

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 821**

51 Int. Cl.:

C07D 239/54 (2006.01)

C07D 311/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2010 E 10711968 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2411372**

54 Título: **Proceso de preparación de un compuesto antiviral**

30 Prioridad:

24.03.2009 US 162705 P

23.03.2010 US 316713 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.08.2014

73 Titular/es:

ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau, BS

72 Inventor/es:

NAPIER, JAMES J.;
CALIFANO, JEAN-CHRISTOPHE;
BECKER, CALVIN L. y
YU, SU

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 488 821 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso de preparación de un compuesto antiviral

5 **Referencia cruzada a solicitudes de patente relacionadas**

La presente solicitud de patente reivindica la prioridad respecto de la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 61/162.705 (presentada el 24 de marzo de 2009) y la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 61/316.713 (presentada el 23 de marzo de 2010). Todo el texto de dichas solicitudes se incorpora por referencia en la presente
10 solicitud de patente.

Campo de la invención

La presente invención se dirige a: (a) procesos de preparación de un compuesto y sales del mismo que, entre otras
15 cosas, son útiles para la inhibición del virus de la hepatitis C (VHC); (b) productos intermedios útiles para la preparación del compuesto y las sales; (c) composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o las sales; y (d) métodos de uso de dichas composiciones.

Antecedentes de la invención

20 La hepatitis C es una enfermedad viral infecciosa, de transmisión sanguínea, que está causada por un virus hepatotrópico denominado VHC. Hasta la fecha, se conocen al menos seis genotipos diferentes del VHC (con varios subtipos dentro de cada genotipo). En América del Norte, el genotipo del VHC 1a es el predominante, seguido de los genotipos del VHC 1b, 2a, 2b y 3a. En Estados Unidos, los genotipos del VHC 1, 2 y 3 son los más comunes, teniendo aproximadamente el 80 % de los pacientes con hepatitis C el genotipo del VHC 1. En Europa, el genotipo
25 del VHC 1b es el predominante, seguido de los genotipos del VHC 2a, 2b, 2c y 3a. Los genotipos del VHC 4 y 5 se encuentran casi exclusivamente en África. Como se trata a continuación, el genotipo del VHC del paciente tiene importancia clínica en la determinación de la posible respuesta del paciente a la terapia y la duración requerida de dicha terapia.

30 Una infección por VHC puede provocar inflamación en el hígado (hepatitis) que a menudo es asintomática, pero la subsiguiente hepatitis crónica puede generar cirrosis hepática (cicatrización fibrótica del hígado), cáncer de hígado y/o insuficiencia hepática. La Organización Mundial de la Salud calcula que hay aproximadamente 170 millones de personas en todo el mundo infectadas crónicamente con el VHC y que, cada año, se infectan de aproximadamente
35 tres a aproximadamente cuatro millones de personas en todo el mundo. De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, en Estados Unidos, hay aproximadamente cuatro millones de personas infectadas con el VHC. La coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es común, y las tasas de infección por el VHC en las poblaciones VIH positivas son más elevadas.

40 Hay una pequeña posibilidad de que el virus se elimine de forma espontánea, pero la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica no lo eliminan sin tratamiento. Las indicaciones para el tratamiento normalmente incluyen la infección por VHC probada, y pruebas anómalas y persistentes de la función hepática. Hay dos regímenes de tratamiento que se usan principalmente para tratar la hepatitis C: la monoterapia (usando un agente de interferón, bien un interferón pegilado "convencional" o de acción prolongada) y la terapia de combinación (usando un agente
45 de interferón y ribavirina). El interferón, que se inyecta en el torrente sanguíneo, funciona mediante el fortalecimiento de la respuesta inmune hacia el VHC; y la ribavirina, que se toma por vía oral, se cree que funciona mediante la prevención de la replicación del VHC. La administración de solo ribavirina no suprime eficazmente los niveles de VHC, pero una combinación de interferón/ribavirina es más eficaz que el interferón solo. Por lo general, la hepatitis C se trata con una combinación de interferón α pegilado y ribavirina durante un período de 24 o 48 semanas, dependiendo del genotipo del HCV.
50

El objetivo del tratamiento es la obtención de una respuesta viral sostenida, lo que significa que el VHC no se pueda medir en la sangre una vez finalizada la terapia. Tras el tratamiento con una combinación de interferón α pegilado y ribavirina, se producen tasas de curación sostenida (respuesta viral sostenida) de aproximadamente el 75 % o
55 superiores en personas con genotipos del VHC 2 y 3 en 24 semanas de tratamiento, aproximadamente el 50 % en aquellas con el genotipo 1 del VHC con 48 semanas de tratamiento, y aproximadamente el 65 % en aquellas con el genotipo 4 del VHC en 48 semanas de tratamiento.

60 El tratamiento puede requerir un gran esfuerzo físico, particularmente para aquellos con antecedentes de abuso de drogas o alcohol, porque tanto el interferón como la ribavirina tienen numerosos efectos secundarios. Los efectos secundarios comunes asociados con el interferón incluyen síntomas similares a la gripe, fatiga extrema, náuseas, pérdida de apetito, problemas de tiroides, altos niveles de azúcar en sangre, pérdida del cabello y reacciones cutáneas en el lugar de la inyección. Los posibles efectos secundarios graves asociados con el interferón incluyen psicosis (por ejemplo, conducta suicida), problemas cardíacos (por ejemplo, ataque cardíaco, presión arterial baja), otros daños en el interior de los órganos, problemas de la sangre (por ejemplo, hemogramas peligrosamente bajos)
65 y aparición o empeoramiento de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide). Los efectos

secundarios asociados con la ribavirina incluyen anemia, fatiga, irritabilidad, erupciones cutáneas, congestión nasal, sinusitis y tos. La ribavirina también puede causar defectos de nacimiento, por lo que se ha de evitar el embarazo tanto en pacientes como en las parejas de pacientes masculinos durante el tratamiento y en los seis meses siguientes al mismo.

5 Algunos pacientes no completan el tratamiento debido a los graves efectos secundarios mencionados anteriormente; otros pacientes (no respondedores) siguen teniendo niveles medibles del VHC a pesar del tratamiento; y otros
 10 pacientes más (pacientes con recaída) "eliminan" el virus durante el tratamiento, pero el virus vuelve en algún momento una vez finalizado el régimen de tratamiento. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de composiciones y métodos alternativos de tratamiento (usados bien en combinación con o en lugar de un agente de interferón y/o
 15 ribavirina) para aliviar los síntomas de la hepatitis C, proporcionando de este modo un alivio parcial o total. La presente invención proporciona procesos de preparación de uno de dichos compuestos, la (*E*)-*N*-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida) (compuesto **I**), y sales del mismo.

15 Sumario de la invención

La presente invención se dirige a un proceso de preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-
 20 pirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida) (compuesto **I**) o una sal del mismo, donde el proceso comprende la reducción de *N*-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxi-
 25 fenil)etiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **6**).

La presente invención también se dirige al compuesto **I** y sal del mismo preparados mediante el proceso anterior.

La presente invención también se dirige a un proceso para la preparación del compuesto **6**.

La presente invención también se dirige al compuesto **6**.

La presente invención también se dirige a diversos productos intermedios útiles para la preparación del compuesto **6**, así como a procesos para la preparación de dichos productos intermedios.

La presente invención también se dirige a composiciones (incluyendo composiciones farmacéuticas) que comprenden el compuesto **I** o sal del mismo que se preparan mediante los procesos anteriores. Opcionalmente, las composiciones pueden comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales.

35 La presente invención también se dirige a métodos de uso de las composiciones anteriores para, por ejemplo, inhibir la replicación de un virus de ácido ribonucleico (ARN) (incluyendo el VHC) o tratar una enfermedad tratable mediante la inhibición de la ARN polimerasa del VHC (incluyendo la hepatitis C).

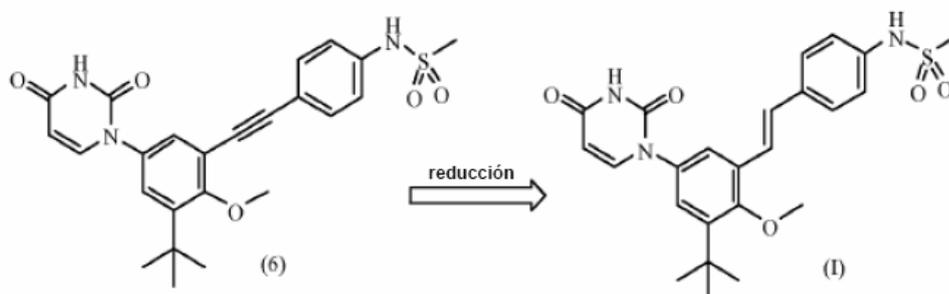
Hay otros beneficios de la invención de los solicitantes que serán evidentes para un experto en la materia a partir de la lectura de la presente solicitud de patente.

Descripción detallada de la invención

La presente descripción detallada solamente pretende familiarizar a otros expertos en la materia con la invención de los solicitantes, sus principios y su aplicación práctica, para que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, para poder adecuarla mejor a los requisitos de un determinado uso. La presente descripción y sus ejemplos específicos tienen fines meramente ilustrativos. La presente invención, por lo tanto, no se limita a las realizaciones descritas en la presente solicitud de patente, pudiéndose modificar de diversas maneras.

50 **A. Proceso de preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **I**)**

Como se ha tratado anteriormente, la presente invención se dirige, en parte, a un proceso de preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **I**) o una sal del mismo. El proceso comprende la reducción de *N*-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)etiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **6**):



La preparación del compuesto **6** de partida se describe más adelante.

El compuesto **6** se reduce usando un agente reductor.

5

En algunas realizaciones, el agente reductor es una fuente de hidrógeno.

En algunas realizaciones, el agente reductor es silano. Los silanos adecuados incluyen, por ejemplo, trietilsilano, fenilsilano, difenilsilano, tripropilsilano, trifenilsilano, tribencilsilano, 1,1,1,3,5,5,5-heptametiltrisiloxano, tributilsilano, di-*tert*-butilsilano, dietiloxisilano, dimetoxisilano, fenildietoxietilsilano, dimetilsilano, halosilano y tris(trimetilsilil)silano. En algunas realizaciones, el silano es trietilsilano. En otras realizaciones, el silano es fenilsilano. En otras de dichas realizaciones más, el silano es difenilsilano. En otras realizaciones más, el silano es tripropilsilano. En otras realizaciones más, el silano es trifenilsilano. En otras realizaciones más, el silano es tribencilsilano. En otras realizaciones más, el silano es 1,1,1,3,5,5,5-heptametiltrisiloxano. En realizaciones adicionales, el silano es tributilsilano. En otras realizaciones adicionales, el silano es di-*tert*-butilsilano. En otras realizaciones adicionales más, el silano es dietiloxisilano. En otras realizaciones adicionales más, el silano es dimetoxisilano. En otras realizaciones más, el silano es fenildietoxietilsilano. En otras realizaciones adicionales más, el silano es dimetilsilano. En otras realizaciones adicionales más, el silano es halosilano. En otras realizaciones adicionales más, el silano es tris(trimetilsilil)silano.

