilo; cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, C#5#-#6 heteroarilo sustituido o no
15 sustituido, fenilo sustituido o no sustituido; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonioalquilo; L1-C(O)-OR1', L1-P(O)-(OR1')2, o L1-S(O)2-OR1' donde R1' es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo y L1 es una unión o alqueno; L2-O-C(O)-R2' donde R2' es alquilo o hidroxialquilo y L2 es una unión o alqueno; L3-C(O)-NR3'R4' donde R3' y R4' son en forma independiente
20 entre sí hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo, y L3 es una unión o alqueno; L4-NR5'-C(O)-R6' donde R5' es hidrógeno o alquilo, R6' es alquilo o hidroxialquilo, y L4 es una unión o alqueno; y alquilo.

[0049] Además, o de manera alternativa, dos sustituyentes del anillo sobre el mismo átomo del anillo Q1, Q2, Q3, Q4, o Q5 juntos pueden formar un carbonilo; un enlace doble
25 exocíclico opcionalmente sustituido con grupos como por ejemplo alquilo, alqueno, arilo, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo; o un anillo espiro de entre 3 y 7 miembros que contiene cero, uno, o dos heteroátomos del anillo. En algunas formas de realización, los

sustituyentes opcionales sobre el doble enlace o anillo espiro exocíclico se seleccionan entre los sustituyentes que se han descrito para los grupos R1 y R2.

[0050] En algunas formas de realización donde un fosfaciclo de fórmula (Ie) está sustituido como X en el grupo Ar1-Ar2 de fórmula (I), cada uno de R1 y R2 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, y alcoxi; y cada uno de R10, R11, R12, y R13 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, y heteroarilo, y/o R10 o R11 junto con R12 o R13 forman un anillo.

[0051] Los ejemplos no limitantes de fosfaciclos de fórmula (Ie) son los siguientes:



[0052] En algunas formas de realización, fosfaciclos de fórmula (Ia), (Id), y (Ie), están sustituidos como grupos X sobre el grupo Ar1-Ar2 de fórmula (I), donde los grupos R1 y R2 son hidrógeno o un sustituyente distinto de hidrógeno.

[0053] Los ligandos fosfina pueden incluir, por ejemplo, 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-

15

20

- triisopropilbifenil-2-il)fosfinano; 8,8,10,10-tetrametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano; 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ol; 8-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 1,3,5,7-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano; di-tert-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfina; di-tert-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina; di-tert-butil(2'-isopropoxi-1,1'-binaftil-2-il)fosfina; 2,2,5,5-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfolano; 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfinano; 2,2,7,7-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfepano; 2,2,8,8-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfocano; 1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano; 8-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 6-metoxi-N,N-dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina; 8-(2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 8-(1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-1-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-2-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona; 1-f3,3,8,8,10,10-hexametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano; 6-b1-(2'-(dimetilamino)-6'-metoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-c1-(2',6'-bis(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-d1-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-e1-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-f1-(2'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-g1-(bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-h1-(1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-i1-(2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-o1-(3,6-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-p1-(3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-q2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona; 6-r2,2,6,6-tetrametil-

1-(2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona; 6-s1-(3',5'-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-t1-(4'-tert-butilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 7-cN2,N2,N6,N6-tetrametil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2,6-diamina; 7-fN,N-dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina; 7-g8-(bifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 7-o8-(3,6-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 7-p8-(3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; o cualquier otra fosfina adecuada. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 8,8,10,10-tetrametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ol. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 8-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 1,3,5,7-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es di-tert-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfina. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es di-tert-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es di-tert-butil(2'-isopropoxi-1,1'-binaftil-2-il)fosfina. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 2,2,5,5-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfolano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfinano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 2,2,7,7-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfepano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 2,2,8,8-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-

tetrametilbifenil-2-il)fosfocano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 8-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-metoxi-N,N-dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 8-(2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 8-(1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-1-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-2-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 1-f3,3,8,8,10,10-hexametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-b1-(2'-(dimetilamino)-6'-metoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-c1-(2',6'-bis(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-d1-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-e1-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-f1-(2'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-g1-(bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-h1-(1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-i1-(2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-o1-(3,6-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona. En

algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-p1-(3,6-dimetoxi-2',4',6'-
 trimetilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-q2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-
 triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el
 ligando fosfina es 6-r2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-
 5 il)fosfinan-4-ona; 6-s1-(3',5'-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona. En
 algunas formas de realización, el ligando fosfina es 6-t1-(4'-tert-butilbifenil-2-il)-2,2,6,6-
 tetrametilfosfinan-4-ona. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 7-
 cN2,N2,N6,N6-tetrametil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-
 il)bifenil-2,6-diamina. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 7-fN,N-
 10 dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina. En
 algunas formas de realización, el ligando fosfina es 7-g8-(bifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-
 dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano. En algunas formas de realización, el ligando fosfina es 7-
 o8-(3,6-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano. En
 algunas formas de realización, el ligando fosfina es 7-p8-(3,6-dimetoxi-2',4',6'-
 15 trimetilbifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano.

[0054] El compuesto (5) puede sulfonamidarse en presencia de un precursor de
 catalizador de metal de transición. En algunas formas de realización, el precursor de
 catalizador de metal de transición es un compuesto de metal de transición. En algunas
 formas de realización, el precursor de catalizador de metal de transición es un precursor
 20 de catalizador de paladio. Los precursores de catalizador de paladio pueden incluir, 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), dímero cloro(η^3 -
 25 alil)paladio(II) -trifenilfosfina, cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II),
 bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II) y cualquier otro precursor de catalizador de paladio
 adecuado. En algunas formas de realización, el precursor de catalizador de paladio es

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

[0055] En algunas formas de realización, el compuesto (5) se sulfonamida en presencia de un solvente. Los solventes pueden incluir, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona, dimetilsulfóxido, 1,2-dimetoxietana, 1,4-dioxano, acetonitrilo, éter ciclopentílico metílico, tolueno, benceno, tert-amilalcohol, y tert-butilalcohol, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, anisol, trifluorotolueno y cualquier otro solvente adecuado y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, el solvente es tetrahidrofurano. En algunas formas de realización, el solvente es N,N-dimetilformamida. En algunas formas de realización, el solvente es N,N-dimetilacetamida. En algunas formas de realización, el solvente es N-metilpirrolidona. En algunas formas de realización, el solvente es dimetilsulfóxido. En algunas formas de realización, el solvente es 1,2-dimetoxietano. En algunas formas de realización, el solvente es 1,4-dioxano. En algunas formas de

realización, el solvente es acetonitrilo. En algunas formas de realización, el solvente es éter ciclopentílico metílico. En algunas formas de realización, el solvente es tolueno. En algunas formas de realización, el solvente es benceno. En algunas formas de realización, el solvente es tert-amilalcohol. En algunas formas de realización, el solvente es tert-butilalcohol. En algunas formas de realización, el solvente es 2-metiltetrahidrofurano. En algunas formas de realización, el solvente es acetato de etilo. En algunas formas de realización, el solvente es acetato de isopropilo. En algunas formas de realización, el solvente es anisol. En algunas formas de realización, el solvente es trifluorotolueno.

[0056] El compuesto (5) puede sulfonamidarse en presencia de una base. Las bases pueden incluir, por ejemplo, fosfato tribásico de potasio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, tert-butóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, fenóxido de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio y cualquier otra base adecuada y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, la base es fosfato tribásico de potasio. En algunas formas de realización, la base es carbonato de cesio. En algunas formas de realización, la base es carbonato de potasio. En algunas formas de realización, la base es carbonato de sodio. En algunas formas de realización, la base es tert-butóxido de sodio. En algunas formas de realización, la base es tert-butóxido de potasio. En algunas formas de realización, la base es fenóxido de sodio. En algunas formas de realización, la base es bis(trimetilsilil)amida de litio. En algunas formas de realización, la base es diisopropilamida de litio.

[0057] El compuesto (5) puede sulfonamidarse a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 130 °C o entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C. En algunas formas de realización, el compuesto (5) se sulfonamida a una temperatura de aproximadamente 60 °C, luego aproximadamente 85 °C, y finalmente aproximadamente 95 °C.

[0058] El compuesto (5) puede sulfonamidarse en una atmósfera inerte. En algunas formas de realización, la atmósfera inerte es provista por nitrógeno. En algunas formas de

realización, la atmósfera inerte es provista por argón.

[0059] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida bajo una atmósfera de argón en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y di-tert-butil(2',4',6'-triisopropil-
5 3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfina para dar el compuesto (A).

[0060] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida bajo una atmósfera de argón en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano para dar el compuesto (A).

10 [0061] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinano para dar el compuesto (A).

[0062] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con
15 metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 8,8,10,10-tetrametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano para dar el compuesto (A).

[0063] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio,
20 tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ol para dar el compuesto (A).

[0064] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 8-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-
25 1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano para dar el compuesto (A).

[0065] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio,

tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 1,3,5,7-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano para dar el compuesto (A).

[0066] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, 5 tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 8-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano para dar el compuesto (A).

[0067] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 6-metoxi-N,N-dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-10 dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina para dar el compuesto (A).

[0068] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 8-(2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano para dar el compuesto (A).

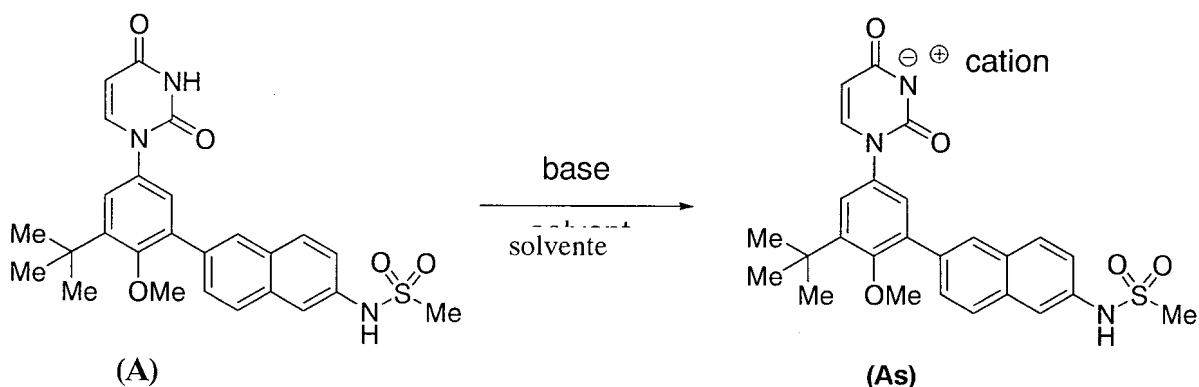
15 [0069] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 8-(1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano para dar el compuesto (A).

[0070] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con 20 metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-1-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano para dar el compuesto (A).

[0071] En una forma de realización, el compuesto (5) se hace reaccionar con metansulfonamida en t-amilalcohol en presencia de fosfato tribásico de potasio, 25 tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-2-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano para dar el compuesto (A).

[0072] El compuestos de fórmula (A) puede convertirse a una sal correspondiente. una sal del compuesto (A) puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de la sal, como, por ejemplo, estabilidad farmacéutica mejorada a distintas temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua u otros solventes. Cuando una sal tiene el fin de ser administrada a un paciente (en oposición a su uso, por ejemplo, en un contexto in vitro), la sal es considerada farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. De manera acorde, el término "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo en esta divulgación para indicar que el sustantivo modificado es adecuado para su uso como producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. En general, estas sales típicamente pueden prepararse por medios convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiada con un compuesto de la divulgación. Las sales de adición básica aceptables de los compuestos de fórmula (A) incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas pueden incluir sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa), y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y zinc.

[0073] En una forma de realización, los compuestos de fórmula (A) pueden convertirse a la sal correspondiente, el compuesto (As), por tratamiento con una base, solvente o base en un solvente.



[0074] Las bases pueden incluir, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y cualquier otra base adecuada. En algunas formas de realización, la base es hidróxido de potasio. En algunas formas de realización, la base es hidróxido de sodio. Los solventes pueden incluir, por ejemplo, dimetilsulfóxido, 2-propanol, agua, y cualquier otro solvente adecuado o mezclas de los mismos. En una forma de realización, el compuesto (A) se hace reaccionar con hidróxido de sodio en una mezcla de dimetilsulfóxido, 2-propanol y agua para dar el compuesto (As) como la sal de sodio. En una forma de realización la conversión a la sal correspondiente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 68 °C.

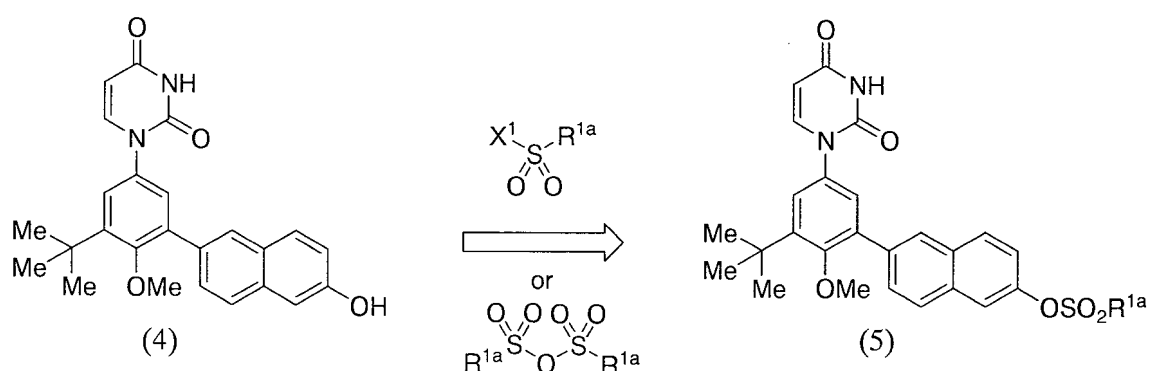
[0075] Las sales orgánicas del compuesto (A) pueden prepararse a partir de aminas, como por ejemplo trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaina. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes como por ejemplo haluros de alquilo inferior (C1-C6) (por ejemplo, cloruros, bromuro y ioduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), dialquilsulfatos (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuro y ioduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

[0076] La divulgación también hace referencia a sales particulares y polimorfos de ciertos compuestos descritos, incluyendo intermediarios de los procesos descritos, así como también composiciones que los comprenden y procesos para preparar dichos compuestos, sales, y polimorfos. Por ejemplo, esta divulgación hace referencia, en parte, a formas cristalinas de N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida (compuesto (A)) y las sales de sodio y potasio correspondientes, es decir las formas cristalinas solvatadas, hidratadas y libres de

solvente descritas en las Publicaciones de Patente Internacional Nros. WO 2009/039134 y WO2009/039127 que se incorporan en la presente a modo de referencia.

B. Proceso para preparar 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de 6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilo (compuesto 5).

- 5 [0077] El compuesto (5) puede prepararse haciendo reaccionar 1-(3-tert-butil-5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto (4)) con un fluoruro de sulfonilo, cloruro de sulfonilo, o anhídrido de ácido sulfónico, donde X1 es cloro o flúor, y R1a es p-tolilo, fenilo, metilo, etilo, trifluorometilo, perfluorobutilo, o isómeros de perfluorobutilo y otros homólogos superiores e inferiores como por ejemplo, sin que esto
- 10 constituya limitación alguna, perfluoropentilo, perfluorohexilo, y perfluorooctilo:



- [0078] El compuesto (4) puede sulfonarse en presencia de una base. Las bases pueden incluir, por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, tert-butoxido de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, tert-butoxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, o cualquier otra base adecuada. En algunas formas de realización, la base es hidruro de sodio. En algunas formas de realización, la base es hidróxido de sodio. En algunas formas de realización, la base es metóxido de sodio. En algunas formas de realización, la base es etóxido de sodio. En algunas formas de realización, la base es tert-butoxido de sodio. En algunas formas de realización, la
- 15
- 20

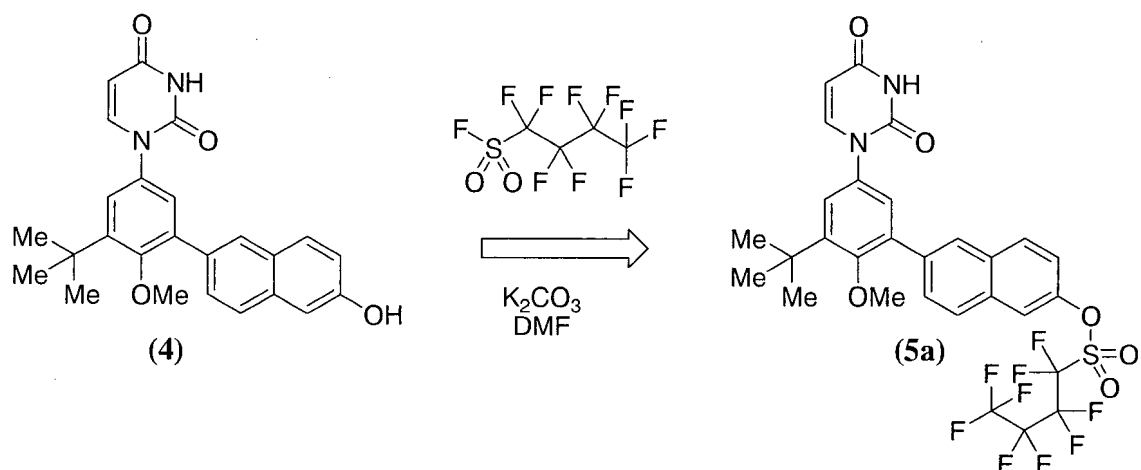
base es hidruro de potasio. En algunas formas de realización, la base es hidróxido de potasio. En algunas formas de realización, la base es metóxido de potasio. En algunas formas de realización, la base es etóxido de potasio. En algunas formas de realización, la base es tert-butóxido de potasio. En algunas formas de realización, la base es carbonato de potasio. En algunas formas de realización, la base es carbonato de cesio. En algunas formas de realización, la base es carbonato de sodio. En algunas formas de realización, la base es bicarbonato de sodio. En algunas formas de realización, la base es trietilamina. En algunas formas de realización, la base es diisopropiletilamina. En algunas formas de realización, la base es 4-metilmorfolina. En algunas formas de realización, la base es piridina. En algunas formas de realización, la base es 2,6-dimetilpiridina.

