



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

10-140646

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

SINTESIS DE DIHIDROTIENO[3,2-d]PIRIMIDINA-DIOLES Y
PIRIMIDINA-DIOLES SIMILARES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140646-00000-0000

Fecha: 2010-11-10 11:44:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

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

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T./P. 23.555

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. **Rogelio Perez FRUTOS**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

2. **Thomas G. TAMPONE**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América
3. **Jason Alan MULDER**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

4. **Dhileepkumar KRISHNAMURTHY**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América
5. **Chris Hugh SENANAYAKE**
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield,
Connecticut 06877-0368,
Estados Unidos de América

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/043068 Fecha: 7 de mayo de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/140127 A3 Fecha: 19 de noviembre de 2009

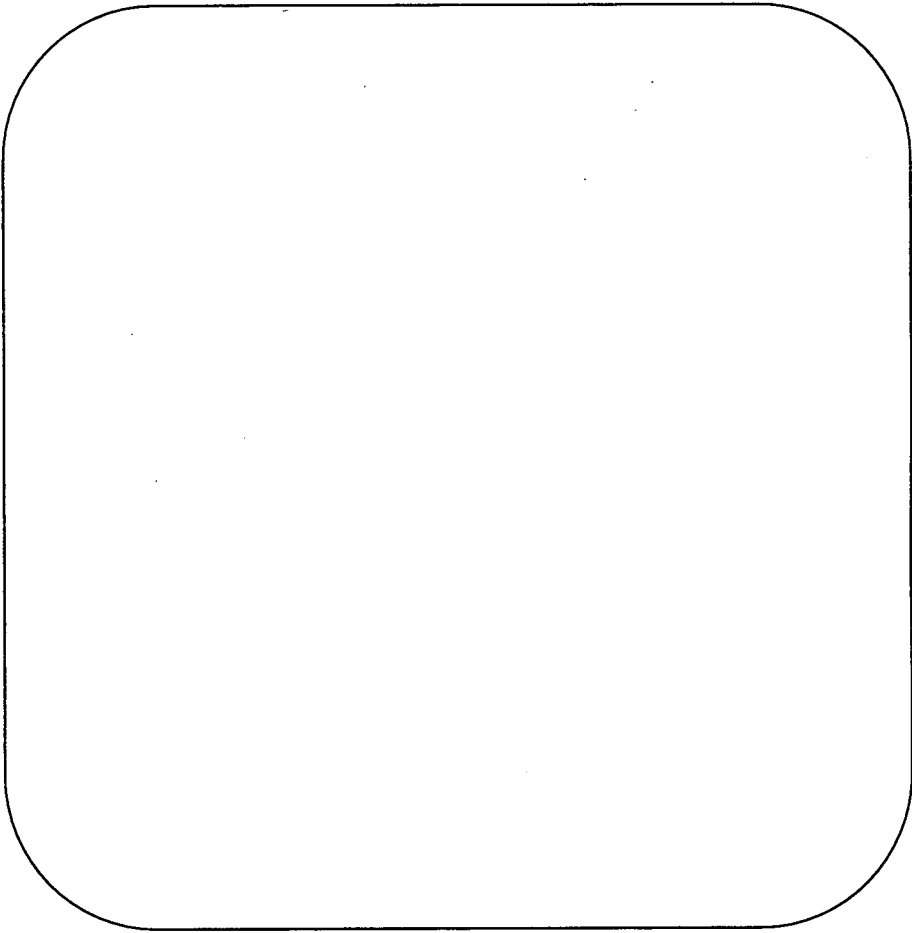
6
Título (54)

SINTESIS DE DIHIDROTIENO[3,2-d]PIRIMIDINA-DIOLES Y PIRIMIDINA-DIOLES SIMILARES

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 239/070</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>US</u>	<u>13 de mayo de 2008</u>	<u>61/052,816</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>10-89,867</u> Fecha: <u>25 de octubre de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-92,999</u> Fecha: <u>2 de noviembre de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-93,039</u> Fecha: <u>2 de noviembre de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-94,980</u> Fecha: <u>8 de noviembre de 2010</u> Comprobante de pago No.: <u>10-95,028</u> Fecha: <u>8 de noviembre de 2010</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo. ☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 338.000.oo. ☒ 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. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☐ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia Solórzano
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/140127 A3

Descripción:

Páginas 36 en el idioma original

Páginas 36 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz.