10

15

20

En algunas realizaciones, el agente reductor es disilano. Los disilanos adecuados incluyen, por ejemplo, hexametildisilano, hexafenildisilano, 1,2-difeniltetrametildisilano, 1,2-dimetil-1,1,2,2-tetra-fenildisilano, 1,1,2,2-tetrametildisilano, 1,2-dietoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano, 1,2-dimetoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano y hexametoxidisilano. En algunas realizaciones, el disilano es hexametildisilano. En otras realizaciones, el disilano es hexafenildisilano. En otras realizaciones más, el disilano es 1,2-difeniltetrametildisilano. En otras realizaciones más, el disilano es 1,2-dimetil-1,1,2,2-tetrafenildisilano. En realizaciones adicionales, el disilano es 1,1,2,2-tetrametildisilano. En otras realizaciones adicionales más, el disilano es 1,2-dietoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano. En otras realizaciones adicionales más, el disilano es 1,2-dimetoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano. En otras realizaciones adicionales más, el disilano es hexametoxidisilano.

25

30

Por lo general, el compuesto **6** se reduce en presencia de catalizador. En algunas realizaciones, el catalizador es catalizador de metal de transición. En algunas de dichas realizaciones, el catalizador es un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibenciliden-acetona)dipaladio (II), diclorotris(ciclohexilfosfin)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) y trifenilfosfina de dímero de cloro(η 3-*alil*)paladio (II). En algunas realizaciones, el catalizador es tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0). En otras realizaciones, el catalizador es diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II). En otras realizaciones, el catalizador es acetato de paladio (II). En otras realizaciones, el catalizador es [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II). En otras realizaciones más, el catalizador es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En otras realizaciones más, el catalizador es dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II). En realizaciones adicionales, el catalizador es diclorotris(ciclohexilfosfin)paladio (II). En otras realizaciones adicionales, el catalizador es diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II). En otras realizaciones adicionales, el catalizador es trifenilfosfina de dímero de cloro(η 3-*alil*)paladio (II).

35

40

45

En algunas realizaciones, el compuesto **6** se reduce en presencia de disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidona. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano. En algunas de dichas otras realizaciones, el disolvente es dimetilformamida. En otras de dichas realizaciones más, el disolvente es dimetilacetamida.

50

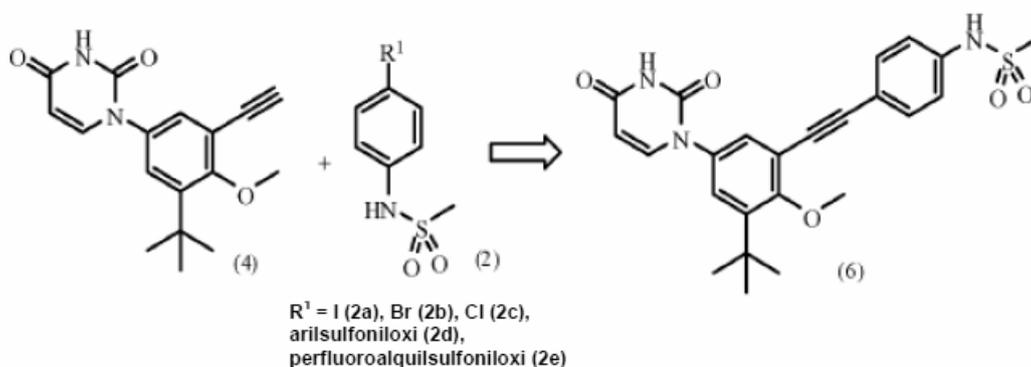
En otras de dichas realizaciones más, el disolvente es *N*-metilpirrolidona.

En algunas realizaciones, el compuesto **6** se reduce a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 130 °C. En algunas de dichas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 85 °C.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto **6** se reduce en atmósfera inerte. En algunas de dichas realizaciones, la atmósfera inerte es proporcionada por el nitrógeno. En algunas otras de dichas realizaciones, la atmósfera inerte es proporcionada por argón.

10 **B. Proceso de preparación de N-(4-(-(2(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **6**)**

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto **6** se prepara mediante la reacción de 1-(3-*terc*-butil-5-etnil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **4**) con el compuesto **2** seleccionado del grupo que consiste en *N*-(4-yodofenil)metanosulfonamida (compuesto **2a**), *N*-(4-bromofenil)metanosulfonamida (compuesto **2b**), *N*-(4-clorofenil)metanosulfonamida (compuesto **2c**), *N*-(4-[(arilsulfonyl)oxi]fenil)metanosulfonamida (compuesto **2d**) y *N*-(4-[(perfluoroalquilsulfonyl)oxi]fenil)metanosulfonamida (compuesto **2e**) de la siguiente manera:



- 20 Las preparaciones del compuesto de partida **2** y del compuesto **4** se describen más adelante.

En algunas realizaciones, el compuesto **4** y el compuesto **2** se hacen reaccionar en una reacción de Sonogashira.

- 25 En algunas realizaciones, el compuesto **4** y el compuesto **2** se hacen reaccionar en presencia de catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibenciliden-acetona)dipaladio (II) y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II). En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0). En otras realizaciones, el catalizador de paladio es acetato de paladio (II). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II). En realizaciones adicionales, el catalizador de paladio es diclorotris(ciclohexilfosfin)paladio (II). En otras realizaciones adicionales, el catalizador de paladio es
- 30
35

- En algunas realizaciones, el compuesto **4** y el compuesto **2** se hacen reaccionar en presencia de catalizador de cobre (además del catalizador de paladio). Los catalizadores de cobre adecuados incluyen, por ejemplo, óxido de cobre (I) y sales de haluro de cobre (I). Las sales de haluro de cobre (I) adecuadas incluyen, por ejemplo, yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), dimetilsulfuro de yoduro de cobre (I) y cloruro de cobre (I). En algunas realizaciones, el catalizador de cobre es óxido de cobre (I). En otras realizaciones, el catalizador de cobre es yoduro de cobre (I). En otras realizaciones, el catalizador de cobre es bromuro de cobre (I). En otras realizaciones más, el catalizador de cobre es dimetilsulfuro de yoduro de cobre (I). En otras realizaciones más, el catalizador de cobre es cloruro de cobre (I).
- 40
45

- En algunas realizaciones, el compuesto **4** y el compuesto **2** se hacen reaccionar en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de cesio y carbonato de potasio. En algunas realizaciones, la base es trietilamina. En otras realizaciones, la base es diisopropiletilamina. En otras realizaciones más, la base es carbonato de sodio. En otras realizaciones más, la base es carbonato de cesio. En otras realizaciones más, la base es carbonato de potasio.
- 50

En algunas realizaciones, el compuesto **4** y el compuesto **2** se hacen reaccionar en presencia de disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, dimetilacetamida,

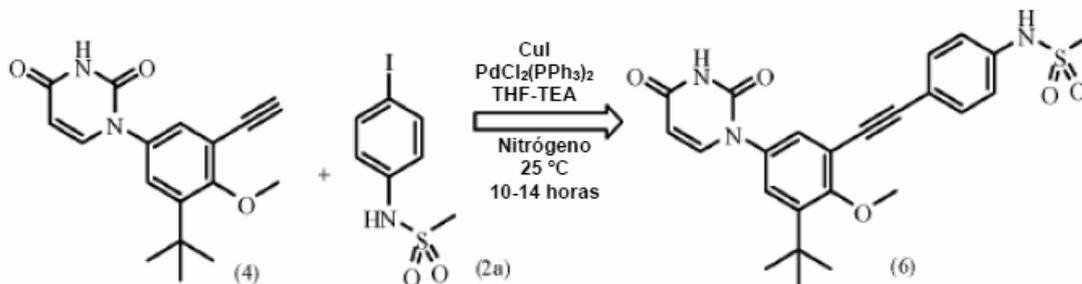
N-metilpirrolidona y tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano. En otras realizaciones, el disolvente es dimetilformamida. En otras realizaciones, el disolvente es dimetoxietano. En otras realizaciones, el disolvente es dimetilacetamida. En otras realizaciones más, el disolvente es *N*-metilpirrolidona. En otras realizaciones más, el disolvente es tolueno.

En algunas realizaciones, el compuesto **4** y el compuesto **2** se hacen reaccionar en atmósfera inerte. En algunas de dichas realizaciones, la atmósfera inerte es proporcionada por nitrógeno. En otras de dichas realizaciones, la atmósfera inerte es proporcionada por argón.

En algunas realizaciones, el compuesto **4** y el compuesto **2** se hacen reaccionar a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 130 °C. En algunas de dichas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

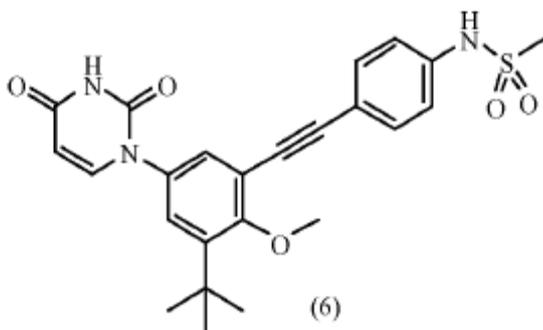
En algunas realizaciones, el compuesto **2** es el compuesto **2a**. En otras realizaciones, el compuesto **2** es el compuesto **2b**. En otras realizaciones más, el compuesto **2** es el compuesto **2c**. En otras realizaciones más, el compuesto **2** es el compuesto **2d**. En algunas de dichas realizaciones, arilo es fenilo en el compuesto **2d**. En algunas otras de dichas realizaciones, arilo es naftilo en el compuesto **2d**. En otras realizaciones más, el compuesto **2** es el compuesto **2e**. En algunas de dichas realizaciones, perfluoroalquilo es perfluoro-alquilo C₁-C₆ en el compuesto **2e**.

En algunas realizaciones, el compuesto **4** y el compuesto **2** se hacen reaccionar de la siguiente manera:



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

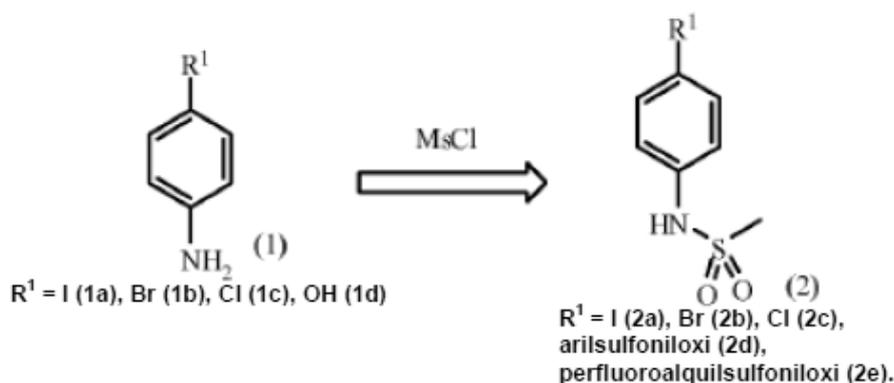
La presente invención se dirige, en parte, a la *N*-4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)etini)fenil)metanosulfonamida (compuesto **6**) o una sal de la misma:



D. Preparación del compuesto **2**

Como se ha tratado anteriormente, el compuesto **2** se selecciona del grupo que consiste en *N*-(4-yodofenil)metanosulfonamida (compuesto **2a**), *N*-(4-bromofenil)metanosulfonamida (compuesto **2b**), *N*-(4-clorofenil)metanosulfonamida (compuesto **2c**), *N*-(4-[(arilsulfonil)oxi]fenil)metanosulfonamida (compuesto **2d**) y *N*-(4-[(perfluoroalquilsulfonil)oxi]fenil)metanosulfonamida (compuesto **2e**). Los solicitantes entienden que el compuesto **2** se encuentra disponible en el mercado. También puede ser preparado por un experto en la materia sin la necesidad de realizar experimentación.

