



No. 13-259875- -00000-0000

Fecha: 2013-11-01 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DEL
VIRUS DE LA HEPATITIS C

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 01 de Noviembre de 2013

P2013/000178



No. 13-259875- -00000-0000

Fecha: 2013-11-01 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000178

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: Estados UnidosLugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/036112Fecha Mayo 02, 2012Publicación Internacional No. WO 2012/151271 A1Fecha Noviembre 08, 2012

6

Título (54) PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DEL VIRUS
DE LA HEPATITISClasificación Internacional (51) A01N 43/90

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 04, 2011

(31) Número de Solicitud

61/482,592

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____



ANEXOS



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.



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



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



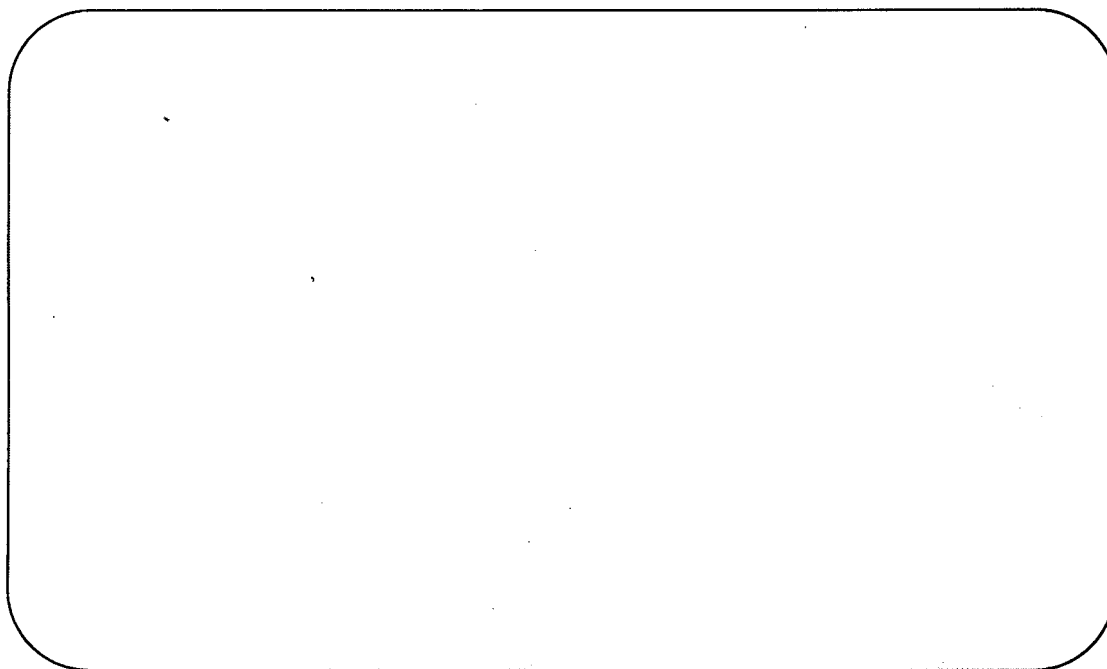
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

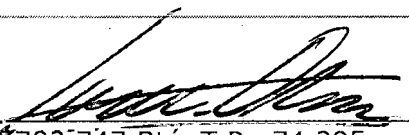


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/036112

Ji XIE

556 Morris Avenue, Summit,
New Jersey 07901-1330
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

George WU

88 Vanderveer Drive, Basking
Ridge, New Jersey 07920
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Joseph LAMBERSON

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Marc POIRIER

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

Frank CHEN

12 Bradford Lane, Plainsboro,
New Jersey 08536
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 111442
		Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2013 - 13:42:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS	NI 830.122.870
--	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	558995802	31/10/2013	15.438.000.00

*** 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. 13-259875- -00000-0000
Fecha: 2013-11-01 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

FC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA	
		RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: 13 / 11 / 01 / AAAA MM DD	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-259875-	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El C.D. ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 8 ARCHIVOS:
8 en FORMATO P.D.F, los cuales fueron PROCESADOS.

ce

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☒

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

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000178

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.
Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/036112 Fecha Mayo 02, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/151271 A1 Fecha Noviembre 08, 2012

6

Título (54) PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS

Clasificación Internacional (51) A01N 43/90

9

Comprobante de pago No. 13- Fecha _____

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 del PCT.

☐

Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 del PCT.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/036112

Ji XIE

556 Morris Avenue, Summit,
New Jersey 07901-1330
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

George WU

88 Vanderveer Drive, Basking
Ridge, New Jersey 07920
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Joseph LAMBERSON

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

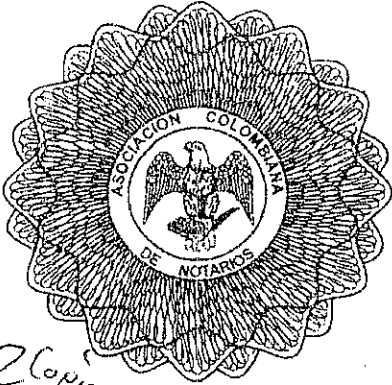
Marc POIRIER

126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

Frank CHEN

12 Bradford Lane, Plainsboro,
New Jersey 08536
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

WK 11657662



2 (copia)

18 ENE 2010

.. ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (0 0 2 6)

CERO CERO VEINTISEIS. /-----

En la ciudad de Bogotá, Distrito

Capital, República de Colombia, a los

Quince ----- (15) días del mes de

Enero ----- del año dos mil diez -----

(2010), ante mi MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

-----NOTARIA(O) CUARENTA Y
SEIS (46) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura
pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION POR CARLOS
REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK
LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA
CASTRO VELEZ -----

C.C. Nos. 79.782.747, 79.376.996, 80.412.281 Y 52.008.577.-----

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con
sociedad conyugal vigente, JAMES IAN RAISBECK LLINAS
mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la
cédula de ciudadanía número 79.376.996, de estado civil casado
con sociedad conyugal vigente, JUAN GUILLERMO MOURE
PEREZ, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la
cédula de ciudadanía número 80.412.281, de estado civil casado
con sociedad conyugal vigente y NATALIA CASTRO VELEZ,
mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada con la cédula de
ciudadanía número 52.008.577, de estado civil casada con
sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y
dijeron:-----

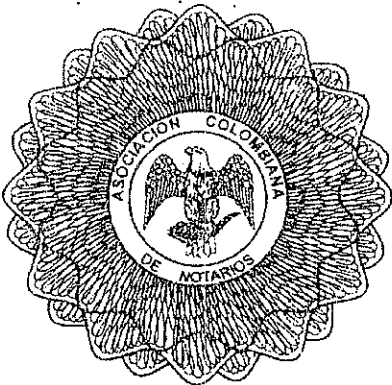
ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cuatro (4) folios autenticados, un poder, y sus traducciones el cual es del siguiente tenor: --

PODER GENERAL.-----

El suscrito, MERCK SHARP & DOHME, CORP domiciliado en 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907 United States of America nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la república de Bolivia, La República del Ecuador, la Republica del Perú y la Republica Bolivariana de Venezuela ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al

WK 11657663



otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que expresa la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin todas las

medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses- -----

Firma X (ilegible) Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents.-

Fecha November 19 2009 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA.-----

Certificación Notarial- -----

En esta fecha, November 19 -----

El notario Público suscrito Certifica:-----

1. Que Mark R. Daniel mayor de edad y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA suscribió el documento que antecede -----

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP, -----

3. Que MERCK SHARP & DOHME con sede principal en 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America esta legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden el objeto social. --

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

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos. (Sigue texto sin traducir)-----

Traducción oficial de un documento cuyo original está en

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

inglés.-----

APOSTILLA

(Convención de la Haya du 5 octobre 1961)

1. País: Distrito de Columbia Estados Unidos de América-----

El presente documento público-----

2. ha sido firmado Por: Violet Burgess-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey. ---

4. Lleva el sello/ estampilla de: Violet Burgess, Notario.- ----

Certificado

5 En: ----- Trenton, New Jersey

6. El: ----- 25 de noviembre de 2009

7. Por: ----- R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey

8. Bajo el No.: ----- A380889

9. Sello/ estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"

10. Firma: ----- (Firmado)

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.-----

Documento: "Apostilla"-----

Fecha: 11 de Diciembre de 2009.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia).-----

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá D.C.-----

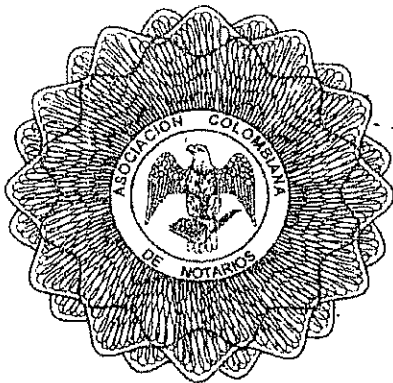
Teléfonos (571) 218 23 08 (571) 623 29 25.- -----

E-mail: treser1@yahoo.com-----

Traducción # 14-278.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de

WK 11657664



su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

La notaría advierte a los interesados que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).- -----

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos

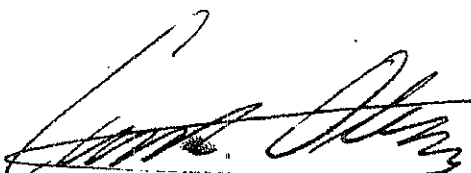
ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel
Notarial Nos .WK 11657662, WK 11657663, WK 11657664 Y WK 11657665. /-

DERECHOS LEGALES: \$ 42.860.00. - / - - - - -

RESOLUCIONES 9306 Y 9500 DE 2008 - - - - -

IVA \$ 11.682.00. - / - - - - -



CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 Btd

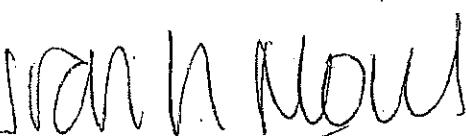
TEL: 6017700



JAMES IAN RAISBECK LLINAS

C.C.No. 79.376.996 Btd

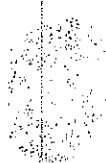
TEL: 6017700



JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ

C.C.No. 80412281

TEL: 6017700



NATALIA CASTRO VELEZ,

C.C.No. 5200857.

TEL: 6017700.

Apostilla:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Violet Burgess
3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de: Violet Burgess, Notario
- Certificado
5. En: Trenton, New Jersey
6. El: 25 de noviembre de 2009
7. Por: R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A380889
9. Sello / estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"
10. Firma: (Firmado)

Certificado No. 115832008

Verifique este certificado por internet en:

[https://www1.state.nj.us/TYTR-](https://www1.state.nj.us/TYTR-StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp)

[StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp](https://www1.state.nj.us/TYTR-StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Apostilla"

Fecha: 11 de diciembre de 2009.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: jeseser1@yahoo.com

Traducción # 14-278

Traductor

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 DIC 19 A 12:07

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

003841

Jorge Sierra
UNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

The undersigned, **General Power**

El suscrito, **Poder General**

MERCK SHARP & DOHME CORP.

domiciled in

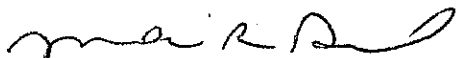
domiciliado en

126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907

United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.



Signature/Firma: X

Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents

Date/Fecha: November 17,

2009

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA

Diagonal 34 N° 5 - 28, Bogotá D.C., Colombia

Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

NOTARIA CUARENTA Y SEIS
HELENA ALFONSO LOZANO

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, November 17

2009

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP.

3. That MERCK SHARP & DOHME CORP,

having its principal place of business located in 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

Corporate Resolution No. 5 - Patent Matters adopted November 3, 2009

C. St. Ruyter
NOTARY PUBLIC (Signature):

VIOLET BURGESS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires May 30, 2012

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

con sede principal ubicada en

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

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

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

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
VIOLET BURGESS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
VIOLET BURGESS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF NOVEMBER 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A380889
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



NOTARIA CUARENTA Y SEIS
Hella Luz Altamir Lozano

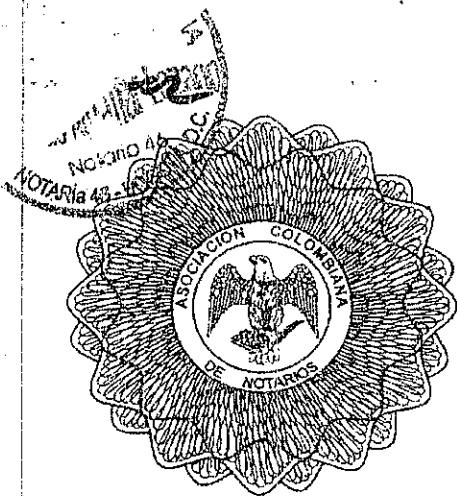
Certificate Number: 115832008

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



WK 11657665



ESTA HOJA HACE PARTE DE LA
 ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (0 0 2 6)
 DE FECHA: 15 DE ENERO DE 2.010. - - - -
 NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA
 REFERENTE A LA
 PROTOCOLIZACION DE CARLOS
 REINALDO OLARTE GARCIA,

JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE
 PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ. - - - - -

Maria Eugenia Rojas de Urqueta
 MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) D

redb.



liber y Tercera 3^{ra};
 fotocopia de la Escritura Pública No. 26
 de fecha 15 de Enero de 2010
 Tomada de su original que expido en
Siete (7) hojas útiles de papel
 común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

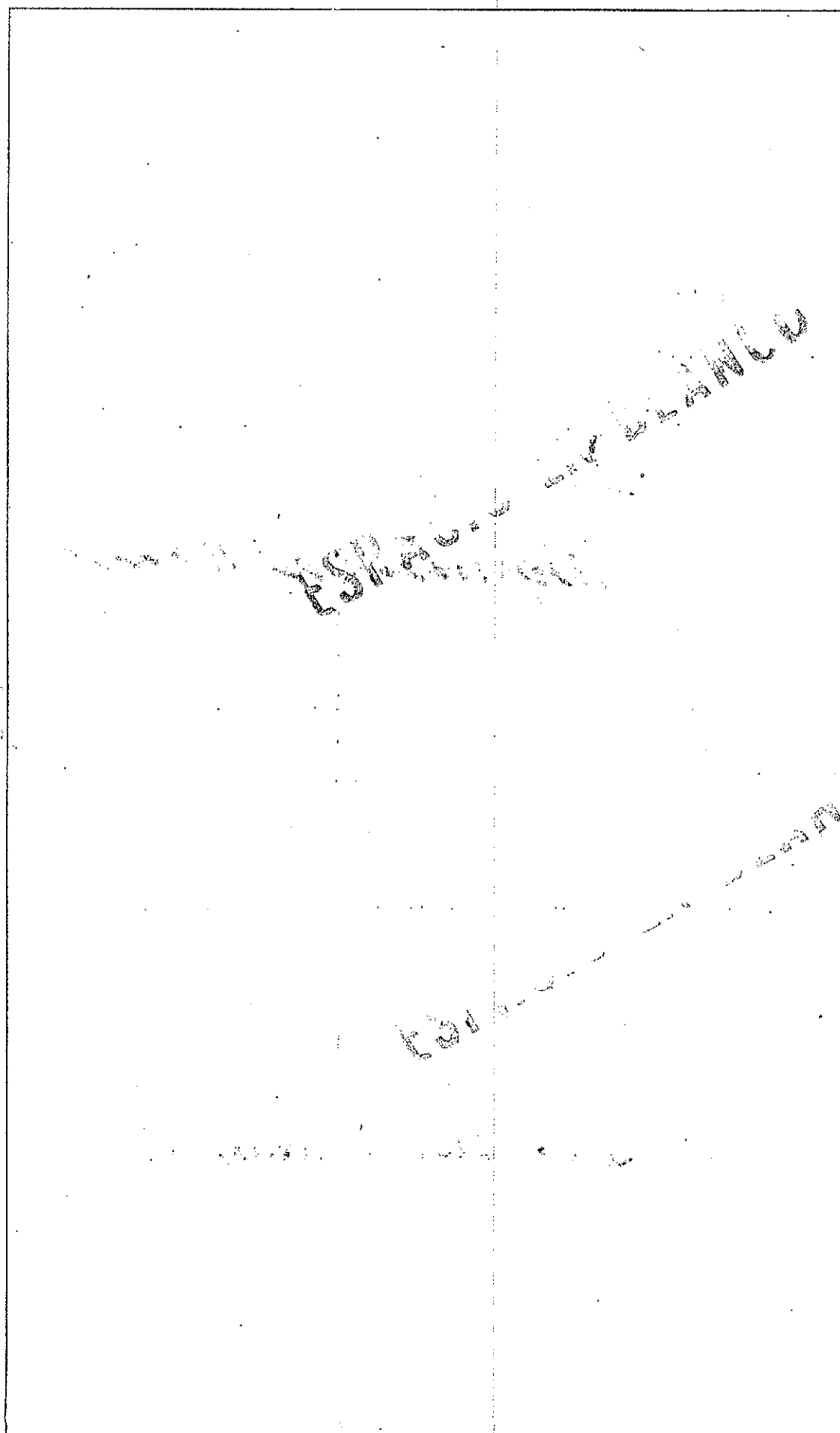
Interesado

Oído en Bogotá, D.C., a 10 MAR. 2010
 La Notaria Cuarenta y Seis de Bogotá, D.C.

Helia Luz Altamira Lozano



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



23073

6/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/482,592 by virtue of the following:
VIII-3-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, XIE, Ji
VIII-3-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. was entitled as employer of the inventor, WU, George
VIII-3-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, LAMBERSON, Joseph
VIII-3-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, POIRIER, Marc
VIII-3-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. was entitled as employer of the inventor, CHEN, Frank

23073

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, XIE, Ji
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. was entitled as employer of the inventor, WU, George
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, LAMBERSON, Joseph
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. is entitled as employer of the inventor, POIRIER, Marc
VIII-2-1(i)		MERCK SHARP & DOHME CORP. was entitled as employer of the inventor, CHEN, Frank

(51) International Patent Classification:
A01N 43/90 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2012/036112(22) International Filing Date:
2 May 2012 (02.05.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/482,592 4 May 2011 (04.05.2011) US(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK SHARP & DOHME CORP.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for NZ, US only): **XIE, Ji** [CN/US]; 556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901-1330 (US). **WU, George** [US/US]; 88 Vanderveer Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920 (US). **LAMBERSON, Joseph** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **POIRIER, Marc** [CA/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **CHEN, Frank** [US/US]; 12 Bradford Lane, Plainsboro, New Jersey 08536 (US).(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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).