[0079] El compuesto (4) puede sulfonarse en presencia de un solvente. Los solventes pueden incluir, por ejemplo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, o cualquier otro solvente adecuado o mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el solvente es tetrahidrofurano. En algunas formas de realización, el solvente es 2-metiltetrahidrofurano. En algunas formas de realización, el solvente es dimetilsulfóxido. En algunas formas de realización, el solvente es N,N-dimetilformamida. En algunas formas de realización, el solvente es N,N-dimetilacetamida. En algunas formas de realización, el solvente es N-metilpirrolidona. En algunas formas de realización, el solvente es 1,2-dimetoxietano. En algunas formas de realización, el solvente es 1,4-dioxano. En algunas formas de realización, el solvente es acetonitrilo. En algunas formas de realización, el solvente es diclorometano. En algunas formas de realización, el solvente es cloroformo. En algunas formas de realización, el solvente es éter dietílico.

[0080] El compuesto (4) puede sulfonarse a una temperatura de entre aproximadamente -15 °C y aproximadamente 50 °C o entre aproximadamente -5 °C y aproximadamente 30 °C. En una forma de realización, el compuesto (4) se sulfonila a temperatura ambiente.

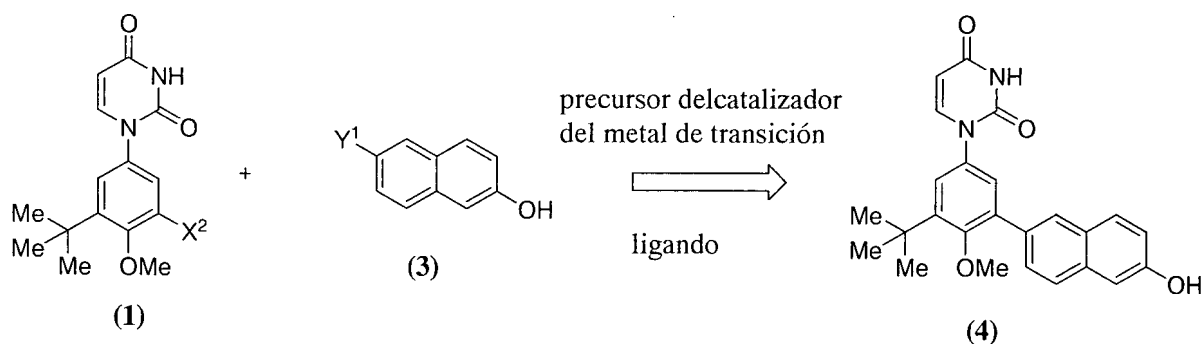
[0081] El compuesto (4) puede sulfonarse en atmósfera inerte. En algunas formas de realización, la atmósfera inerte es provista por nitrógeno. En algunas formas de realización, la atmósfera inerte es provista por argón.

[0082] En una forma de realización, el compuesto (4) se hace reaccionar con fluoruro de perfluorobutansulfonilo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente en presencia de carbonato de potasio para dar el compuesto (5a).



C. Proceso para preparar 1-(3-tert-butil-5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto (4)).

[0083] Esta divulgación hace referencia, en parte, a 1-(3-tert-butil-5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto (4)) o una sal del mismo. El compuesto (4) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (1) con el compuesto (3) bajo condiciones de reacción de Suzuki en presencia de un precursor de catalizador de metal de transición, base, y un ligando.



[0084] X2 del compuesto (1) puede ser cloro, bromo, o iodo. En algunas formas de realización, X2 es cloro. En algunas formas de realización, X2 es bromo. En una realización adicional, X2 es iodo. El compuesto (1) puede incluir, por ejemplo, 1-(3-tert-butil-5-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto (1a)), 1-(3-bromo-5-tert-butil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto (1b)), o 1-(3-tert-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto (1c)). La preparación del compuesto (1) se describe en el Ejemplo 1 más adelante así como también en la Publicación de Patente Internacional Nro. WO 2009/039127 que se incorpora en la presente a modo de referencia.

[0085] Y1 del compuesto (3) puede ser un ácido borónico, éster de borato, o sal de borato. En algunas formas de realización, Y1 es un ácido borónico. En algunas formas de realización, Y1 es un éster de borato. En algunas formas de realización, Y1 es una sal de borato. El compuesto (3) puede incluir, por ejemplo, ácido 6-hidroxinaftalen-2-ilborónico (compuesto (3a)), trifluoro(6-hidroxinaftalen-2-il)borato de potasio (compuesto (3b)), y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (compuesto (3c)), cada uno de los cuales están disponibles comercialmente.

[0086] La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en presencia de un precursor de catalizador. El catalizador puede ser, por ejemplo, un catalizador de silicio, boro, estaño, zinc o cualquier otro catalizador. En algunas formas de realización, el catalizador es un precursor de catalizador de metal de transición. En algunas formas de realización, el precursor de catalizador de metal de transición es un precursor de catalizador de paladio. Los precursores de catalizador de paladio pueden incluir, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfin)paladio(II), tris(dibencilidinaetona)dipaladio(0), diacetato de paladio(II), diclorobis(trifenilfosfin)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano, o cualquier otro precursor de catalizador de paladio adecuado. En algunas formas de realización, el precursor de catalizador de paladio es

tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0). En algunas formas de realización, el precursor de catalizador de paladio es diclorobis(trifenilfosfin)paladio(II). En algunas formas de realización, el precursor de catalizador de paladio es tris(dibencilidinaacetona)dipaladio(0). En algunas formas de realización, el precursor de catalizador de paladio es diacetato de paladio(II). En algunas formas de realización, el precursor de catalizador de paladio es diclorobis(trifenilfosfin)paladio. En algunas formas de realización, el precursor de catalizador de paladio es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano.

[0087] La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en presencia de un ligando.

En algunas formas de realización el ligando es una fosfina. Ligands pueden incluir, por ejemplo, tri-t-butilfosfina, triciclohexilfosfina, tris(2-furil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano, bifenil-2-ildiciclohexilfosfina, dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina, dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina, o cualquier otro ligando adecuado. En algunas formas de realización, el ligando es tri-t-butilfosfina. En algunas formas de realización, el ligando es triciclohexilfosfina. En algunas formas de realización, el ligando es tris(2-furil)fosfina. En algunas formas de realización, el ligando es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. En algunas formas de realización, el ligando es 1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano. En algunas formas de realización, el ligando es bifenil-2-ildiciclohexilfosfina. En algunas formas de realización, el ligando es dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina. En algunas formas de realización, el ligando es dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina.

[0088] El compuesto (1) puede hacerse reaccionar con el compuesto (3) en presencia de una base. Las bases pueden incluir, por ejemplo, fosfato tribásico de potasio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, tert-butóxido de potasio, fluoruro de cesio o cualquier otra base adecuada. En algunas formas de realización, la base es fosfato tribásico de potasio. En algunas formas de realización, la base es carbonato de

cesio. En algunas formas de realización, la base es carbonato de potasio. En algunas formas de realización, la base es carbonato de sodio. En algunas formas de realización, la base es tert-butóxido de potasio. En algunas formas de realización, la base es fluoruro de cesio.

5 [0089] El compuesto (1) puede hacerse reaccionar con el compuesto (3) en presencia de un solvente. Los solventes pueden incluir, por ejemplo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, etanol, tolueno, agua, o cualquier otro solvente adecuado o mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el solvente es tetrahidrofurano. En algunas formas de realización,
10 el solvente es 2-metiltetrahidrofurano. En algunas formas de realización, el solvente es N,N-dimetilformamida. En algunas formas de realización, el solvente es 1,2-dimetoxietano. En algunas formas de realización, el solvente es 1,4-dioxano. En algunas formas de realización, el solvente es etanol. En algunas formas de realización, el solvente es tolueno. En algunas formas de realización, el solvente es agua.

15 [0090] El compuesto (1) puede hacerse reaccionar con el compuesto (3) a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 130 °C, o entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 80 °C. En una forma de realización la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o elevada. En una forma de realización la reacción se lleva a cabo a aproximadamente 65 °C. La temperatura puede ser
20 controlada por calentamiento convencional o por microondas.

[0091] El compuesto (1) puede hacerse reaccionar con el compuesto (3) en una atmósfera inerte. En algunas formas de realización, la atmósfera inerte es provista por nitrógeno. En algunas formas de realización, la atmósfera inerte es provista por argón.

[0092] En una forma de realización, 1-(3-tert-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidin-
25 2,4(1H,3H)-diona (compuesto (1c) se hace reaccionar con ácido 6-hidroxinaftalen-2-ilborónico (compuesto (3a) en tetrahidrofurano en presencia de fosfato tribásico de potasio, 1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trióxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano, y

tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) para dar 1-(3-tert-butil-5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto (4)).

D. Definiciones

[0093] Como se los usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los
5 siguientes términos tienen el significado que se indica.

[0094] El término “alquenilo”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene entre 2 y 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado al quitar dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alquenos incluyen, a modo de ejemplo
10 ilustrativo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

[0095] El término “alcoxilo”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos
15 representativos de alcoxilo incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, ter-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

[0096] El término “alcoxialquilo”, según se usa en la presente, hace referencia a un grupo alcoxilo, definido en la presente, unido a la porción molecular principal a través de un grupo alquilo, definido en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo
20 incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, ter-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

[0097] El término “alquilo” como se lo utiliza en la presente, significa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono. El término “alquilo inferior” o “C1-6 alquilo” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o
25 ramificada que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. El término “C1-3 alquilo” hace referencia a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, sin limitaciones,

metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

[0098] El término "alquilamino", como se lo usa en la presente documentación, hace
5 referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo amino, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de alquilamino incluyen a, a título enunciativo no taxativo, metilamino, etilamino, y sec-butilamino.

[0099] El término "N-alquilaminoalquilo" tal como se usa en la presente, designa a un
10 grupo alquilo, tal como se define en la presente, unido al grupo molecular parental por medio de un grupo aminoalquilo, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de N-alquilaminoalquilo incluyen a, a título enunciativo no taxativo, metilaminoetilo y metilamino-2-propilo.

[00100] El término "alquilcarbonilo" designa a un grupo alquilo unido al grupo molecular
15 parental por medio de un grupo carbonilo, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

[00101] El término "alquileo" hace referencia a un grupo divalente derivado de un
hidrocarburo de cadena recta o ramificada de entre 1 y 10 átomos de carbono. Los
20 ejemplos representativos de alquileo incluyen a, a título enunciativo no taxativo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

[00102] El término "N-(alquil)sulfamoilo" tal como se usa en la presente, designa a un
grupo alquilo, tal como se define en la presente, unido al grupo molecular parental por
medio de un grupo sulfamoilo, tal como se define en la presente. Los ejemplos
25 representativos de N-(alquil)sulfamoilo incluyen a, a título enunciativo no taxativo, N-metilsulfamoilo y N-etilsulfamoilo.

[00103] El término "alquiltiol", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltiol incluyen, sin limitaciones, metiltiol, etiltiol, ter-butiltiol y
5 hexiltiol.

[00104] El término "alquinilo" como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, acetilenilo,
10 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

[00105] El término "amino" tal como se usa en la presente designa a un grupo -NH₂.

[00106] El término "aminoalquilo" tal como se usa en la presente designa a al menos un grupo amino, tal como se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un grupo alquilo, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de
15 aminoalquilo incluyen a, a título enunciativo no taxativo, aminometilo, 2-aminoetilo, 2-metil-2-hidroxietilo, y 2-aminopropilo.

[00107] El término "arilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, un fenilo fusionado a un cicloalquilo monocíclico o un fenilo fusionado a un cicloalquenilo monocíclico. Los ejemplos
20 representativos de grupos arilo incluyen, sin limitaciones, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. El arilo bicíclico está unido a la porción molecular progenitora a través de cualquier átomo de carbono localizado en el sistema de anillo. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden o no estar sustituidos.

[00108] El término "ciano" como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a
25 un grupo -CN.

[00109] El término "cicloalcoxilo" hace referencia a un grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno.

Los ejemplos representativos de cicloalcoxi incluyen a, a título enunciativo no taxativo, ciclohexiloxi y ciclopropoxi.

[00110] El término "cicloalquilo" o "cicloalcano" como se lo utiliza en la presente, significa un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillos carbocíclico que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen, sin carácter taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado a un anillo cicloalquilo monocíclico, o un sistema de anillos monocíclico en puente en donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico se unen a través de un puente alquileno que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, sin limitaciones, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Los ejemplos de cicloalquilos tricíclicos son un cicloalquilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico en donde dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos se unen por un puente alquileno de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, sin limitaciones, triciclo[3.3.1,03,7]nonato (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano) y triciclo[3.3.1.13,7]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos, y se unen a la porción molecular madre a través de cualquier átomo del sistema de anillos susceptible de sustitución.

[00111] El término "dialquilamino" tal como se usa en la presente, designa a dos grupos alquilo independientemente seleccionados, tal como se define en la presente, unidos al grupo molecular parental a través de un grupo amino, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de dialquilamino incluyen a, a título enunciativo no taxativo, N,N-dimetilamino, N-etil-N-metilamino, y N-isopropil-N-metilamino.

[00112] El término "N,N-dialquilaminoalquilo" tal como se usa en la presente, designa a dos grupos alquilo independientemente seleccionados, tal como se define en la presente, unidos al grupo molecular parental a través de un grupo aminoalquilo, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de N,N-dialquilaminoalquilo incluyen a, a
5 título enunciativo no taxativo, N,N-dimetilaminoetilo y N,N-metil(2-propil)aminoetilo.

[00113] El término "N,N-(dialquil)sulfamoilo" tal como se usa en la presente, designa a dos grupos alquilo independientemente seleccionados, tal como se define en la presente, unidos al grupo molecular parental a través de un grupo sulfamoilo, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de N,N-(dialquil)sulfamoilo incluyen a, a título
10 enunciativo no taxativo, N,N-dimetilsulfamoilo y N-metil-N-etil-sulfamoilo.

[00114] El término "halo" o "halógeno", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a Cl, Br, I o F.

[00115] El término "haloalcoxilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a al menos un halógeno, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alcoxilo, como se lo define
15 en la presente documentación. Los ejemplos representativos de haloalcoxilo incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, clorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, trifluorometoxilo y pentafluoroetoxilo.

[00116] El término "haloalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, tal como se lo define en la presente documentación, en el
20 cual uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno han sido reemplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen a, a título enunciativo no taxativo, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, y trifluoropropilo tal como 3,3,3-trifluoropropilo.

[00117] El término "heteroarilo", tal como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un heteroarilo monocíclico o a un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene
25

dos dobles enlaces. El anillo de 5 miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O o S; o 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de 6 miembros contiene tres dobles enlaces y 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, sin limitaciones, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. Los heteroarilos bicíclicos incluyen heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, en un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, en un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, en un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico o en un heteroarilo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos de la presente divulgación pueden estar sustituidos o sin sustituir y están conectados al grupo molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en los sistemas de anillos.

[00118] El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un heterociclo monocíclico, a un heterociclo bicíclico o a un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace, y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre. El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados

del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos, o tres dobles enlaces y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre. Los

5 ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolino, imidazolidino, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, oxazolino,

10 oxazolidino, fosfinano, piperazino, piperidino, pirano, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridino, tetrahidropirimidino, tetrahidrotieno, tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidiotiomorfolino (tiomorfolino sulfona), tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un

15 heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, o un sistema de anillos heterocíclico monocíclico en puente en donde dos átomos de adyacentes de los anillos se unen por un puente alqueno de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, o por medio de un puente alqueno de 2, 3

20 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, benzopirano, benzotiopirano, cromano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzotieno, azabicyclo[2.2.1]heptano (que incluye 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo), 2,3-dihidro-1H-indolilo, isoindolilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidropirrolpiridino, 9-fosfabicyclo[3.3.1]nonano, 8-

25 fosfabicyclo[3.2.1]octano, y tetrahidroisoquinolino. Los ejemplos de heterociclos tricíclicos incluyen un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un

cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico en donde dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico se unen por un puente alqueno de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, o por medio de un puente alqueno de 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclos tricíclicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furano, hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furan, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano), oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano) y 2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos se conectan con la porción molecular madre a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno de los anillos, y pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[00119] El término "hidroxilo" o "hidroxi" tal como se usa en la presente, designa a un grupo -OH.

[00120] El término "hidroxialcoxi" tal como se usa en la presente, designa a un grupo hidroxi, tal como se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un grupo alcoxi, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de hidroxialcoxi incluyen a, a título enunciativo no taxativo, hidroxietoxi, y 2-hidroxipropoxi.