En algunas realizaciones, el compuesto **2** se prepara haciendo reaccionar cloruro de metanosulfonilo (MsCl) con el compuesto **1** seleccionado del grupo que consiste en 4-yodoanilina (compuesto **1a**), 4-bromoanilina (compuesto **1b**), 4-cloroanilina (compuesto **1c**) y 4-hidroxianilina (compuesto **1d**). En el caso del compuesto **1d**, la subsiguiente formación del compuesto **2d** (R¹ = arilsulfoniloxi) y el compuesto **2e** (R¹ = perfluoroalquilsulfoniloxi) se puede lograr mediante, por ejemplo, la sulfonilación del compuesto **1d** con aril-SO₂Cl o perfluoroalquil-SO₂Cl, respectivamente:



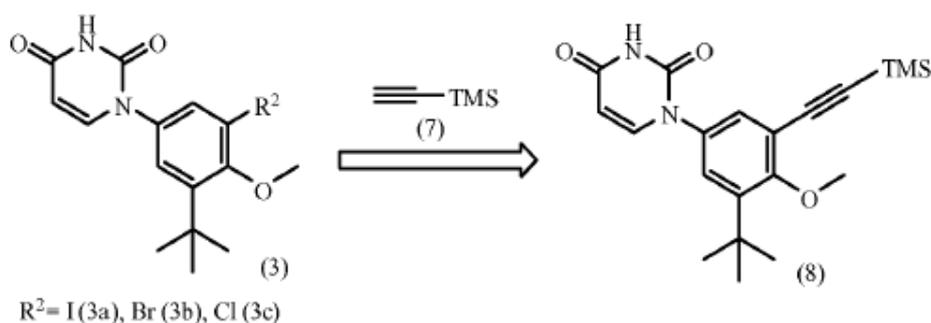
Los solicitantes entienden que el compuesto 1 se encuentra disponible en el mercado. También puede ser preparado por un experto en la materia sin la necesidad de realizar experimentación.

5

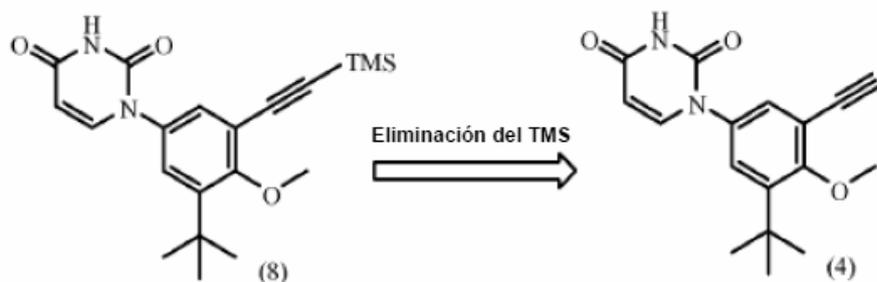
E. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-etinil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4)

En algunas realizaciones, el compuesto 4 se prepara haciendo reaccionar etiniltrimetilsilano ($\equiv\text{TMS}$) (compuesto 7) con el compuesto 3 seleccionado del grupo que consiste en 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3a), 1-(3-bromo-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3b) y 1-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3c), formándose de esta manera 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etinil)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 8):

10



15 y luego eliminando el grupo trimetilsililo (TMS) de la 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etinil)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona formada (compuesto 8):



20 La preparación del compuesto 3 se describe más adelante. El compuesto 7 se puede adquirir de una fuente comercial o puede ser preparado por un experto habitual en la materia.

En algunas realizaciones, el compuesto 3 y el compuesto 7 se hacen reaccionar en presencia de catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibenciliden-acetona)dipaladio (II) y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II). En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0). En otras realizaciones, el catalizador de paladio es diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II). En otras realizaciones, el catalizador de paladio es acetato de paladio (II). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es

25

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II). En realizaciones adicionales, el catalizador de paladio es diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II).

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto **3** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en presencia de catalizador de cobre (además del catalizador de paladio). Los catalizadores de cobre adecuados incluyen, por ejemplo, óxido de cobre (I) y sales de haluro de cobre (I). Las sales de haluro de cobre (I) adecuadas incluyen, por ejemplo, yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), dimetilsulfuro de yoduro de cobre (I) y cloruro de cobre (I). En algunas realizaciones, el catalizador de cobre es óxido de cobre (I). En otras realizaciones, el catalizador de cobre es yoduro de cobre (I).
- 10 En otras realizaciones, el catalizador de cobre es bromuro de cobre (I). En otras realizaciones más, el catalizador de cobre es dimetilsulfuro de yoduro de cobre (I). En otras realizaciones más, el catalizador de cobre es cloruro de cobre (I).

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto **3** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de cesio y carbonato de potasio. En algunas realizaciones, la base es trietilamina. En otras de dichas realizaciones, la base es diisopropiletilamina. En otras realizaciones, la base es carbonato de sodio. En otras realizaciones más, la base es carbonato de cesio. En realizaciones adicionales, la base es carbonato de potasio.

- 20 En algunas realizaciones, el compuesto **3** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en presencia de disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, *N*-metilpirrolidona, dimetilacetamida y tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano. En otras realizaciones, el disolvente es dimetilformamida. En otras realizaciones más, el disolvente es dimetoxietano. En otras realizaciones más, el disolvente es *N*-metilpirrolidona. En otras realizaciones más, el disolvente es dimetilacetamida. En realizaciones adicionales, el disolvente es tolueno.

- En algunas realizaciones, el compuesto **3** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en atmósfera inerte. En algunas de dichas realizaciones, la atmósfera inerte es proporcionada por nitrógeno. En algunas otras de dichas realizaciones, la atmósfera inerte es proporcionada por argón.
- 30

- En algunas realizaciones, el compuesto **3** y el compuesto **7** se hacen reaccionar a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 130 °C. En algunas de dichas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C. En otras de dichas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. En otras de dichas realizaciones más, la temperatura es de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C.
- 35

En algunas realizaciones, el compuesto **3** es el compuesto **3a**. En algunas otras realizaciones, el compuesto **3** es el compuesto **3b**. En otras realizaciones más, el compuesto **3** es el compuesto **3c**.

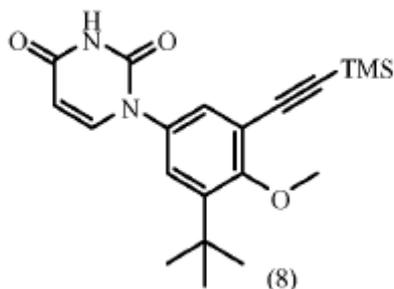
- 40 En algunas realizaciones, el grupo TMS se elimina haciendo reaccionar el compuesto **8** con la base. Las bases adecuadas, incluyen, por ejemplo, fosfato de potasio tribásico, carbonato de potasio, metóxido de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y metóxido de sodio. En algunas realizaciones, la base es fosfato de potasio tribásico. En otras realizaciones, la base es carbonato de potasio. En otras realizaciones más, la base es metóxido de potasio. En realizaciones adicionales, la base es hidróxido de potasio. En otras de dichas realizaciones más, la base es carbonato de sodio. En realizaciones adicionales, la base es metóxido de sodio.
- 45

- En algunas realizaciones, el grupo TMS se elimina haciendo reaccionar el compuesto **8** con una fuente de fluoruro. Las fuentes de fluoruro adecuadas incluyen, por ejemplo, fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de piridinio y fluoruro de trietilamonio. En algunas realizaciones, la fuente de fluoruro es fluoruro de potasio. En otras realizaciones, la fuente de fluoruro es fluoruro de tetrabutilamonio. En otras realizaciones más, la fuente de fluoruro es fluoruro de piridinio. En realizaciones adicionales, la fuente de fluoruro es fluoruro de trietilamonio.
- 50

- En algunas realizaciones, la eliminación del grupo TMS se lleva a cabo en presencia de disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, *N*-metilpirrolidona, metanol, etanol e isopropanol. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano. En otras realizaciones, el disolvente es dimetilformamida. En otras realizaciones, el disolvente es dimetoxietano. En otras realizaciones más, el disolvente es *N*-metilpirrolidona. En otras realizaciones más, el disolvente es metanol. En otras realizaciones más, el disolvente es etanol. En realizaciones adicionales, el disolvente es isopropanol.
- 55

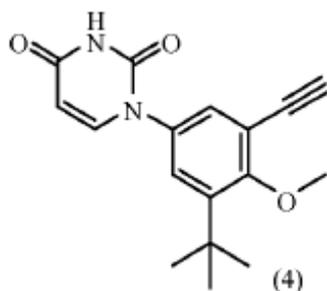
- 60 **F. 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 8)**

La presente invención se dirige, en parte, a la 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etil)fenil)pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (compuesto **8**) o una sal de la misma:



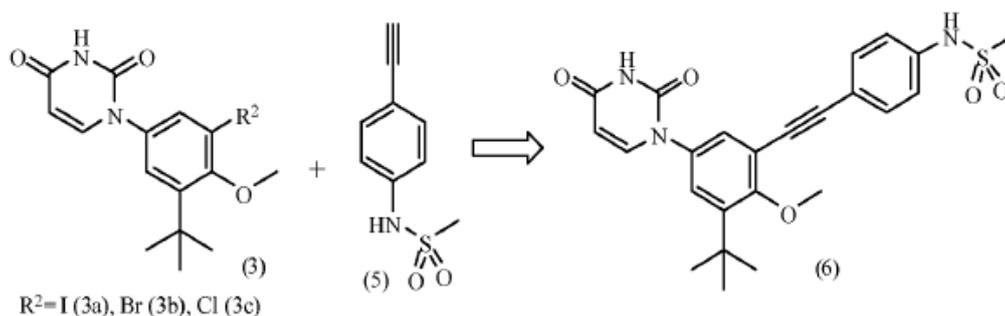
G. 1-(3-*tert*-butil-5-etinil-4-metoxifenil) pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4)

- 5 La presente invención se dirige, en parte, a la 1-(3-*tert*-butil-5-etinil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4) o una sal de la misma:



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

- En algunas realizaciones, el compuesto 6 se prepara mediante la reacción de N-(4-etinilfenil)metano-sulfonamida (compuesto 5) con el compuesto 3 seleccionado del grupo que consiste en 1-(3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3a), 1-(3-bromo-5-*tert*-butil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3b) y 1-(3-*tert*-butil-5-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3c), formándose de esta manera N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)fenil)metanosulfonamida (compuesto 6):



- 20 Las preparaciones de compuesto 3 y del compuesto 5 se describen más adelante.

- En algunas realizaciones, el compuesto 3 y el compuesto 5 se hacen reaccionar en presencia de catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibenciliden-acetona)dipaladio (II) y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II). En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0). En otras realizaciones, el catalizador de paladio es diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II). En otras realizaciones, el catalizador de paladio es acetato de paladio (II). En otras de dichas realizaciones más, el catalizador de paladio es [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II). En realizaciones adicionales, el catalizador de paladio es
- 25
- 30

diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II).