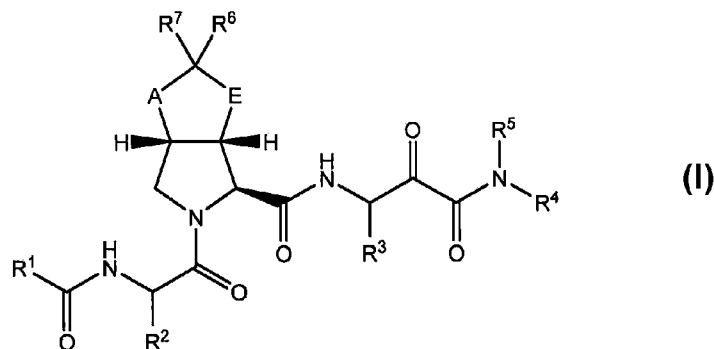
Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESSES FOR PREPARING INHIBITORS OF THE HEPATITIS C VIRUS

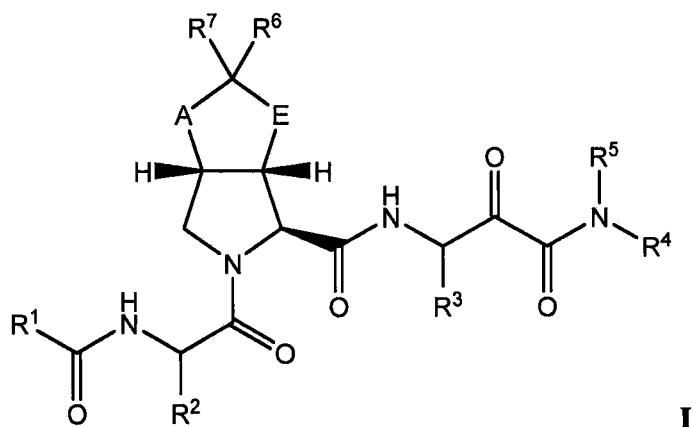


(57) Abstract: The present invention relates to synthetic processes useful in the preparation of compounds of Formula (I) that are useful as inhibitors of the hepatitis C virus (HCV) NS3 protease and have application in the treatment of conditions caused by HCV. In particular, the present invention relates to novel oxidation processes useful for preparing compounds of Formula (I) and related compounds, including pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, and including stereoisomers thereof.

PROCESSES FOR PREPARING INHIBITORS OF THE HEPATITIS C VIRUS

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to synthetic processes useful in the preparation of compounds that are useful as inhibitors of the hepatitis C virus (HCV) NS3 protease and have application in the treatment of conditions caused by HCV. In particular, the present invention relates to novel oxidation processes useful for preparing compounds of Formula I:



10 and related compounds, including pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, and including stereoisomers thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Hepatitis C virus (HCV) infection is a major health problem that leads to chronic liver disease, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma, in a substantial number of infected individuals. Current treatments for HCV infection include immunotherapy with recombinant interferon- α alone or in combination with the nucleoside analog ribavirin.

20 Several virally-encoded enzymes are putative targets for therapeutic intervention, including a metalloprotease (NS2-3), a serine protease (NS3, amino acid residues 1-180), a helicase (NS3, full length), an NS3 protease cofactor (NS4A), a membrane protein (NS4B), a zinc metalloprotein (NS5A) and an RNA-dependent RNA polymerase (NS5B). The NS3 protease is located in the N-terminal domain of the NS3 protein, and is considered a prime drug target because it is responsible for an intramolecular cleavage at the NS3/4A site and for downstream intermolecular processing at the NS4A/4B, NS4B/5A and NS5A/5B junctions.

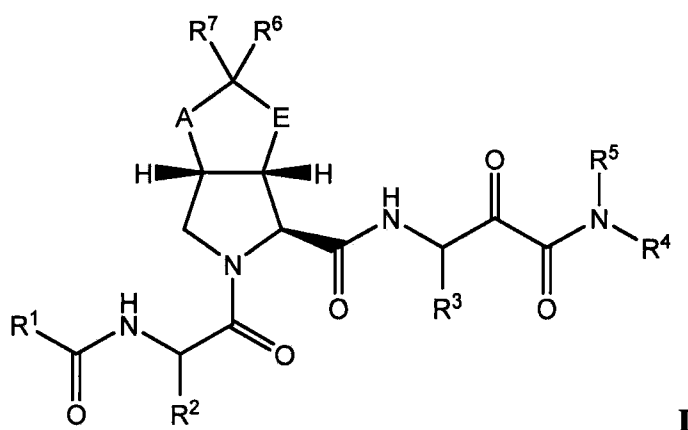
U.S. Patent No. 7,012,066 describes compounds that are useful as HCV NS3 inhibitors and useful in the treatment of HCV and conditions caused by HCV infection. U.S. Patents No. 7,728,165, 7,723,531, 7,595,419, 7,569,705, 7,528,263, 7,326,795, 7,309,717, and 6,992,220; U.S. Patent Application Publications No. US2011/0034705, US2010/0256393, US2010/0145069, US2010/0145013, US2010/0113821, US2009/0326244 US2008/0254128, and US2008/0193518; and International Patent Application Publication WO2009/073380 describe processes for preparing such compounds. However, there is a continuing need for improved chemical processes for preparing compounds that are potent inhibitors of intermolecular cleavage at the NS3/4A site. This disclosure addresses this need.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to chemical processes useful in the synthesis of compounds of Formula I and related compounds, including salts, hydrates and solvates thereof, and including stereoisomers thereof, that are useful as inhibitors of the hepatitis C virus NS3 protease.

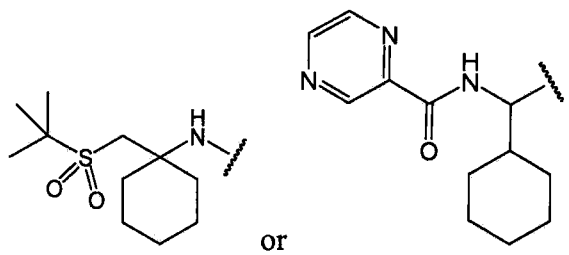
The chemical processes of the present invention afford advantages over previously known procedures and include an efficient route to compounds of Formula I. In particular, the processes of the present invention afford a halogen-free oxidation process for preparing compounds of Formula I.

More particularly, the present invention relates to processes for preparing a compound of Formula I,



wherein:

A and E are independently selected from the group consisting of a direct bond and C₁-C₆alkylene;



R^1 is $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{alkyl})$,

R^2 is $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alkyl}$;

R^3 is independently selected from the group consisting of $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alkyl}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{cycloalkyl})$ and substituted $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alkyl}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{cycloalkyl})$; or

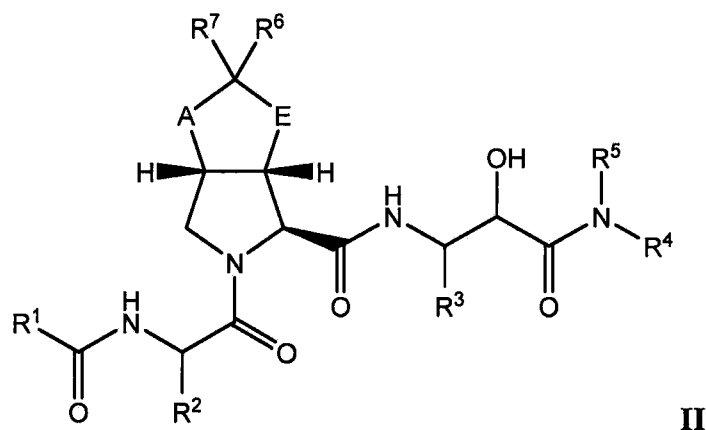
5 R^4 and R^5 are each independently selected from the group consisting of H, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alkyl}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{cycloalkyl})$ and substituted $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alkyl}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{cycloalkyl})$,

or R^4 and R^5 may be taken together to form a $\text{C}_3\text{-C}_8\text{cycloalkyl}$;

R^6 and R^7 are independently H or $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alkyl}$;

10 the process comprising:

reacting a compound of Formula II:



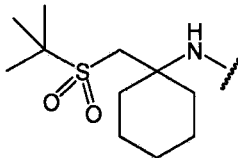
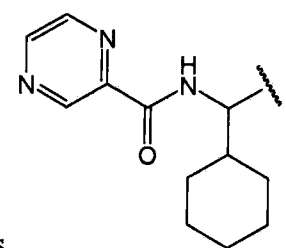
wherein A, E, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as defined above, with an oxidizing agent selected from the group consisting of KMnO_4 , NaMnO_4 , K_2FeO_4 , V_2O_5 , RuO_2 , NaNO_2 , CrO_3 ,
 15 K_2CrO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, $\text{H}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_4$, peroxides and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, in the presence of at least one catalyst to yield a compound of Formula I. In embodiments, the compounds of Formula I and Formula II may be present as amorphous compounds, or as pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates or stereoisomers thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

A first embodiment of the invention is directed to processes in which R^1 is selected from $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$,

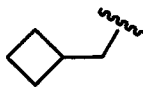
$-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$,

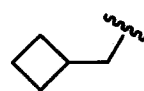
5 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, and $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$. In different aspects of this

embodiment, R^1 is $-NHC(CH_3)_3$, R^1 is  or R^1 is . In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above.

A second embodiment of the invention is directed to processes in which R^2 is selected from $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$,
10 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, and $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$. In a particular aspect of this embodiment, R^2 is $-C(CH_3)_3$. In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first embodiment.

A third embodiment of the invention is directed to processes in which R^3 is selected from the group consisting of $-C_1-C_8$ alkyl and $-(CH_2)_{1-8}(\text{cyclo}(C_3-C_8)\text{alkyl})$. In aspects of

15 this embodiment, R^3 is $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ or . In a particular aspect of this

embodiment, R^3 is . In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first or second embodiments.

A fourth embodiment of the invention is directed to processes in which R^4 is selected from the group consisting of H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_1-C_8 alkyl(C_3-C_8 cycloalkyl) and substituted C_1-C_8 alkyl(C_3-C_8 cycloalkyl). In particular aspects of this
20 embodiment, R^4 is H or R^4 is cyclopropyl. In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first through third embodiments.

A fifth embodiment of the invention is directed to processes in which R^5 is selected from the group consisting of H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_1-C_8 alkyl(C_3-C_8 cycloalkyl) and substituted C_1-C_8 alkyl(C_3-C_8 cycloalkyl). In particular aspects of this
25

embodiment, R^5 is H or R^5 is cyclopropyl. In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first through fourth embodiments.

In a sixth embodiment, R^4 and R^5 are taken together to form a C_3 - C_8 cycloalkyl. In particular aspects of this embodiment, R^4 and R^5 are taken together to form a C_4 - C_5 cycloalkyl.

5 In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first through third embodiments.

A seventh embodiment of the invention is directed to processes in which R^6 is selected from the group consisting of H or C_1 - C_4 alkyl. In particular aspects of this embodiment, R^6 is H or R^6 is methyl. In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the
10 general formula above and/or in the first through sixth embodiments.

An eighth embodiment of the invention is directed to processes in which R^7 is selected from the group consisting of H or C_1 - C_4 alkyl. In particular aspects of this embodiment, R^7 is H or R^7 is methyl. In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first through seventh embodiments.

15 A ninth embodiment of the invention is directed to processes in which A and E are independently selected from the group consisting of a bond and $-CH_2-$. In particular aspects of this embodiment, A and E are each independently a bond. In additional aspects of this embodiment, A and E are each independently $-CH_2-$. In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first through eighth
20 embodiments.

A tenth embodiment of the invention is directed to processes in which the catalyst is selected from the group consisting of 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical (TEMPO), 4-methoxy-TEMPO, 4-amino-TEMPO, 2-azaadamantane N-oxyl (AZADO), 1-Me-AZADO and combinations of one to five catalysts chosen therefrom. In this embodiment, the
25 catalyst may be any single catalyst selected from the group, or any two, three, four or five catalysts selected from the group set forth above. In a particular aspect of this embodiment, the catalyst is TEMPO. In aspects of this embodiment, the catalyst is present in a stoichiometric amount, with respect to the compound of Formula II. In particular aspects of this embodiment, the at least one catalyst is present in an amount ranging from about 0.1 to about 2.0 equivalents,
30 per equivalent of the compound of Formula II. In particular aspects of this embodiment, the at least one catalyst is present in an amount ranging from about 0.6 to about 1.3 equivalents, per

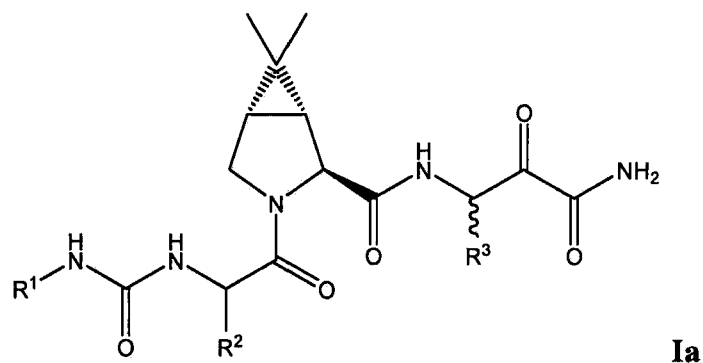
equivalent of the compound of Formula II. In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first through ninth embodiments.

An eleventh embodiment of the invention is directed to processes in which the oxidizing agent is selected from the group consisting of KMnO_4 , NaMnO_4 , CrO_3 , K_2CrO_4 ,
5 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, and $\text{H}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_4$. In particular aspects of this embodiment, the oxidizing agent is selected from the group consisting of KMnO_4 , NaMnO_4 , $\text{H}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_4$ and $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. In additional aspects of this embodiment, the oxidizing agent is present in an amount ranging from about 0.5 to about 1.2 equivalents, per equivalent of the compound of Formula II, and in specific aspects of this embodiment, the oxidizing agent is present in an amount ranging from about 0.6
10 to about 1.0 equivalents, per equivalent of the compound of Formula II. In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first through tenth embodiments.

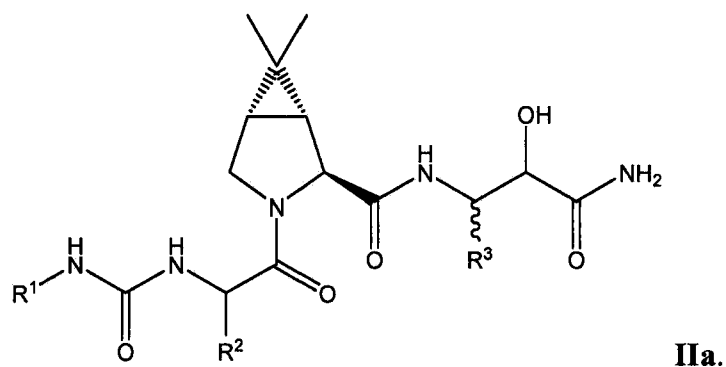
A twelfth embodiment of the invention is directed to processes in which the reacting is conducted in the presence of an acid. In particular aspects of this embodiment, the
15 acid is selected from the group consisting of HCl , KHSO_4 , KH_2PO_4 , ClCH_2COOH , Cl_2CHCOOH , CH_3COOH and HOCH_2COOH . In additional aspects of this embodiment, the acid is provided as a 1N to 4N solution. In particular instances of these aspects of this embodiment, the acid is provided as a 2N to 4N solution. In still further aspects of this embodiment, the acid is present in an amount ranging from about 1.0 to about 20 equivalents, per
20 equivalent of the compound of Formula II, and in specific aspects of this embodiment, the acid is present in an amount ranging from about 3.0 to about 10 equivalents, per equivalent of the compound of Formula II. In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first through eleventh embodiments.

A thirteenth embodiment of the invention is directed to processes in which the
25 reacting takes place at a temperature in a range of from about 0°C to about 40°C , in particular aspects of this embodiment, in a range of from about 3°C to about 30°C , and in still further aspects of this embodiment, in a range of from about 5°C to about 25°C . In all aspects of this embodiment, all other groups are as provided in the general formula above and/or in the first through twelfth embodiments.

30 A fourteenth embodiment of the invention is directed to processes in which the compound of Formula I is a compound of Formula Ia:

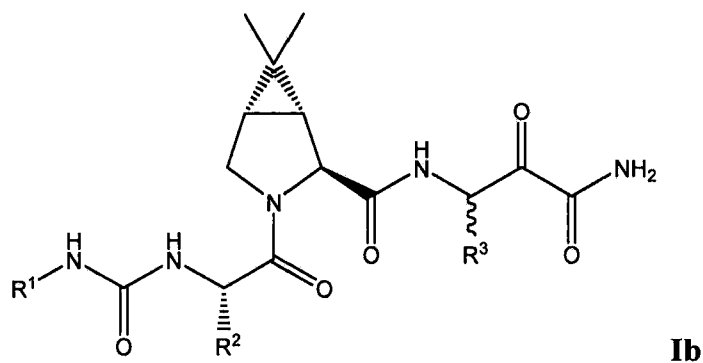


and the compound of Formula **II** is a compound of Formula **IIa**:

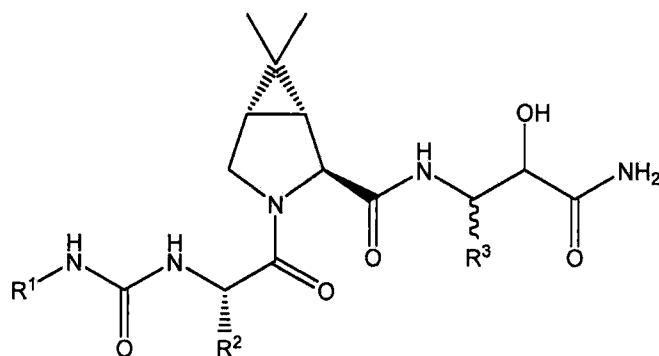


In all aspects of this embodiment, all other groups and conditions are as provided in the general
5 formula above and/or in the first through thirteenth embodiments.

A fifteenth embodiment of the invention is directed to processes in which the compound of Formula **I** is a compound of Formula **Ib**:

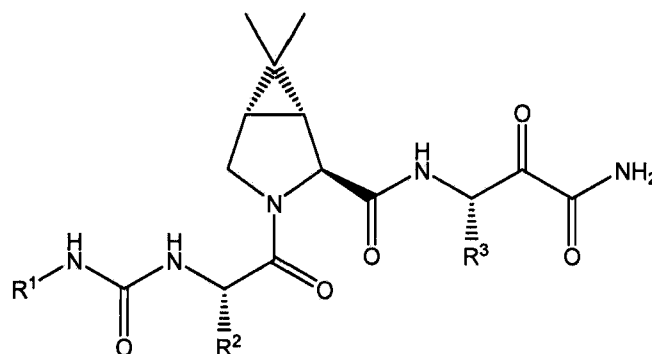


and the compound of Formula **II** is a compound of Formula **IIb**:

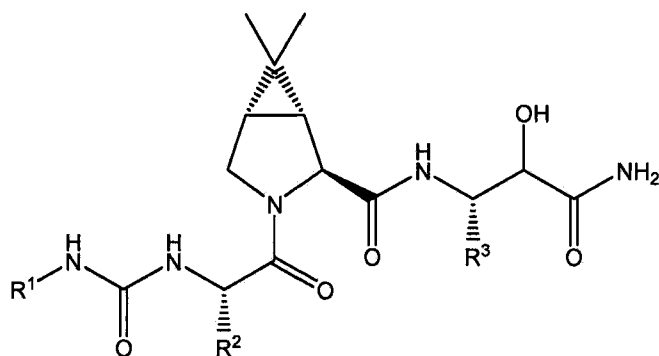
**IIb.**

In all aspects of this embodiment, all other groups and conditions are as provided in the general formula above and/or in the first through thirteenth embodiments.