[00121] El término "hidroxialquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a al menos un grupo hidroxilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen a, a título enunciativo no taxativo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxieptilo.

[00122] El término "oxo" tal como se lo emplea en la presente, significa un grupo =O.

[00123] El término "sulfamoilo" tal como se usa en la presente, designa a un grupo -S(O)₂NH₂.

[00124] El término "sulfato" tal como se usa en la presente, designa a un $Z1OS(O)2O^-$, en donde Z1 es un alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de sulfonato incluyen a, a título enunciativo no taxativo, metilsulfato, trifluorometilsulfato, y fenilsulfato.

5 [00125] El término "sulfonamida" tal como se usa en la presente, designa a un grupo $Z1S(O)2NZ2^-$, tal como se define en la presente, en donde Z1 es un alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido tal como se define en la presente, y Z2 es un hidrógeno o alquilo. Los ejemplos representativos de sulfonamida incluyen a, a título enunciativo no taxativo, metanosulfonamida, trifluorometanosulfonamida, y
10 bencenosulfonamida.

[00126] El término "sulfonato" tal como se usa en la presente, designa a un grupo $Z1S(O)2O^-$, tal como se define en la presente, en donde Z1 es un alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de sulfonamida incluyen a, a título enunciativo no taxativo,
15 metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato y p-toluenosulfonato.

[00127] El término "tio" o "mercapto" designa a un grupo $-SH$.

[00128] El término "tioalquilo" tal como se usa en la presente, designa a al menos un grupo tio, tal como se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un
20 grupo alquilo, tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de tioalquilo incluyen a, a título enunciativo no taxativo, tiometilo o mercaptometilo y, 2-tioetilo o 2-mercaptoetilo.

[00129] Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono o nitrógeno unido a uno o más átomos de hidrógeno. Así, por ejemplo, los términos
25 hidrógeno, halógeno y ciano no están incluidos en esta definición. Además, un átomo de azufre en un heterociclilo que contiene a dicho átomo es sustituible con uno o dos sustituyentes oxo.

- [00130] Si un sustituyente se describe como "sustituido", significa que hay un radical que no es hidrógeno en el lugar de un radical hidrógeno sobre un carbono o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno sobre el sustituyente alquilo. A fines ilustrativos, un monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúor y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Se debe tener en cuenta que si hay más de una sustitución sobre un sustituyente, cada radical que no es hidrógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).
- 10 [00131] Si un sustituyente se describe como "optativamente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como sustituido opcionalmente con un número particular máximo de radicales distintos de hidrógeno, dicho sustituyente puede (1) no estar sustituido; o (2) estar sustituido con un número que comprende hasta dicho número particular de radicales distintos de hidrógeno
- 15 o con un número que comprende hasta el número máximo de posiciones sustituibles sobre el sustituyente, cualquiera de ellos sea el menor. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo sustituido opcionalmente con hasta 3 radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos que 3 posiciones sustituibles estará sustituido opcionalmente con hasta tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles haya en el heteroarilo. A fines ilustrativos, un
- 20 tetrazolilo (que solamente tiene una posición sustituible) estará sustituido opcionalmente con hasta un radical distinto de hidrógeno. A efectos ilustrativos adicionales, si se describe un nitrógeno de amino como sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno de un amino primario estará sustituido
- 25 opcionalmente con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, en tanto un nitrógeno de un amino secundario estará sustituido opcionalmente con tan solo 1 radical distinto de hidrógeno como máximo.

[00132] Los términos "sustituyente" y "radical" se usan en la presente de forma intercambiable.

[00133] El prefijo "halo" indica que el sustituyente al cual se refiere dicho prefijo está sustituido con uno o varios radicales halógeno seleccionados independientemente entre sí. Por ejemplo, un haloalquilo se refiere a un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debe tener en cuenta que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, dichos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

[00134] El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno sobre el sustituyente al cual está unido el prefijo está reemplazado por un radical de halógeno seleccionado de forma independiente, es decir, cada radical hidrógeno sobre el sustituyente está reemplazado por un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo identificará típicamente el radical halógeno. Así, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno sobre el sustituyente al cual está unido el prefijo, está sustituido con un radical flúor. A fines ilustrativos, el término "prefluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo donde hay un radical flúor en lugar de cada radical hidrógeno.

[00135] El prefijo unido a un sustituyente de múltiples componentes solamente se aplica al primer componente. A efectos ilustrativos, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Por consiguiente, el prefijo C1-C6- sobre el C1-C6-alquilcicloalquilo significa que el componente alquilo del alquilcicloalquilo contiene entre 1 y 6 átomos de carbono; el prefijo C1-C6- no describe el componente cicloalquilo. A fines ilustrativos adicionales, el prefijo "halo" en el término haloalcoxialquilo indica que solamente el componente alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si la sustitución con halógeno puede tener lugar como alternativa o además sobre el componente alquilo, el sustituyente se describiría como "alcoxialquilo

sustituido con halógeno" en lugar de "haloalcoxialquilo. Si la sustitución con halógeno solamente se puede producir sobre el componente alquilo, el sustituyente se describiría como "alcoxihaloalquilo".

[00136] Si los sustituyentes se describen como "seleccionados de forma independiente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona de manera independiente del otro. Cada sustituyente puede entonces ser idéntico o diferente del o de los otros sustituyentes.

[00137] Cuando se utilizan términos para describir un sustituyente, el componente ubicado más hacia la derecha del sustituyente es el componente que tiene la valencia libre.

E. Composiciones.

[00138] La divulgación también se relaciona, en parte, con composiciones que comprenden los compuestos de la divulgación o sales de los mismos o polimorfos de los mismos, y composiciones que comprenden compuestos o sales de los mismos o polimorfos de los mismos que se preparan mediante los procesos de la divulgación. En formas de realización, se puede usar N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil) naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto (A)) y sus sales o polimorfos de los mismos preparados mediante los procesos anteriores para preparar composiciones. Estas composiciones también pueden comprender uno o más transportadores, adyuvantes y/o vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables (denominados en conjunto como "excipientes").

[00139] Las composiciones pueden incluir formas de dosificación sólidas. Las formas de dosificación sólidas pueden incluir a, por ejemplo, cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, gránulos o cualquier otra forma de dosificación sólida adecuada. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos o sales se pueden combinar 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, alcohol polivinílico y/o cualquier otro excipiente aceptable, 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 amortiguadores, tales como citrato de sodio, o carbonato de magnesio o calcio, bicarbonato o cualquier otro agente amortiguador adecuado. Las tabletas y píldoras se pueden preparar además con recubrimientos entéricos.

10 [00140] Los compuestos que se divulgan en la presente se pueden administrar como ácido libre o como sal. Los compuestos o sus sales se pueden administrar (en dosis individuales o divididas) en una dosis diaria total de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg, entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 30 mg/kg, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg (o sea, mg del compuesto o sal por kg de peso corporal). El compuesto (A) o una sal del mismo se puede administrar (en dosis individuales o divididas) a una dosis diaria total de entre aproximadamente 4 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg o entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg. El compuesto (A) o una sal del mismo se puede administrar en una cantidad de dosis diaria total de entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1800 mg o entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1600 mg. En una forma de realización, el compuesto (A) o una sal del mismo se administra en una composición de dosificación unitaria de aproximadamente 400 mg. En una forma de realización, el compuesto (A) o una sal del mismo se administra en una composición de dosificación unitaria de aproximadamente 800 mg. En una forma de realización, el compuesto (A) o una sal del mismo se administra en una composición de dosificación unitaria de aproximadamente 1200 mg.

[00141] Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades o

submúltiplos de los mismos para conformar la dosis diaria total. La administración del compuesto o de la sal se puede repetir una pluralidad de veces. Se pueden usar múltiples dosis por día para conseguir la dosis diaria total.

[00142] Los factores que afectan el régimen de dosificación 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 indicado con anterioridad.

F. Métodos de Uso.

[00143] La divulgación también se relaciona, en parte, con métodos para usar los compuestos de la divulgación o sales de los mismos o polimorfos de los mismos, compuestos o sales de los mismos o polimorfos de los mismos que se preparan mediante los procesos de la divulgación, composiciones que comprenden los compuestos de la divulgación o sales de los mismos o polimorfos de los mismos, y composiciones que comprenden compuestos o sales de los mismos o polimorfos de los mismos que se preparan mediante los procesos de la divulgación.

[00144] Por ejemplo, la divulgación se relaciona, en parte, con métodos para usar los compuestos de la divulgación, sales y composiciones para inhibir la replicación de un virus a ARN. Los métodos comprenden exponer el virus a un compuesto, sal o composición de la divulgación. En las realizaciones, la replicación del virus a ARN es inhibida in vitro. En las realizaciones, la replicación del virus a ARN es inhibida in vivo. En las 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 las realizaciones, el virus a ARN cuya replicación está siendo inhibida es un virus de la familia Flaviviridae. En

las realizaciones, el virus a ARN cuya replicación está siendo inhibida es HCV.

[00145] La divulgación se relaciona, en parte, con métodos para usar los compuestos de la divulgación, sales y composiciones para inhibir la polimerasa de ARN del HCV. Los métodos comprenden exponer la polimerasa a un compuesto, sal o composición de la divulgación. En algunas realizaciones, la actividad de la ARN polimerasa de HCV es inhibida in vitro. En algunas realizaciones, la actividad de la ARN polimerasa de HCV es inhibida in vivo.

[00146] 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 divulgación 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, el compuesto, la sal o la composición pueden 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.

[00147] La divulgación se relaciona, en parte, con métodos para usar los compuestos de la divulgación, sales y composiciones para tratar una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición de la polimerasa de ARN del HCV. Por consiguiente, esta divulgación también está dirigida, en parte, a un método para tratar la hepatitis C en un animal que necesita dicho tratamiento. Estos métodos comprenden administrar al animal uno o más de los compuestos de la divulgación, sales y composiciones. 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 divulgación 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
5 alcanzar la meta de tratamiento de la condición de interés.

[00148] En algunas formas de realización, los métodos comprenden terapia de combinación, en donde un compuesto, sal, y/o composición de la divulgación se coadministra con uno o más agentes de terapia adicional, tales como, por ejemplo, otro agente terapéutico que se usa para tratar hepatitis C (o sea, interferón o combinación de
10 interferón/ribavirina, o un inhibidor de HCV tal como, por ejemplo, un inhibidor de la polimerasa de HCV o un inhibidor de la polimerasa de HCV). El compuesto, las sales y/o las composiciones de esta divulgación 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
15 composiciones de la divulgación 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
20 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.

[00149] La divulgación también se relaciona, en parte, con el uso de los compuestos de la
25 divulgación, sales, y/o composiciones, y, opcionalmente uno o más agentes de terapia adicional para preparar un medicamento. Por ejemplo, se puede usar N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida

(compuesto (A)) hecho mediante los procesos de la divulgación en la fabricación de un medicamento.

[00150] En las formas de realización, el medicamento es para una coadministración con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 5 [00151] En las formas de realización, el medicamento es para inhibir la replicación de un virus a ARN tal como HCV.

[00152] En las formas de realización, el medicamento es para inhibir la polimerasa de ARN del HCV.

[00153] En las formas de realización, el medicamento es para tratar hepatitis C.

- 10 [00154] La divulgación también se relaciona, en parte, con los compuestos de la divulgación, sales, y/o composiciones, y, opcionalmente uno o más agentes de terapia adicional, para usar en la inhibición de la replicación de un virus a ARN, para inhibir la polimerasa de ARN del HCV, o para tratar hepatitis C.

EJEMPLOS

- 15 [00155] Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos, y no limitan de ninguna manera esta divulgación.

[00156] Las abreviaturas que se usaron en las descripciones de los Esquemas y Ejemplos siguientes son: DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento; Me para metilo; pa% para % de área de pico;

20 Pd2dba3 para tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); v/v para volumen/volumen; wt para peso; p/p para peso/peso.

[00157] Ejemplo 1. Preparación de 1-(3-tert-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto (1c)).

[00158] Parte A. Preparación de 2-tert-butil-4,6-diiodofenol.

- 25 [00159] Se disolvió 2-tert-butilfenol (99,95 g, 665,36 mmol) en 1250 mL de metanol y se convirtió al fenóxido correspondiente con 31,96 g (799,0 mmol, 1,2 equivalentes) de hidróxido de sodio agitando las lentejas de hidróxido de sodio a temperatura ambiente, y

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

[00160] Parte B. Preparación de 1-tert-butil-3,5-diiodo-2-metoxibenceno.

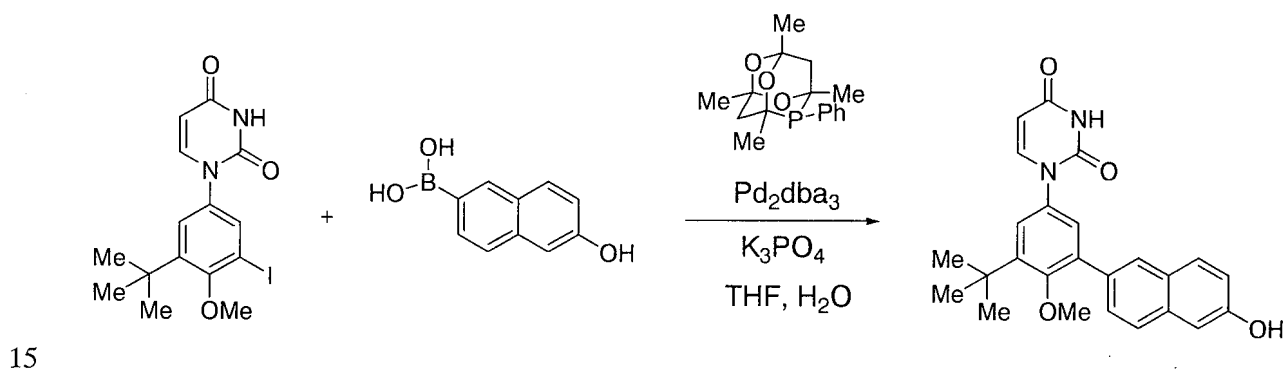
[00161] El producto de la Parte A (93% de ensayo, 21,6 g, 50 mmol) se disolvió en 140
15 mL de acetona. Se agregó yoduro de metilo (4,2 mL, 67,5 mmol, 1,35 equivalentes), seguido por hidróxido de sodio acuoso 50% (5,0 g, 62,5 mmol, 1,25 equivalentes). La reacción se agitó durante la noche, luego se concentró a aproximadamente 50-60 mL. Se agregaron 80 mL de heptanos seguidos por 50 mL de agua, y las fases se agitaron y se separó, y la capa acuosa volvió a extraerse con 20 mL de heptanos. Las fases orgánicas
20 se combinaron y se lavó dos veces con 50 mL de NaCl acuoso 10% para dar 91,1 gramos de una solución en heptano, que contenía 19,1 g del compuesto del título.

[00162] Parte C. Preparación de 1-(3-tert-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

[00163] Se cargó uracilo (33,3 g, 297 mmol, 1,2 equivalentes), K_3PO_4 (106 g, 500 mmol, 2,1 equivalentes), CuI (4,6 g, 24,2 mmol, 0,1 equivalentes), y N-(2-cianofenil)picolinamida (6,4 g, 28,7 mmol, 0,12 equivalentes) en un recipiente, y la mezcla se burbujeó con argón. El solvente se cambió de 1-tert-butil-3,5-diiodo-2-metoxibenceno a acetonitrilo, se

disolvió en 1 L de dimetilsulfóxido y se roció con argón y se agregó a los sólidos. La reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. Luego de enfriar, la reacción se diluyó con 2 L acetato de etilo y se lavó con 2,6 L agua (se extrajo con 3×1 L acetato de etilo). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 2×1 L de acetato de cobre(II) 0,25 M y luego
 5 2×830 mL de NH₄Cl 15% y luego 800 mL de salmuera. La capa orgánica luego se concentró y se enjuagó con 1 L heptano, luego se trituró con heptano:acetato de isopropilo 85:15 (v/v) en reflujo durante 4 horas. Luego de enfriar, el producto se recogió mediante filtración y se lavó con otros 330 mL de heptanos:acetato de etilo 85:15 v/v para
 10 sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 4,8, 3,2 Hz, 2H), 5,81 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

[00164] Ejemplo 2. Preparación de 1-(3-tert-butil-5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto (4)).



[00165] Esta reacción es sensible al oxígeno, por lo tanto todos los recipientes se sellaron con septum de goma. Todas las transferencias de soluciones se llevaron a cabo con cánulas usando nitrógeno como gas inerte. Se burbujeó tetrahidrofurano anhidro con gas nitrógeno durante 2 horas antes de su uso para eliminar el oxígeno. En adelante es
 20 llamado tetrahidrofurano desgasificado.

[00166] Un balón de 100 mL se cargó con 12,9 g de fosfato tribásico de potasio (60,8 mmol, 2,0 equivalentes), una barra magnética de agitación, y 60 mL de agua. La mezcla se agitó para disolver los sólidos, y la solución acuosa se burbujeó con gas nitrógeno

durante 2 horas antes de su uso. En adelante es llamada solución de fosfato.

[00167] Un balón de 100 mL se purgó con gas nitrógeno y se cargó con 282 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,31 mmol, 0,02 equivalentes Pd), 413 mg de ligando fosfina, 1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,1,3,7]decano (1,4 mmol, 2,3 equivalentes relativos a Pd) y una barra magnética de agitación. El recipiente se selló con un septum y la atmósfera que cubría a los sólidos se purgó con gas nitrógeno. Se agregaron 60 mL de tetrahidrofurano desgasificado al recipiente y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. Esta solución se burbujeó durante 15 minutos antes de su uso y en adelante es llamada solución de catalizador.