En algunas realizaciones, el compuesto **3** y el compuesto **5** se hacen reaccionar en presencia de catalizador de cobre (además del catalizador de paladio). Los catalizadores de cobre adecuados incluyen, por ejemplo, óxido de cobre (I) y sales de haluro de cobre (I). Las sales de haluro de cobre (I) adecuadas incluyen, por ejemplo, yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), dimetilsulfuro de yoduro de cobre (I) y cloruro de cobre (I). En algunas realizaciones, el catalizador de cobre es óxido de cobre (I). En otras realizaciones, el catalizador de cobre es yoduro de cobre (I). En otras realizaciones, el catalizador de cobre es bromuro de cobre (I). En otras realizaciones más, el catalizador de cobre es dimetilsulfuro de yoduro de cobre (I). En otras realizaciones más, el catalizador de cobre es cloruro de cobre (I).

En algunas realizaciones, el compuesto **3** y el compuesto **5** se hacen reaccionar en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, carbonato de sodio, carbonato de cesio y carbonato de potasio. En algunas realizaciones, la base es trietilamina. En otras realizaciones, la base es diisopropilamina. En otras realizaciones más, la base es carbonato de sodio. En otras realizaciones más, la base es carbonato de cesio. En realizaciones adicionales, la base es carbonato de potasio.

En algunas realizaciones, el compuesto **3** y el compuesto **5** se hacen reaccionar en presencia de disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, *N*-metilpirrolidona, dimetilacetamida y tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano. En otras realizaciones, el disolvente es dimetilformamida. En otras realizaciones más, el disolvente es dimetoxietano. En otras realizaciones más, el disolvente es *N*-metilpirrolidona. En otras realizaciones más, el disolvente es dimetilacetamida. En realizaciones adicionales, el disolvente es tolueno.

En algunas realizaciones, el compuesto **3** y el compuesto **5** se hacen reaccionar en atmósfera inerte. En algunas de dichas realizaciones, la atmósfera inerte es proporcionada por nitrógeno. En algunas otras de dichas realizaciones, la atmósfera inerte es proporcionada por argón.

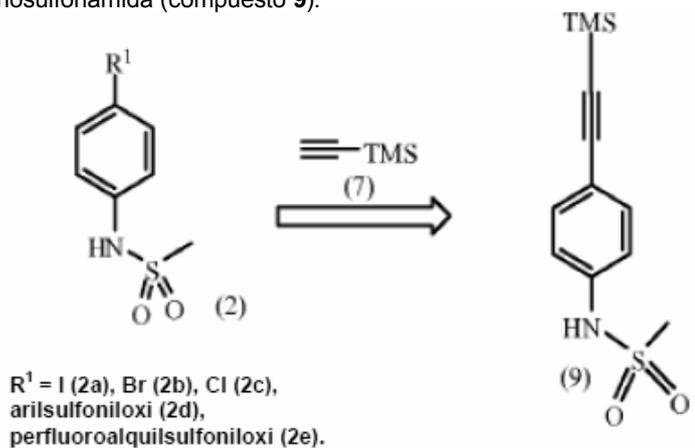
En algunas realizaciones, el compuesto **3** es el compuesto **3a**. En algunas otras realizaciones, el compuesto **3** es el compuesto **3b**. En otras realizaciones más, el compuesto **3** es el compuesto **3c**.

I. Preparación del compuesto 3

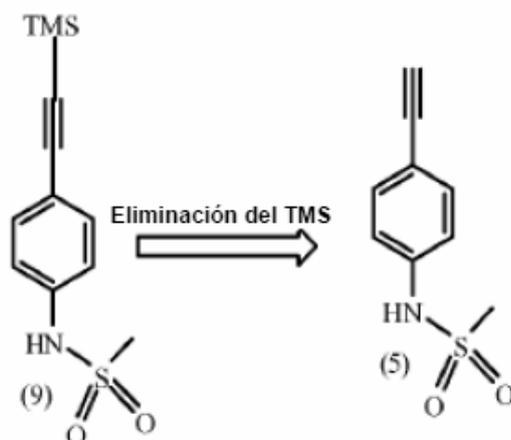
La preparación del compuesto **3** se describe en el Ejemplo 1 que se presenta más adelante, así como en la solicitud de patente internacional N° PCT/US08/76576.

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

En algunas realizaciones, la *N*-(4-etinilfenil)metanosulfonamida (compuesto 5) se prepara haciendo reaccionar etiniltrimetilsilano (\equiv TMS) (compuesto 7) con el compuesto 2, formándose de esta manera *N*-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)metanosulfonamida (compuesto 9):



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



La preparación del compuesto **2** se describe más adelante. El compuesto **7** se puede adquirir de una fuente comercial o puede ser preparado por un experto habitual en la materia.

5 En algunas realizaciones, el compuesto **2** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en presencia de catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibenciliden-acetona)dipaladio (II) y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II).

10 En algunas realizaciones, el catalizador de paladio es tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0). En otras realizaciones, el catalizador de paladio es diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es acetato de paladio (II). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En otras realizaciones más, el catalizador de paladio es dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II). En realizaciones adicionales, el catalizador de paladio es diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II).

En algunas realizaciones, el compuesto **2** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en presencia de catalizador de cobre (además del catalizador de paladio). Los catalizadores de cobre adecuados incluyen, por ejemplo, óxido de cobre (I) y sales de haluro de cobre (I). Las sales de haluro de cobre (I) adecuadas incluyen, por ejemplo, yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), dimetilsulfuro de yoduro de cobre (I) y cloruro de cobre (I). En algunas realizaciones, el catalizador de cobre es óxido de cobre (I). En otras realizaciones, el catalizador de cobre es yoduro de cobre (I). En otras realizaciones, el catalizador de cobre es bromuro de cobre (I). En otras realizaciones más, el catalizador de cobre es dimetilsulfuro de yoduro de cobre (I). En otras realizaciones más, el catalizador de cobre es cloruro de cobre (I).

En algunas realizaciones, el compuesto **2** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, carbonato de sodio, carbonato de cesio y carbonato de potasio. En algunas realizaciones, la base es trietilamina. En otras de dichas realizaciones, la base es diisopropilamina. En otras realizaciones más, la base es carbonato de sodio. En otras realizaciones más, la base es carbonato de cesio. En realizaciones adicionales, la base es carbonato de potasio.

En algunas realizaciones, el compuesto **2** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en presencia de disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, *N*-metilpirrolidona, dimetilacetamida y tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano. En otras realizaciones, el disolvente es dimetilformamida. En otras realizaciones más, el disolvente es dimetoxietano. En otras realizaciones más, el disolvente es *N*-metilpirrolidona. En otras realizaciones más, el disolvente es dimetilacetamida. En realizaciones adicionales, el disolvente es tolueno.

En algunas realizaciones, el compuesto **2** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en atmósfera inerte. En algunas de dichas realizaciones, la atmósfera inerte es proporcionada por nitrógeno. En algunas otras de dichas realizaciones, la atmósfera inerte es proporcionada por argón.

En algunas realizaciones, el compuesto **2** y el compuesto **7** se hacen reaccionar a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 130 °C. En algunas de dichas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C. En otras de dichas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. En otras de dichas realizaciones más, la temperatura es de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C.

50

En algunas realizaciones, el compuesto **2** es el compuesto **2a**. En algunas otras realizaciones, el compuesto **2** es el compuesto **2b**. En otras realizaciones más, el compuesto **2** es el compuesto **2c**. En otras realizaciones, el compuesto **2** es el compuesto **2d**. En algunas de dichas realizaciones, arilo es fenilo en el compuesto **2d**. En algunas otras de dichas realizaciones, arilo es naftilo en el compuesto **2d**. En otras realizaciones más, el compuesto **2** es el compuesto **2e**. En algunas de dichas realizaciones, perfluoroalquilo es perfluoroalquilo C₁-C₆ en el compuesto **2e**

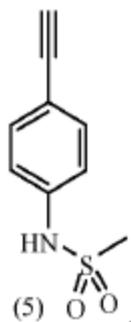
En algunas realizaciones, el grupo TMS se elimina haciendo reaccionar el compuesto **9** con la base. Las bases adecuadas, incluyen, por ejemplo, fosfato de potasio tribásico, carbonato de potasio, metóxido de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y metóxido de sodio. En algunas realizaciones, la base es fosfato de potasio tribásico. En otras realizaciones, la base es carbonato de potasio. En otras realizaciones más, la base es metóxido de potasio. En realizaciones adicionales, la base es hidróxido de potasio. En otras de dichas realizaciones más, la base es carbonato de sodio. En realizaciones adicionales, la base es metóxido de sodio.

En algunas realizaciones, el grupo TMS se elimina haciendo reaccionar el compuesto **9** con una fuente de fluoruro. Las fuentes de fluoruro adecuadas incluyen, por ejemplo, fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de piridinio y fluoruro de trietilamonio. En algunas realizaciones, la fuente de fluoruro es fluoruro de potasio. En otras realizaciones, la fuente de fluoruro es fluoruro de tetrabutilamonio. En otras realizaciones más, la fuente de fluoruro es fluoruro de piridinio. En realizaciones adicionales, la fuente de fluoruro es fluoruro de trietilamonio.

En algunas realizaciones, la eliminación del grupo TMS se lleva a cabo en presencia de disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, *N*-metilpirrolidona, metanol, etanol e isopropanol. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahidrofurano. En otras realizaciones, el disolvente es dimetilformamida. En otras realizaciones, el disolvente es dimetoxietano. En otras realizaciones más, el disolvente es *N*-metilpirrolidona. En otras realizaciones más, el disolvente es metanol. En otras realizaciones más, el disolvente es etanol. En realizaciones adicionales, el disolvente es isopropanol.

K. *N*-(4-etinilfenil)metanosulfonamida (compuesto 5)

La presente invención también se dirige, en parte, a la *N*-(4-etinilfenil)metanosulfonamida (compuesto **5**) o una sal de la misma:



L. Composiciones

La (E)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **1**) y sus sales preparadas mediante los procesos anteriores se pueden usar para preparar composiciones. Por lo general, dichas composiciones también comprenden uno o más portadores, adyuvantes y/o vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables (denominados en conjunto "excipientes").

Se prefieren las composiciones para la administración oral y, en particular, las formas de dosificación sólidas. Dichas formas de dosificación sólidas incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, normalmente, los compuestos o las sales se combinan con uno o más excipientes. Si se administran por vía oral, los compuestos o las sales se pueden mezclar con, por ejemplo, lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y después comprimirse o encapsularse para su conveniente administración. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada, como la que se puede proporcionar en, por ejemplo, una dispersión del compuesto o de la sal en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes tales como citrato de sodio, o carbonato o bicarbonato de magnesio o calcio. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar además con recubrimientos entéricos.