A sixteenth embodiment of the invention is directed to processes in which the
 5 compound of Formula **I** is a compound of Formula **Ic**:

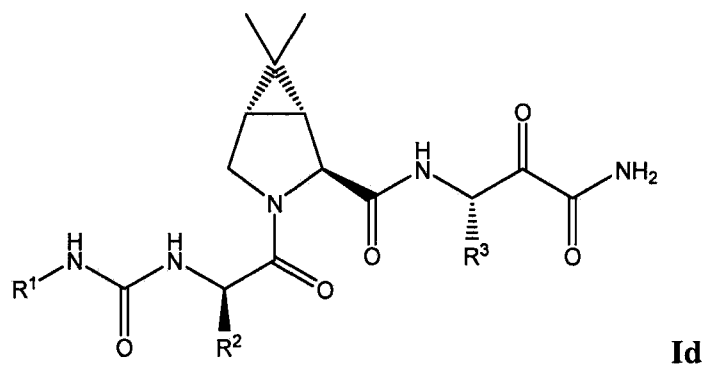
**Ic**

and the compound of Formula **II** is a compound of Formula **IIc**:

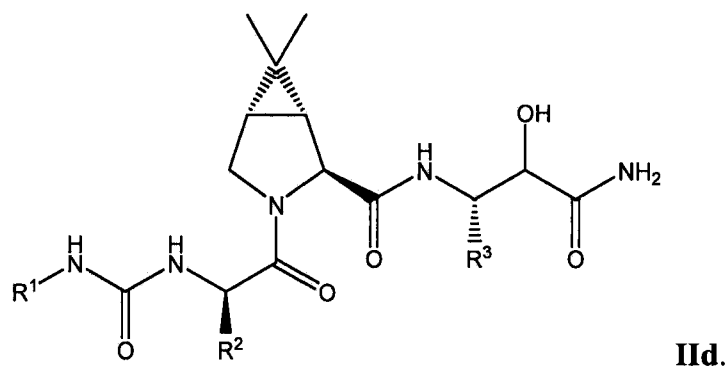
**IIc.**

In all aspects of this embodiment, all other groups and conditions are as provided in the general
 10 formula above and/or in the first through thirteenth embodiments.

A seventeenth embodiment of the invention is directed to processes in which the
 compound of Formula **I** is a compound of Formula **Id**:

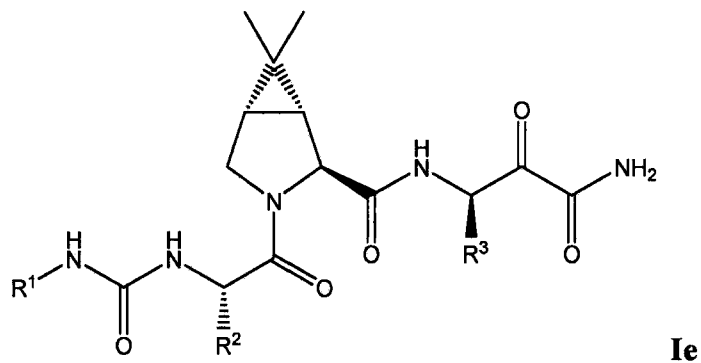


and the compound of Formula II is a compound of Formula II_d:

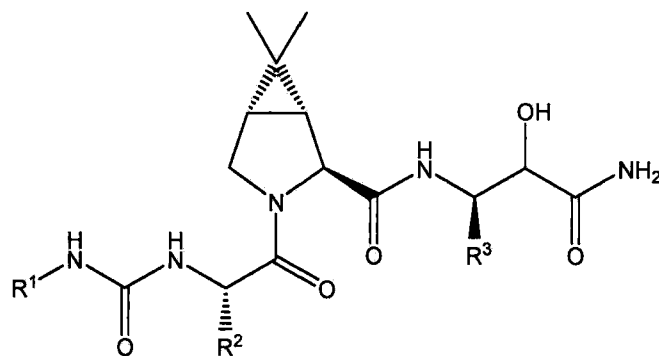


In all aspects of this embodiment, all other groups and conditions are as provided in the general
5 formula above and/or in the first through thirteenth embodiments.

An eighteenth embodiment of the invention is directed to processes in which the compound of Formula **I** is a compound of Formula **Ie**:

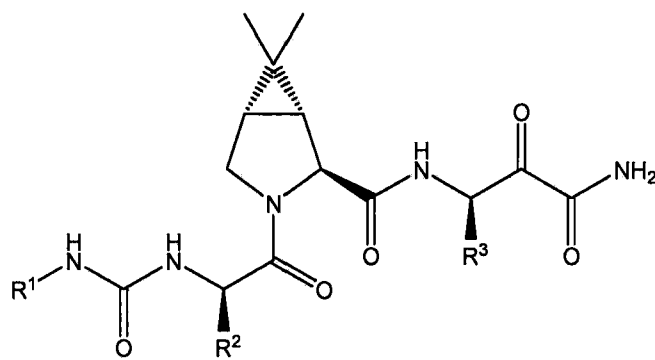


and the compound of Formula II is a compound of Formula IIe:

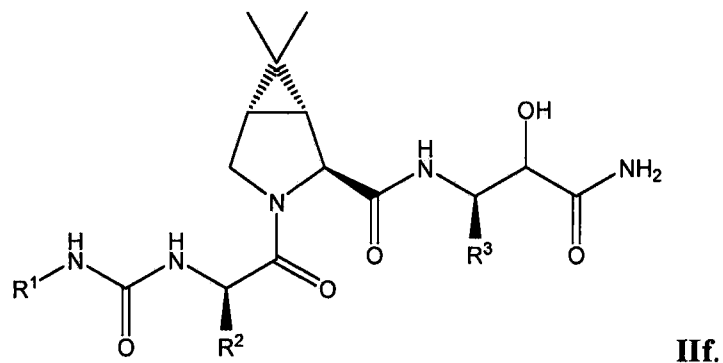


In all aspects of this embodiment, all other groups and conditions are as provided in the general formula above and/or in the first through thirteenth embodiments.

A nineteenth embodiment of the invention is directed to processes in which the
 5 compound of Formula I is a compound of Formula If:

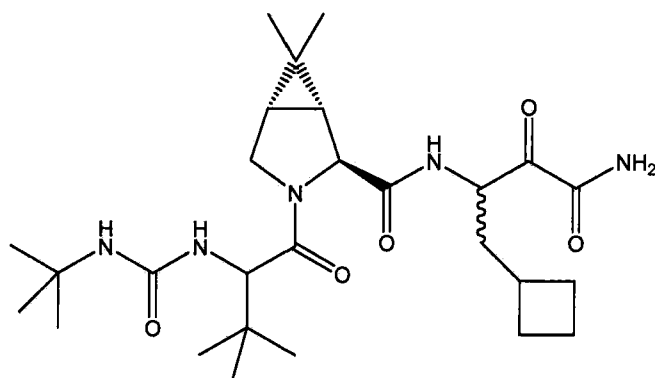


and the compound of Formula II is a compound of Formula IIIf:

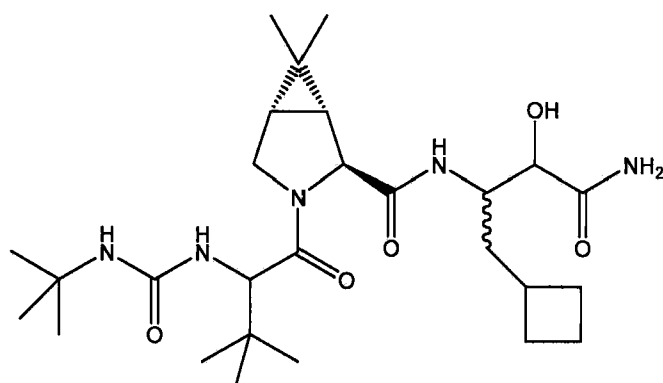


In all aspects of this embodiment, all other groups and conditions are as provided in the general
 10 formula above and/or in the first through thirteenth embodiments.

A twentieth embodiment of the invention is directed to processes in which the
 compound of Formula I is a compound of Formula Ig:

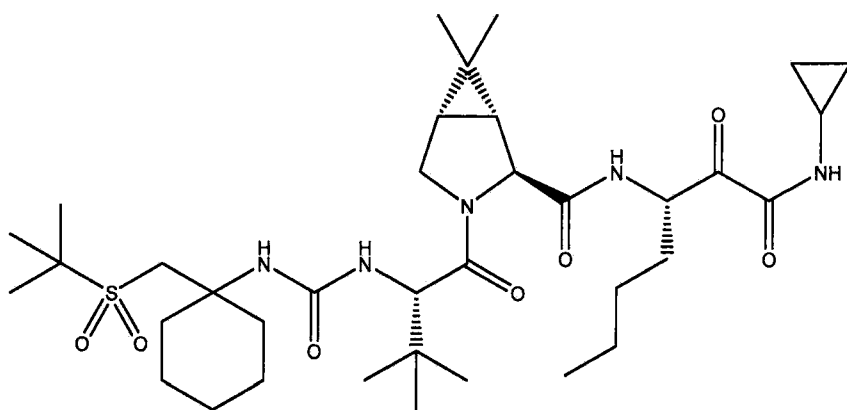
**Ig**

and the compound of Formula **II** is a compound of Formula **IIg**:

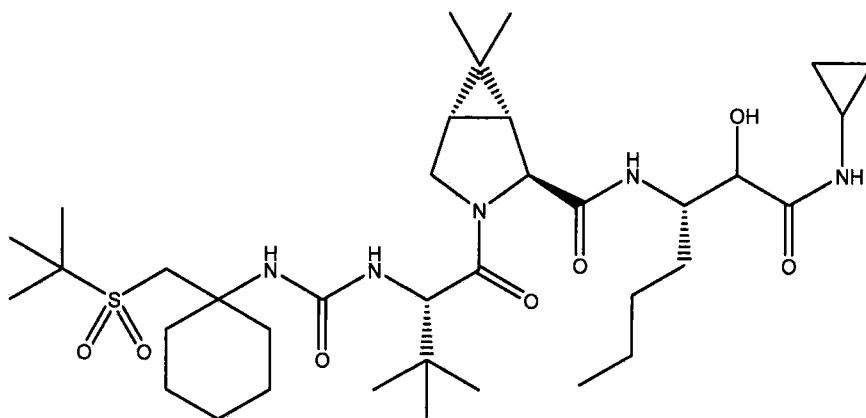
**IIg.**

In all aspects of this embodiment, all conditions are as provided in the general formula above
5 and/or in the first through thirteenth embodiments.

A twenty-first embodiment of the invention is directed to processes in which the
compound of Formula **I** is a compound of Formula **Ih**:

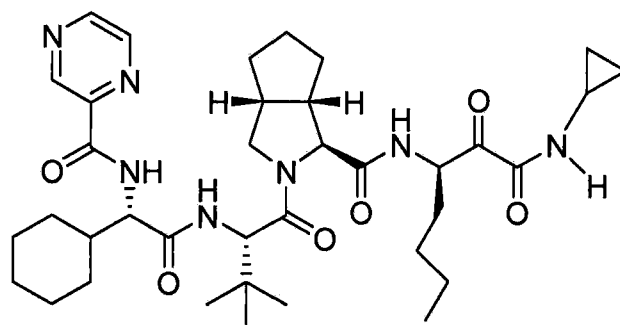
**Ih**

and the compound of Formula **II** is a compound of Formula **IIh**:

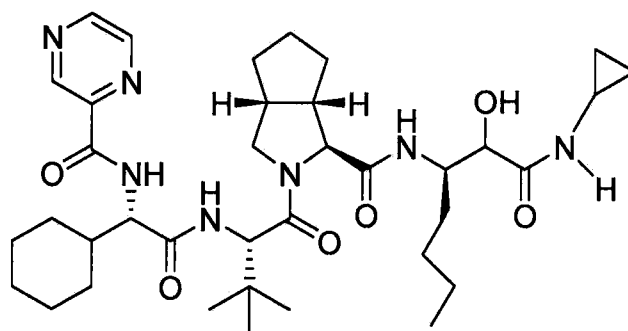
**IIh.**

In all aspects of this embodiment, all conditions are as provided in the general formula above and/or in the first through thirteenth embodiments.

A twenty-second embodiment of the invention is directed to processes in which
 5 the compound of Formula **I** is a compound of Formula **II**:

**II**

and the compound of Formula **II** is a compound of Formula **III**:

**III.**

In all aspects of this embodiment, all conditions are as provided in the general formula above
 10 and/or in the first through thirteenth embodiments.

A twenty-third embodiment of the invention is directed to a compound of
 Formula **I** or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is prepared by
 the process according to any one of the general process above and/or any one of the first through

twenty-second embodiments. In all aspects of this embodiment, all groups are as provided in the general process above and/or in any of the first through twenty-second embodiments above.

In a twenty-fourth embodiment of the invention, a compound of the invention is prepared by process according to any one of the general process above and/or any one of the first
5 through twenty-second embodiments and is selected from the exemplary species depicted in Examples 2 through 4 shown below.

In the embodiments of processes for preparing the compounds and salts provided above, it is to be understood that each embodiment may be combined with one or more other
10 embodiments, to the extent that such a combination provides a stable compound or salt and is consistent with the description of the embodiments. It is further to be understood that the embodiments of compositions and methods provided are understood to include all embodiments of the compounds and/or salts, including such embodiments as result from combinations of
15 embodiments. Further, each of the embodiments described above, for the compounds of Formula I and Formula II, variables A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ and reagents, including the oxidizing agents and catalysts are selected independently from each other.

The present invention also includes a compound of the present invention for use
(i) in, (ii) as a medicament for, or (iii) in the preparation of a medicament for: (a) inhibiting HCV
NS3 activity, or (b) treating HCV infection and/or reducing the likelihood or severity of
20 symptoms of HCV infection, or (c) use in medicine. In these uses, the compounds of the present invention can optionally be employed in combination with one or more second therapeutic
agents selected from HCV antiviral agents, anti-infective agents, and immunomodulators.

Additional embodiments of the invention include the pharmaceutical
compositions, combinations and methods set forth above and the uses set forth in the preceding
paragraph, wherein the compound of the present invention employed therein is a compound of
25 one of the embodiments, aspects, classes, sub-classes, or features of the compounds described above. In all of these embodiments, the compound may optionally be used in the form of a
pharmaceutically acceptable salt or hydrate as appropriate.

As used above, and throughout the specification, the following terms, unless
otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

30 As used herein, the term "alkyl" refers to any linear or branched chain alkyl group having a number of carbon atoms in the specified range. Thus, for example, "C₁₋₆alkyl" (or "C₁-C₆alkyl") refers to all of the hexyl alkyl and pentyl alkyl isomers as well as n-, iso-, sec- and

t-butyl, *n*- and isopropyl, ethyl and methyl. Alkyl groups may be substituted as indicated, by substituents that may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)₂, carboxy and -C(O)O-alkyl. Non-limiting
5 examples of suitable alkyl groups include methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, heptyl, nonyl, decyl, fluoromethyl, trifluoromethyl and cyclopropylmethyl.

The term "alkoxy" refers to an "alkyl-O-" group. Alkoxy groups may be substituted as indicated.

The term "cycloalkyl" refers to any cyclic ring of an alkane or alkene having a
10 number of carbon atoms in the specified range. Thus, for example, "C₃₋₈cycloalkyl" (or "C₃-C₈cycloalkyl") refers to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl. The term "cycloalkoxy" refers to a "cycloalkyl-O-" group. Cycloalkyl groups may be substituted as indicated.

The term "aryl" (or "aryl ring system") refers to aromatic mono- and poly-
15 carbocyclic ring systems wherein the individual carbocyclic rings in the polyring systems are fused or attached to each other via a single bond. As used herein, the term aryl includes aromatic mono- and poly-carbocyclic ring systems that include from 0 to 4 heteroatoms (non-carbon atoms) that are independently chosen from N, O and S. Suitable aryl groups include phenyl, naphthyl, biphenylenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and pyrrolyl, as well as those discussed below.
20 Aryl groups may be substituted as indicated. Aryl ring systems may include, where appropriate, an indication of the variable to which a particular ring atom is attached. Unless otherwise indicated, substituents to the aryl ring systems can be attached to any ring atom, provided that such attachment results in formation of a stable ring system.

"Halo" means fluoro, chloro, bromo, or iodo groups. Preferred are fluoro, chloro
25 or bromo, and more preferred are fluoro and chloro. Similarly, "halogen" means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred are fluorine, chlorine or bromine, and more preferred are fluorine and chlorine.

"Ring system substituent" means a substituent attached to an aromatic or non-
aromatic ring system that, for example, replaces an available hydrogen on the ring system. Ring
30 system substituents may be the same or different, each being independently selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylaryl, aralkenyl, heteroaralkyl, alkylheteroaryl, heteroaralkenyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, halo, nitro,

cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, heteroarylsulfinyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N -alkyl-, $Y_1Y_2NC(O)-$ and $Y_1Y_2NSO_2-$, wherein Y_1 and Y_2 may
 5 be the same or different and are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, and aralkyl.

"Cycloalkylalkyl" means a cycloalkyl-alkyl group in which the cycloalkyl and alkyl groups are as previously described. The cycloalkyl portion may be optionally substituted with one or more "ring system substituents." The alkyl portion may be substituted with one or
 10 more alkyl substituents as defined above.