10 [00168] Un reactor recubierto de 500 mL se equipó con un agitador superior y condensador de reflujo y la atmósfera se purgó con gas nitrógeno. El reactor se cargó con 12,1 g de 1-(3-tert-butil-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, (30,3 mmol, 1,0 equivalente) y 5,98 g de ácido 6-hidroxinaftalen-2-ilborónico (31,8 mmol, 1,05 equivalentes). La atmósfera se purgó con gas nitrógeno con agitación de los reactivos sólidos durante 20 minutos. El reactor se cargó con 120 mL de tetrahidrofurano desgasificado, y la mezcla se agitó para disolver los sólidos. La solución se burbujeó con gas nitrógeno durante 10 minutos. La solución de fosfato se agregó al reactor a través de una cánula, seguida por la solución de catalizador. La mezcla bifásica resultante se agitó intensamente para asegurar una mezcla de fases adecuada, y el cobertor se calentó a 65 °C. El cobertor de la reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de detenerse.

[00169] Después de 2,5 horas, el cobertor de la reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de detenerse.

[00170] La preparación de la reacción también se llevó a cabo bajo condiciones anaeróbicas. Se disolvieron 57 gramos de cloruro de sodio y 4,2 g de cisteína (15 equivalentes en peso relativos al catalizador de paladio) en 300 mL de agua, y la solución resultante se burbujeó durante 2 horas antes de su uso. Para detener la reacción, aproximadamente 1/3 de esta solución se transfirió a la mezcla de reacción a través de

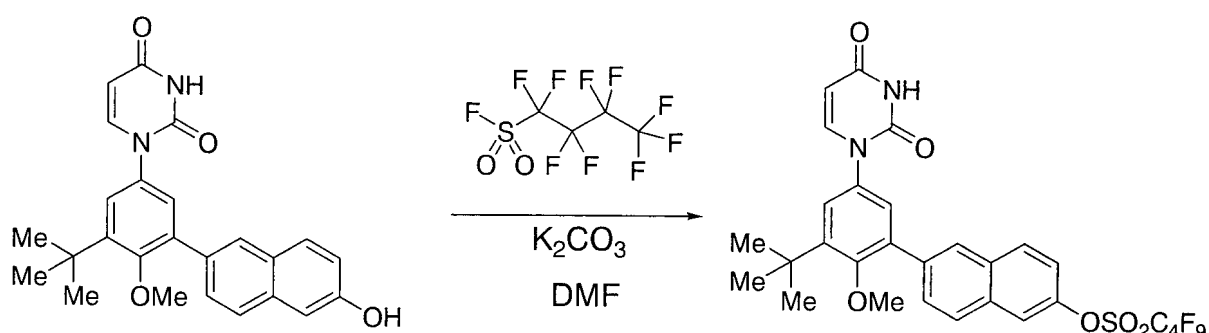
una cánula bajo gas nitrógeno y la mezcla bifásica resultante se agitó enérgicamente durante 2 horas. La agitación mecánica se detuvo, las dos soluciones se separaron, y la solución acuosa se retiró del reactor a través de la válvula inferior. Aproximadamente 1/3 de la solución neutralizada se transfirió a la mezcla de reacción a través de una cánula
5 bajo gas nitrógeno y la mezcla bifásica resultante se agitó enérgicamente durante 45 minutos. La agitación mecánica se detuvo, las dos soluciones se separaron, y la solución acuosa se retiró del reactor a través de la válvula inferior. La porción final de la solución neutralizada se transfirió a la mezcla de reacción a través de una cánula, la mezcla bifásica resultante se agitó enérgicamente durante 45 minutos y la solución acuosa se
10 retiró del reactor a través de la válvula inferior.

[00171] El resto de la preparación no se llevó a cabo bajo condiciones anaeróbicas. La solución orgánica color amarillo pálido se retiró del reactor a través de la válvula inferior y se filtró sobre una almohadilla de Filtrol® grado 4 (1 cm de profundidad por 4,5 cm de diámetro). El reactor y la almohadilla de filtrado se enjuagaron con 70 mL de
15 tetrahidrofurano. La mayor parte del solvente se destiló al vacío (aproximadamente 90-130 torr) a aproximadamente 40 °C con agitación intensa dese un agitador superior. La solución se concentró a aproximadamente 50 mL del volumen, y el producto empezó a precipitar. Se agregó acetato de etilo (100 mL, 8 volumen/peso relativo a producto) a la mezcla, y la suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El
20 material cristalino se aisló mediante filtración y la almohadilla de filtrado se lavó dos veces con porciones de 20 mL de acetato de etilo. La almohadilla húmeda se secó al aire en el filtro y se secó en un horno de vacío a 50 °C a aproximadamente 250 torr con una corriente suave de nitrógeno durante la noche.

[00172] El producto deseado se aisló como un sólido blanco (11,6 g, 96,4% de potencia vs.
25 estándar, 88% rendimiento ajustado por potencia). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm
δ 11,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,91 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H),
7,77 – 7,74 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J =

2,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

[00173] Ejemplo 3. Preparación de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de 6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilo (compuesto 5 (5a)).



[00174] Un reactor se equipó con un agitador superior en la boca central y se cargó con 45,0 g de 1-(3-tert-butil-5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (97,8 % en peso, 106 mmol, 1,0 equivalente) y 21,9 g de 325 mesh carbonato de potasio (159 mmol, 1,5 equivalentes). La atmósfera se purgó con gas nitrógeno mientras se agitaban los sólidos. El recipiente se cargó con 445 mL de N,N-dimetilformamida, y la suspensión se agitó para disolver la 1-(3-tert-butil-5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. La purga se detuvo y la reacción se llevó a cabo bajo una leve presión positiva de gas nitrógeno. Se agregó fluoruro de perfluorobutansulfonilo (35,2 g, 117 mmol, 1,1 equivalentes) en una porción, y la mezcla se agitó enérgicamente para mezclar los líquidos inmiscibles durante la noche.

[00175] Los sólidos inorgánicos se separaron mediante filtración, y el recipiente y la almohadilla de filtrado se enjuagaron con aproximadamente 30 mL de N,N-dimetilformamida. La solución en N,N-dimetilformamida se filtró directamente en un segundo recipiente con un agitador superior. Con agitación, se agregaron 112 g de agua (25 % en peso del total de N,N-dimetilformamida utilizado) a la solución del producto en N,N-dimetilformamida a lo largo de aproximadamente 0,5 hora para inducir la precipitación

del producto deseado, y la mezcla se dejó agitar durante 5 horas. La almohadilla húmeda se aisló mediante filtración con recirculación de las aguas madre para recuperar todos los sólidos. La almohadilla húmeda se lavó con 60 mL de agua/N,N-dimetilformamida 25% (v/v), luego 85 mL de agua.

- 5 [00176] Los sólidos se disolvieron en 760 mL de acetato de isopropilo. La solución orgánica resultante se lavó una vez con 200 mL de agua, dos veces con 270 mL porciones de agua y una vez con 200 mL de agua para eliminar la N,N-dimetilformamida residual. El solvente se eliminó por destilación a aproximadamente 130 torr con calentamiento a 55 °C hasta un volumen total de aproximadamente 200 mL. Con agitación
- 10 eficiente, se agregó heptano (450 mL) a la suspensión caliente (55 °C). La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche con agitación. El producto deseado se aisló mediante filtración, reciclando las aguas madre para aislar todo el material sólido. La almohadilla húmeda se lavó dos veces con porciones de 100 mL de acetato de isopropilo/heptano 20% (v/v). La almohadilla húmeda se secó al aire en el filtro y se secó
- 15 en un horno de vacío a 50 °C a aproximadamente 250 torr con una corriente suave de nitrógeno durante la noche. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (64,0 g, 100% de potencia vs. estándar, 87% de rendimiento). ¹H RMN (600 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 11,42 (s, 1H), 8,21 – 8,15 (m, 4H), 7,84 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,66
- 20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

[00177] Ejemplo 3-1. Preparación alternativa de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de 6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilo (compuesto (5a)).

- [00178] Un balón de 3 bocas de 250 L equipado con un agitador superior se cargó con 10
- 25 g de 1-(3-tert-butil-5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (98 % en peso, 23,5 mmol, 1,0 equiv) y 6,5 g de carbonato de potasio molido (malla 325, 47,1 mmol, 2,0 equiv). Se cargó acetonitrilo (MeCN, 60 mL, 6 volúmenes con respecto a naftol)

y dimetilformamida (dimetilformida, 40 mL, 4 volúmenes con respecto a naftol) en el reactor y la suspensión se agitó. Se cargó fluoruro de perfluorobutansulfonilo (96 % en peso, 8,3 g, 26 mmol, 1,1 equiv) en la mezcla agitada a lo largo de 60 minutos con bomba de jeringa. Se detectó una traza (<0,1 area%) de material de partida mediante el análisis
5 por HPLC de una alícuota a 20 minutos de tiempo de reacción. La solución en acetonitrilo/dimetilformamida se filtró sobre un embudo de fritas gruesas para separar los sólidos inorgánicos, y el recipiente y el filtro se enjuagaron con 15 mL de acetonitrilo/dimetilformamida 3:2 (v/v). La masa total de solventes utilizada fue aproximadamente 92 g.

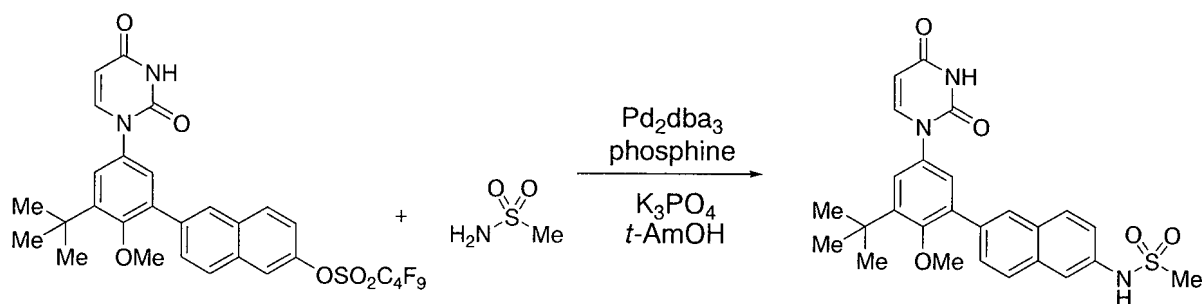
10 [00179] Primera cristalización: La solución en acetonitrilo/dimetilformamida se transfirió a un recipiente de tres bocas equipado con un agitador superior. Se agregó agua (50 g, 54 % en peso con respecto al total de la solución cargada) a la solución agitada a lo largo de 100 minutos. Esto ajustó la composición del solvente a agua 35 % en peso. Durante la adición de agua, la mezcla se autosembró, y la solución se mantuvo durante
15 aproximadamente 1 hora luego de completarse la adición de agua. Los sólidos se aislaron mediante filtración, y la almohadilla húmeda se lavó con dos porciones de 30 mL de una solución de enjuague de agua 40 % en peso / dimetilformamida 27 % en peso / acetonitrilo 33 % en peso y luego una vez con 40 mL de agua.

[00180] Lavado acuoso: Un reactor cilíndrico recubierto de 500-L equipado con un agitador
20 superior y guía de Teflon para asistir en el mezclado vertical se cargó con la almohadilla de filtrado y 133 g de acetato de etilo (8× la masa teórica del producto, 150 mL). La mezcla se agitó para disolver el sustrato y la solución se lavó dos veces con porciones de 40 mL de agua.

[00181] Concentración y cristalización: Se llevó a cabo una destilación a volumen
25 constante con heptanos, al vacío (aproximadamente 100 mmHg, temperatura del cobertor 50 °C), para ajustar la composición del solvente a aproximadamente acetato de etilo 12 % en peso / heptanos 88 % en peso. Durante la destilación, el sólido comenzó a cristalizar

desde la solución. Una vez completa la destilación, la solución se enfrió a temperatura ambiente (23 °C). Los sólidos se aislaron mediante filtración y la almohadilla húmeda se lavó con una porción de 50 mL de heptano. La almohadilla húmeda se secó para dar el producto final (14,0 g). Los sólidos resultaron 98,1% puros según el análisis por HPLC y 100% potentes vs. estándar de referencia, para un rendimiento aislado de 85%.

[00182] Ejemplo 4. Preparación de N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida (compuesto (A)).



[00183] A se equipó un recipiente de base redonda de 3 litros con un agitador superior, una termocupla, un condensador Claisen y un condensador de reflujo. Se cargaron Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,330 g, 0,360 mmol), di-tert-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfina (0,416 g, 0,864 mmol) y fosfato de potasio tribásico molido (21,0 g, 99,0 mmol) al recipiente de 3 litros. El recipiente se purgó con argón durante no menos que 90 minutos con agitación constante de los sólidos. Se purgó t-Amilalcohol (250 ml) con argón durante no menos que 30 minutos y se transfirió al recipiente de 3 litros usando una cánula bajo atmósfera de argón. Los contenidos del recipiente de 3 litros se calentaron a 80 °C y se agitó a esta temperatura por 30 minutos. Un recipiente de base redonda de 1 litro equipado con una varilla de agitación magnética se cargó con 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de 6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilo (62,9 g, 90 mmol), metansulfonamida (12,85 g, 135 mmol) y t-amilalcohol (505 mL), se purgó con argón y se calentó a 60 °C. La mezcla de la reacción se agitó bajo argón durante no menos que 30 minutos. Se observó una solución amarillo claro. Esta solución se transfirió al recipiente

de 3 litros usando una cánula bajo atmósfera de argón. La temperatura del recipiente de 3 litros se elevó a 85 °C y los contenidos se agitaron durante 14 horas bajo presión positiva de argón. La temperatura luego se elevó a 95 °C y los contenidos se agitaron durante otras 4 horas bajo presión positiva de argón. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con tetrahidrofurano (2200 mL) y agua (800 mL) y se transfirió a un embudo de separación de 6 litros. La capa orgánica se lavó tres veces con agua (2000 mL) con contenido de L-cisteína (17,3 g) y NaCl (235 g). La capa orgánica se recogió, se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea y se concentró al vacío a aproximadamente 250 mL. Se agregó acetato de etilo (775 mL) durante 7 horas con agitación, y la mezcla se dejó agitar por otras 14 horas. Se aisló un sólido blanco mediante filtración, y el sólido se lavó con acetato de etilo (1000 mL). El sólido se disolvió en tetrahidrofurano (1500 mL) y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea para obtener una solución límpida. La tierra diatomea se lavó con tetrahidrofurano (300 mL). La solución combinada de tetrahidrofurano se concentró al vacío a aproximadamente 250 mL, y luego se agregó acetato de etilo (775 mL) durante 7 horas con agitación. El producto solución se dejó agitar por otras 14 horas. Se aisló un sólido blanco mediante filtración. El sólido se lavó con acetato de etilo (1000 mL) y se secó en un horno de vacío a 60 °C por 24 horas. El sólido se suspendió en 308 mL de etanol 200 por 1,5 horas, luego se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con 132 mL de etanol 200 y se secó en un horno de vacío a 50 °C por 18 horas. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (32,6 g, 100% potencia vs. estándar, 73% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,02 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

[00184] Otros ligandos como por ejemplo 2,2,7,7-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfepano; 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-

fosfaespiro[4,5]decano; y 8-(2-(2-metoxinaftalen-1-il)fenil)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano se analizaron bajo las condiciones descritas precedentemente y produjeron rendimientos favorables superiores al 50% del producto sulfonamidado.

Tabla 1. Ligandos alternativos para la Sulfonamidación

Pd (mol%)	Ligando (mol%)
1	7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano (1,2)
1	2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinano (1,2)
1	8,8,10,10-tetrametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano (1,2)
1	2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ol (1,2)
1	8-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano (1,2)
1	1,3,5,7-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano (1,2)
1	8-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano
1	6-metoxi-N,N-dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina
1	8-(2'-metoxi-1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano
1	8-(1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano
1	7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-1-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano
1	7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-2-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano

[00185] Ejemplo 4-1. Preparación alternativa de N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida (compuesto (A)).