Por lo general, la dosis diaria total preferida de un compuesto o de una sal (administrado/a en dosis únicas o divididas) es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/kg, e incluso más preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg (es decir, mg del compuesto o de la sal por kg de peso corporal). Las composiciones de dosificación unitarias pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto o de la sal se repetirá una pluralidad de veces. Normalmente, se pueden usar múltiples dosis al día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

Los factores que afectan a la pauta de dosificación preferida incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado del paciente; la gravedad de la afección patológica; consideraciones farmacológicas tales como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles toxicológicos del compuesto o de la sal usado en particular; si se utiliza un sistema de administración de fármacos; y la combinación específica de los fármacos. Por lo tanto, la pauta de dosificación que se emplea en realidad puede variar ampliamente y, por lo tanto, puede derivar de la pauta de dosificación preferida indicada anteriormente.

M. Métodos de uso

La presente invención también se dirige, en parte, a un método de inhibición de la replicación de un virus de ARN. El método comprende exponer el virus a una composición de la invención. En algunas realizaciones, la replicación del virus de ARN se inhibe *in vitro*. Por lo general, la replicación del virus de ARN se inhibe *in vivo*. En algunas realizaciones, el virus de ARN cuya replicación se está inhibiendo es un virus de ARN de sentido positivo de una sola hélice. En algunas de dichas realizaciones, el virus de ARN cuya replicación se está inhibiendo es un virus de la familia *Flaviviridae*. En algunas de dichas realizaciones, el virus de ARN cuya replicación se está inhibiendo es el VHC.

La presente invención también se dirige, en parte, a un método de inhibición de la ARN polimerasa del VHC. El método comprende la exposición de la polimerasa con un compuesto, una sal y/o una composición de la invención. En algunas realizaciones, la actividad de la ARN polimerasa del VHC se inhibe *in vitro*. Por lo general, la actividad de la ARN polimerasa del VHC se inhibe *in vivo*.

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

La presente invención también se dirige, en parte, a un método de tratamiento de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de la ARN polimerasa del VHC. Por lo tanto, la presente invención también se dirige, en parte, a un método de tratamiento de la hepatitis C en un animal en necesidad de dicho tratamiento. Dichos métodos comprenden administrar al animal un compuesto, una sal y/o una composición de la invención. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (o sal del mismo) al animal. "Tratar" significa mejorar, suprimir, erradicar, prevenir, reducir el riesgo de y/o retrasar la aparición de la enfermedad que se esté tratando. Los solicitantes pretenden que el término "tratar" englobe específicamente la administración de las composiciones de la invención a un paciente VHC negativo que sea candidato para un trasplante de órgano. Los métodos de tratamiento son particularmente adecuados para su uso con seres humanos, pero se pueden usar con otros animales, particularmente con mamíferos. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad que permitirá alcanzar el objetivo de tratar la afección diana.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden la terapia de combinación, donde un compuesto, una sal y/o una composición de la invención se administra junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como, por ejemplo, otro agente terapéutico usado para tratar la hepatitis C (por ejemplo, interferón o combinación de interferón/ribavirina, o un inhibidor del VHC tal como, por ejemplo, un inhibidor de la polimerasa del VHC o un inhibidor de la proteasa del VHC). El compuesto, las sales y/o las composiciones de la presente invención también se pueden administrar junto con agentes terapéuticos distintos de los agentes terapéuticos usados para tratar la hepatitis C (por ejemplo, agentes anti-VIH). En estas realizaciones de administración conjunta, el compuesto, las sales y/o las composiciones de la invención y el/los agente/s terapéutico/s adicional/es se pueden administrar de una manera sustancialmente simultánea (por ejemplo, en intervalos de aproximadamente 5 minutos entre sí), de una manera secuencial o de ambas maneras. Se contempla que dichas terapias de combinación pueden incluir la administración de un agente terapéutico múltiples veces entre las administraciones del resto. El período de tiempo entre la administración de cada agente puede variar de unos cuantos segundos (o menos) a varias horas o días, y dependerá, por ejemplo, de las propiedades de cada composición y principio activo (por ejemplo, potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida y perfil cinético), así como del estado del paciente.

La presente invención también se dirige, en parte, a un uso del compuesto, las sales y/o las composiciones de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales para preparar un medicamento.

5 En algunas realizaciones, el medicamento es para administrarlo junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

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

10 En algunas realizaciones, el medicamento es para tratar la hepatitis C.

La presente invención también se dirige, en parte, a una o más composiciones de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso como un medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es para inhibir la replicación de un virus de ARN. En otras realizaciones, el medicamento es para tratar la hepatitis C.

15

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y, bajo ningún concepto, limitantes de la presente divulgación.

20 **Ejemplo 1.** Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona

Parte A. Preparación de 2-*terc*-butil-4,6-diyodofenol

25 Se disolvió 2-*terc*-butilfenol (99,95 g, 665,36 mmol) en 1.250 ml de metanol, y se convirtió en el correspondiente fenóxido con 31,96 g (799,0 mmol, 1,2 eq.) de hidróxido de sodio agitando los microgránulos de hidróxido de sodio a temperatura ambiente, y después enfriando la mezcla de reacción en un baño de hielo/sal. Se añadieron yoduro de sodio (299,34 g, 1997,07 mmol, 3,0 equiv.) y blanqueador al 8,3 % (1265,83 g, 1411,39 mmol, 2,1 equiv.) a la solución de reacción fría en cuatro partes iguales, añadiéndose el blanqueador mientras se mantenía la mezcla de reacción a < 0 °C. Se añadieron 500 ml de solución de tiosulfato de sodio al 20 % (p/p) durante un período de 18 minutos, aumentando la temperatura de -0,6 °C a 2,5 °C. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente 3 mediante la adición de 197,5 ml de HCl conc. durante un período de 97 min con una variación de la temperatura de reacción de 1,2 °C a 4,1 °C. Se filtró la suspensión resultante, y se lavó la torta húmeda con ~2 l de agua. Se dejó la torta húmeda en el embudo Buchner al vacío durante una noche (aproximadamente 15 h), produciéndose 289,33 g (rendimiento ajustado a la potencia = 254,61 g) del producto del título.

35

Parte B. Preparación de 1-*terc*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno

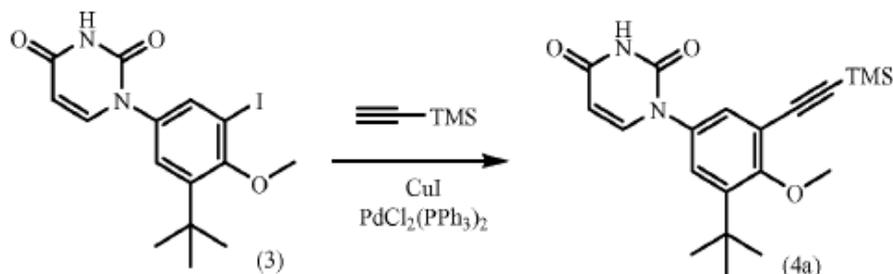
40 Se disolvió el producto de la **Parte A** (93 % del ensayo, 21,6 g, 50 mmol) en 140 ml de acetona. Se añadió yoduro de metilo (4,2 ml, 67,5 mmol, 1,35 equiv.), seguido de hidróxido de sodio acuoso al 50 % (5,0 g, 62,5 mmol, 1,25 equiv.). Se agitó la reacción durante la noche, luego se concentró hasta aproximadamente 50-60 ml. Se añadieron 80 ml de heptanos seguidos de 50 ml de agua, y se agitaron y se separaron las capas, para extraerse de nuevo la capa acuosa con 20 ml de heptanos. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron dos veces con 50 ml cada vez de NaCl acuoso al 10 %, proporcionando 91,1 gramos de una solución de heptano, que se ensayó hasta obtenerse 19,1 g del compuesto del título.

45

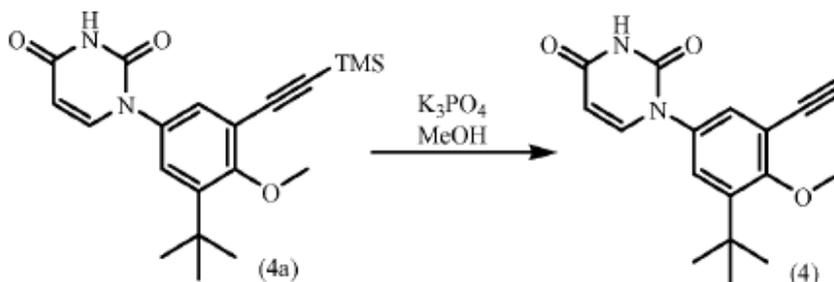
Parte C. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

50 Se cargaron uracilo (33,3 g, 297 mmol, 1,2 eq.), K₃PO₄ (106 g, 500 mmol, 2,1 equiv.), CuI (4,6 g, 24,2 mmol, 0,1 equiv.) y *N*-(2-cianofenil)picolinamida (6,4 g, 28,7 mmol, 0,12 equiv.) en un matraz y se inactivaron con argón. Se cambió el disolvente de 1-*terc*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno a MeCN, se disolvió en 1 l de DMSO, se purgó con argón y se añadió a los sólidos. Se calentó la reacción hasta 60 °C durante 16 h. Tras enfriar, se diluyó la reacción con 2 l de EtOAc y se lavó con 2,6 l de agua (se volvió a extraer con 3 x 1 l de EtOAc). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con 2 x 1 l de (CuOAc)₂ 0,25 M, a continuación con 2 x 830 ml de NH₄Cl al 15 % y luego con 800 ml salmuera. A continuación, se concentró la capa orgánica y se sacó 1 l de heptano, después se trituró con heptano:iPrO Ac 85:15 (v/v) calentado a reflujo durante 4 h. Tras enfriar, se recogió el producto por filtración y se lavó con 330 ml más de heptanos:EtOAc 85:15 v/v, proporcionando, tras el secado, 66,9 g (rendimiento del 70 %) del producto en forma de un sólido blanco.

55

Ejemplo 2. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)fenil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

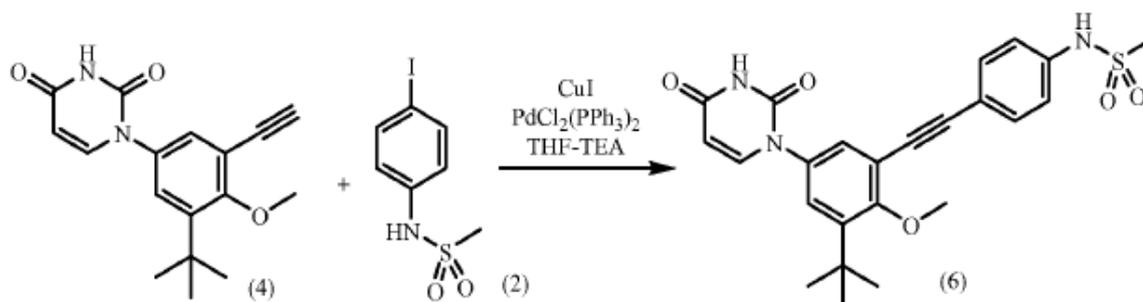
En un matraz con condensador, se cargaron sucesivamente 1-(3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-
 5 diona (**3**) (30 g; 75 mmol), yoduro de cobre (I) (0,086 g; 0,450 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,158 g; 0,225 mmol), para cargar después una solución previamente purgada con nitrógeno de tetrahidrofurano (60 ml) y trietilamina (55,4 ml; 397 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 15 minutos. Se añadió a la solución etiniltrimetilsilano gota a gota (8,83 g; 90 mmol) y se mezcló la solución a 25 °C durante 15 minutos antes de ajustar la temperatura a 45 °C durante 18,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (230 ml). Se lavó la mezcla de reacción dos veces con solución de *l*-cisteína al 1 %/bicarbonato al 5 % seguida por de bicarbonato de sodio al 5 % y luego de una solución de cloruro de sodio al 15 %. Se trató la capa orgánica con carbón activado y se concentró a presión reducida. Se sacó el acetato de etilo residual cargando heptano y concentrando a presión reducida hasta un volumen apropiado. Se calentó la suspensión de heptano a reflujo durante 2 horas, después se enfrió hasta 25 °C durante 12 horas. Se filtraron los sólidos, se lavaron con heptano y se secaron por filtración al vacío, dando 25 gramos del compuesto del título **4a**.
 10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,21 (d, J = 2,8, 1H), 5,83 (d, J = 7,9, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,29 (s, 9H). MS (APCI) m/z 371,2 (M+H)⁺.