Unless otherwise specifically noted as only "substituted", a particular group is not substituted. Preferably, the substituents are selected from the group which includes, but is not limited to, halo, C_1 - C_{20} alkyl, $-CF_3$, $-NH_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $-NO_2$, oxo, $-CN$, $-N_3$, $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, C_3 - C_{10} cycloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $(C_0-C_6 \text{ alkyl}) S(O)_{0-2}$,
 15 aryl- $S(O)_{0-2}$, $(C_0-C_6 \text{ alkyl})S(O)_{0-2}(C_0-C_6 \text{ alkyl})-$, $(C_0-C_6 \text{ alkyl})C(O)NH-$, $H_2N-C(NH)-$, $-O(C_1-C_6 \text{ alkyl})CF_3$, $(C_0-C_6 \text{ alkyl})C(O)-$, $(C_0-C_6 \text{ alkyl})OC(O)-$, $(C_0-C_6 \text{ alkyl})O(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $(C_0-C_6 \text{ alkyl})C(O)_{1-2}(C_0-C_6 \text{ alkyl})-$, $(C_0-C_6 \text{ alkyl})OC(O)NH-$, aryl, aralkyl, heteroaryl, heterocyclylalkyl, halo-aryl, halo-aralkyl, halo-heterocycle and halo-heterocyclylalkyl.

Unless expressly stated to the contrary, all ranges cited herein are inclusive. For
 20 example, a heteroaryl ring described as containing from "0 to 3 heteroatoms" means the ring can contain 0, 1, 2, or 3 heteroatoms. It is also to be understood that any range cited herein includes within its scope all of the sub-ranges within that range. The oxidized forms of the heteroatoms N and S are also included within the scope of the present invention. In addition, the term "or," as used herein, denotes alternatives that may, where appropriate, be combined; that is, the term "or"
 25 includes each listed alternative separately as well as their combination.

Unless expressly stated to the contrary, substitution by a named substituent is permitted on any atom provided such substitution is chemically allowed and results in a stable compound. A "stable" compound is a compound that can be prepared and isolated and whose structure and properties remain or can be caused to remain essentially unchanged for a period of
 30 time sufficient to allow use of the compound for the purposes described herein (e.g., therapeutic or prophylactic administration to a subject).

As a result of the selection of substituents and substituent patterns, certain of the compounds of the present invention can have asymmetric centers and can occur as mixtures of stereoisomers, or as individual diastereomers, or enantiomers. All isomeric forms of these compounds, whether isolated or in mixtures, are within the scope of the present invention.

5 The compounds prepared via the present invention may be chiral as a result of asymmetric centers, chiral axes, or chiral planes as described in: E.L. Eliel and S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190), and may occur as single optical isomers or as mixtures of any number of the possible optical isomers, including racemates, racemic mixtures, diastereomers, diastereomeric mixtures, 10 enantiomers, and enantiomeric mixtures. In certain instances, the compounds disclosed may exist as tautomers and all tautomeric forms are intended to be encompassed by the scope of the invention, even though only one tautomeric structure is depicted. That is, for the purposes of the present invention, a reference to a compound of Formula I is a reference to the compound *per se*, or to any one of its tautomers *per se*, or to mixtures of two or more tautomers.

15 Racemic mixtures can be separated into their individual enantiomers by any of a number of conventional methods. These include chiral chromatography, derivatization with a chiral auxiliary followed by separation by chromatography or crystallization, and fractional crystallization of diastereomeric salts.

20 The compounds of the present invention may be administered in the form of pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt that possesses the effectiveness of the parent compound and that is not biologically or otherwise undesirable (*e.g.*, is neither toxic nor otherwise deleterious to the recipient thereof). Suitable salts include acid addition salts that may, for example, be formed by mixing a solution of the compound of the present invention with a solution of a pharmaceutically acceptable acid such as 25 hydrochloric acid, sulfuric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, or benzoic acid. Many of the compounds of the invention carry an acidic moiety, in which case suitable pharmaceutically acceptable salts thereof can include alkali metal salts (*e.g.*, sodium or potassium salts), alkaline earth metal salts (*e.g.*, calcium or magnesium salts), and salts formed with suitable organic ligands such as quaternary ammonium salts. Also, in the case of an acid (-COOH) or alcohol 30 group being present, pharmaceutically acceptable esters can be employed to modify the solubility or hydrolysis characteristics of the compound.

The term "administration" and variants thereof (*e.g.*, "administering" a compound) in reference to a compound of the invention mean providing the compound or a prodrug of the compound to the individual in need of treatment. When a compound of the invention or a prodrug thereof is provided in combination with one or more other active agents (*e.g.*, antiviral agents useful for treating HCV infection), "administration" and its variants are each understood to include concurrent and sequential provision of the compound or salt (or hydrate) and other agents.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients, as well as any product that results, directly or indirectly, from combining the specified ingredients.

By "pharmaceutically acceptable" is meant that the ingredients of the pharmaceutical composition must be compatible with each other and not deleterious to the recipient thereof.

The terms "subject" (alternatively referred to herein as "patient") and "cell-based system", as used herein, refer to an animal, preferably a mammal, most preferably a human, who has been the object of treatment, observation or experiment.

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particularly preferred are the ammonium, calcium, lithium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like.

When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids

include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, formic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, malonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, propionic, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, and the like. Particularly
5 preferred are citric, fumaric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, and tartaric acids.

The compounds afforded by the instant invention are useful intermediates in the production of HCV NS3 inhibitor compounds or are themselves HCV NS3 inhibitor compounds useful for treating conditions caused by HCV infection or which can be ameliorated by inhibition
10 of HCV infection, and/or reduction of the likelihood or severity of symptoms of HCV infection, alone or in combination with other active agents. For example, the compounds of this invention are useful in treating infection by HCV after suspected past exposure to HCV by such means as blood transfusion, exchange of body fluids, bites, accidental needle stick, or exposure to patient blood during surgery. Treatment is effected by administration of the final product obtained from
15 the disclosed processes to a mammal in need of such treatment. In addition, these compounds are useful as ingredients in pharmaceutical compositions alone or in combination with other active agents.

The following schemes and examples are illustrative of the processes encompassed by the present invention. As will be readily apparent to those in the field, the
20 substituents and substitution patterns on the substrates exemplified herein may be modified without undue experimentation by the choice of readily available starting materials, reagents, and conventional procedures or variations. As used below and throughout this disclosure, "room temperature" or "RT" indicates that the reaction was performed at ambient temperature without the use of any means for cooling or heating. "Room temperature" is about 25°C.

The illustrative examples below, therefore, are not limited by the compounds listed or by any particular substituents employed for illustrative purposes. Substituent
25 numbering as shown in the schemes does not necessarily correlate to that used in the claims and often, for clarity, a single substituent is shown attached to the compound in place of multiple substituents allowed under the definitions of Formula I defined above.

The processes of the instant invention are useful in the preparation of compounds of Formula I. The compounds of the present invention can be readily prepared according to the
30 following reaction schemes and examples, or modifications thereof, using readily available

starting materials, reagents and conventional synthesis procedures. In these reactions, it is also possible to make use of variants which are themselves known to those of ordinary skill in this art, but are not mentioned in greater detail. Furthermore, other methods for preparing compounds of the invention will be readily apparent to the person of ordinary skill in the art in light of the following reaction schemes and examples. Unless otherwise indicated, all variables are as defined above. The following reaction schemes and examples serve only to illustrate the invention and its practice.

EXAMPLES

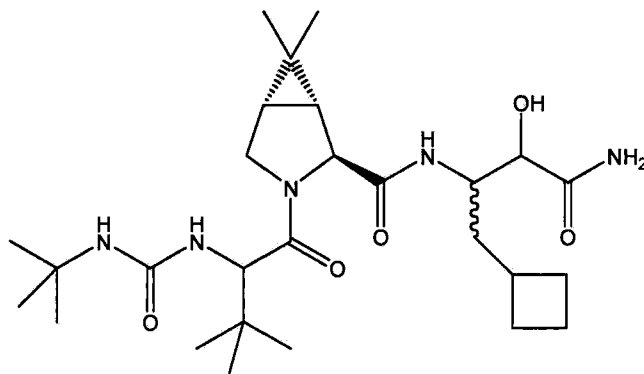
The following listing defines the abbreviations used herein, both above and in the Examples below.

ABBREVIATIONS

^1H NMR	Proton nuclear magnetic resonance spectrum
Ac	Acetyl or $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$
AZADO	2-Azaadamantane N-oxyl
CrO_3	Chromium oxide
eq.	Equivalents
g	Grams
$\text{H}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_4$	Polyoxymetalates
HCl	Hydrochloric acid
HOAc	Acetic acid or CH_3COOH
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	Potassium dichromate
K_2CrO_4	Potassium chromate
K_2FeO_4	Potassium ferrate
KBr	Potassium bromide
kg	Kilogram
KMnO_4	Potassium permanganate
L	Liter
M	Molar
Me	Methyl or $-\text{CH}_3$
mL	Milliliters
mmols	Millimoles

MTBE	Methyl <i>t</i> -butyl ether
N	Normal
NaMnO ₄	Sodium permanganate
NaNO ₂	Sodium nitrite
NaOAc	Sodium acetate
NaOCl	Sodium hypochlorite (bleach)
Ph	Phenyl or -C ₆ H ₅
PhI(OAc) ₂	(Diacetoxyiodo)benzene
rpm	Revolutions per minute
RT	Room temperature, approximately 25°C
RuO ₂	Ruthenium oxide
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical (available from Aldrich and used as received)
V ₂ O ₅	Vanadium oxide

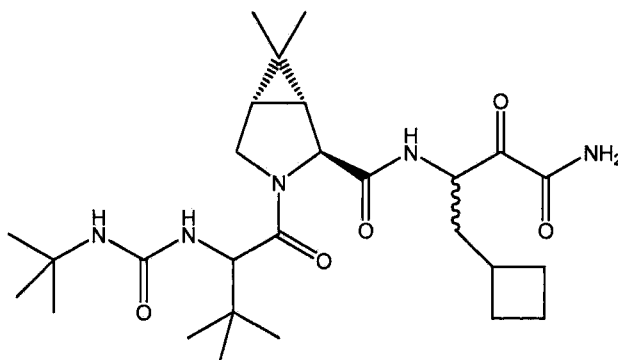
Example 1: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-(4-amino-1-cyclobutyl-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-3-[*N*-(*tert*-butylcarbamoyl)-3-methylvalyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide



5 (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-(4-amino-1-cyclobutyl-3-hydroxy-4-oxobutan-2-yl)-3-[*N*-(*tert*-butylcarbamoyl)-3-methylvalyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide was prepared according to the processes disclosed in U.S. Patent Application Publication No. US2010/519485 A1, the disclosures of which are herein incorporated by reference. It will be appreciated that the processes disclosed therein can be modified without undue experimentation

10 to prepare specifically desired starting materials.

Example 2: (1R,2S,5S)-N-(4-amino-1-cyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-3-[N-(tert-butylcarbamoyl)-3-methylvalyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide



The compound of Example 1 (500g), TEMPO (164.7g), methyl *tert*-butyl ether (4L) and
 5 acetic acid (472g) were charged into a 10-L, 3-necked flask equipped with a mechanical stirrer, addition funnel and thermometer. The mixture was cooled to between 10°C and 20°C. To the cooled mixture, pre-diluted NaMnO₄ (289g of 40% NaMnO₄ and 1.65L of water) was added drop-wise while maintaining the temperature between 10°C and 20°C. The mixture was agitated while maintaining the temperature between 10°C and 20°C until the reaction was complete. The
 10 reaction mixture was cooled to between 0°C and 5°C, and 500ml of water was added. The layers were settled and separated. The organic layer was washed with 2.5L of water and filtered to remove any solid. The organic layer was washed at 5 to 15°C for about 4 hours with an ascorbic acid solution prepared from 500g of sodium ascorbate, 1.655L of water and 0.875L of 9.9% HCl solution. After splitting the layers, the organic layer was washed with 2L of 3.0N to 4.0N HCl
 15 solution. After separation of layers, the organic layer was washed 4 times with 2.5L of water at between 0°C and 10°C. The resulting organic layer was added dropwise to 15L of *n*-heptane while keeping the temperature at between -10°C and 0°C. The precipitate was filtered and dried at 35°C to 40°C to give the desired product. The isolated yield of desired product was 73%-90% by weight. ¹H NMR, δ 0.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 0.90-1.02 (m, 9H), 0.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H),
 20 1.24 (s, 9H), 1.40-1.86 (m, 7H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.25-2.40 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 5.3 and 10.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 6.8 and 10.4 Hz, 1H), 4.4 (dd, *J* = 3.0 and 5.3 Hz, 2H), 5.17 (dddd, *J* = 4.6, 8.1, 8.1, and 10.4 Hz, 1H), 5.3 (br s, 2H), 6.71 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 2.3 and 19.0 Hz, 1H), and 7.34 (dd, *J* = 7.1 and 20.2 Hz, 1H).

Example 3: (1R,2S,5S)-N-(4-amino-1-cyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-3-[N-(tert-butylcarbamoyl)-3-methylvalyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedures in Example 2, using 5.0g of the compound of Example 1, and 0.91g of KMnO₄, dissolved in 25mL of water, in place of NaMnO₄. The isolated yield was about 85% by weight of a product having an identical ¹H NMR spectrum to that of the product of Example 2.

Example 4: (1R,2S,5S)-N-(4-amino-1-cyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-3-[N-(tert-butylcarbamoyl)-3-methylvalyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide

The compound of Example 1 (320kg), TEMPO (106kg), methyl *tert*-butyl ether (2560L) and acetic acid (302kg) were charged into a 11000-L, glass-lined reactor that was equipped with a retreat curve impeller, temperature probes and a temperature control jacket. The mixture was cooled to a temperature between 11°C and 22°C. To the cooled mixture, pre-diluted NaMnO₄ (181kg of 40% NaMnO₄ and 1056L of water) was added drop-wise over 2 to 3 hours while maintaining the temperature between 11°C and 22°C. The mixture was agitated while maintaining the temperature between 11°C and 22°C until the reaction was complete. The reaction mixture was cooled to between 0°C and 10°C, and 256L of water was added. The layers were settled and separated. The organic layer was washed with 1600L of water and filtered to remove any solid. The organic layer was washed at 5°C to 15°C for about 4 hours with an ascorbic acid solution prepared from 320 kg of sodium ascorbate, 1060L of water and 560kg of 9.9% HCl solution. After splitting the layers, the organic layer was washed with about 1280L of 3.0 to 4.0N HCl solution. After separation of layers, the organic layer was washed 4 times with 1600L of water at between 0°C and 10°C. The resulting organic layer was precipitated by mixing it continuously with cold n-heptane (kept between -25°C and 15°C) by use of a tee mixer at a volumetric ratio of 1:4, while maintaining its temperature at between -10°C and 0°C. The precipitate was distilled under vacuum by following the temperature and % batch volume distilled profile shown in Table 1 to a final volume of 10X. The batch was then filtered and dried at 35°C to 45°C to give the desired product. The isolated yield of desired product was 88% by weight.

Table 1: Distillation profile used in Example 4.

Time (h)	Distillation Temperature (°C)	% Batch Volume Distilled
3	15.1 to 22.5	0.0 to 2.8
	17.7 to 22.5	2.8 to 4.1
6	16.3 to 22.4	2.8 to 7.0
	19.1 to 22.4	7.0 to 8.4
10	19.2 to 24.2	5.9 to 11.4
	19.2 to 24.6	11.4 to 14.7
	20.2 to 24.6	14.7 to 18.8

Comparative Example 1: (1R,2S,5S)-N-(4-amino-1-cyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-3-[N-(tert-butylcarbamoyl)-3-methylvalyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide by the

5 Process of U.S. Patent No. 7,583,263, Example 1

Into a 1L, three-necked flask is placed KBr (10g, 84mmol), NaOAc (10g, 122mmol), the compound of Example 1 (50g, 96mmol), and TEMPO (15g, 96mmol), followed by 500mL of MTBE. The reaction mixture is stirred at 350-400 rpm, and the temperature is maintained at a temperature of from 10°C to 20°C. Acetic acid (50mL, 874mmol), and water 10 (5mL) are added to the reaction mixture and the two phase mixture is agitated for 15 minutes. Continuously, over a two hour period, to the reaction mixture is added 158mL of a 0.82M solution of NaOCl (130mmol). When all of the NaOCl solution is added, the reaction mixture is stirred for an additional 3 hours while maintaining the temperature. Water (50mL) is added. The layers are separated and the organic layer is washed twice with water (2 x 250mL). A solution of 15 ascorbic acid, which is prepared from 50g of sodium ascorbate, 200mL of water, and 50mL of 4N HCl, is added to the organic layer and the mixture is stirred for about 1 hour. After the layers are separated, the organic layer is washed twice with water (2 x 250mL). The organic layer is concentrated by distilling off solvent at low temperature (0-5°C) until the total volume is about 350mL. The concentrated organic layer is added dropwise over 30 minutes into a 3L flask 20 containing 2L of n-heptane at about 0°C providing a white precipitate. The white precipitate is collected by filtration, washed with n-heptane (400 mL) and dried in a vacuum oven (2 hours at 25°C, 8 hours at 35°, and 8 hours at 45°C). The product is obtained as a white powder (typically 94-96% yield). ¹H NMR, δ 0.84 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 0.90-1.02 (m, 9H), 0.99 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.40-1.86 (m, 7H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.25-2.40 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 5.3 and 10.4 25 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 6.8 and 10.4 Hz, 1H), 4.4 (dd, J = 3.0 and 5.3 Hz, 2H), 5.17 (dddd, J =

4.6, 8.1, 8.1, and 10.4 Hz, 1H), 5.3 (br s, 2H), 6.71 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.3$ and 19.0 Hz, 1H), and 7.34 (dd, $J = 7.1$ and 20.2 Hz, 1H).

Comparative Example 2: (1R,2S,5S)-N-(4-amino-1-cyclobutyl-3,4-dioxobutan-2-yl)-3-[N-(tert-butylcarbamoyl)-3-methylvalyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide by the Process of U.S. Patent No. 7,583,263, Example 2

Into a 2L, three necked flask was charged KBr (20g, 168mmol), NaOAc (20g, 243mmol), the compound of Example 1 (100g, 192mmol), and TEMPO (30g, 192mmol), followed by 800mL of MTBE. The reaction mixture was stirred at 350-400 rpm while the temperature of the reaction mixture was maintained at a temperature of from 10°C to 20°C.

Acetic acid (70mL, 1223mmol, used as received), was added and the mixture was agitated for 15 minutes additional. Continuously, over a two hour period, 315ml of a 0.73M solution of NaOCl (230mmol) was added to the reaction mixture. When all of the NaOCl solution had been added, agitation was continued for an additional 3 hours. Water (100mL) was added to the reaction mixture at the end of 3 hours. The layers were separated and the organic layer was washed once with water (500mL). A solution of ascorbic acid, which was prepared from 100g of sodium ascorbate, 456mL of water, and 44mL of 36% HCl, was added to the organic layer and the mixture was stirred for about 2 hours. The layers were separated and then a solution of 3.5N HCL was added and stirred about 30 minutes. After the layers were separated, the organic layer was washed three times with water (3 x 500mL). This organic layer was then added drop-wise over 30 minutes into a 5L flask containing 3L of n-heptane at about -10 to about 0°C. The white precipitate was filtered, washed with n-heptane (600mL) and dried in a vacuum oven (2 hours at 25°C, 8 hours at 35°, and 8 hours at 45°C). The product was obtained as a white powder (93% yield). ¹H NMR, δ 0.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 0.90-1.02 (m, 9H), 0.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.40-1.86 (m, 7H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.25-2.40 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 5.3$ and 10.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 6.8$ and 10.4 Hz, 1H), 4.4 (dd, $J = 3.0$ and 5.3 Hz, 2H), 5.17 (dddd, $J = 4.6$, 8.1, 8.1, and 10.4 Hz, 1H), 5.3 (br s, 2H), 6.71 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.3$ and 19.0 Hz, 1H), and 7.34 (dd, $J = 7.1$ and 20.2 Hz, 1H).