[00186] Un reactor presurizado de acero inoxidable Parr equipado con un agitador superior se cargó con tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,131 g, 0,143 mmol), di-tert-
5 butil(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,167 g, 0,344 mmol) y fosfato de potasio tribásico molido (6,69 g, 31,5 mmol). El recipiente se purgó con argón durante no menos que 90 minutos. Se colocó Tetrahidrofurano (90 mL) en un recipiente de base redondeada de 100 ml, se purgó con argón durante no menos que 30 minutos y se transfirió al reactor de 450 ml usando una cánula bajo atmósfera de argón. Los contenidos
10 del reactor de 450 ml se calentaron a 80 °C y se agitó a esta temperatura por 30 minutos. Un recipiente de base redondeada de 250 ml equipado con una varilla de agitación magnética se cargó con 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de 6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilo (20,0 g, 28,6 mmol), metansulfonamida (3,27 g, 34,4 mmol) y tetrahidrofurano (160 mL), se purgó con argón
15 durante no menos que 45 minutos. Se observó una solución amarillo claro. Esta solución se transfirió al reactor de 450 ml que había sido enfriado a la temperatura ambiente usando una cánula bajo atmósfera de argón. La temperatura del recipiente de 450 ml se elevó a 90 °C y los contenidos se agitaron durante 20 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a 50 °C, se diluyó con tetrahidrofurano (70 mL) y agua (70 mL) con contenido
20 de L-cisteína (0,875 g) y cloruro de sodio (7,7 g). Los contenidos se agitaron por 2 horas a 50 °C. La capa acuosa se descartó y la capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de aproximadamente 2 pulgadas de tierra diatomea y se enjuagó con tetrahidrofurano (45 mL) para obtener una solución límpida de color amarillo claro. El peso total de la mezcla de reacción era de 363,43 g. El análisis por HPLC de la mezcla de la reacción reveló que
25 13,71 g (97%) del compuesto del título estaba presente en la mezcla de la reacción. Una porción de la mezcla de la reacción (50 g) se concentró a un volumen final de 12-14 mL bajo vacío. Se agregó lentamente acetato de etilo (45 mL) y la mezcla de la reacción se

agitó durante la noche a temperatura ambiente para obtener una lechada blanca. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (7 mL) y se secó durante la noche en un horno de vacío a 50-60 °C para obtener 2,02 g de sólido blanco. Se agregó etanol (14 mL) al sólido y se agitó durante la noche a la temperatura ambiente.

- 5 El producto se recogió mediante filtración, se lavó con etanol (4 mL) y se secó durante la noche en un horno de vacío a 50-60 °C para obtener un solvato en etanol del compuesto del título (1,79 g, 95,4%, 99,53% puro mediante HPLC vs. estándar).

[00187] Ejemplo 4-2. Preparación alternativa de N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida (compuesto (A)).

- 10 [00188] Un reactor presurizado de acero inoxidable Parr equipado con un agitador superior se cargó con tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,105 g, 0,115 mmol), di-tert-butil(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,133 g, 0,275 mmol) y fosfato de potasio tribásico molido (5,35 g, 25,2 mmol). El recipiente se purgó con argón durante no menos que 90 minutos. Se colocó 2-Metil-tetrahidrofurano (70 mL) en un recipiente de
- 15 base redondeada de 100 ml, se purgó con argón durante no menos que 30 minutos y se transfirió al reactor de 450 ml usando una cánula bajo atmósfera de argón. Los contenidos del reactor de 450 ml se calentaron a 80 °C y se agitó a esta temperatura por 30 minutos. Un recipiente de base redondeada de 250 ml equipado con una varilla de agitación magnética se cargó con 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de 6-(3-tert-butil-5-
- 20 (2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilo(16,0 g, 22,9 mmol), metansulfonamida (2,61 g, 27,5 mmol) y 2-metil-tetrahidrofurano (155 mL), se purgó con argón durante no menos que 60 minutos. Esta solución se transfirió al reactor de 450 ml que había sido enfriado a la temperatura ambiente usando una cánula bajo atmósfera de argón. La temperatura del recipiente de 450 ml se elevó a 90 °C y los contenidos se
- 25 agitaron durante 14 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a 70 °C, se diluyó con acetato de etilo (190 mL) y se agitó por 3 horas a 70 °C, se enfrió a la temperatura ambiente, se agitó por otras 4 horas, se filtró a través de un embudo de filtro fino de frita y

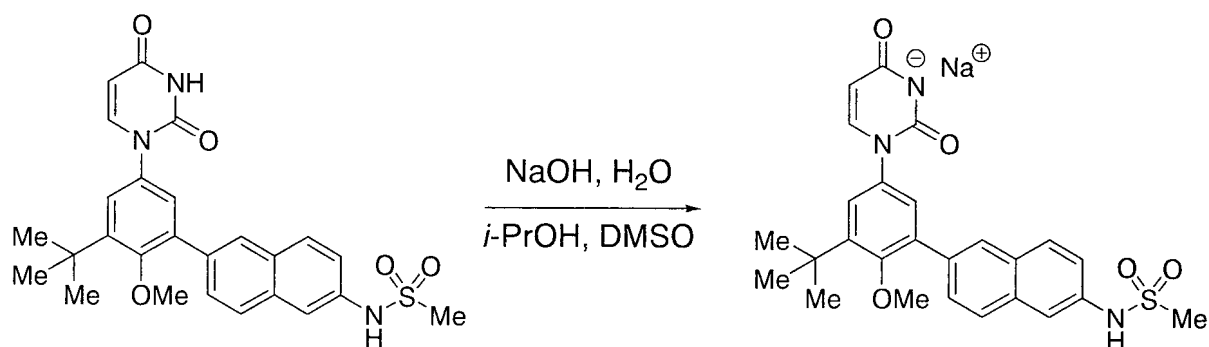
se enjuagó con acetato de etilo (90 mL) para obtener 29,4 g de sólido marrón claro. Se transfirió una porción de este sólido (13,04 g) a un recipiente de base redonda de 3 picos de 500 ml equipado con un agitador superior y una termocupla. Se agregó tetrahidrofurano (175 mL) , seguido por la adición de agua 50 mL con contenido de L-cisteína (0,63 g) y cloruro de sodio (5,5 g). La mezcla de la reacción se agitó por 2 horas a 50 °C bajo una presión ligeramente positiva de argón. La mezcla de la reacción se transfirió a un embudo de separación de 500 ml y la capa acuosa se descartó. La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de aproximadamente 2 pulgadas de tierra diatomea y se enjuagó con tetrahidrofurano (45 mL) para obtener una solución límpida de color amarillo claro. La capa orgánica se concentró a un peso total de 45,59 g. una porción de esta solución orgánica (41,58 g) se cargó en un recipiente de base redonda y 3 cuellos de 250 ml equipado con un agitador superior y una bomba de adición lenta. Se agregó acetato de etilo (80 mL) durante 6 horas con agitación constante a temperatura ambiente. El producto se recogió mediante filtración, se enjuagó con acetato de etilo (20 mL) y se secó en un horno de vacío por 2 horas para obtener 3,17 del compuesto del título (>99,8 puro y 94,6% potencia vs. estándar).

[00189] Ejemplo 4-3. Preparación alternativa de N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida (compuesto (A)).

[00190] Un reactor presurizado de acero inoxidable Parr equipado con un agitador superior se cargó con tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,131 g, 0,143 mmol), di-tert-butil(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,167 g, 0,344 mmol) y fosfato de potasio tribásico molido (6,69 g, 31,5 mmol). El recipiente se purgó con argón durante no menos que 90 minutos. Se colocó acetato de etilo (80 mL) en un recipiente de base redonda de 100 ml, se purgó con argón durante no menos que 30 minutos y se transfirió al reactor de 450 ml usando una cánula bajo atmósfera de argón. Los contenidos del reactor de 450 ml se calentaron a 80 °C y se agitó a esta temperatura por 30 minutos. Un recipiente de base redonda de 250 ml equipado con una varilla de agitación magnética se

cargó con 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de 6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilo (20,0 g, 22,9 mmol), metansulfonamida (3,27 g, 34,4 mmol) y acetato de etilo (160 mL), se purgó con argón durante no menos de 60 minutos con agitación a 50 °C. Esta solución se transfirió al reactor de 450 ml que había sido enfriado a la temperatura ambiente usando una cánula bajo atmósfera de argón. La temperatura del recipiente de 450 ml se elevó a 90 °C y los contenidos se agitaron durante 15 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, se filtró y se enjuagó con acetato de etilo (120 mL). Se obtuvo un sólido (26,76 g) después de secar por 2 horas en alto vacío.

[00191] Ejemplo 5. Preparación de la sal de potasio de N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida (compuesto (As)).



[00192] Una solución de 2-propanol y agua se preparó combinando 18,5 g de agua y 512 g de 2-propanol. A continuación, esta solución se denomina "solución antisolvente."

[00193] Una solución de 2-propanol y agua se preparó combinando 23,94 g de agua y 564 g de 2-propanol. Esta solución se enfrió en un refrigerador antes de su uso. A continuación, esta solución se denomina "solución de lavado enfriada."

[00194] Un reactor encamisado se equipó con un agitador superior y se cargó con 32,0 g (64,8 mmol) de N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida y 105,9 g de dimetilsulfóxido. Con agitación la mezcla se calentó a una temperatura interna de 68 °C. Se agregó al reactor una solución de 2,66 g de hidróxido de sodio (66,5 mmol, 1,026 equiv) en 16 g de agua durante varios

minutos, seguido por 12,4 g de 2-propanol manteniendo la temperatura interna a 68 °C. Se agregó solución antisolvente (24,5 g) al reactor manteniendo la temperatura interna a 68 °C. Se agregó al reactor una lechada de 0,32 g de cristales de semillas del producto final en 22,8 g de solución antisolvente , seguido por un enjuague en 2,6 g del recipiente con solución antisolvente. La mezcla de la reacción se agitó por 1,5 horas manteniendo la temperatura interna a 68 °C. Se agregó solución antisolvente (354 g) al reactor durante 7 horas manteniendo la temperatura interna a 68 °C. Los contenidos del reactor se enfriaron a una temperatura interna de 0 °C durante 7 horas y luego se mezclaron a 0 °C ´ por 7 horas. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavó con 252 g de la solución de lavado enfriada. Los sólidos aislados se secaron en un horno de vacío a 50 °C por 19 horas. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (30,7 g, 92% potencia vs. ácido libre estándar , 57,2 mmol ácido libre equivalente, 88% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

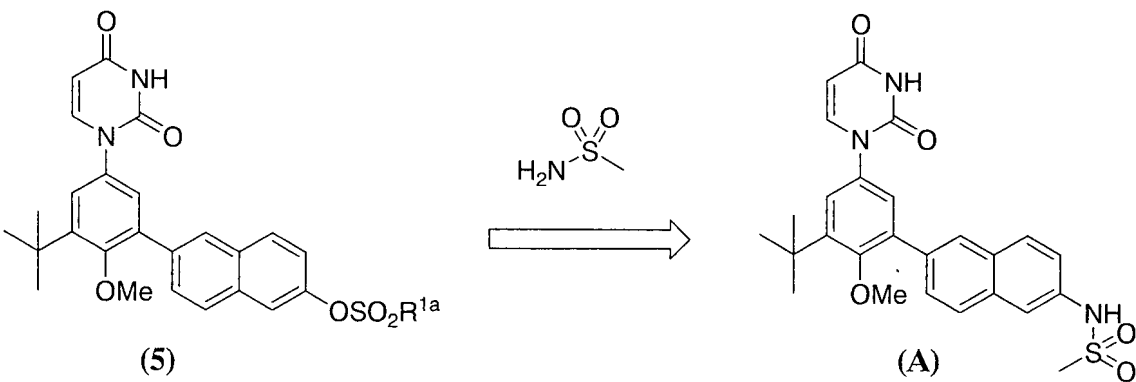
[00195] En general, se demostró que el proceso de la invención provee el producto deseado con un perfil de impurezas más limpio que el proceso previamente revelado (Publicación de Patente Internacional Nro. WO 2009/039127) tanto en términos de impurezas gruesas como de vestigios de impurezas que eran la preocupación por su potencial genotóxico.

[00196] Todas las referencias (de patentes y no patentes) que se citan precedentemente se incorporan como referencia a esta solicitud de patente. La mención de estas referencias tiene solo la intención de resumir las afirmaciones de sus autores. No se hace admisión alguna de que ninguna de dichas referencias (o partes de las mismas) constituyan arte previo pertinente (o arte previo en general). Los solicitantes se reservan el derecho a cuestionar la precisión y pertinencia de las referencias citadas.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida (compuesto (A)) o una sal del mismo, donde el proceso comprende:

5 sulfonamidar el compuesto (5):



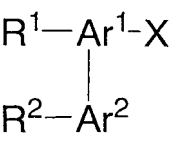
donde R1a se selecciona entre el grupo que consiste en p-tolilo, fenilo, metilo, etilo, trifluorometilo, perfluorobutilo, perfluoropentilo, perfluorohexilo, perfluorooctilo e isómeros y homólogos de los mismos.

10

2. El proceso de la reivindicación 1, donde R1a es perfluorobutilo.
3. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto (5) se sulfonamida usando un precursor de catalizador de metal de transición y un ligando.
4. El proceso de la reivindicación 3, donde el ligando es una fosfina.
5. El proceso de la reivindicación 4, donde el ligando fosfina es un ligando de

15

fórmula (I)



(I)

o una sal del mismo,

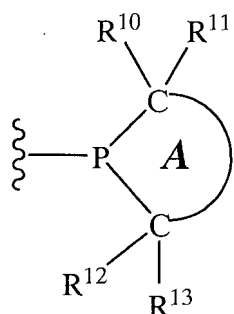
20

donde

Ar1 y Ar2 son en forma independiente entre sí arilo o heteroarilo, y donde Ar1 y Ar2 en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más R1 y R2, respectivamente;

R1 y R2 se seleccionan en forma independiente en cada caso entre el grupo que
 5 consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halo; alquilo; alquenilo; alquinilo; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente
 10 sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; hidroxialcoxi; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonioalquilo; L1-C(O)-OR1', L1-P(O)-(OR1')₂, o L1-S(O)₂-OR1', donde L1 es una unión o alquileo, y R1' se
 15 selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; L2-O-C(O)-R2', donde L2 es una unión o alquileo, y R2' es alquilo o hidroxialquilo; L3-C(O)-NR3'R4', donde L3 es una unión o alquileo, y R3' y R4' se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; L4-NR5'-C(O)-R6', donde L4 es una unión o alquileo, R5' es hidrógeno o alquilo, y R6'
 20 es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; sulfato; alquiltio; tioalquilo; y un anillo que contiene un alquileo o -O-(CH₂)_m-O- formado uniendo dos cualesquiera de R1 o dos cualesquiera R2 o un R1 y un R2, donde m es 1, 2, 3 o 4;

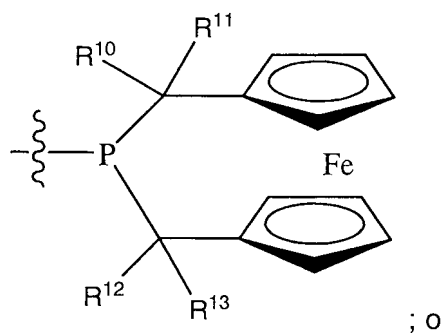
X es una fosfina de fórmula (Ia):



(Ia)

donde el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico, anillo heterocíclico bicíclico, o anillo heterocíclico tricíclico, y donde el anillo A incluye 0 a 9 átomos del anillo
 5 además del fósforo y 2 átomos de carbono del anillo de fórmula (Ia), donde dichos átomos del anillo se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; o

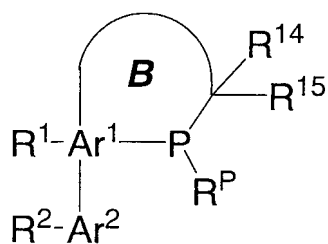
X es una fosfina de fórmula (Ib):



(Ib)

10

X es una fosfina fusionada a Ar1 para dar un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

donde, anillo B es un anillo heterocíclico con fósforo con 0 a 5 átomos del anillo
 15 además del átomo de fósforo y los átomos de carbono del anillo de fórmula (I-c), donde

dichos átomos del anillo se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y sulfur, y

donde los átomos del anillo A y el anillo B en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que

5 consiste en alquenilo; alcoxi; alcoxialquilo; alquilo; alquilamino; alquiltio; alquinilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonioalquilo; arilalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; dialquilamino; halo; haloalquilo; fluoroalquilo; C5-6 heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; oxo; un enlace doble exocíclico opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; un anillo espiro de entre 3

10 y 7 miembros que contiene cero, uno, o dos heteroátomos; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; L1-C(O)-OR1', L1-P(O)-(OR1')2, o L1-S(O)2-OR1', donde L1 es una unión o alquilenos, y R1' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo; L2-O-C(O)-R2', donde L2 es una unión o alquilenos, y R2' es alquilo o hidroxialquilo; L3-C(O)-NR3'R4', donde L3 es una unión o alquilenos, y R3' y R4' se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; L4-NR5'-C(O)-R6', donde L4 es una unión o alquilenos, R5' es hidrógeno o alquilo, y R6' es alquilo o hidroxialquilo; y L7-NR8'-S(O)2-R9', donde L7 es una unión o alquilenos, R8' es hidrógeno o alquilo, y R9' es alquilo o hidroxialquilo;

20

25 RP se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo, donde RP está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; o RP es un grupo puente

entre el fósforo y otro átomo del anillo B, donde RP se selecciona entre el grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno, alquinileno, y $-(CR_{41}R_{42}-O)_q-$, donde R_{41} y R_{42} son en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo, y donde q es 1 o 2, y donde RP está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi;

con respecto a R_{10} , R_{11} , R_{12} , y R_{13} ,

- i. R_{10} o R_{11} junto con R_{12} o R_{13} forman un anillo; o
- ii. R_{10} y R_{11} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo espirocíclico y/o R_{12} y R_{13} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo espirocíclico; o
- iii. uno o más de R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} forman un anillo junto con un sustituyente del anillo A; donde, si cualquiera de los sustituyentes R_{10} , R_{11} , R_{12} , y R_{13} no forma un anillo, dicho sustituyente se selecciona en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo; alquenilo; haloalquilo; alquinilo; oxoalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; C5-6 heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonioalquilo; tioalquilo; $L_{13}-C(O)-OR_{14}'$, $L_{13}-P(O)-(OR_{14}')_2$, o $L_{13}-S(O)_2-OR_{14}'$, donde L_{13} es una unión o alquilenilo, y R_{14}' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; $L_{15}-O-C(O)-R_{16}'$, donde L_{15} es alquilenilo y R_{16}' es alquilo o hidroxialquilo; $L_{17}-C(O)-NR_{18}'R_{19}'$, donde L_{17} es una unión o alquilenilo, y R_{18}' y R_{19}' se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo ;

y $L20-NR21'-C(O)-R22'$, donde $L20$ es alquileo, $R21'$ es hidrógeno o alquilo, y $R22'$ es alquilo o hidroxialquilo; y

con respecto a $R14$ y $R15$,

$R14$ y $R15$ junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un
5 anillo espirocíclico; o

uno o más de $R14$ y $R15$ forman un anillo junto con un átomo del anillo o sustituyente del anillo B,

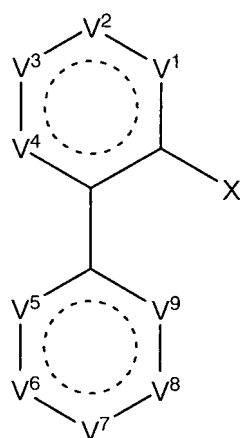
donde, si cualquiera de los sustituyentes $R14$ y $R15$ no forma un anillo, dicho sustituyente se selecciona en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en
10 hidrógeno; alquilo; alquenilo; haloalquilo; alquinilo; oxoalquilo; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo; heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; C5-6 heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con
15 alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonioalquilo; tioalquilo; $L13-C(O)-OR14'$, $L13-P(O)-(OR14')_2$, o $L13-S(O)_2-OR14'$ donde $L13$ es una unión o alquileo, y $R14'$ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; $L15-O-C(O)-R16'$ donde $L15$ es
20 alquileo, y $R16'$ es alquilo o hidroxialquilo; $L17-C(O)-NR18'R19'$, donde $L17$ es una unión o alquileo y $R18'$ y $R19'$ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; y $L20-NR21'-C(O)-R22'$, donde $L20$ es alquileo, $R21'$ es hidrógeno o alquilo, y $R22'$ es alquilo o hidroxialquilo.