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

Se cargaron en un recipiente el Ejemplo **4a** (11 g; 29,7 mmol) y metanol (60 ml). A la mezcla, se añadió una solución acuosa de fosfato de potasio tribásico al 19 % (30 ml) y, a continuación, se ajustó la temperatura a 45 °C y se mezcló durante 3 horas. Se enfrió la temperatura de reacción hasta 35 °C y se añadió gota a gota una solución de ácido acético al 13 % (69 ml) a la mezcla. Se mezcló la suspensión a 55 °C durante 90 minutos, se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron, dando 8,78 gramos del compuesto del título **4**.
 25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 2,7, 1H), 7,27 (d, J = 7,9), 7,21 (d, J = 2,7, 1H), 5,80 (d, J = 7,9, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 1,38 (s, 9H). MS (APCI) m/z 299,2 (M+H)⁺.

30

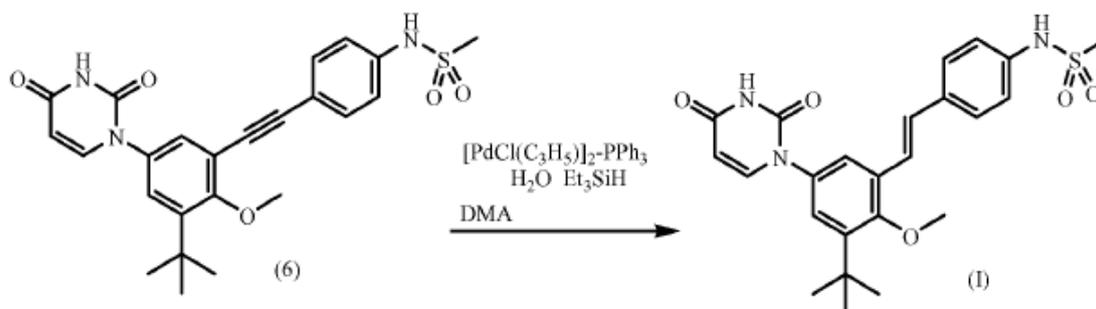
Ejemplo 4. Preparación de *N*-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida



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

10 Aislamiento de los sólidos: se cambió el disolvente de la mezcla de reacción por metanol y se filtró la suspensión resultante. Se lavaron los sólidos con metanol y luego se volvieron a suspender en aproximadamente 7,5 ml de metanol por gramo de sólido. Se calentó esto a reflujo, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se lavó con metanol, dando el compuesto del título **6**. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s a, 1H), 10,08 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 7,8, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,45 (d, J = 2,6, 1H), 7,31-7,21 (m, 3H), 5,63 (d, J = 7,8, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (APCI) m/z 468,2 (M+H)⁺.

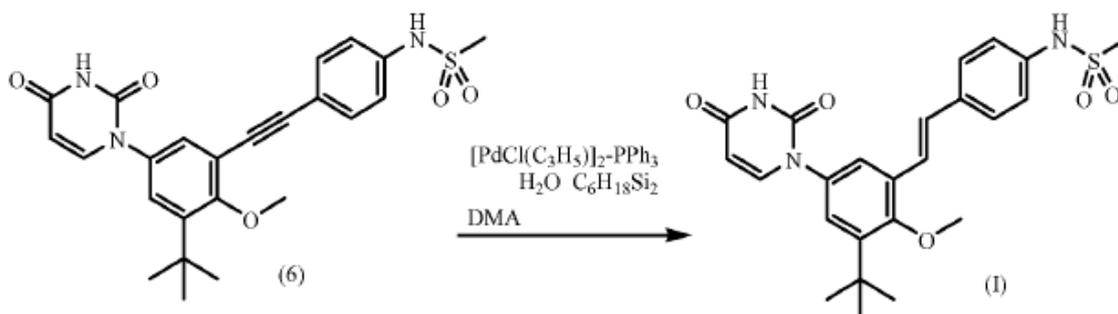
Ejemplo 5. Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida



20 A un matraz, se añadieron sucesivamente *N*-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (**6**) (20 g; 42,60 mmol); cloruro de alilpaladio (II) (0,39 g; 1,06 mmol); trifenilfosfina (1,12 g; 4,26 mmol) y una solución de dimetilacetamida (80 ml)/agua (2,3 ml) previamente purgada con nitrógeno. Se calentó la solución a 70 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió durante más de 3 horas trietilsilano (7,42 g; 63,90 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 horas a 70 °C Se enfrió la reacción a 23 °C y después se diluyó con tetrahidrofurano (180 ml), y se lavó sucesivamente con una solución de cisteína al 1 %/NaHCO₃ al 2,5 %/NaCl al 7 % y una solución de NaHCO₃ al 2,5 %/NaCl al 7 %. Se trató la capa orgánica con carbón activado, se concentró el filtrado y se cambió el disolvente a metanol. Se mezcló la suspensión a 62 °C durante 60 minutos, se enfrió hasta 25 °C, se mezcló durante 2 horas, se filtró y se lavó con metanol, dando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,62 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,12-7,29 (m, 5H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,72 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,39 (s, 1H). MS (APCI) m/z 470,1 (M+H)⁺.

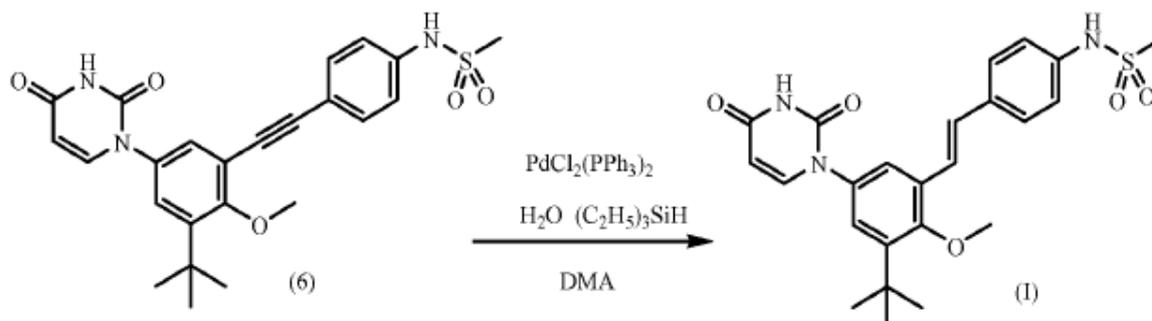
35

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



5 A un matraz, se añadieron cloruro de alilpaladio (II) (0,98 g; 2,67 mmol) y trifetilfosfina (2,8 g; 10,69 mmol). Se purgó al vacío y con nitrógeno. Se roció dimetilacetamida (50 ml) (burbujeada con nitrógeno), y se mezcló la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se disolvió *N*-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)etilil)fenil)metanosulfonamida (**6**) (50 g; 107 mmol) en 100 ml de dimetilacetamida rociada con nitrógeno en un matraz separado. Esto se inactivó con nitrógeno tras la disolución. Se transfirió la solución de catalizador al
 10 segundo matraz que contenía sustrato (**6**). Entonces, se añadieron agua (5 ml) y 1,1,1,2,2,2-hexametildisilano (16,1 ml; 160 mmol) a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla hasta 81 °C durante un total de 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se inactivó con 500 ml de THF y 500 ml de una solución de NaCl al 7 %, NaHCO₃ al 2,5 % y cisteína al 1 %. Se agitó la mezcla inactivada durante 1 hora y se filtró para eliminar las partículas. Se separó el filtrado. Se extrajo la capa acuosa de nuevo con 250 ml de THF y se lavaron las capas orgánicas combinadas de nuevo con 250 ml de una solución de NaCl al 7 %, NaHCO₃ al 2,5 % y cisteína al 1 %. Se trataron los orgánicos con carbón activado, y se concentró el filtrado y se cambió el disolvente a 500 ml de metanol. Se mezcló la suspensión a 50 °C durante 60 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la suspensión, y se lavaron los sólidos con metanol y se secaron, dando 43,86 gramos del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,62 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,12-7,29 (m, 5H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,72 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,39 (s, 1H). MS (APCI) *m/z* 470,1 (M+H)⁺.

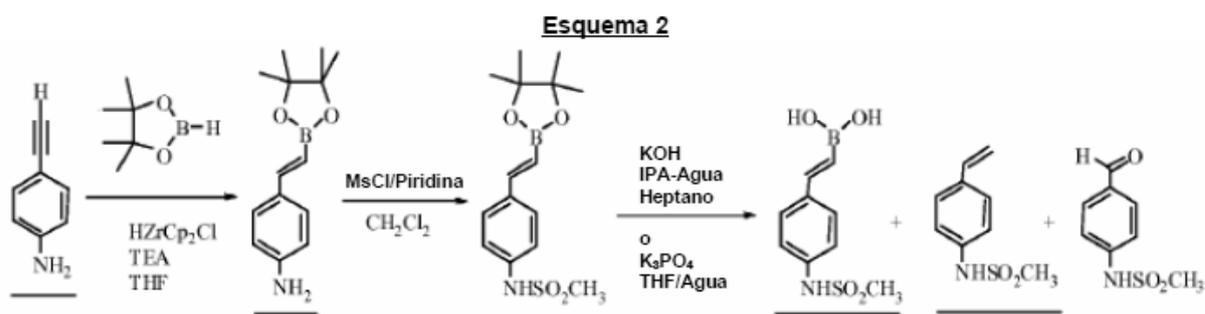
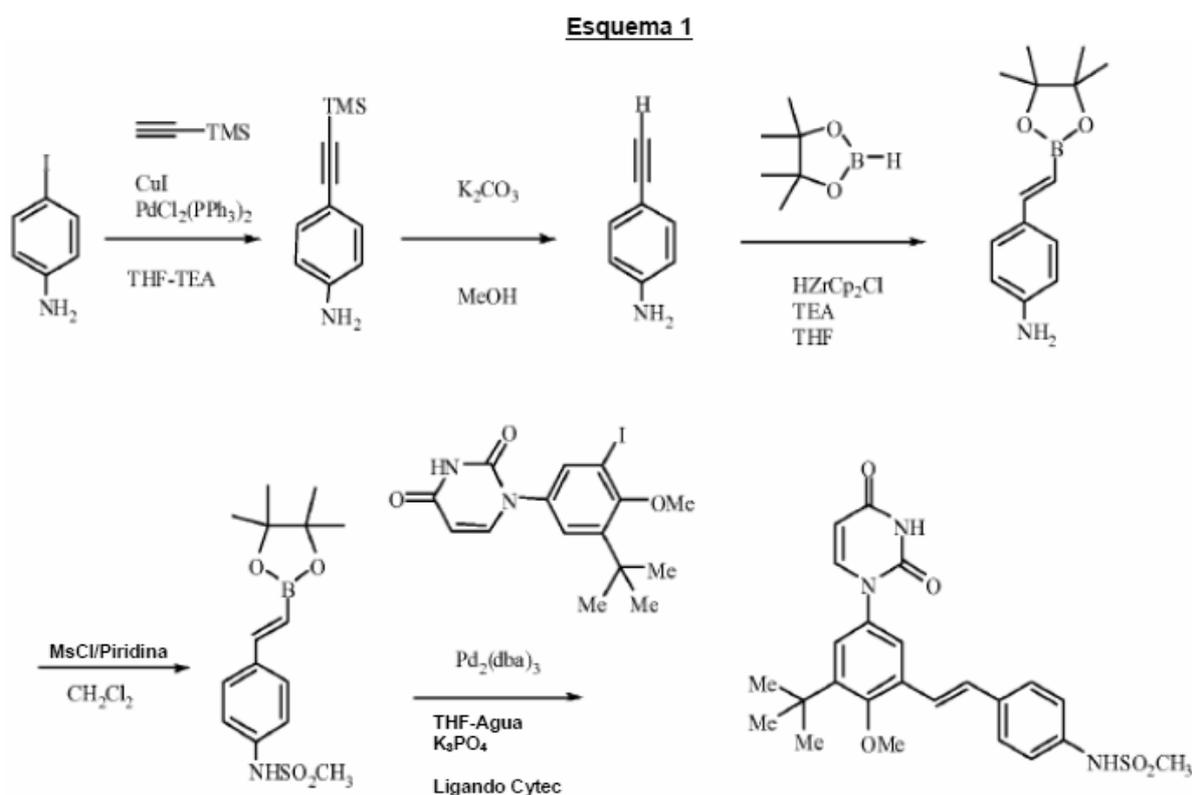
Ejemplo 7. Preparación de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida