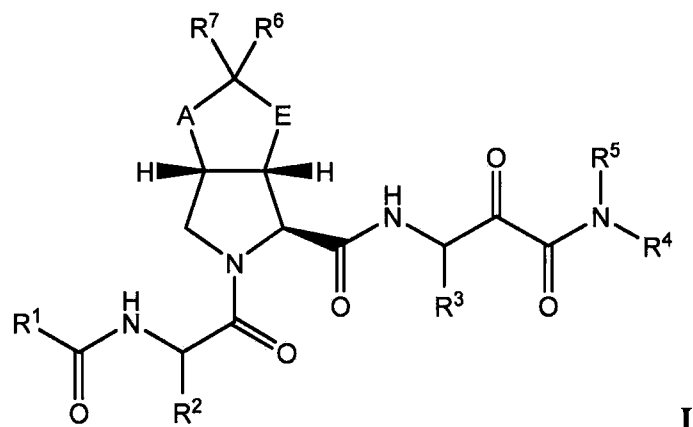
Similar yields of 73-90% may be obtained for the procedures of Examples 2-4 and Comparative Examples 1-2 when conducted on a comparable scale, such as using 500g and 100g of the compound of Example 1 as starting material. However, the procedures of Examples 2-4 provide the desired product without the inclusion of halogenated impurities found in the

products of Comparative Examples 1-2. Thus, the claimed procedures provide a process for producing compounds of Formula I having superior purity when compared to the processes of U.S. Patent No. 7,583,263.

5 It will be appreciated that various of the above-discussed and other features and functions, or alternatives thereof, may be desirably combined into many other different systems or applications. Also that various presently unforeseen or unanticipated alternatives, modifications, variations or improvements therein may be subsequently made by those skilled in the art which are also intended to be encompassed by the following claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for preparing a compound of Formula I,



5 wherein:

A and E are independently a direct bond;

R¹ is -NH(C₁-C₈alkyl);

R² is C₁-C₈alkyl;

R³ is independently selected from the group consisting of C₁-C₈alkyl,

10 C₁-C₈alkyl(C₃-C₈cycloalkyl) and substituted C₁-C₈alkyl(C₃-C₈cycloalkyl); or

R⁴ and R⁵ are each independently selected from the group consisting of H,

C₁-C₈alkyl, C₃-C₈cycloalkyl, C₁-C₈alkyl(C₃-C₈cycloalkyl) and substituted

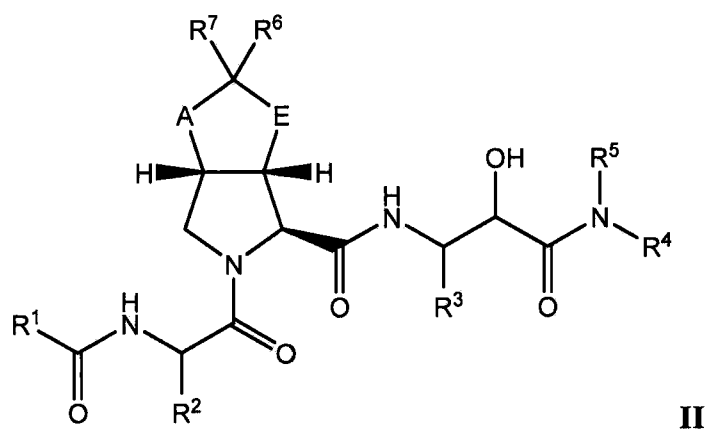
C₁-C₈alkyl(C₃-C₈cycloalkyl),

or R⁴ and R⁵ may be taken together to form a C₃-C₈cycloalkyl;

15 R⁶ and R⁷ are independently methyl;

the process comprising:

reacting a compound of Formula II:



wherein A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are as defined above, with an oxidizing agent selected from the group consisting of KMnO₄, NaMnO₄, K₂FeO₄, V₂O₅, RuO₂, NaNO₂, CrO₃, K₂CrO₄, K₂Cr₂O₇, H₅PV₂Mo₁₀O₄, peroxides and PhI(OAc)₂, in the presence of at least one catalyst to yield a compound of Formula I.

5

2. The process according to claim 1, wherein R¹ is selected from -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, and -NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃.

10

3. The process according to claim 1 or claim 2, wherein R² is selected from -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, and -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃.

15

4. The process according to any one of claims 1-3, wherein R³ is selected from the group consisting of -C₁-C₈alkyl or -(CH₂)₁₋₈(cyclo(C₃-C₈)alkyl).

20

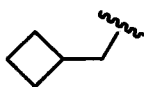
5. The process according to any one of claims 1-4, wherein R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₈alkyl, C₃-C₈cycloalkyl, C₁-C₈alkyl(C₃-C₈cycloalkyl) and substituted C₁-C₈alkyl(C₃-C₈cycloalkyl).

6. The process according to any one of claims 1-4, wherein R⁴ and R⁵ are taken together to form a C₃-C₈cycloalkyl.

25

7. The process according to any one of claims 1-6, wherein R⁶ and R⁷ are independently selected from the group consisting of H and C₁-C₄alkyl.

8. The process according to claim 1, wherein R¹ is -NHC(CH₃)₃, R² is

-C(CH₃)₃, R³ is , R⁴ is H, R⁵ is H, R⁶ is methyl, and R⁷ is methyl.

9. The process according to any one of claims 1-8, wherein the at least one catalyst is selected from the group consisting of TEMPO, 4-methoxy-TEMPO, 4-amino-TEMPO, AZADO, 1-Me-AZADO and combinations of one to five thereof.

5 10. The process according to claim 1-9, wherein the catalyst is TEMPO.

11. The process according to any one of claims 1-10, wherein the oxidizing agent is selected from the group consisting of KMnO_4 , NaMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, and $\text{H}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_4$.

10 12. The process according to any one of claims 1-11, wherein the oxidizing agent is present in an amount ranging from about 0.5 to about 1.2 equivalents, per equivalent of the compound of Formula II.

15 13. The process according to any one of claims 1-12, wherein said reacting is conducted in the presence of an acid.

20 14. The process according to claim 13, wherein the acid is selected from the group consisting of HCl , KHSO_4 , KH_2PO_4 , ClCH_2COOH , Cl_2CHCOOH , CH_3COOH and HOCH_2COOH .

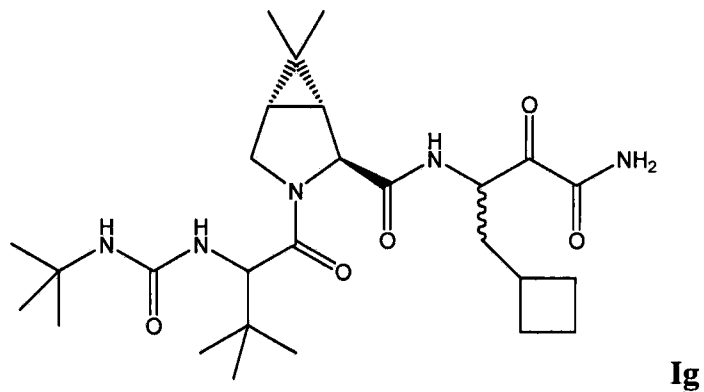
25 15. The process according to any one of claims 1-14, wherein the acid is present in a concentration ranging from about 1N to about 4N.

30 16. The process according to any one of claims 1-15, wherein the acid is present in a concentration ranging from about 2N to about 4N.

17. The process according to any one of claims 1-16, wherein the acid is present in an amount ranging from about 1.0 to about 20 equivalents, per equivalent of the compound of Formula II.

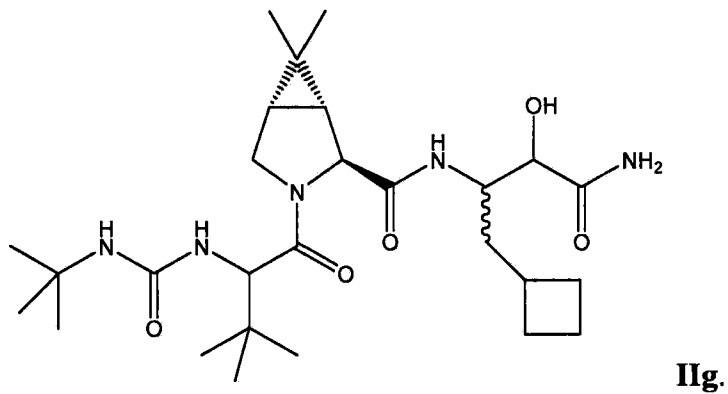
18. The process according to any one of claims 1-17, wherein the reacting takes place at a temperature in a range of from about 0°C to about 40°C .

19. The process according to any one of claims 9-18, wherein the compound of Formula **I** is a compound of Formula **Ig**:



Ig

5 and the compound of Formula II is a compound of Formula IIg:



IIg.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/90 (2012.01)

USPC - 514/265.1

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC - 514/265.1 (see search terms below)Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/427 (see search terms below)

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

USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: protease inhibitors, HCV NS3, process, preparation, 6,6-dimethyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide, 3-methyl-L-valyl, tert-butylamino, 2,3-dioxopropyl, cyclobutylmethyl, 1R,2S,5S, oxidation reaction, catalyst, TEMPO, AZADO, oxidizing agents, PhI(OAc)2, permanganat

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7,528,263 B2 (WU et al.) 05 May 2009 (05.05.2009), col 1, ln 66 - col 2, ln 39; col 9, ln 8-34; col 10, ln 11-21; col 10, ln 41 - col 11, ln 16; col 11, ln 37 - col 12, ln 10.	1-3 and 8
Y	US 2008/0221331 A1 (IWABUCHI et al.) 11 September 2008 (11.09.2008), para [0019]; [0021]; [0023]; [0044]; [0059]; [0065]; [0075] - [0078].	1-3 and 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2012 (16.07.2012)

Date of mailing of the international search report

24 JUL 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36112

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-7 and 9-19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

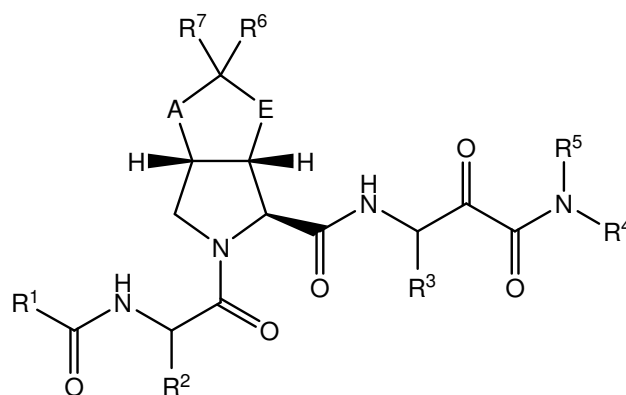
TITULO DE LA SOLICITUD

PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procesos sintéticos útiles en la preparación de compuestos que son útiles como inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (VHC) y que tienen aplicación en el tratamiento de afecciones producidas por el (VHC). En particular, la presente invención se refiere a nuevos procesos de oxidación útiles para la preparación de

10 compuestos de fórmula **I**:



y compuestos relacionados, incluyendo sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables e incluyendo sus esteroisómeros.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud principal que conduce a enfermedades hepáticas crónicas tales como cirrosis y carcinoma hepatocelular, en una cantidad sustancial de individuos infectados. Los tratamientos actuales para la infección por el VHC incluyen inmunoterapia con interferón- α recombinante en solitario

20 o en combinación con el nucleósido análogo ribavirina.

Diversas enzimas codificadas viralmente son supuestas dianas para la intervención terapéutica, incluyendo una metaloproteasa (NS2-3), una serina proteasa (NS3, restos de aminoácidos 1-180), una helicasa (NS3, de longitud completa), un cofactor de NS3 proteasa (NS4A), una proteína de membrana (NS4B), una metaloproteína de cinc (NS5A) y una

25 ARN polimerasa dependiente de ARN (NS5B). La proteasa NS3 se localiza en el dominio N-

terminal de la proteína NS3 y se considera como una excelente diana farmacológica dado que es responsable de una escisión intramolecular en el sitio NS3/4A y para el procesamiento intermolecular cadena abajo en las uniones NS4A/4B, NS4B/5A y NS5A/5B.

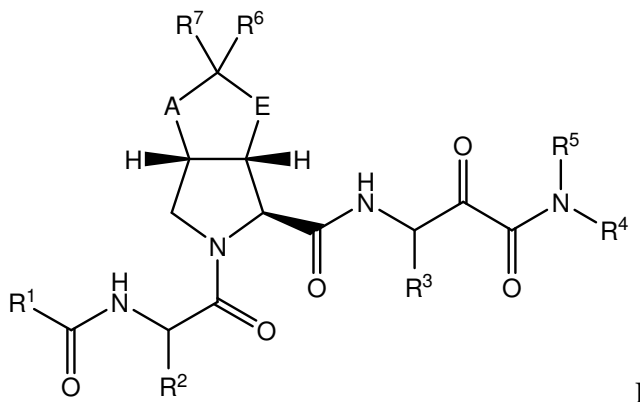
La Patente de Estados Unidos N° 7.012.066 describe compuestos que son útiles como inhibidores de la NS3 del VHC y útiles en el tratamiento del VHC y afecciones producidas por infección del VHC. Las Patentes de Estados Unidos N° 7.728.165, 7.723.531, 7.595.419, 7.569.705, 7.528.263, 7.326.795, 7.309.717, y 6.992.220; y las publicaciones de solicitud de Patente de Estados Unidos N°. US2011/0034705, US2010/0256393, US2010/0145069, US2010/0145013, US2010/0113821, US2009/0326244 US2008/0254128, y US2008/0193518; y la publicación de solicitud de Patente Internacional WO2009/073380 describen procesos para la preparación de tales compuestos. Sin embargo, existe una continua necesidad de procesos químicos mejorados para preparar compuestos que sean fuertes inhibidores de escisión intermolecular en el sitio NS3/4A. Esta descripción aborda esta necesidad.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procesos químicos útiles en la síntesis de compuestos de Fórmula I y compuestos relacionados, incluyendo sus sales, hidratos y solvatos e incluyendo sus esteroisómeros, que son útiles como inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C.

Los procesos químicos de la presente invención ofrecen ventajas sobre los procedimientos previamente conocidos e incluyen una ruta eficaz para los compuestos de Fórmula I. En particular, los procesos de la presente invención ofrecen un proceso de oxidación sin halógenos para preparar los compuestos de Fórmula I.

Más particularmente, la presente invención se refiere a procesos para preparar un compuesto de Fórmula I,



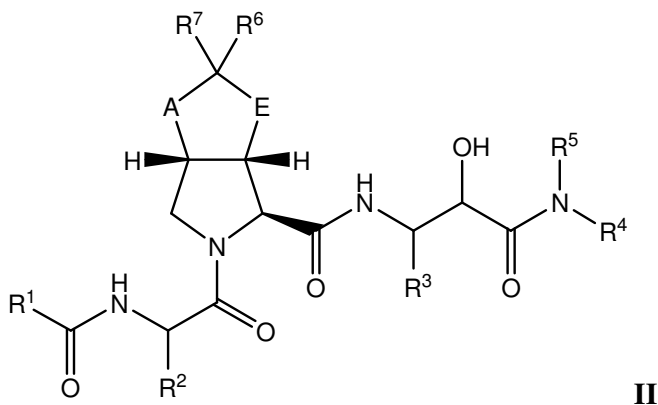
en la que:

A y E se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y alquileo C₁-C₆;

- 5 R¹ es -NH(alquilo C₁-C₈),
 R² es alquilo C₁-C₈;
 R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₈,
 alquil C₁-C₈(cicloalquilo C₃-C₈) y alquil C₁-C₈(cicloalquilo C₃-C₈) sustituido; o
 cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste
 10 en H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₈(cicloalquilo C₃-C₈) y alquil C₁-
 C₈(cicloalquilo C₃-C₈) sustituido,
 o R⁴ y R⁵ pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C₃-C₈;
 R⁶ y R⁷ son independientemente H o alquilo C₁-C₈;

comprendiendo el proceso:

- 15 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:

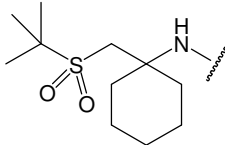
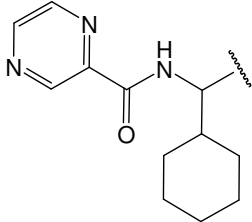


- en la que A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente, con un agente de oxidación seleccionado entre el grupo que consiste en KMnO₄, NaMnO₄, K₂FeO₄, V₂O₅, RuO₂, NaNO₂, CrO₃, K₂CrO₄, K₂Cr₂O₇, H₅PV₂Mo₁₀O₄, peróxidos y PhI(OAc)₂, en
 20 presencia de al menos un catalizador para producir un compuesto de Fórmula I. En las realizaciones, los compuestos de Fórmula I y Fórmula II pueden estar presentes en forma de

compuestos amorfos, o en forma de sales, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

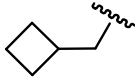
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

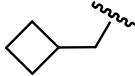
- Una primera realización de la invención se refiere a procesos en los que R^1 se selecciona entre $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_3$, $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ y $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$. En diferentes aspectos de esta

realización, R^1 es $-NHC(CH_3)_3$, R^1 es  o R^1 es . En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se proporcionan en la fórmula general anterior.

- Una segunda realización de la invención se refiere a procesos en los que R^2 se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$. En un aspecto particular de esta realización, R^2 es $-C(CH_3)_3$. En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera realización.

Una tercera realización de la invención se refiere a procesos en los que R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en $-alquilo\ C_1-C_8$ y $-(CH_2)_{1-8}(cicloalquilo\ (C_3-C_8))$. En

aspectos de esta realización, R^3 es $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ o . En un aspecto particular de

- esta realización, R^3 es . En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera o segunda realizaciones.

- Una cuarta realización de la invención se refiere a procesos en los que R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquil C_1-C_8 (cicloalquilo C_3-C_8) y alquil C_1-C_8 (cicloalquilo C_3-C_8) sustituido. En aspectos particulares de esta realización, R^4 es H o R^4 es ciclopropilo. En todos los aspectos de esta realización, todos los

demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a tercera realizaciones.