6. El proceso de la reivindicación 5, donde el ligando se selecciona entre el
25 grupo que consiste en 7,7,9,9-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinano; 8,8,10,10-tetrametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano;

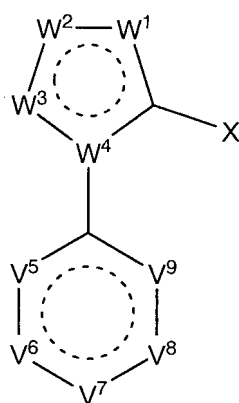
- 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ol; 8-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 1,3,5,7-tetrametil-8-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano; di-tert-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfina; di-tert-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina; di-tert-butil(2'-isopropoxi-1,1'-binaftil-2-il)fosfina; 2,2,5,5-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfolano; 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfinano; 2,2,7,7-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfepano; 2,2,8,8-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)fosfocano; 1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano; 8-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 6-metoksi-N,N-dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina; 8-(2'-metoksi-1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 8-(1,1'-binaftil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-1-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 7,7,9,9-tetrametil-8-(2-(naftalen-2-il)fenil)-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfinan-4-ona; 1-f3,3,8,8,10,10-hexametil-9-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-1,5-dioxa-9-fosfaespiro[5,5]undecano; 6-b1-(2'-(dimetilamino)-6'-metoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-c1-(2',6'-bis(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-d1-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-e1-(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-f1-(2'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-g1-(bifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-h1-(1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-i1-(2'-metoksi-1,1'-binaftil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-o1-(3,6-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-p1-(3,6-dimetoksi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-q2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona; 6-r2,2,6,6-tetrametil-1-(2',4',6'-triisopropil-4,5-dimetoxibifenil-2-il)fosfinan-4-ona; 6-s1-(3',5'-dimetoxibifenil-2-il)-

2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 6-t1-(4'-tert-butilbifenil-2-il)-2,2,6,6-tetrametilfosfinan-4-ona; 7-cN2,N2,N6,N6-tetrametil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2,6-diamina; 7-fN,N-dimetil-2'-(7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decan-8-il)bifenil-2-amina; 7-g8-(bifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; 7-o8-(3,6-dimetoxibifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano; y 7-p8-(3,6-dimetoxi-2',4',6'-trimetilbifenil-2-il)-7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxa-8-fosfaespiro[4,5]decano.

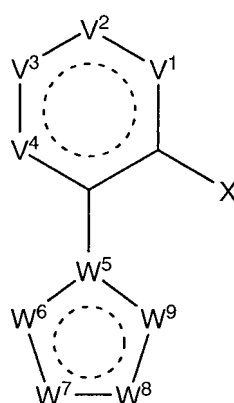
7. El proceso de la reivindicación 5, donde dicho ligando fosfina tiene una estructura correspondiente a una estructura de una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en las fórmulas (I-1) - (I-42),



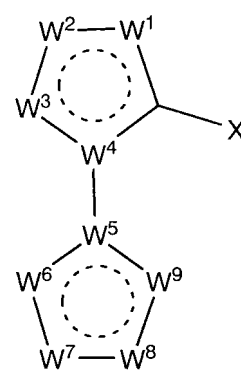
(I-1)



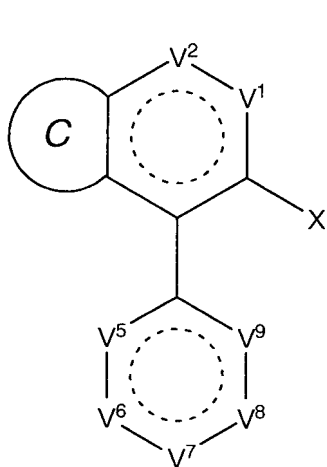
(I-2)



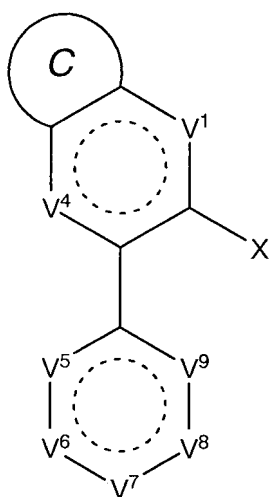
(I-3)



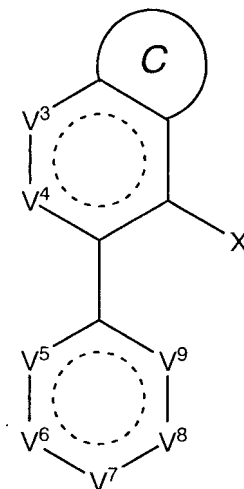
(I-4)



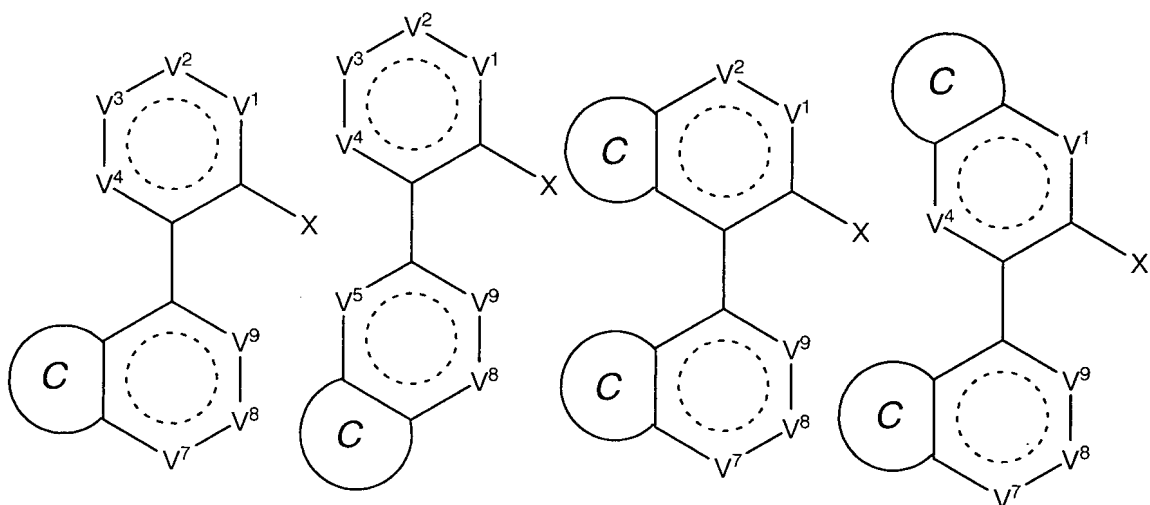
(I-5)



(I-6)



(I-7)

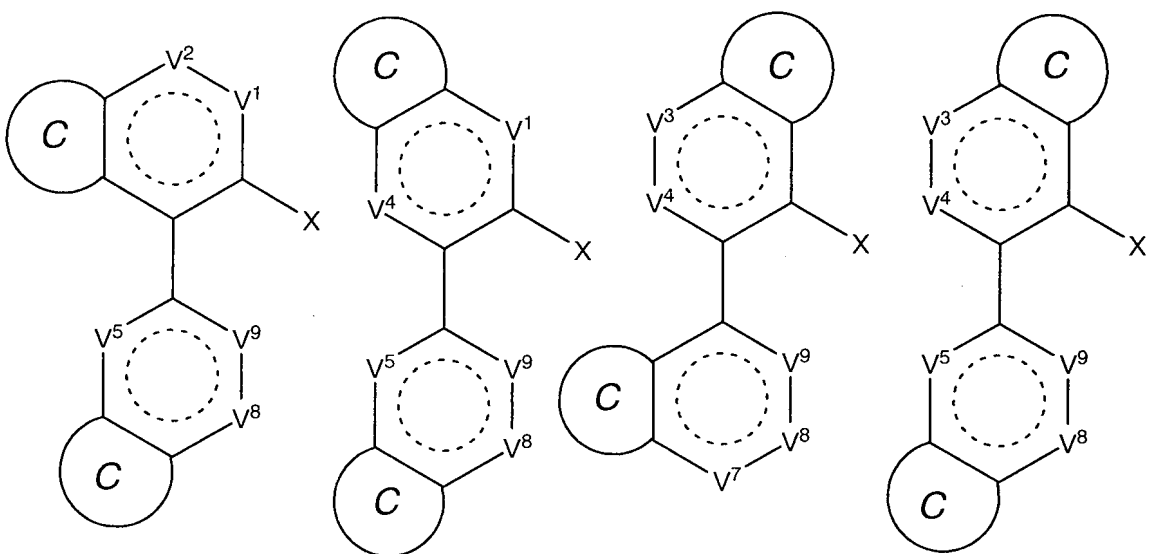


(I-8)

(I-9)

(I-10)

(I-11)

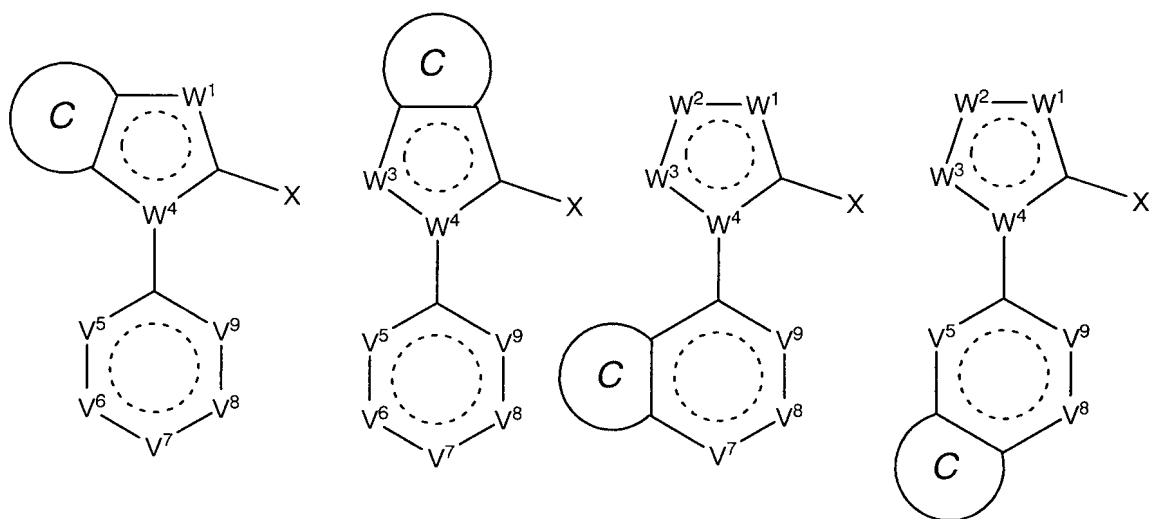


(I-12)

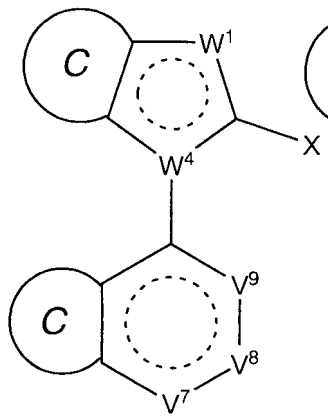
(I-13)

(I-14)

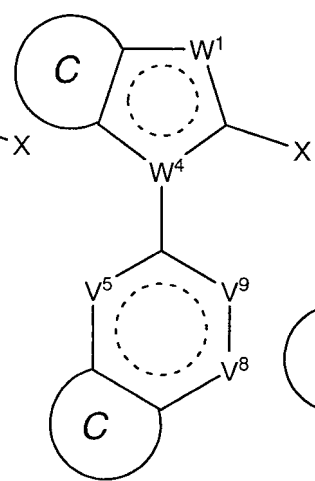
(I-15)



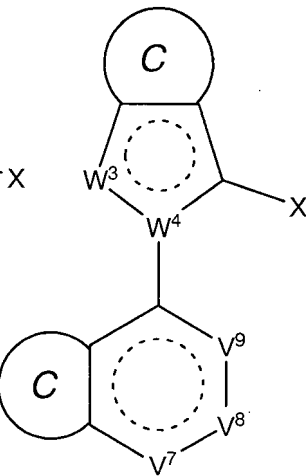
(I-16)



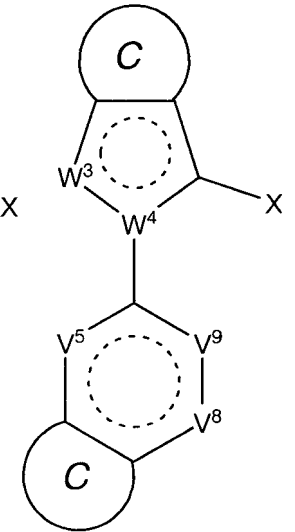
(I-17)



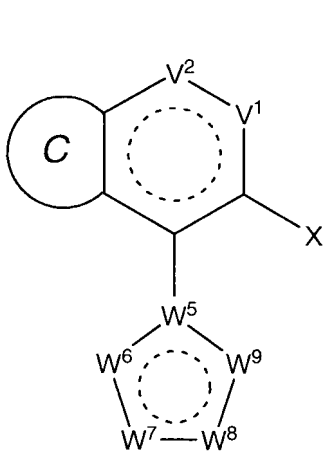
(I-18)



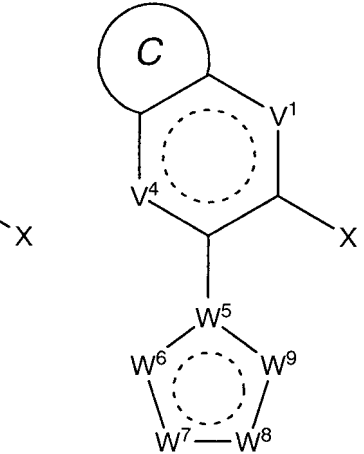
(I-19)



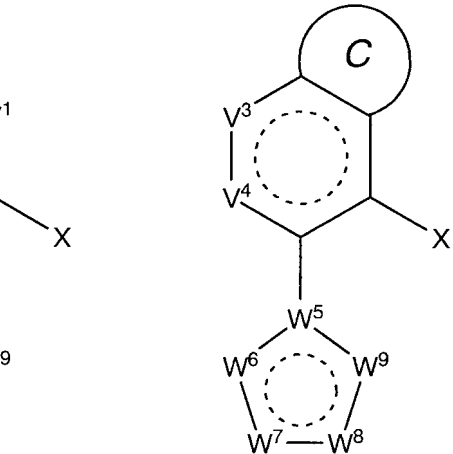
(I-20)



(I-21)

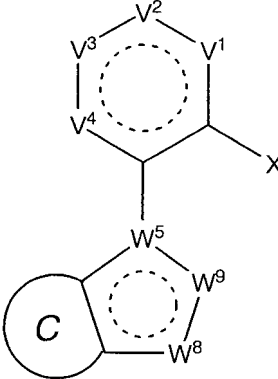


(I-22)

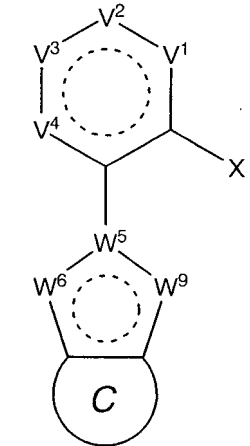


(I-23)