25 En un recipiente, se cargaron *N*-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)etilil)fenil)metanosulfonamida (**6**) (5,00 g; 10,69 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,375 g; 5,35 mmol), y se purgó el recipiente con nitrógeno. Se cargaron dimetilacetamida purgada con nitrógeno (20 ml) y agua (0,578 g, 32,1 mmol) en el recipiente, y se calentó la mezcla hasta 70 °C. Se cargó trietilsilano (2,49 g, 21,4 mmol) durante más de 2 horas a una temperatura de 70 °C. Se calentó la mezcla hasta 70 °C durante aproximadamente 5 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con tetrahidrofurano (40 g) y se extrajo con una solución de cisteína al 1 %/NaHCO₃ al 2,5 %/NaCl al 7 %. Se separaron los sólidos formados por filtración y se lavaron con tetrahidrofurano (18 g). Se extrajo la capa acuosa con tetrahidrofurano (18 g). Se lavaron los extractos de tetrahidrofurano combinados sucesivamente con una solución de cisteína al 1 %/NaHCO₃ al 2,5 %/NaCl al 7 % y una solución de NaHCO₃ al 2,5 %/NaCl al 7 %. Se cargó metanol (28 g) y se concentró la solución hasta 28 g. Se cargó metanol (28 g) y se dejó cristalizar el producto. Se cargó metanol (28 g) y se concentró la suspensión hasta 45 g. Se cargó metanol (60 g) y se concentró la mezcla hasta 75 g. Se calentó la suspensión hasta 60 °C durante 30 minutos y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se aislaron los sólidos por filtración, se lavaron con metanol (2 x 8 g) y se secaron al vacío a 50 °C, proporcionando 4,42 g del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,62 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,12-7,29 (m, 5H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,72 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,39 (s, 1H). MS (APCI) *m/e* 470,1 (M + H)⁺.

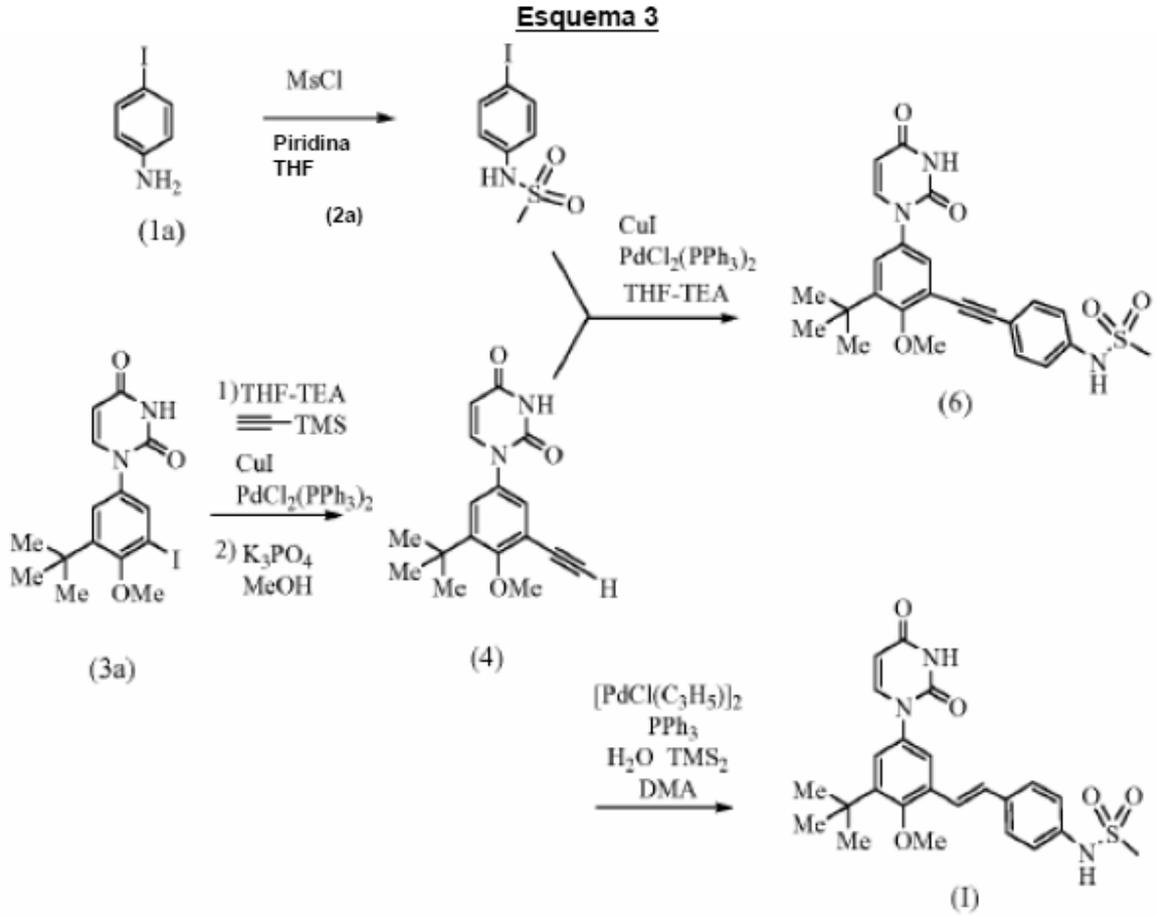
Ejemplo 8. Pruebas genotóxicas

Como se ha descrito anteriormente, el compuesto I (incluyendo las sales del mismo) es útil como fármaco para el tratamiento del VHC en seres humanos. Por lo tanto, es importante que se prepare de manera que sea seguro para la administración a seres humanos. Como un experto en la materia entenderá, un aspecto de seguridad de los fármacos es la reducción al mínimo de la cantidad de impurezas genotóxicas que están asociadas con la producción de un fármaco dado y que, por lo tanto, también pueden estar presentes en el producto farmacológico. Para medir la genotoxicidad de los compuestos químicos, se usa un par de ensayos bien establecidos. Uno de dichos ensayos es el análisis informatizado de Derek y el otro es el ensayo de Ames, que es un ensayo biológico que evalúa el potencial mutagénico de los compuestos químicos. Como se puede ver a partir de los resultados que se muestran a continuación, el proceso de preparación del compuesto I (o la sal del mismo) de la presente invención (que se muestra en los Esquemas 3 y 4 que se presentan a continuación) genera el uso y/o la formación de menos impurezas genotóxicas que el proceso mostrado en los Esquemas 1 y 2 que se presentan a continuación.

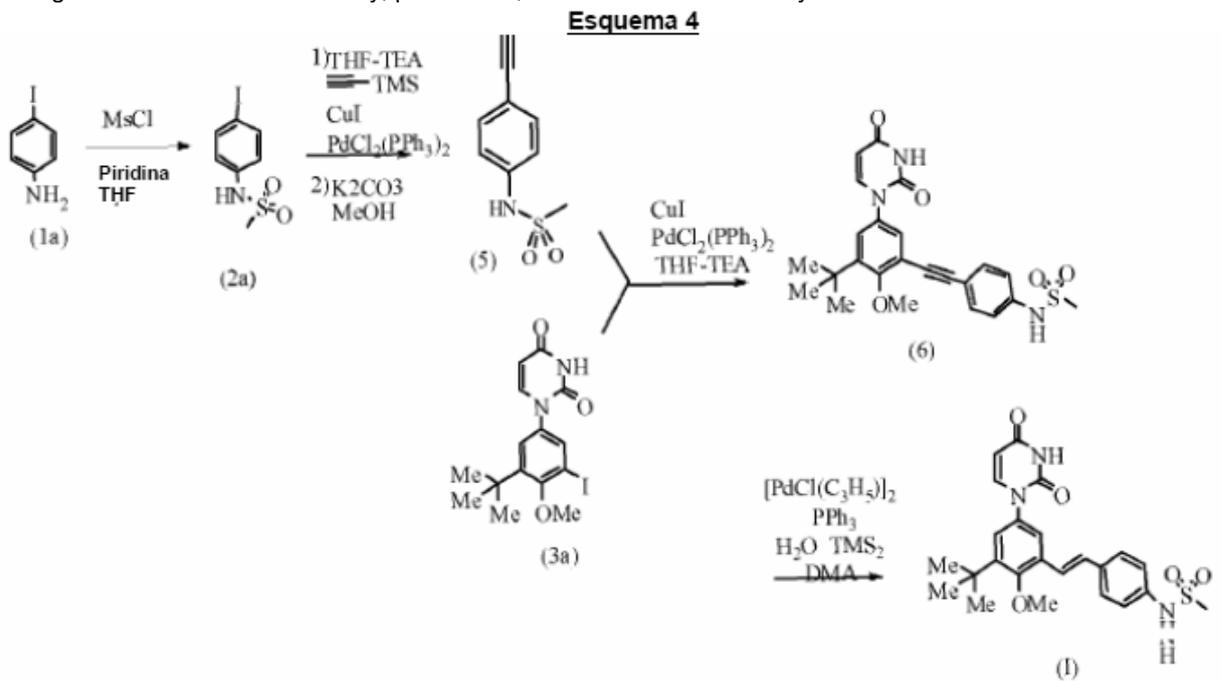


15

Basándose en el análisis de Derek y el ensayo de Ames, los cinco compuestos subrayados del Esquema 2 son genotóxicos.