Una quinta realización de la invención se refiere a procesos en los que R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquil C_1-

- 5 C_8 (cicloalquilo C_3-C_8) y alquil C_1-C_8 (cicloalquilo C_3-C_8) sustituido. En aspectos particulares de esta realización, R^5 es H o R^5 es ciclopropilo. En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a cuarta realizaciones.

- En una sexta realización, R^4 y R^5 se toman juntos para formar un cicloalquilo C_3-
10 C_8 . En aspectos particulares de esta realización, R^4 y R^5 se toman juntos para formar un cicloalquilo C_4-C_5 . En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a tercera realizaciones.

- Una séptima realización de la invención se refiere a procesos en los que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H o alquilo C_1-C_4 . En aspectos particulares de esta
15 realización, R^6 es H o R^6 es metilo. En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a sexta realizaciones.

- Una octava realización de la invención se refiere a procesos en los que R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en H o alquilo C_1-C_4 . En aspectos particulares de esta
20 realización, R^7 es H o R^7 es metilo. En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a séptima realizaciones.

- Una novena realización de la invención se refiere a procesos en los que A y E se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un enlace y $-CH_2-$. En aspectos
25 particulares de esta realización, cada uno de A y E es independientemente un enlace. En aspectos adicionales de esta realización, cada uno de A y E es independientemente $-CH_2-$. En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a octava realizaciones.

- Una décima realización de la invención se refiere a procesos en los que el
30 catalizador se selecciona entre el grupo que consiste en un radical sin 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo (TEMPO), 4-metoxiTEMPO, 4-aminoTEMPO, 2-azaadamantano N-oxil (AZADO), 1-Me-AZADO y combinaciones de uno a cinco catalizadores seleccionados entre los

mismos. En esta realización, el catalizador puede ser cualquier catalizador individual seleccionado entre el grupo, o dos, tres, cuatro o cinco catalizadores cualesquiera seleccionados entre el grupo que se ha descrito anteriormente. En un aspecto particular de esta realización, el catalizador es TEMPO.

En aspectos de esta realización, el catalizador está presente en una cantidad estequiométrica, con respecto al compuesto de Fórmula II. En aspectos particulares de esta realización, el al menos un catalizador está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 equivalentes, por equivalente del compuesto de Fórmula II. En aspectos particulares de esta realización, el al menos un catalizador está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,3 equivalentes, por equivalente del compuesto de Fórmula II. En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a novena realizaciones.

Una undécima realización de la invención se refiere a procesos en los que el agente de oxidación se selecciona entre el grupo que consiste en KMnO_4 , NaMnO_4 , CrO_3 , K_2CrO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ y $\text{H}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_4$. En aspectos particulares de esta realización, el agente de oxidación se selecciona entre el grupo que consiste en KMnO_4 , NaMnO_4 , $\text{H}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_4$ y $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. En aspectos adicionales de esta realización, el agente de oxidación está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,2 equivalentes, por equivalente del compuesto de Fórmula II, y en aspectos específicos de esta realización, el agente de oxidación está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,0 equivalentes, por equivalente del compuesto de Fórmula II. En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a décima realizaciones.

Una duodécima realización de la invención se refiere a procesos en los que la reacción se realiza en presencia de un ácido. En aspectos particulares de esta realización, el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en HCl , KHSO_4 , KH_2PO_4 , ClCH_2COOH , Cl_2CHCOOH , CH_3COOH y HOCH_2COOH . En aspectos adicionales de esta realización, el ácido se proporciona en forma de una solución de 1N a 4N. (en todavía) En instancias particulares de los aspectos de esta realización, el ácido se proporciona en forma de una solución de 2N a 4N.

En todavía aspectos adicionales de esta realización, el ácido está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 equivalentes, por equivalente del compuesto de Fórmula II, y en aspectos específicos de esta realización, el ácido está presente en

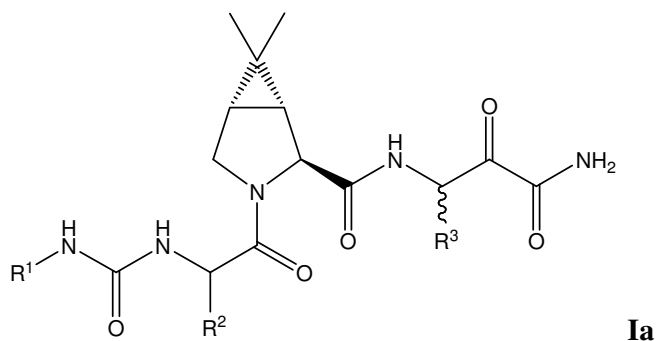
una cantidad que varía de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10 equivalentes, por equivalente del compuesto de Fórmula **II**. En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a undécima realizaciones.

5

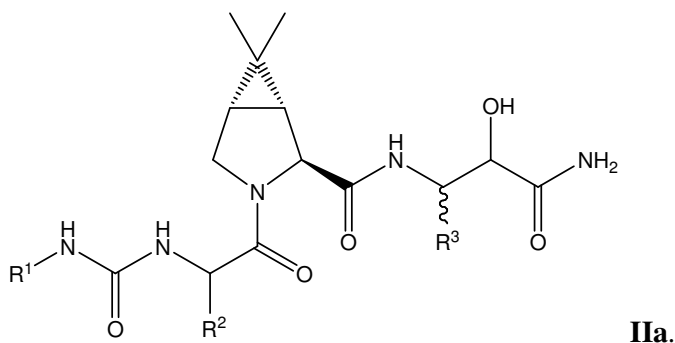
Una decimotercera realización de la invención se refiere a procesos en los que la reacción tiene lugar a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, en aspectos particulares de esta realización, en un intervalo de aproximadamente 3 °C a aproximadamente 30 °C, y en todavía aspectos adicionales de esta
10 realización, en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 25 °C. En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a duodécima realizaciones.

Una decimocuarta realización de la invención se refiere a procesos en los que el compuesto de Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **Ia**:

15



y el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **IIa**:

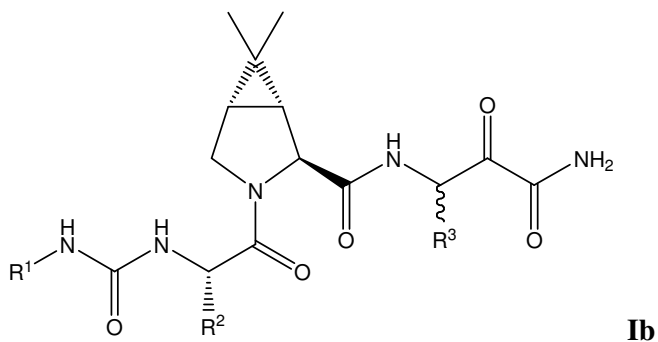


En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos y condiciones son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a decimotercera realizaciones.

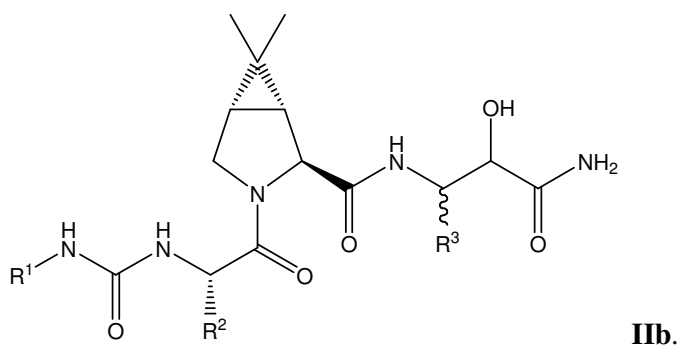
20

Una decimoquinta realización de la invención se refiere a procesos en los que el

compuesto de Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **Ib**:

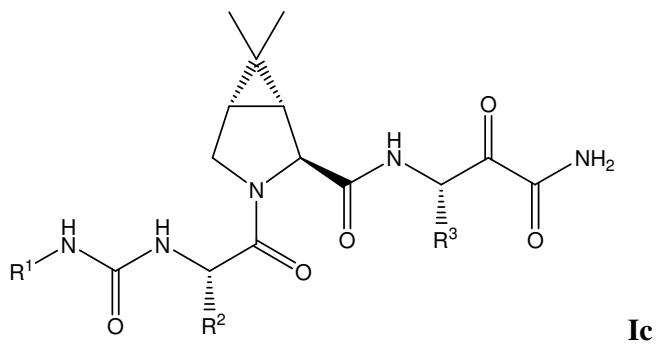


y el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **IIb**:

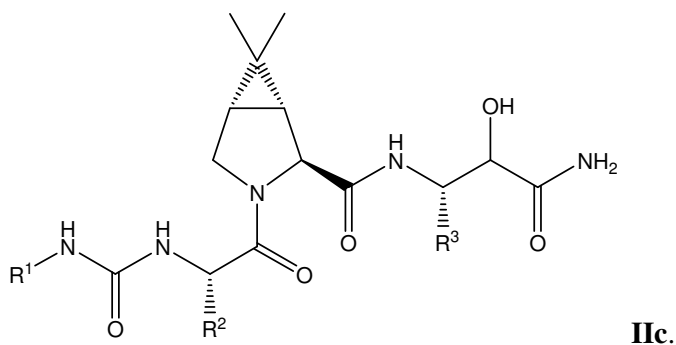


- 5 En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos y condiciones son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a decimotercera realizaciones.

Una decimosexta realización de la invención se refiere a procesos en los que el compuesto de Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **Ic**:

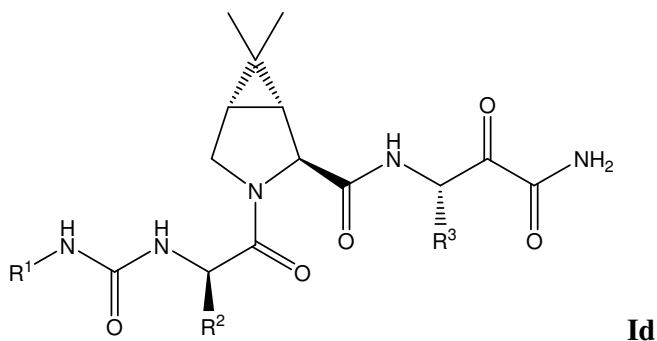


- 10 y el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **IIc**:

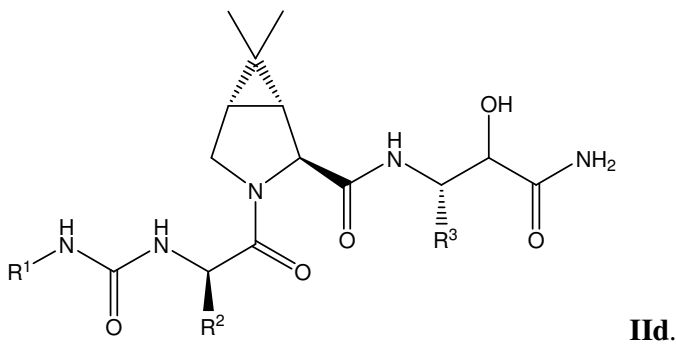


En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos y condiciones son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a decimotercera realizaciones.

- 5 Una decimoséptima realización de la invención se refiere a procesos en los que el compuesto de Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **Id**:

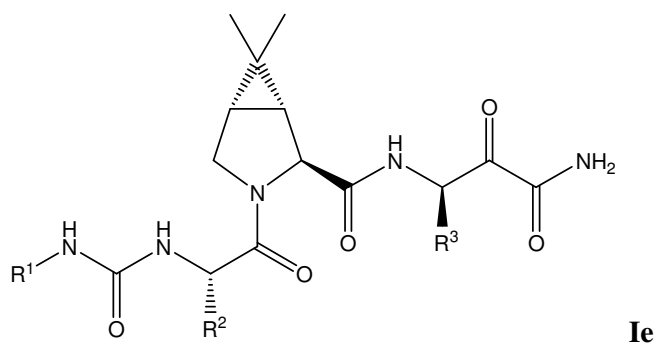


y el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **IId**:

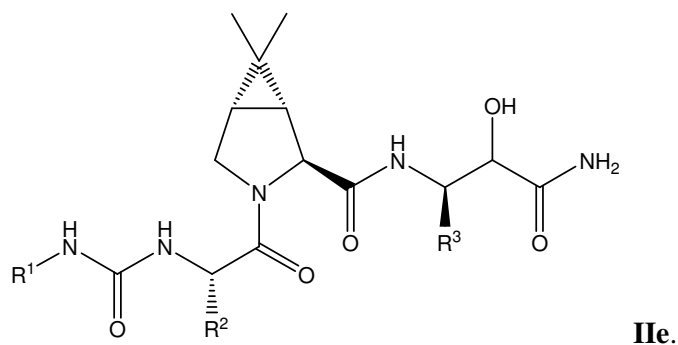


- 10 En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos y condiciones son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a decimotercera realizaciones.

Una decimoctava realización de la invención se refiere a procesos en los que el compuesto de Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **Ie**:

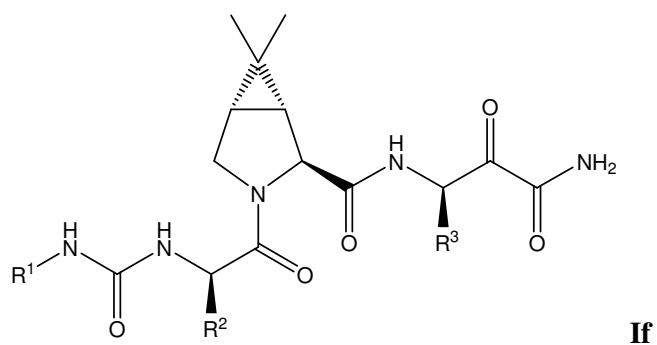


y el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **IIe**:

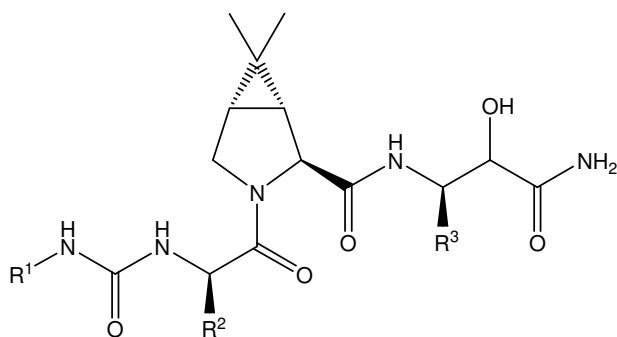


En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos y condiciones son como se han
5 proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a decimotercera realizaciones.

Una decimonovena realización de la invención se refiere a procesos en los que el
compuesto de Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **If**:

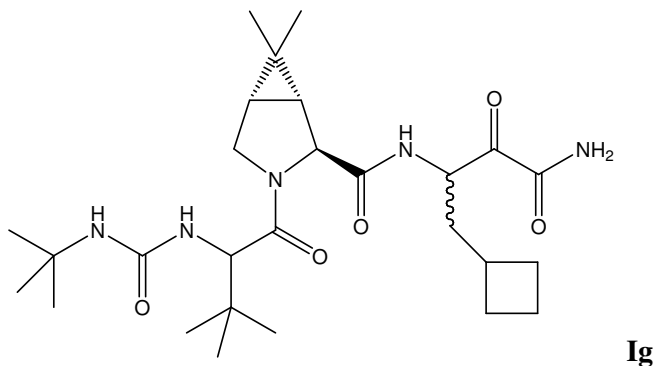


y el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **IIIf**:

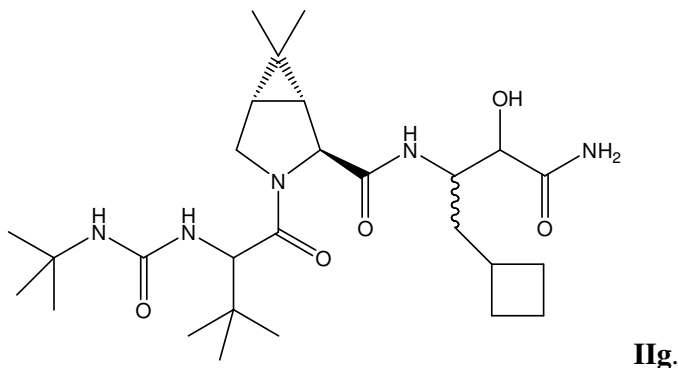


En todos los aspectos de esta realización, todos los demás grupos y condiciones son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a decimotercera realizaciones.

Una vigésima realización de la invención se refiere a procesos en los que el
 5 compuesto de Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **Ig**:

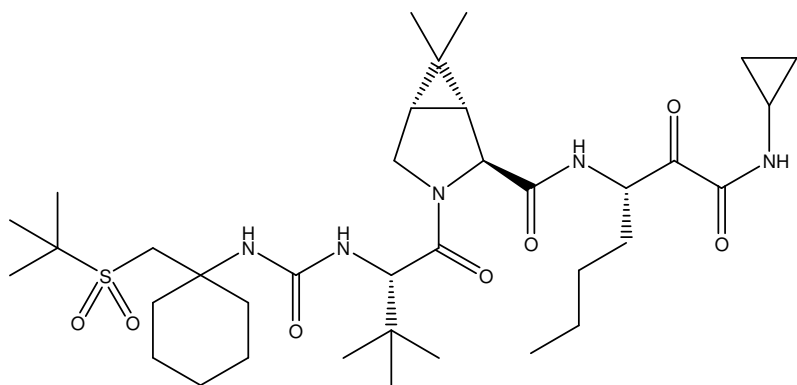


y el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **IIg**:

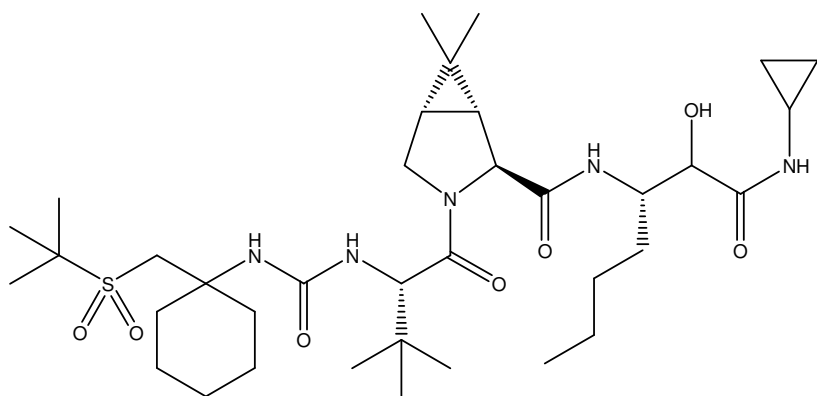


En todos los aspectos de esta realización, todas las condiciones son como se han proporcionado
 10 en la fórmula general anterior y/o en la primera a decimotercera realizaciones.