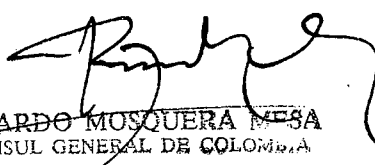
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

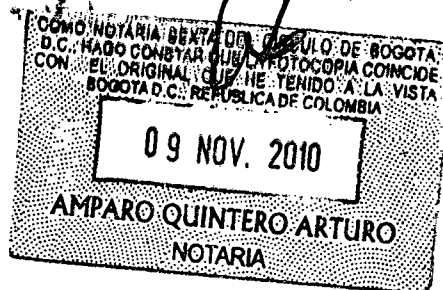


Derechos para la Nación US \$ 6.-

Fondo Rotatorio US \$ 100.-

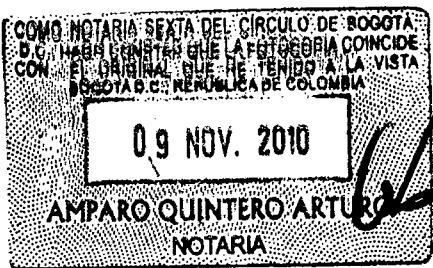
Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



Signature

Firma



1045133 ACD

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
IMP ENE - 4 A 11:44
DEPARTAMENTO DE LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE BOGOTÁ D.C.

COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseño industriales, marcas de fábrica, nombre comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

925

0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of / domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,**
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 5 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Officer or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on cause and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetable varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions, observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for violation of the protection of trade secrets, and in general all civil, administrative or contentious-administrative actions against me (us). And that in all the above matters, I (we) constitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by our representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en **INTERNATIONAL GMBH**

ppa.

ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

AMPARO QUINTERO ARTURO,
Ingelheim am Rhein,
NOTARIA

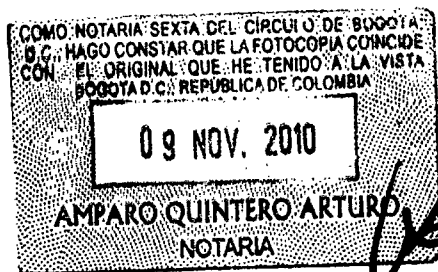
12.12.1995

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on the legal existence of the company which Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, show the Consul the evidence to prove the above facts (1) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

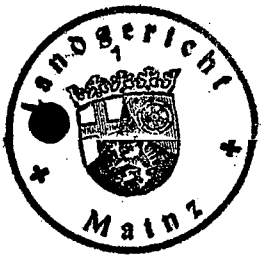
beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

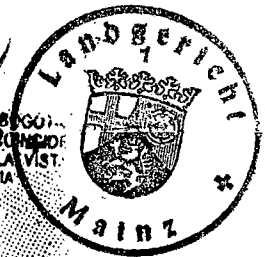
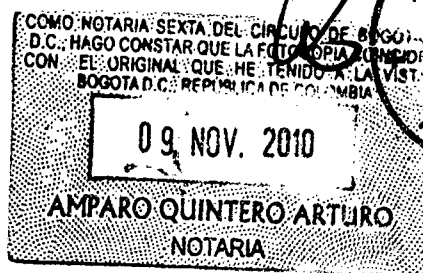
Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