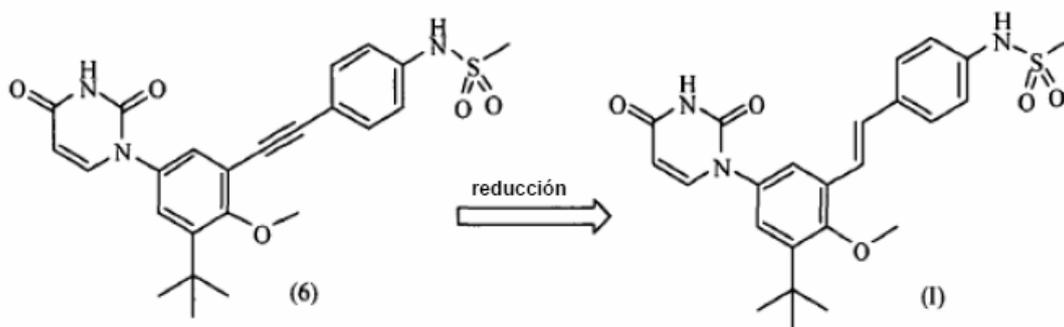
Los compuestos 1a y 2a del Esquema 2 dieron negativo en el ensayo de Ames. Los compuestos 3a, 4 y 6 resultaron ser seguros en el análisis de Derek y, por lo tanto, no se realizaron los ensayos de Ames.



REIVINDICACIONES

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

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



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

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

15

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

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

20

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

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

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

30

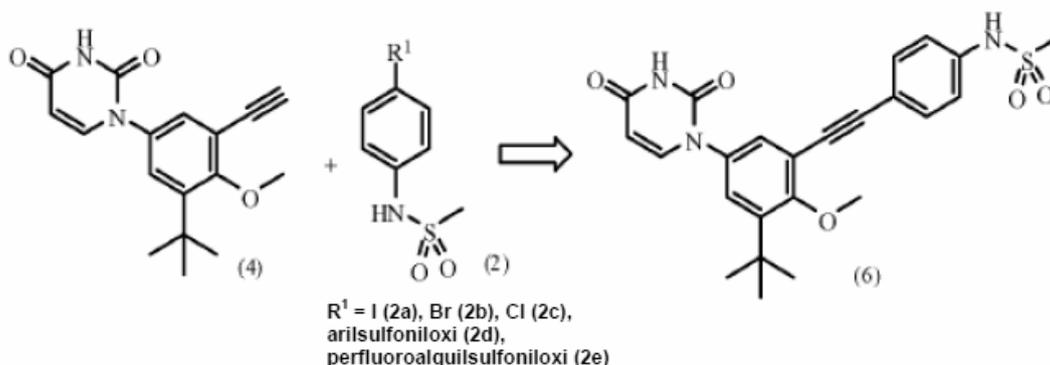
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el compuesto **6** se reduce en presencia de disolvente.

35

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

40

11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el compuesto **6** se prepara mediante la reacción de 1-(3-*tert*-butil-5-etnil-4-metoxifenil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **4**) con el compuesto **2** seleccionado del grupo que consiste en *N*-(4-yodofenil)metanosulfonamida (compuesto **2a**), *N*-(4-bromofenil)metanosulfonamida (compuesto **2b**), *N*-(4-clorofenil)metanosulfonamida (compuesto **2c**), *N*-(4-[(arilsulfonil)oxil]fenil)metanosulfonamida (compuesto **2d**) y *N*-(4-[(perfluoroalquilsulfonil)oxil]fenil)metanosulfonamida (compuesto **2e**):

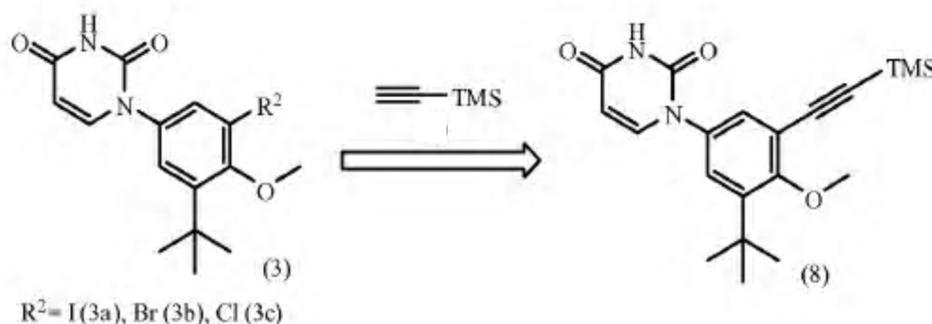


12. El proceso de la reivindicación 11, donde el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en presencia de base.

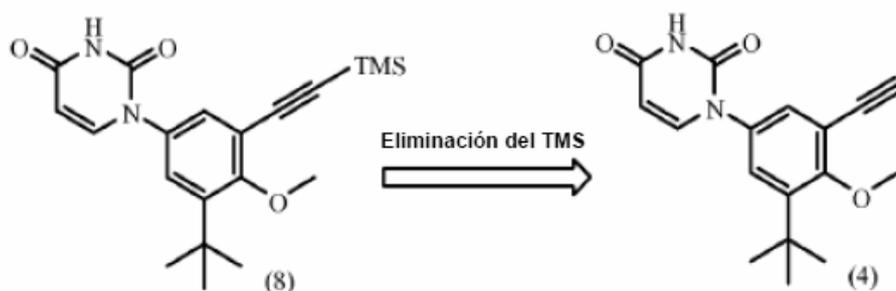
13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, donde el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en presencia de disolvente.

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

haciendo reaccionar etiniltrimetilsilano (\equiv TMS) (compuesto 7) con el compuesto 3 seleccionado del grupo que consiste en 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona (compuesto 3a), 1-(3-bromo-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 3b) y 1-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 3c), formándose de esta manera 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)fenil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 8):

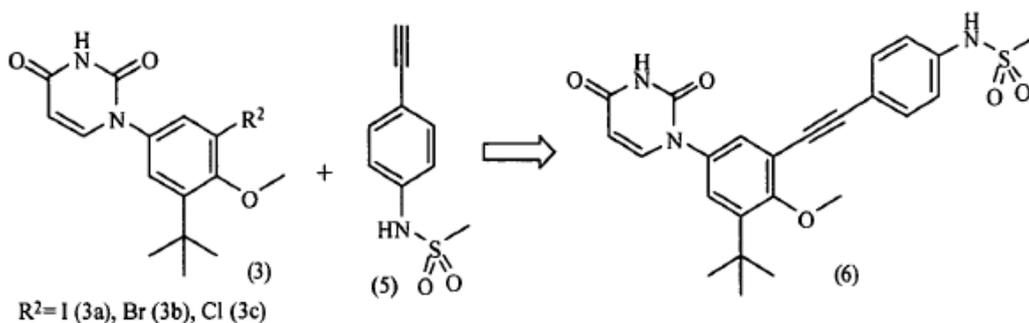


y luego eliminando el grupo trimetilsililo (TMS) de la 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)fenil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona formada (compuesto 8):



15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el compuesto 6 se prepara haciendo reaccionar *N*-(4-etnilfenil)metanosulfonamida (compuesto 5) con el compuesto 3 seleccionado del grupo que consiste en 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 3a), 1-(3-bromo-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 3b) y 1-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 3c), formándose de esta manera *N*-(4-((3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-

metoxifenil)etnil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **6**):

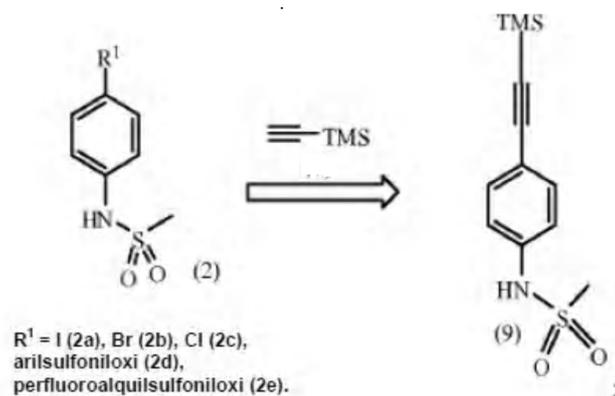


16. El proceso de la reivindicación **15**, donde el compuesto **5** se prepara:

5

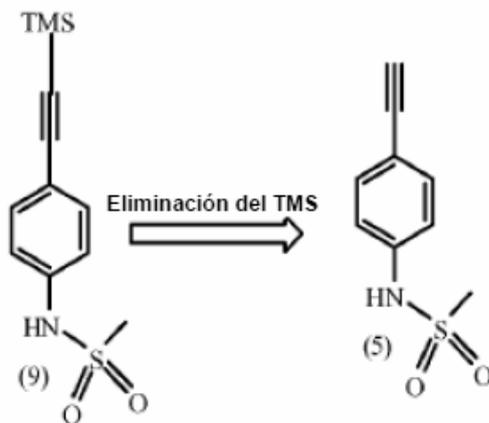
haciendo reaccionar etniltrimetilsilano (\equiv TMS) (compuesto **7**) con el compuesto **2** seleccionado del grupo que consiste en *N*-(4-yodofenil)metanosulfonamida (compuesto **2a**), *N*-(4-bromofenil)metanosulfonamida (compuesto **2b**), *N*-(4-clorofenil)metanosulfonamida (compuesto **2c**), *N*-(4-[(arilsulfonil)oxi]fenil)metanosulfonamida (compuesto **2d**) y *N*-(4-[(perfluoroalquilsulfonil)oxi]fenil)metanosulfonamida (compuesto **2e**), formándose de ese modo *N*-(4-((trimetilsilil)etnil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **9**):

10

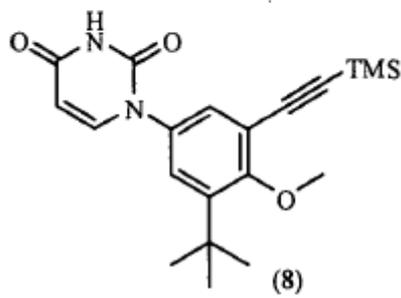
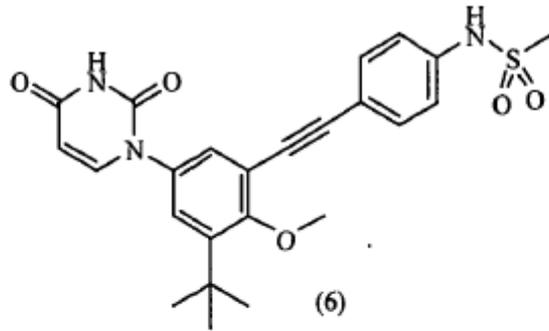


y eliminando el grupo trimetilsililo (TMS) de la *N*-(4-((trimetilsilil)etnil)fenil)metanosulfonamida formada (compuesto **9**):

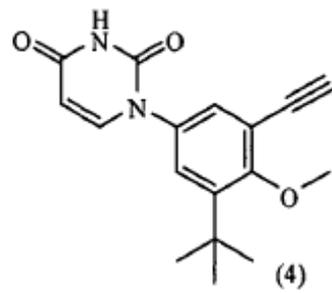
15



17. Un compuesto o una sal del mismo, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos correspondientes en estructura a las siguientes fórmulas:



y



5