Una vigésimo primera realización de la invención se refiere a procesos en los que el compuesto de Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **Ih**:

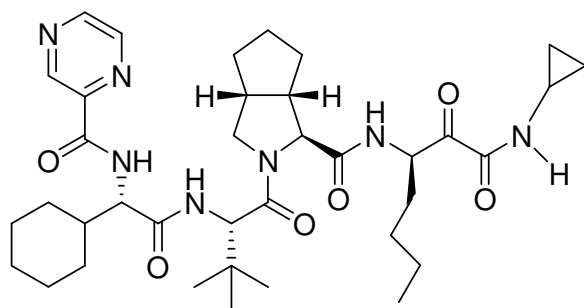
**Ih**

y el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **IIIh**:

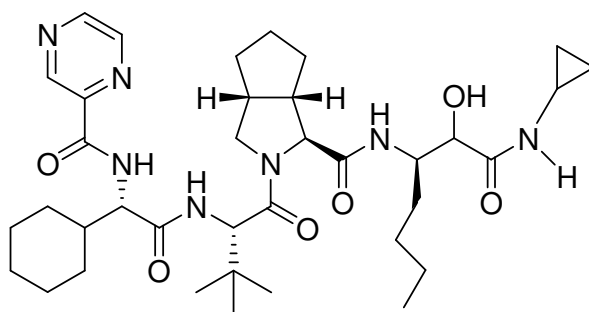
**IIIh.**

En todos los aspectos de esta realización, todas las condiciones son como se han proporcionado
5 en la fórmula general anterior y/o en la primera a decimotercera realizaciones.

Una vigésimo segunda realización de la invención se refiere a procesos en los que el compuesto de Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **IIi**:

**IIi**

y el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **IIIi**:

**III.**

En todos los aspectos de esta realización, todas las condiciones son como se han proporcionado en la fórmula general anterior y/o en la primera a decimotercera realizaciones.

Una vigésimo tercera realización de la invención se refiere a un compuesto de
 5 Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el compuesto se prepara mediante el proceso de acuerdo con uno cualquiera de los procesos generales anteriores y/o una cualquiera de la primera a vigésimo segunda realizaciones. En todos los aspectos de esta realización, todos los grupos son como se han proporcionado en el proceso general anterior y/o en cualquiera de la primera a vigésimo segunda realizaciones anteriores.

10 En una vigésimo cuarta realización de la invención, un compuesto de la invención se prepara mediante un proceso de acuerdo con uno cualquiera de los procesos generales anteriores y/o una cualquiera de la primera a vigésimo segunda realizaciones y se selecciona entre las especies ejemplares descritas en los Ejemplos 2 a 4 que se muestran a continuación.

En las realizaciones de procesos para preparar los compuestos y sales que se han
 15 proporcionado anteriormente, se entenderá que cada realización puede combinarse con una o más realizaciones diferentes, en cuanto a que una combinación de este tipo proporciona un compuesto estable o sal y es coherente con la descripción de las realizaciones. Se entenderá adicionalmente que las realizaciones de las composiciones y métodos proporcionados incluyen todas las realizaciones de los compuestos y/o sales, incluyendo dichas realizaciones que resultan
 20 de las combinaciones de realizaciones. Además, cada una de las realizaciones que se han descrito anteriormente, para los compuestos de Fórmula **I** y Fórmula **II**, las variables A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ y los reactivos, incluyendo los agentes de oxidación y catalizadores se seleccionan independientemente unos de otros.

La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención
 25 para su uso (i) en, (ii) como un medicamento para, o (iii) en la preparación de un medicamento para: (a) inhibir la actividad de NS3 del VHC, o (b) tratar la infección por VHC y/o reducir la

probabilidad o gravedad de los síntomas de la infección por VHC, o (c) su uso en medicina. En estos usos, los compuestos de la presente invención pueden emplearse opcionalmente junto con uno o más agentes terapéuticos secundarios seleccionados entre agentes antivíricos del VHC, agentes antiinfecciosos e inmunomoduladores.

5 Las realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos que se han descrito anteriormente y los usos que se han descrito en el párrafo anterior, donde el compuesto de la presente invención empleado en las mismas es un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases o características de los compuestos que se han descrito anteriormente. En todas estas realizaciones, el compuesto
10 puede usarse opcionalmente en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable según sea apropiado.

Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de toda la memoria descriptiva, debe entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

15 Como se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a cualquier grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene varios átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C_{1-C6}") se refiere a cada uno de los isómeros hexil alquilo y pentil alquilo, así como n-, iso-, sec- y *t*-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos según se indica, por sustituyentes que
20 pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *t*-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

25 El término "alcoxi" se refiere a un grupo "alquil-O-". Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos según se indique.

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo cíclico de un alcano o alqueno que tiene varios átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₈" (o "cicloalquilo C_{3-C8}") se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo,
30 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo "cicloalquil-O-". Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos según se indique.

El término "arilo" (o "sistema de anillos arilo") se refiere a sistemas de anillos mono- y poli-carbocíclicos aromáticos en los que los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas de polianillos están condensados o unidos entre sí a través de un enlace sencillo. Como se usa en este documento, el término arilo incluye sistemas de anillos mono- y poli-carbocíclicos aromáticos que incluyen de 0 a 4 heteroátomos (átomos sin carbono) que se seleccionan independientemente entre N, O y S. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo, bifenilenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirrolilo, así como los que se analizan a continuación. Los grupos arilo pueden estar sustituidos según se indique. Los sistemas de anillos arilo pueden incluir, cuando sea apropiado, una indicación de la variable a la que un átomo del anillo particular está unido. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes para los sistemas de anillos arilo pueden estar unidos a cualquier átomo del anillo, con la condición de que dicha unión dé como resultado la formación de un sistema de anillos estable.

"Halo" se refiere a grupos flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo, y son más preferidos flúor y cloro. De forma análoga, "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo, y son más preferidos flúor y cloro.

"Sustituyente del sistema de anillos" se refiere a un sustituyente unido a un sistema de anillos aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes del sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes, estando cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralquenilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralquenilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroflo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, Y_1Y_2N -, Y_1Y_2N -alquil-, $Y_1Y_2NC(O)$ - e $Y_1Y_2NSO_2$ -, donde Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquil-alquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se han descrito anteriormente. La porción cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos". La porción alquilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes alquilo como se ha definido anteriormente.

A menos que se indique específicamente de otro modo como sólo "sustituido", un grupo particular no está sustituido. Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que incluye, pero sin limitación, halo, alquilo C₁-C₂₀, -CF₃, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NO₂, oxo, -CN, -N₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (alquil C₀-C₆) S(O)₀₋₂-, aril-S(O)₀₋₂-, (alquil C₀-C₆)S(O)₀₋₂(alquil C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, -O(alquil C₁-C₆)CF₃, (alquil C₀-C₆)C(O)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)-, (alquil C₀-C₆)O(alquil C₁-C₆)-, (alquil C₀-C₆)C(O)₁₋₂(alquil C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)NH-, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heterocycle y halo-heterociclilalquilo.

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en este documento son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heteroarilo descrito como que contiene de "0 a 3 heteroátomos" significa el anillo puede contener 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos. También ha de entenderse que cualquier intervalo citado en este documento incluye dentro de su alcance cada uno de los sub-intervalos dentro de ese intervalo. Las formas oxidadas de los heteroátomos N y S también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, el término "o", como se usa en este documento, representa alternativas que, cuando sea apropiado, pueden combinarse, es decir, el término "o" incluye cada alternativa enumerada por separado, así como su combinación.

A menos que se indique expresamente lo contrario, la sustitución por un sustituyente nombrado se permite en cualquier átomo con la condición de que dicha sustitución sea químicamente posible y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o pueden permanecer básicamente inalteradas durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en este documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Como resultado de la selección de sustituyentes y patrones de sustituyentes, algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden aparecer como mezclas de estereoisómeros, o como diastereómeros o enantiómeros individuales. Todas las formas isoméricas de estos compuestos, ya sea aislados o en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preparados a través de la presente invención pueden ser quirales como resultado de los centros asimétricos, ejes quirales, o planos quirales como se describe en:

E.L. Eliel y S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y pueden aparecer como isómeros ópticos individuales o como mezclas de cualquier número de isómeros ópticos posibles, incluyendo racematos, mezclas racémicas, diastereómeros, mezclas diastereoméricas, enantiómeros y mezclas enantioméricas.

5 En ciertos casos, los compuestos descritos pueden existir como tautómeros y todas las formas tautoméricas pretenden incluirse por el alcance de la invención, aunque sólo se represente una estructura tautomérica. Es decir, para los fines de la presente invención, una referencia a un compuesto de Fórmula I es una referencia al compuesto *per se*, o a uno cualquiera de sus tautómeros *per se*, o a mezclas de dos o más tautómeros.

10 Las mezclas racémicas pueden separarse en sus enantiómeros individuales por cualquiera de varios métodos convencionales. Estos incluyen cromatografía quiral, derivación con un auxiliar quiral seguido de separación por cromatografía o cristalización, y cristalización fraccional de sales diastereoméricas.

 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de sales
15 farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del precursor y que no es biológicamente o de otro modo indeseable (por ejemplo, no es tóxica ni perjudicial de otro modo para el receptor de la misma). Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácidos que, por ejemplo, pueden formarse mezclando una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido
20 farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, o ácido benzoico. Muchos de los compuestos de la invención llevan un resto ácido, en cuyo caso las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas o potásicas), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales cálcicas o magnésicas), y sales formadas con ligandos
25 orgánicos adecuados, tales como sales de amonio cuaternario. Además, en el caso de que esté presente un grupo ácido (-COOH) o alcohol, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables para modificar las características de solubilidad o hidrólisis del compuesto.

 El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significan proporcionar el compuesto o
30 un profármaco del compuesto al individuo que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o un profármaco del mismo se proporciona junto con uno o más agentes activos diferentes (por ejemplo, agentes antivíricos útiles para tratar una infección por VHC), se entiende

que "administración" y cada una de sus variantes incluyen el suministro simultaneo y secuencial del compuesto o sal (o hidrato) y otros agentes.

Como se usa en este documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto obtenido, directamente o
5 indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

Por "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de la misma.

Las expresiones "sujeto" (como alternativa denominado en este documento
10 "paciente") y "sistema basado en células", como se usa en este documento, se refieren a un animal, preferiblemente un mamífero, mucho más preferiblemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas
15 u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, cálcicas, de litio, magnésicas, potásicas y sódicas. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y
20 terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas
25 de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico,
30 canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, malónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-

toluenosulfónico, trifluoroacético, y similares. Se prefieren particularmente ácidos cítricos, fumáricos, bromhídricos, clorhídricos, maleicos, fosfóricos, sulfúricos y tartáricos.

Los compuestos que proporciona la presente invención son productos intermedios útiles en la producción de compuestos inhibidores de la NS3 del VHC o ellos mismos son
 5 compuestos inhibidores de la NS3 del VHC útiles para el tratamiento de afecciones producidas por infección del VHC o que pueden mejorarse por inhibición de infección por VHC, y/o reducción de la probabilidad o gravedad de síntomas de infección por VHC, en solitario o en combinación con otros agentes activos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de infección por el VHC después de una presunta exposición en el
 10 pasado al VHC por medios tales como, transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, punción accidental con aguja o exposición a sangre de pacientes durante cirugía. El tratamiento se efectúa, administrando a un mamífero que necesita tal tratamiento, el producto final obtenido a partir de los procedimientos descritos. Además, estos compuestos son útiles como ingredientes en composiciones farmacéuticas en solitario o en combinación con otros
 15 agentes activos.

Los siguientes esquemas y ejemplos son ilustrativos de los procesos incluidos por la presente invención. Como será evidente para los expertos en el campo, los sustituyentes y los patrones de sustitución en los sustratos ilustrados en este documento pueden modificarse sin demasiada experimentación por la elección de materiales de partida, reactivos fácilmente
 20 disponibles, y procedimientos o variaciones convencionales. Como se usa a continuación y a lo largo de la descripción, "temperatura ambiente" o "TA" indica que la reacción se realizó a temperatura ambiente sin el uso de cualquier medio de refrigeración o calentamiento. "Temperatura ambiente" es aproximadamente 25 °C.

Por lo tanto, los ejemplos ilustrativos que se muestran a continuación no se
 25 limitan por los compuestos enumerados o por cualquier sustituyente particular empleado para los fines ilustrativos. La numeración de los sustituyentes como se muestra en los esquemas no se correlación necesariamente a la que se usa en las reivindicaciones y a veces, con motivos de claridad, se muestra un único sustituyente unido al compuesto en lugar de múltiples sustituyentes permitidos por las definiciones de la Fórmula I que se ha definido anteriormente.

30 Los procesos de la presente invención son útiles en la preparación de compuestos de Fórmula I. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando

- materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles, y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que se conocen por lo expertos en la técnica, pero no se mencionan en más detalle. Además, serán fácilmente evidentes otros métodos para preparar compuestos de la invención para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son como se han definido anteriormente. Los siguientes esquemas de reacción y ejemplos sólo sirven para ilustrar la invención y su práctica.

EJEMPLOS

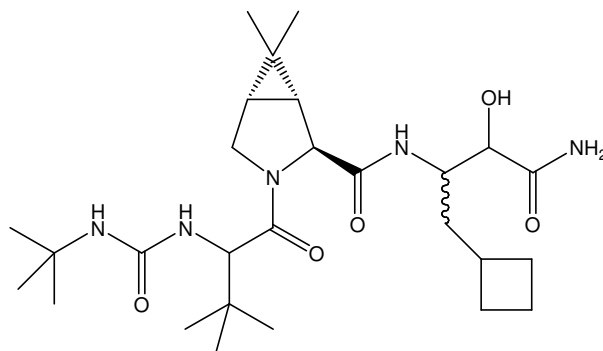
- 10 La siguiente lista define las abreviaturas usadas en este documento, tanto anteriormente como en los Ejemplos que se indican a continuación.

ABREVIATURAS

^1H RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear de protón
Ac	Acetilo o $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$
AZADO	2-Azaadamantano N-óxido
CrO_3	Óxido de cromo
equiv.	Equivalentes
g	Gramos
$\text{H}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_4$	Polioximatalatos
HCl	Ácido clorhídrico
HOAc	Ácido acético o CH_3COOH
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	Dicromato potásico
K_2CrO_4	Cromato potásico
K_2FeO_4	Ferrato potásico
KBr	Bromuro potásico
kg	Kilogramo
KMnO_4	Permanganato potásico
l	Litro
M	Molar
Me	Metilo o $-\text{CH}_3$
ml	Mililitros
mmol	Milimoles

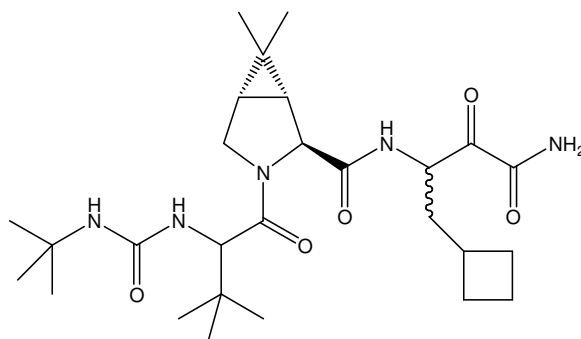
MTBE	Metil <i>t</i> -butil éter
N	Normal
NaMnO ₄	Permanganato sódico
NaNO ₂	Nitrito sódico
NaOAc	Acetato sódico
NaOCl	Hipoclorito sódico (lejía)
Ph	Fenilo o -C ₆ H ₅
PhI(OAc) ₂	(Diacetoxiiodo)benceno
rpm	Revoluciones por minuto
TA	Temperatura ambiente, aproximadamente 25 °C
RuO ₂	Óxido de rutenio
TEMPO	Radical sin 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo (disponible en Aldrich y usado según se recibió)
V ₂ O ₅	Óxido de vanadio

Ejemplo 1: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-(4-amino-1-ciclobutil-3-hidroxi-4-oxobutan-2-il)-3-[*N*-(*terc*-butilcarbamoil)-3-metilvalil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida



- 5 Se preparó (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-(4-amino-1-ciclobutil-3-hidroxi-4-oxobutan-2-il)-3-[*N*-(*terc*-butilcarbamoil)-3-metilvalil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida de acuerdo con los procesos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US2010/519485 A1, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia. Se apreciará que los procesos descritos en la misma pueden modificarse sin excesiva
- 10 experimentación para preparar los materiales de partida específicamente deseados.

Ejemplo 2: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-(4-amino-1-ciclobutil-3,4-dioxobutan-2-il)-3-[*N*-(*terc*-butilcarbamoil)-3-metilvalil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida



- El compuesto del Ejemplo 1 (500 g), TEMPO (164,7 g), metil *tert*-butil éter (4 l) y ácido acético (472 g) se cargaron en un matraz de 10 l y 3 bocas equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y un termómetro. La mezcla se enfrió a entre 10 °C y 20 °C. A
- 5 la mezcla enfriada se le añadió gota a gota NaMnO₄ diluido previamente (289 g de NaMnO₄ al 40% y 1,65 l de agua) mientras se mantuvo la temperatura entre 10 °C y 20 °C. La mezcla se agitó mientras se mantuvo la temperatura entre 10 °C y 20 °C hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió entre 0 °C y 5 °C, y se añadieron 500 ml de agua. Las capas se dejaron en reposo y se separaron. La capa orgánica se lavó con 2,5 l de agua y se filtró para
- 10 retirar cualquier producto sólido. La capa orgánica se lavó de 5 a 15 °C durante aproximadamente 4 horas con una solución de ácido ascórbico preparada a partir de 500 g de ascorbato sódico, 1,655 l de agua y 0,875 l de una solución al 9,9% de HCl. Después de dividir las capas, la capa orgánica se lavó con 2 l de una solución de 3,0 N a 4,0 N de HCl. Después de la separación de las capas, la capa orgánica se lavó 4 veces con 2,5 l de agua entre 0 °C y 10 °C.
- 15 La capa orgánica resultante se añadió gota a gota a 15 l de *n*-heptano mientras se mantenía la temperatura entre -10 °C y 0 °C. El precipitado se filtró y se secó de 35 °C a 40 °C para dar el producto deseado. El rendimiento aislado del producto deseado fue del 73%-90% en peso. ¹H RMN, δ 0,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 0,90-1,02 (m, 9H), 0,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,40-1,86 (m, 7H), 1,90-2,10 (m, 3H), 2,25-2,40 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 5,3 y 10,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J*
- 20 = 6,8 y 10,4 Hz, 1H), 4,4 (dd, *J* = 3,0 y 5,3 Hz, 2H), 5,17 (dddd, *J* = 4,6, 8,1, 8,1, y 10,4 Hz, 1H), 5,3 (s a, 2H), 6,71 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 2,3 y 19,0 Hz, 1H), y 7,34 (dd, *J* = 7,1 y 20,2 Hz, 1H).