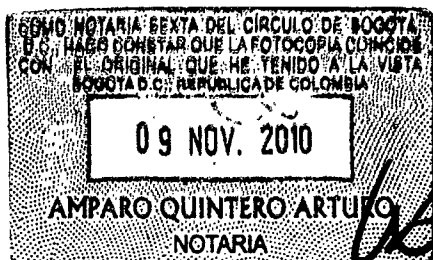
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.00,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)



TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

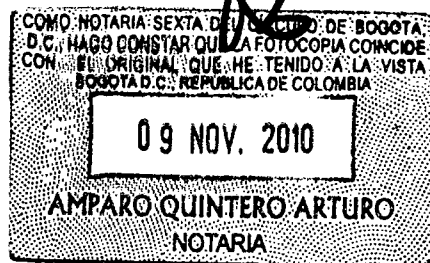
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55111 Bingen

a quienes conozco en persona.



9

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:) El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim del notario de Ingelheim

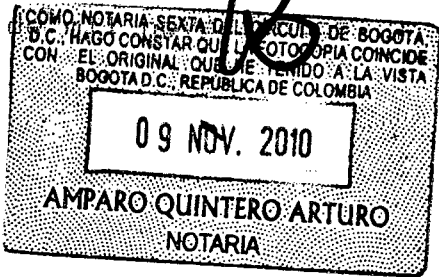
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre
noventa y cinco



BOZ ARRIAS
REPRODUCTION
Resolución No. 959 Montañas

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible.

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg).

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

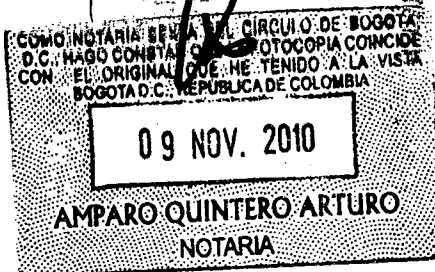
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedente por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 129 de 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERCER
TRADUCTORA E INTERPRETE GIGITAL

Resolución 1259. Ministerial



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C. C.

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA.

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

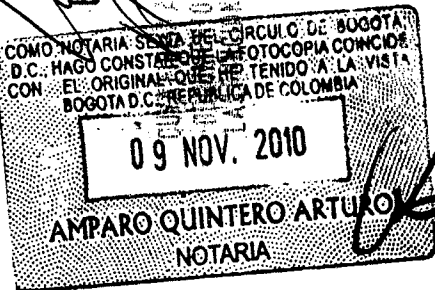


NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

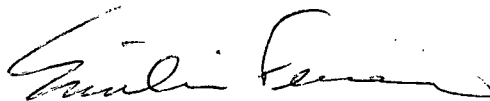
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

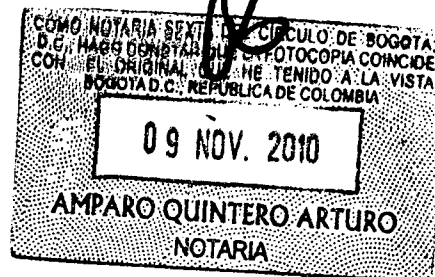
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Rogelio Perez FRUTOS, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, USA, a citizen of USA
Thomas G. TAMPONE, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, USA, a citizen of USA
Jason Alan MULDER, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, USA, a citizen of USA
Dhileepkumar KRISHNAMURTHY, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, USA, a citizen of USA
Chris Hugh SENANAYAKE, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, USA, a citizen of USA

inventor/s of an invention related to:

"SYNTHESIS OF DIHYDROTHIENO[3,2-d]PYRIMIDINE DIOLS AND SIMILAR PYRIMIDINE DIOLS"

for which a first application was filed in the USA

Serial No.: US 61/052816

Filing Date: May 13, 2008

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at


Rogelio Perez FRUTOS

5/12/2009
Date


Thomas G. TAMPONE

5/12/09
Date

.../2

Jason Alan Mulder
Jason Alan MULDER

5-12-09
Date

Dhileepkumar
Dhileepkumar KRISHNAMURTHY

5/12/2009
Date

Chris Senanayake
Chris Hugh SENANAYAKE

5/12/09
Date

Personally appeared, Rogelio Perez FRUTOS, Thomas G. TAMPONE, Jason Alan MULDER, Dhileepkumar KRISHNAMURTHY and Chris Hugh SENANAYAKE, signers and sealers of the foregoing instrument and acknowledged the same to be their free act and deed before me this 12th day of May, 2009.