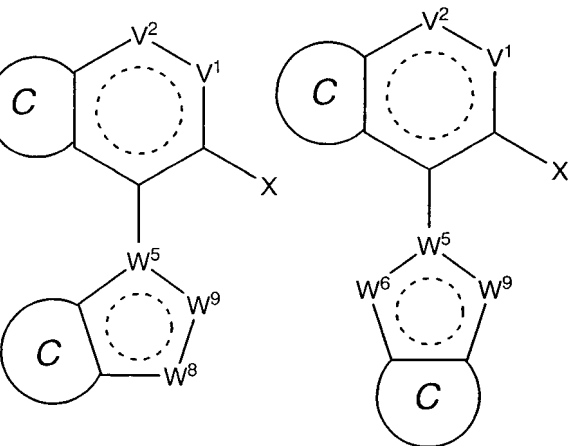
5 (I-24)



(I-25)



(I-26)

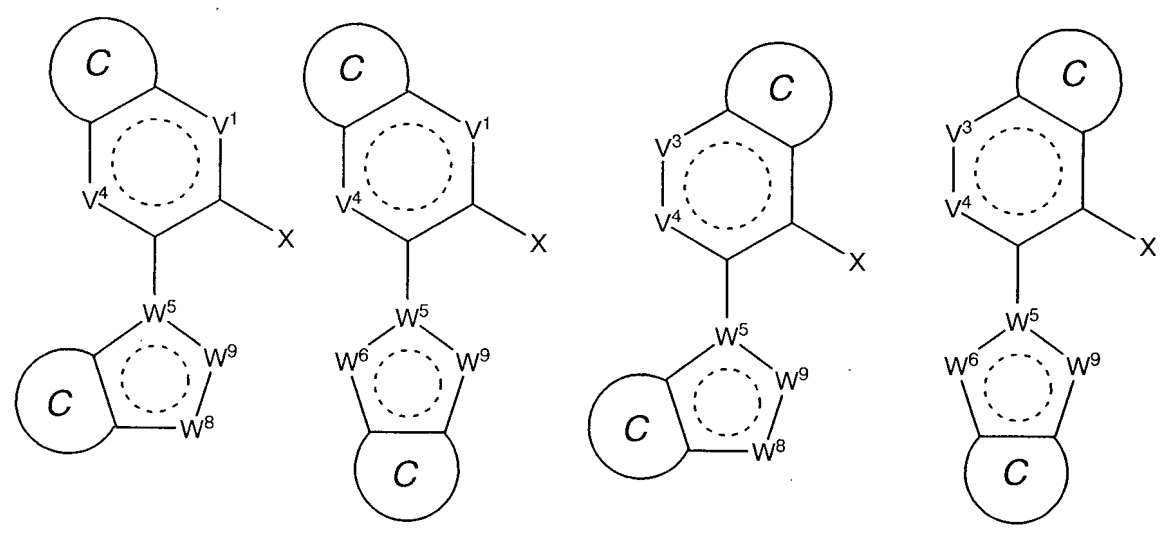


(I-27)

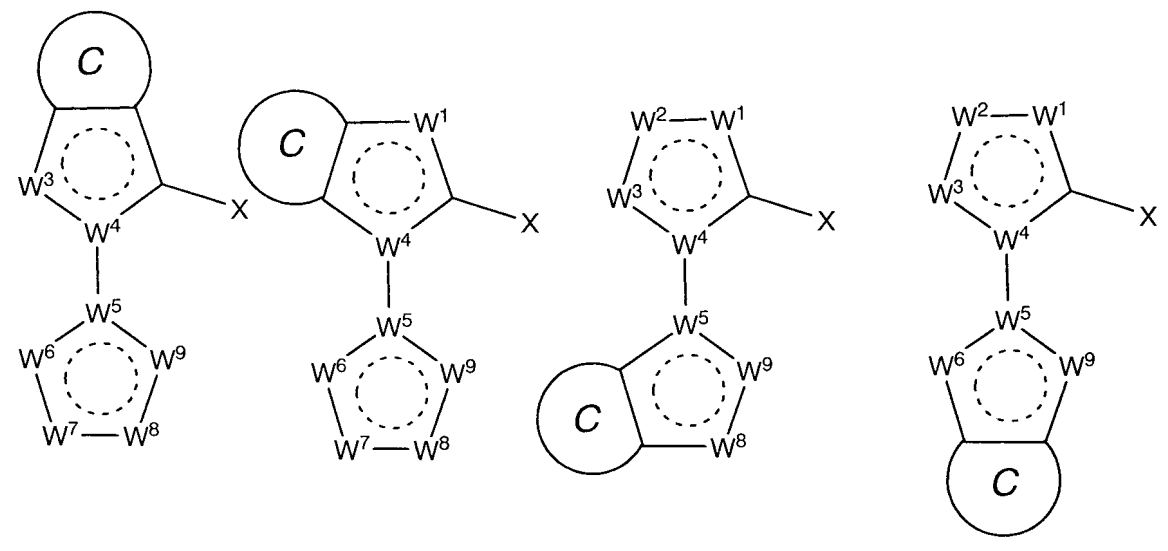
(I-28)

(I-29)

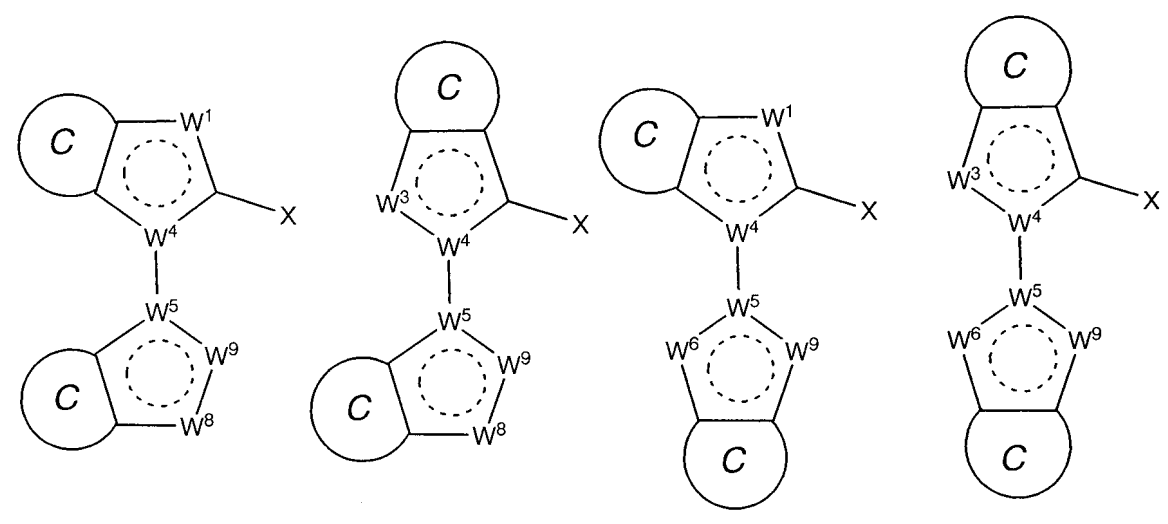
(I-30)



(I-31) (I-32) (I-33) (I-34)



(I-35) (I-36) (I-37) (I-38)



(I-39)

(I-40)

(I-41)

(I-42)

o una sal del mismo, donde

X es una fosfina de fórmula (Ia) o (Ib);

V1, V2, V3, y V4 son en forma independiente entre sí CR1 o N;

5 V5, V6, V7, V8 y V9 son en forma independiente entre sí CR2 o N;

W1, W2, an W3 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en CR1, NR1, N y O;

W4 es C o N;

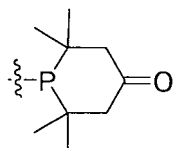
W5 es C o N;

10 W6, W7, W8 y W9 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en CR2, NR2, N y O;

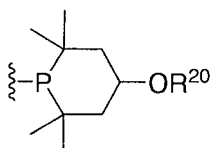
y

el anillo C, en cada caso, es un arilo fusionado o heteroarilo fusionado y está opcionalmente sustituido con R1 y R2.

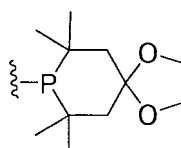
15 8. El proceso de la reivindicación 5, donde X es una fosfina con una estructura correspondiente a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:



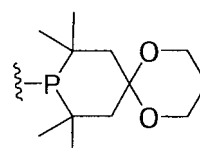
1-1



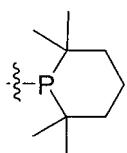
1-2



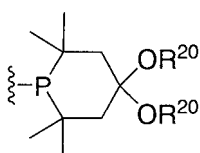
1-3



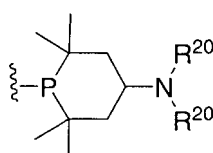
1-4



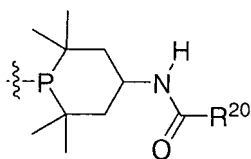
1-5



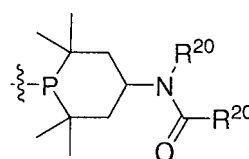
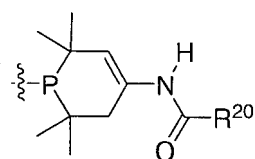
1-6



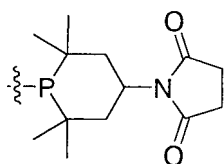
1-7



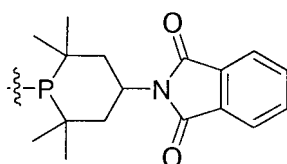
20



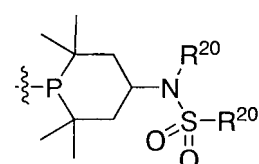
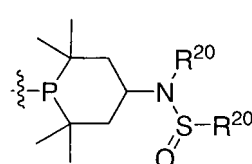
1-8



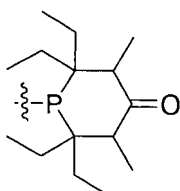
1-9



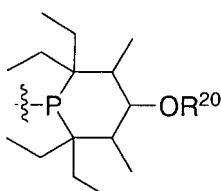
1-10



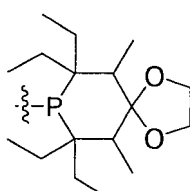
1-11



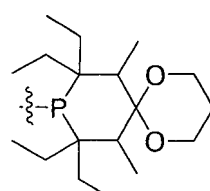
1-12



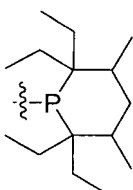
1-13



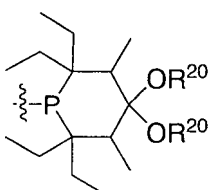
1-14



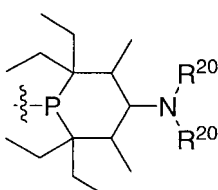
5 1-15



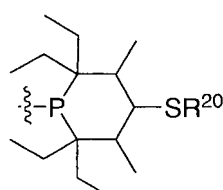
1-16



1-17



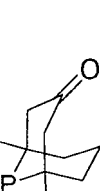
1-18



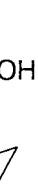
1-19



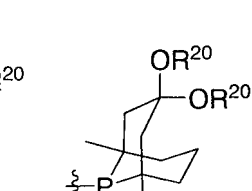
1-20



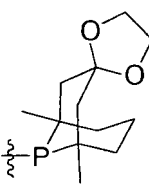
1-21



1-22



1-23



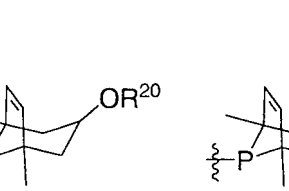
1-24



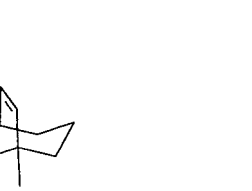
1-25



1-26

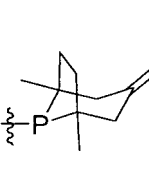


1-27

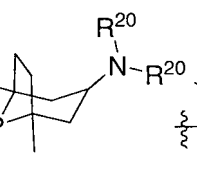


10

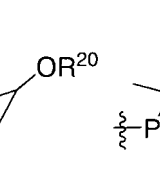
1-28



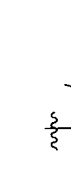
1-29



1-30



1-31



1-32



1-33



1-34

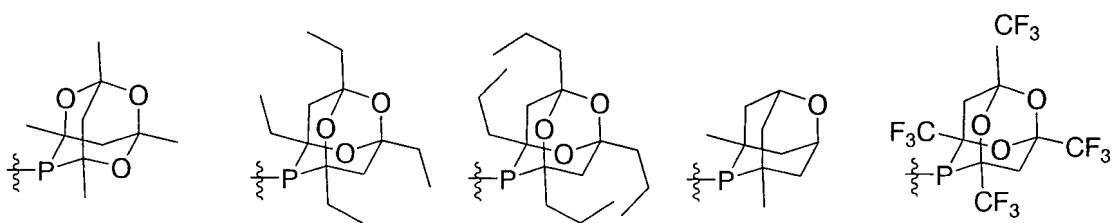


1-35



1-36





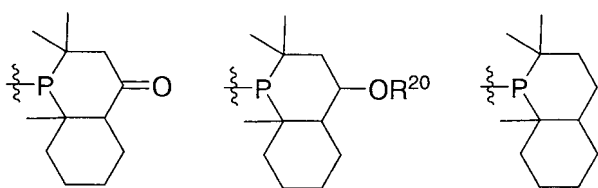
1-37

1-38

1-39

1-40

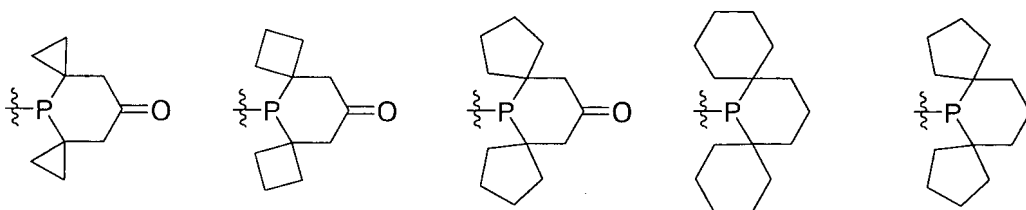
1-41



1-42

1-43

1-44



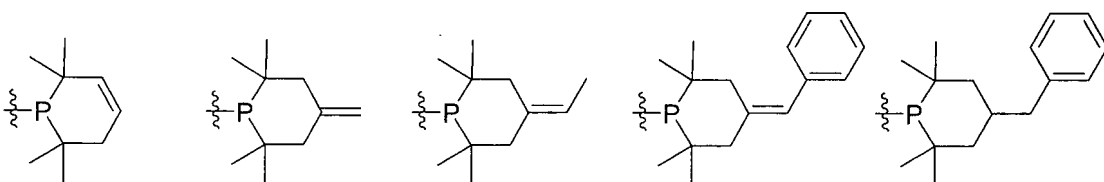
1-45

1-46

1-47

1-48

1-49



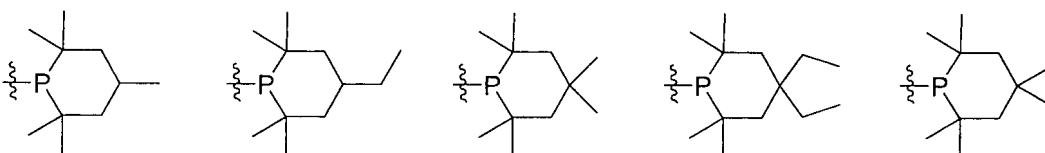
1-50

1-51

1-52

1-53

1-54



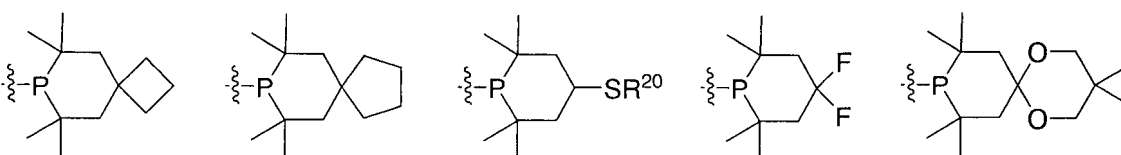
1-55

1-56

1-57

1-58

1-59



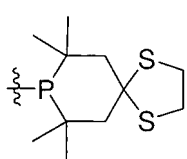
1-60

1-61

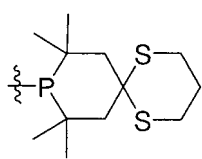
1-62

1-63

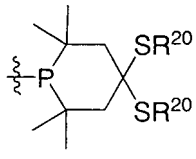
1-64



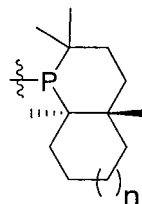
1-65



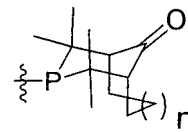
1-66



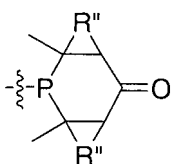
1-67



1-68



1-69, y



1-70

5 o una sal de la misma, donde

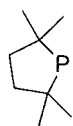
R'' se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, NR^{20} , y $C(R^{20})_2$;

R^{20} es hidrógeno o alquilo; y

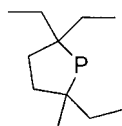
n es 0, 1, o 2.