Ejemplo 3: (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-(4-amino-1-ciclobutil-3,4-dioxobutan-2-il)-3-[*N*-(*tert*-butilcarbamoil)-3-metilvalil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 3, usando 5,0 g del compuesto del Ejemplo 1, y 0,91 g de KMnO₄, disuelto en 25 ml de

agua, en lugar de NaMnO₄. El rendimiento aislado era de aproximadamente el 85% en peso de un producto que tenía un espectro de ¹H RMN idéntico al del producto del Ejemplo 2.

Ejemplo 4: (1R,2S,5S)-N-(4-amino-1-ciclobutil-3,4-dioxobutan-2-il)-3-[N-(terc-butilcarbamoil)-3-metilvalil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida

- 5 El compuesto del Ejemplo 1 (320 kg), TEMPO (106 kg), metil *terc*-butil éter (2560 l) y ácido acético (302 kg) se cargaron en un reactor forrado de vidrio de 11000 l que estaba equipado con un impulsor curvado de retirada, sondas de temperatura y una camisa de control de temperatura. La mezcla se enfrió a una temperatura entre 11 °C y 22 °C. A la mezcla enfriada, se le añadió gota a gota NaMnO₄ diluido previamente (181 kg de NaMnO₄ al 40% y
- 10 1056 l de agua) durante 2 a 3 horas mientras se mantuvo la temperatura entre 11 °C y 22 °C. La mezcla se agitó mientras se mantuvo la temperatura entre 11 °C y 22 °C hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió entre 0 °C y 10 °C, y se añadieron 256 l de agua. Las capas se dejaron en reposo y se separaron. La capa orgánica se lavó con 1600 l de agua y se filtró para retirar cualquier producto sólido. La capa orgánica se lavó de 5 °C a 15 °C durante
- 15 aproximadamente 4 horas con una solución de ácido ascórbico preparada a partir de 320 kg de ascorbato sódico, 1060 l de agua y 560 kg de una solución al 9,9% de HCl. Después de dividir las capas, la capa orgánica se lavó con aproximadamente 1280 l de una solución de 3,0 a 4,0 N de HCl. Después de la separación de las capas, la capa orgánica se lavó 4 veces con 1600 l de agua entre 0 °C y 10 °C. La capa orgánica resultante se precipitó mezclándola continuamente con
- 20 n-heptano frío (mantenido entre -25 °C y 15 °C) mediante el uso de un mezclador de inyección a una proporción volumétrica de 1:4, mientras se mantuvo su temperatura entre -10 °C y 0 °C. El precipitado se destiló al vacío siguiendo la temperatura y el perfil del % de volumen del lote destilado mostrado en la Tabla 1 con respecto a un volumen final de 10 x. Después, el lote se filtró y se secó de 35 °C a 45 °C para dar el producto deseado. El rendimiento aislado del
- 25 producto deseado era del 88% en peso.

Tabla 1: Perfil de destilación usado en el Ejemplo 4.

Tiempo (h)	Temperatura de destilación (°C)	% de Volumen del Lote Destilado
3	15,1 a 22,5	0,0 a 2,8
	17,7 a 22,5	2,8 a 4,1
6	16,3 a 22,4	2,8 a 7,0
	19,1 a 22,4	7,0 a 8,4
10	19,2 a 24,2	5,9 a 11,4
	19,2 a 24,6	11,4 a 14,7
	20,2 a 24,6	14,7 a 18,8

Ejemplo Comparativo 1: (1R,2S,5S)-N-(4-amino-1-ciclobutil-3,4-dioxobutan-2-il)-3-[N-(terc-butylcarbamoil)-3-metilvalil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida mediante el Procedo de la Patente de Estados Unidos N° 7.583.263, Ejemplo 1

En un matraz de tres bocas de 1L se ponen KBr (10 g, 84 mmol), NaOAc (10 g, 122 mmol), el compuesto del Ejemplo 1 (50 g, 96 mmol) y TEMPO (15 g, 96 mmol), seguido de 500ml de MTBE. La mezcla de reacción se agita a 350-400 rpm, y la temperatura se mantiene a una temperatura de 10 °C a 20 °C. A la mezcla de reacción se le añaden ácido acético (50ml, 874mmol) y agua (5ml) y la mezcla de dos fases se agita durante 15 minutos. De forma continua, durante un periodo de dos horas, a la mezcla de reacción se le añaden 158ml de una solución 0,82M de NaOCl (130mmol). Cuando se añade toda la solución de NaOCl, la mezcla de reacción se agita durante 3 horas más mientras se mantiene la temperatura. Se añade agua (50ml). Las capas se separan y la capa orgánica se lava dos veces con agua (2 x 250ml). Una solución de ácido ascórbico, que se prepara a partir de 50 g de ascorbato sódico, 200 ml de agua, y 50 ml de HCl 4 N, se añade a la capa orgánica y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. Después de las capas se separan, la capa orgánica se lava dos veces con agua (2 x 250ml). La capa orgánica se concentra eliminando por destilación el disolvente a baja temperatura (0-5 °C) hasta que el volumen total es de aproximadamente 350ml. La capa orgánica concentrada se añade gota a gota durante 30 minutos en un matraz de 3L que contiene 2L de n-heptano a aproximadamente 0 °C proporcionando un precipitado de color blanco. El precipitado de color blanco se recoge por filtración, se lava con n-heptano (400 ml) y se seca en un horno de vacío (2 horas a 25 °C, 8 horas a 35 °C, y 8 horas a 45 °C). El producto se obtiene en forma de un polvo

de color blanco (típicamente un rendimiento del 94-96%). ^1H RMN, δ 0,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 0,90-1,02 (m, 9H), 0,99 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,40-1,86 (m, 7H), 1,90-2,10 (m, 3H), 2,25-2,40 (m, 1H), 3,75 (dd, $J = 5,3$ y 10,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 6,8$ y 10,4 Hz, 1H), 4,4 (dd, $J = 3,0$ y 5,3 Hz, 2H), 5,17 (dddd, $J = 4,6$, 8,1, 8,1, y 10,4 Hz, 1H), 5,3 (s a, 2H), 6,71 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 2,3$ y 19,0 Hz, 1H), y 7,34 (dd, $J = 7,1$ y 20,2 Hz, 1H).

Ejemplo Comparativo 2: (1R,2S,5S)-N-(4-amino-1-ciclobutil-3,4-dioxobutan-2-il)-3-[N-(terc-butylcarbamoil)-3-metilvalil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida mediante el proceso de la Patente de Estados Unidos N° 7.583.263, Ejemplo 2

En un matraz de 2 l y tres bocas se cargó KBr (20 g, 168 mmol), NaOAc (20 g, 243 mmol), el compuesto del Ejemplo 1 (100g, 192mmol) y TEMPO (30g, 192mmol) seguido de 800 ml de MTBE. La mezcla de reacción se agitó a 350-400 rpm mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de 10 °C a 20 °C. Se añadió ácido acético (70ml, 1223mmol, se usó según se recibió) y la mezcla se agitó durante 15 minutos más. Continuamente, durante un periodo de dos horas, a la mezcla de reacción se le añadieron 315ml de una solución 0,73M de NaOCl (230 mmol). Cuando toda la solución de NaOCl se había añadido, la agitación continuó durante 3 horas más. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100ml) al final de 3 horas. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con agua (500ml). A la capa orgánica se le añadió una solución de ácido ascórbico, que se preparó a partir de 100g de ascorbato sódico, 456ml de agua y 44 mlde HCl al 36% y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 horas. Las capas se separaron y después se añadió una solución 3,5 N de HCl y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después de que las capas se separaran, la capa orgánica se lavó tres veces con agua (3 x 500ml). Después, esta capa orgánica se añadió gota a gota durante 30 minutos en un matraz de 5L que contenía 3L de n-heptano de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 0 °C. El precipitado de color blanco se filtró, se lavó con n-heptano (600 ml) y se secó en un horno de vacío (2 horas a 25 °C, 8 horas a 35 °C, y 8 horas a 45 °C). El producto se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 93%). ^1H RMN, δ 0,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 0,90-1,02 (m, 9H), 0,99 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,40-1,86 (m, 7H), 1,90-2,10 (m, 3H), 2,25-2,40 (m, 1H), 3,75 (dd, $J = 5,3$ y 10,4 Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 6,8$ y 10,4 Hz, 1H), 4,4 (dd, $J = 3,0$ y 5,3 Hz, 2H), 5,17 (dddd, $J = 4,6$, 8,1, 8,1, y 10,4 Hz, 1H), 5,3 (s a, 2H), 6,71 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 2,3$ y 19,0 Hz, 1H), y 7,34 (dd, $J = 7,1$ y 20,2 Hz, 1H).

Pueden obtenerse rendimientos similares del 73-90% para los procedimientos de los Ejemplos 2-4 y los Ejemplos Comparativos 1-2 cuando se realizan en una escala comparable, tal como usando 500 g y 100 g del compuesto del Ejemplo 1 como material de partida. Sin embargo, los procedimientos de los Ejemplos 2-4 proporcionan el producto deseado sin incluir

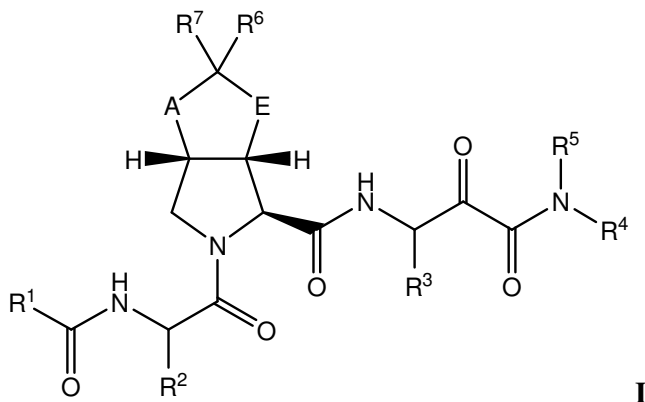
5 impurezas halogenadas encontradas en los productos de los Ejemplos Comparativos 1-2. Por lo tanto, los procedimientos reivindicados proporcionan un proceso para producir compuestos de Fórmula I que tengan una pureza superior en comparación con los procesos de la Patente de Estados Unidos N° 7.583.263.

Se apreciará que diversas de las características y funciones que se han analizado

10 anteriormente y otras, o alternativas de las mismas, pueden combinarse de forma deseable en muchos otros sistemas o aplicaciones diferentes. Además, pueden hacerse posteriormente por los expertos en la técnica diversas alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras inesperadas o imprevistas actualmente en los mismos que también pretenden incluirse por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I,



5 en la que:

A y E son independientemente un enlace directo;

R¹ es -NH(alquilo C₁-C₈);

R² es alquilo C₁-C₈;

10 R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, alquil C₁-C₈(cicloalquilo C₃-C₈) y alquil C₁-C₈(cicloalquilo C₃-C₈) sustituido; o

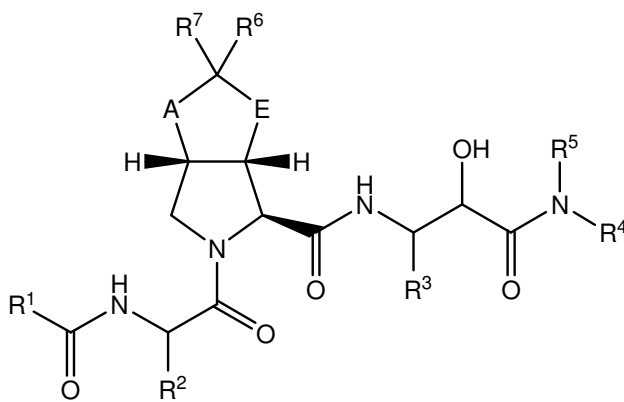
cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₈(cicloalquilo C₃-C₈) y alquil C₁-C₈(cicloalquilo C₃-C₈) sustituido,

15 o R⁴ y R⁵ pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C₃-C₈;

R⁶ y R⁷ son independientemente metilo;

comprendiendo el proceso:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:



en la que A, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente, con un agente de oxidación seleccionado entre el grupo que consiste en KMnO₄, NaMnO₄, K₂FeO₄, V₂O₅, RuO₂, NaNO₂, CrO₃, K₂CrO₄, K₂Cr₂O₇, H₅PV₂Mo₁₀O₄, peróxidos y PhI(OAc)₂, en presencia de al menos un catalizador para producir un compuesto de Fórmula I.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ y -NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² se selecciona entre -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃.

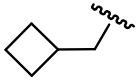
4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R³ se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo C₁-C₈ o -(CH₂)₁₋₈(cicloalquilo (C₃-C₈)).

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₈(cicloalquilo C₃-C₈) y alquil C₁-C₈(cicloalquilo C₃-C₈) sustituido.

6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R⁴ y R⁵ se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃-C₈.

7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 .

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es $-NHC(CH_3)_3$, R^2

5 es $-C(CH_3)_3$, R^3 es , R^4 es H, R^5 es H, R^6 es metilo, y R^7 es metilo.

9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que al menos un catalizador se selecciona entre el grupo que consiste en TEMPO, 4-metoxiTEMPO, 4-aminoTEMPO, AZADO, 1-Me-AZADO y combinaciones de uno a cinco de los mismos.

10

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1-9, en el que el catalizador es TEMPO.

11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el
15 que el agente de oxidación se selecciona entre el grupo que consiste en $KMnO_4$, $NaMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$ y $H_5PV_2Mo_{10}O_4$.

12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el agente de oxidación está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5 a
20 aproximadamente 1,2 equivalentes, por equivalente del compuesto de Fórmula II.

13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que dicha reacción se realiza en presencia de un ácido.

25 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en HCl, $KHSO_4$, KH_2PO_4 , $ClCH_2COOH$, $Cl_2CHCOOH$, CH_3COOH y $HOCH_2COOH$.

15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el
30 que el ácido está presente en una concentración que varía de aproximadamente 1 N a aproximadamente 4 N.

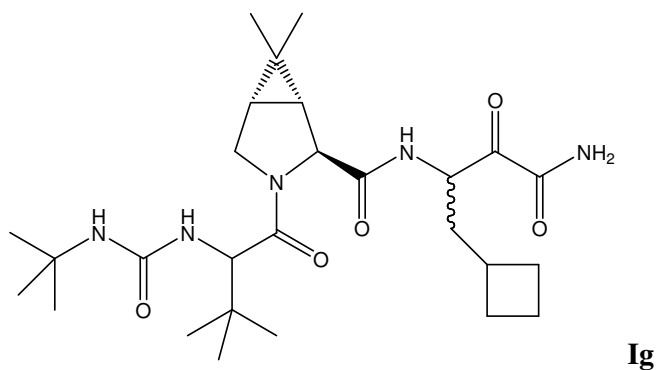
16. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que el ácido está presente en una concentración que varía de aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N.

5

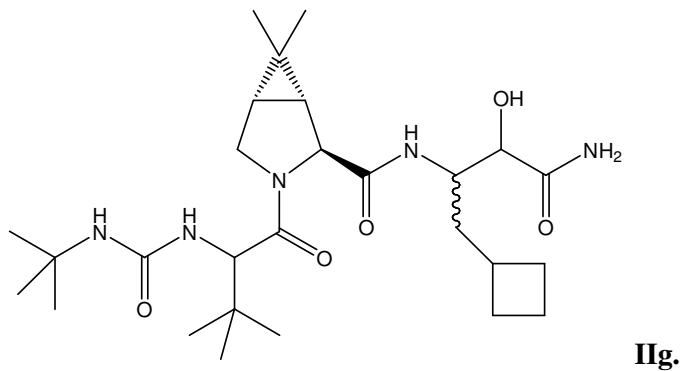
17. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que el ácido está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 equivalentes, por equivalente del compuesto de Fórmula **II**.

10 18. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que la reacción tiene lugar a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C.

19. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el
15 que el compuesto de Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **Ig**:

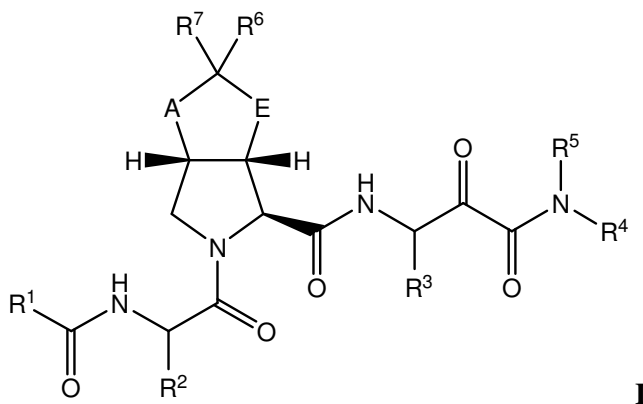


y el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula IIg:



RESUMEN

La presente invención se refiere a procesos sintéticos útiles en la preparación de compuestos de Fórmula **I** que son útiles como inhibidores de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (VHC) y tienen aplicación en el tratamiento de afecciones causadas por el VHC. En particular, la presente invención se refiere a procesos de oxidación novedosos útiles para preparar compuestos de Fórmula **I**:



y compuestos relacionados, incluyendo sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, e incluyendo estereoisómeros de los mismos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 23073	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 12/36112	International filing date (<i>day/month/year</i>) 02 May 2012 (02.05.2012)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 04 May 2011 (04.05.2011)
Applicant MERCK SHARP & DOHME CORP.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36112

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-7 and 9-19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/36112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/90 (2012.01)

USPC - 514/265.1

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC - 514/265.1 (see search terms below)Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/427 (see search terms below)Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: protease inhibitors, HCV NS3, process, preparation, 6,6-dimethyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide, 3-methyl-L-valyl, tert-butylamino, 2,3-dioxopropyl, cyclobutylmethyl, 1R,2S,5S, oxidation reaction, catalyst, TEMPO, AZADO, oxidizing agents, Ph(OAc)₂, permanganat

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7,528,263 B2 (WU et al.) 05 May 2009 (05.05.2009), col 1, ln 66 - col 2, ln 39; col 9, ln 8-34; col 10, ln 11-21; col 10, ln 41 - col 11, ln 16; col 11, ln 37 - col 12, ln 10.	1-3 and 8
Y	US 2008/0221331 A1 (IWABUCHI et al.) 11 September 2008 (11.09.2008), para [0019]; [0021]; [0023]; [0044]; [0059]; [0065]; [0075] - [0078].	1-3 and 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2012 (16.07.2012)

Date of mailing of the international search report

24 JUL 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774