9. El proceso de la reivindicación 5, donde X es una fosfina con una

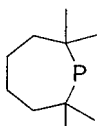
10 estructura correspondiente a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en



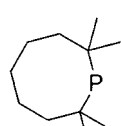
2-1



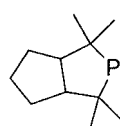
2-2



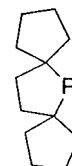
2-3



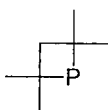
2-4



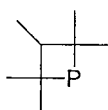
2-5



2-6



2-7



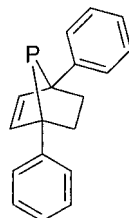
2-8



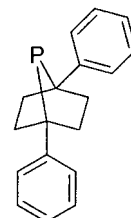
2-9



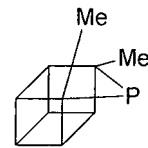
2-10



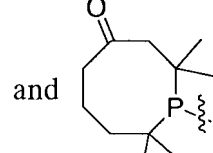
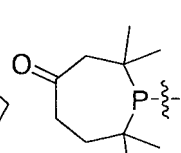
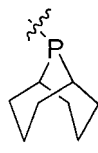
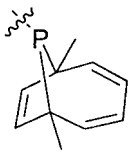
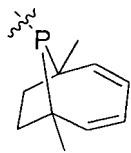
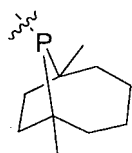
2-11



2-12



2-13



2-14 2-15 2-16 2-17 2-18 2-19

10. El proceso de la reivindicación 3, donde el precursor de catalizador de metal de transición es un precursor de catalizador de paladio.

11. El proceso de la reivindicación 10, donde el precursor de catalizador de
5 paladio 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(trifenil-fosfin)paladio(II), cloro(η^3 -alil)paladio(II) dímero-trifenilfosfina, paladio(II)
10 cloruro de, paladio(II) bromuro de, y bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II).

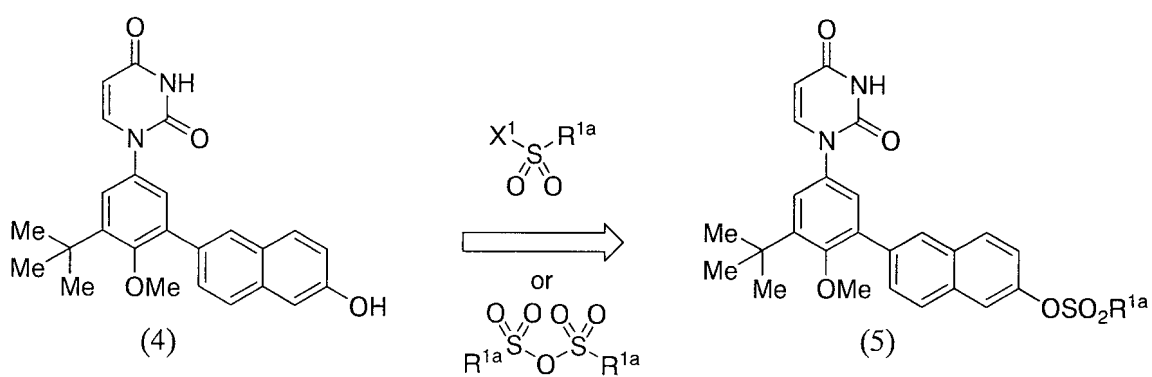
12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el compuesto (5) se sulfonamida en presencia de una base.

13. El proceso de la reivindicación 12, donde la base se selecciona entre el
15 grupo que consiste en fosfato tribásico de potasio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, tert-butóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, y diisopropilamida de litio.

14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el compuesto (5) se sulfonamida en presencia de un solvente.

20 15. El proceso de la reivindicación 14, donde el solvente se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil- pirrolidona, dimetilsulfóxido, 1,2-dimetoxietana, 1,4-dioxano, acetonitrilo, éter ciclopentílico metílico, tolueno, benceno, tert-amilalcohol, y tert-butilalcohol.

16. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde el compuesto
25 (5) se prepara por sulfonilación de 1-(3-tert-butil-5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4).



donde

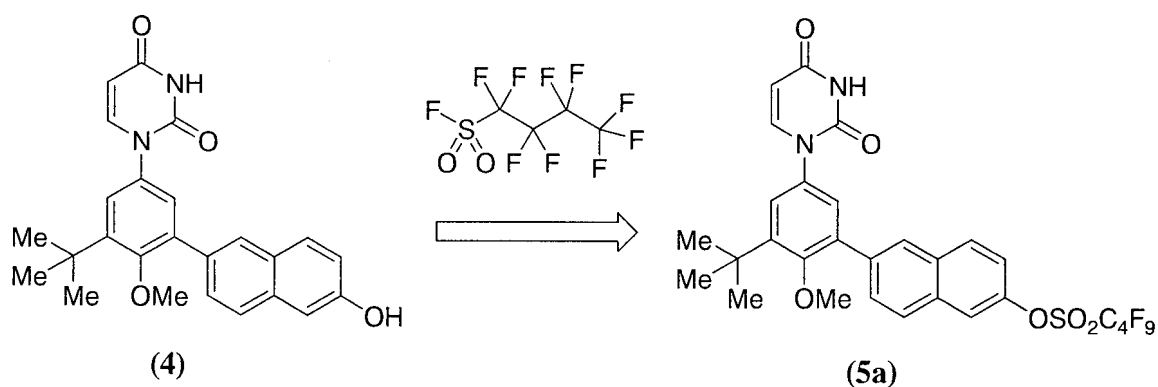
X1 se selecciona entre el grupo que consiste en cloro y flúor; y

R1a se selecciona entre el grupo que consiste en p-tolilo, fenilo, metilo, etilo,
 5 trifluorometilo, perfluorobutilo, perfluoropentilo, perfluorohexilo, perfluorooctilo, e isómeros y homólogos de los mismos

17. El proceso de la reivindicación 16, donde el compuesto de sulfonilo es fluoruro de perfluorobutansulfonilo.

10 18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde R1a es perfluorobutilo.

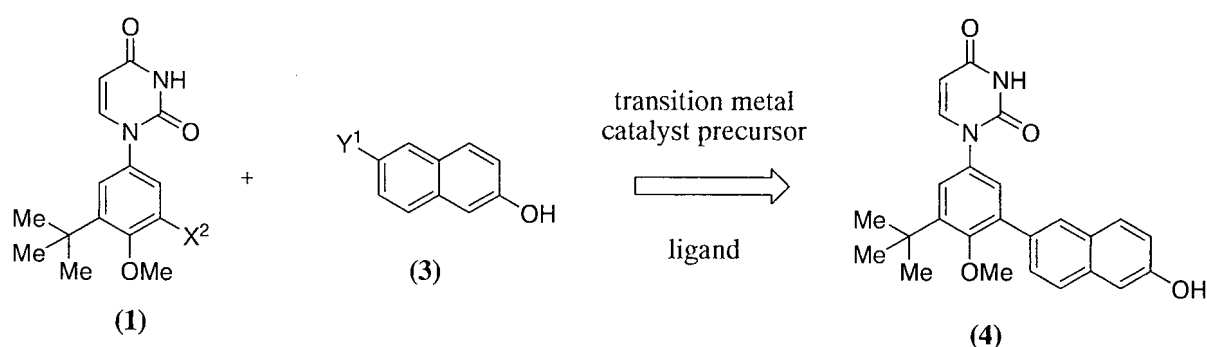
19. El proceso de la reivindicación 18, donde el compuesto (5) se prepara haciendo reaccionar 1-(3-tert-butil-5-(6-hidroxinaftalen-2-il)-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4) con fluoruro de perfluorobutansulfonilo:



20. El proceso de la reivindicación 19, donde el compuesto (4) y fluoruro de perfluorobutansulfonilo se hacen reaccionar en presencia de una base.

21. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 19 y 20, donde el compuesto (4) y fluoruro de perfluorobutansulfonilo se hacen reaccionar en presencia de un solvente.

22. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, donde el compuesto (4) se prepara por un proceso que comprende acoplar el compuesto (1) con el compuesto (3):



10 donde

X² del compuesto (1) se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y iodo; y

Y¹ del compuesto (3) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido borónico, éster de borato, y sal de borato.

15 23. El proceso de la reivindicación 22, donde el compuesto (1) es 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto (1c)).

24. El proceso de la reivindicación 22, donde el compuesto (3) es ácido 6-hidroxi-naftalen-2-ilborónico (compuesto (3a)).

25. El proceso de la reivindicación 22, donde los compuestos (1) y (3) se acoplan usando un precursor de catalizador de metal de transición y un ligando.

26. El proceso de la reivindicación 25, donde el ligando es una fosfina.

27. El proceso de la reivindicación 25, donde el ligando fosfina se selecciona entre el grupo que consiste en tri-*t*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, tris(2-furil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8-fosfatriciclo[3,3,1,13,7]decano, bifenil-2-ildiciclohexilfosfina, diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina, y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina.

28. El proceso de la reivindicación 25, donde el precursor de catalizador de metal de transición es un precursor de catalizador de paladio.

29. El proceso de la reivindicación 28, donde el precursor de catalizador de paladio se selecciona entre el grupo que consiste en tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfin)paladio(II), tris(dibencilidinaacetona)dipaladio, diacetato de paladio(II), diclorobis(trifenilfosfin)paladio, y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) complejo con diclorometano.

30. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 22-28, donde los compuestos (1) y (3) se acoplan en presencia de una base.

31. El proceso de la reivindicación 30, donde la base se selecciona entre el grupo que consiste en fosfato tribásico de potasio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, *tert*-butóxido de potasio y fluoruro de cesio.

32. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 22-31, donde los compuestos (1) y (3) se acoplan en presencia de un solvente.

33. El proceso de la reivindicación 32, donde el solvente se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, etanol, tolueno, agua y mezclas de los mismos.

34. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto (A) se convierte a una sal correspondiente, el compuesto (As).

35. El proceso de la reivindicación 34, donde el compuesto (A) se convierte al compuesto (As) por tratamiento con una base.

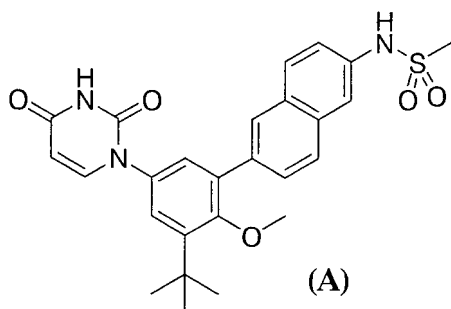
36. El proceso de la reivindicación 35, donde la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

37. El proceso de la reivindicación 34, donde el compuesto (A) se convierte al compuesto (As) en presencia de un solvente.

5 38. El proceso de la reivindicación 37, donde el solvente se selecciona entre el grupo que consiste en dimetilsulfóxido, 2-propanol, agua y mezclas de los mismos.

39. El proceso de la reivindicación 34, donde el compuesto (As) es una sal de sodio.

40. Un compuesto o sal del mismo preparado por el proceso de cualquiera de
10 las reivindicaciones 1-15, donde el compuesto corresponde en estructura a la siguiente fórmula:



41. La sal de acuerdo a la reivindicación 40, donde la sal es de sodio.

42. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la
15 reivindicación 40, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

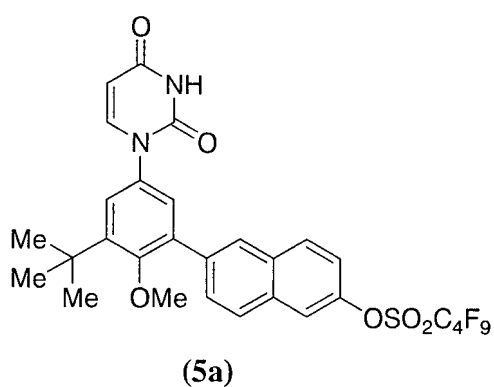
43. La composición farmacéutica de la reivindicación 42, que comprende además uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un segundo inhibidor de polimerasa HCV, un inhibidor de proteasa HCV, interferon, ribavirina, y un agente anti-HIV.

20 44. Un método de tratamiento de una enfermedad tratable por inhibición de polimerasa RNA HCV que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 41.

45. Un método de para inhibir la replicación de un virus HCV que comprende poner en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 41.

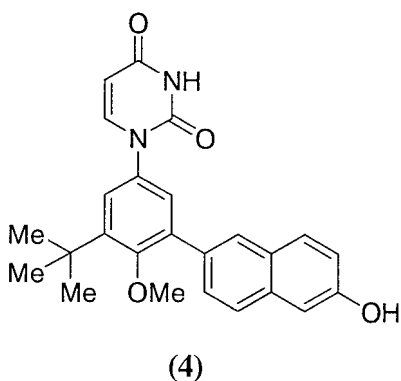
46. Un método para tratar o prevenir una infección con HCV que comprende 5 administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 41.

47. Un compuesto o sal del mismo, donde el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (5a):



48. El compuesto de la reivindicación 47, donde el compuesto se prepara por el 10 proceso de cualquiera de las reivindicaciones 19-21.

49. Un compuesto o sal del mismo preparado por el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 22-33, donde el compuesto corresponde en estructura a la siguiente fórmula:



PROCESOS PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIVIRALES

RESUMEN

Se divulgan: (a) procesos para preparar un compuesto y sales del mismo que, entre otras aplicaciones, son útiles para inhibir el virus de hepatitis C (HCV); (b) intermediarios útiles en la preparación del compuesto y sales; (c) composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o sales; y (d) métodos para usar dichas composiciones

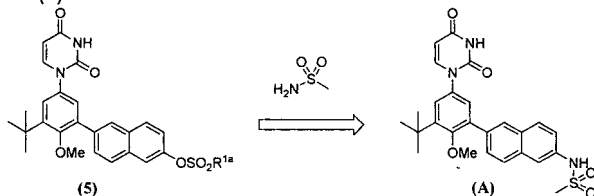
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante(s)		ABBVIE INC.			
(72) Inventor(es)		SHEKHAR, Shashank; FRANCZYK, Thaddeus S.; BARNES, David M.; DUNN, Travis B.; HAIGHT, Anthony R.; CHAN, Vincent S.			
(74) Apoderado:		DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO			
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33) País
		61/365.293		16/07/2010	US
		61/444.475		18/02/2011	US
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87)		Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 19/01/2012	
Fecha de presentación de la solicitud: 15/07/2011				N° publicación: WO 2012/009699 A2	
No. de solicitud PCT/US2011/044283					
(54) Título: PROCESOS PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIVIRALES					

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN		
	___ Patente de Invención ___ Patente modelo de utilidad <u> X </u> PCT		

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 239/54, A61P 31/14, A61K 31/522
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) ABBVIE INC.
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) SHEKHAR, Shashank FRANCZYK, Thaddeus S. BARNES, David M. DUNN, Travis B. HAIGHT, Anthony R. CHAN, Vincent S.
(31) No. Prioridad 61/365.293 61/444.475	(74) Apoderado (s) DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(32) Fecha 16/07/2010 18/02/2011	
(33) País US, US	
(54) Título PROCESOS PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIVIRALES	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 15/07/2011 No. de solicitud PCT/US2011/044283	(87) Publicación internacional Fecha 19/01/2012 No. Publicación WO/2012/009699 A2

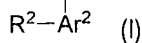
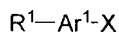
Resumen reivindicación (es):

1. 1. Un proceso para preparar N-(6-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metansulfonamida (compuesto (A)) o una sal del mismo, donde el proceso comprende: sulfonamidar el compuesto (5):



donde R1a se selecciona entre el grupo que consiste en p-tolilo, fenilo, metilo, etilo, trifluorometilo, perfluorobutilo, perfluoropentilo, perfluorohexilo, perfluorooctilo e isómeros y homólogos de los mismos.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde R1a es perfluorobutilo.
3. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto (5) se sulfonamida usando un precursor de catalizador de metal de transición y un ligando.
4. El proceso de la reivindicación 3, donde el ligando es una fosfina.
5. El proceso de la reivindicación 4, donde el ligando fosfina es un ligando de fórmula (I)



o una sal del mismo,
donde

Ar1 y Ar2 son en forma independiente entre sí arilo o heteroarilo, y donde Ar1 y Ar2 en forma independiente entre sí están opcionalmente sustituidos con uno o más R1 y R2, respectivamente;

R1 y R2 se seleccionan en forma independiente en cada caso entre el grupo que consiste en hidrógeno; amino; hidroxilo; ciano; halo; alquilo; alqueno; alquino; haloalquilo; haloalcoxi; oxoalquilo; alcoxi; alquilamino; dialquilamino; cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; cicloalquiloxi opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo o haloalcoxi; hidroxialquilo; hidroxialcoxi; alcoxialquilo; aminoalquilo; N-alquilaminoalquilo; N,N-dialquilaminoalquilo; N,N,N-trialquilamonioalquilo; L1-C(O)-OR1', L1-P(O)-(OR1')2, o L1-S(O)2-OR1', donde L1 es una unión o alqueno, y R1' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo; L2-O-C(O)-R2', donde L2 es una unión o alqueno, y R2' es alquilo o hidroxialquilo; L3-C(O)-NR3'R4', donde L3 es una unión o alqueno, y R3' y R4' se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y hidroxialquilo; L4-NR5'-C(O)-R6', donde L4 es una unión o alqueno, R5' es hidrógeno o alquilo, y R6' es alquilo o hidroxialquilo; sulfamoilo; N-(alquil)sulfamoilo; N,N-(dialquil)sulfamoilo; sulfonamida; sulfato; alquiltio; tioalquilo; y un anillo que contiene un alqueno o -O-(CH2)m-O- formado uniendo dos cualesquiera de R1 o dos cualesquiera R2 o un R1 y un R2, donde m es 1, 2, 3 o 4;

...