Jeanne E. ROGERS
Jeanne E. ROGERS

Notary Public

My Commission expires: 11/30/2011

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

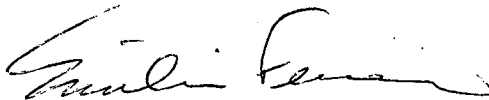
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

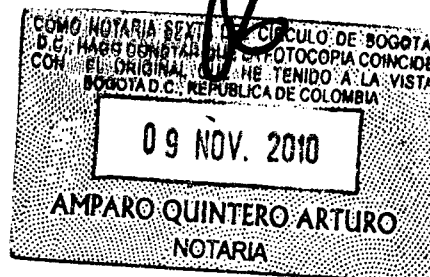
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

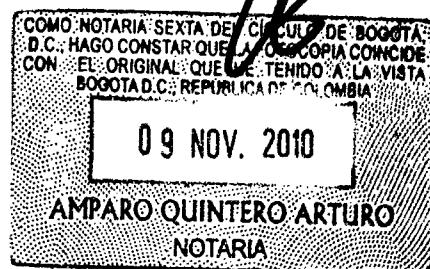
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
 Compareció (eron) *Amirio Fierro*
Ruiz Clemencia de
Amirio
 Quien(es) exhibió (aron) la(s) C.C.
CC-4738019-14-1979
CC-3545624-17-1973
 Y declaró (aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es (son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emili Guevara
Ruiz Clemencia Solórzano



Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Rogelio Perez FRUTOS, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, USA, a citizen of USA

Thomas G. TAMPONE, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, USA, a citizen of USA

Jason Alan MULDER, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, USA, a citizen of USA

Dhileepkumar KRISHNAMURTHY, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, USA, a citizen of USA

Chris Hugh SENANAYAKE, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, USA, a citizen of USA

inventor/s of an invention related to:

"SYNTHESIS OF DIHYDROTHIENO[3,2-d]PYRIMIDINE DIOLS AND SIMILAR PYRIMIDINE DIOLS"

for which a first application was filed in the USA

Serial No.: **US 61/052816**

Filing Date: **May 13, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at


Rogelio Perez FRUTOS

5/12/2009
Date


Thomas G. TAMPONE

5/12/09
Date

.../2

Jason Alan Mulder
Jason Alan MULDER

5-12-09
Date

Dhileepkumar
Dhileepkumar KRISHNAMURTHY

5/12/2009
Date

Chris Senanayake
Chris Hugh SENANAYAKE

5/12/09
Date

Personally appeared, Rogelio Perez FRUTOS, Thomas G. TAMPONE, Jason Alan MULDER, Dhileepkumar KRISHNAMURTHY and Chris Hugh SENANAYAKE, signers and sealers of the foregoing instrument and acknowledged the same to be their free act and deed before me this 12th day of May, 2009.

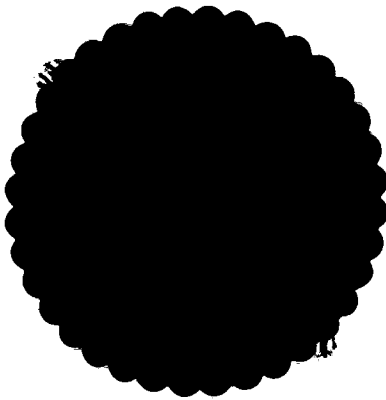
Jeanne E. Rogers
Jeanne E. ROGERS
Notary Public
My Commission expires: 11/30/2011

Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 04th day of October 2010 /Ge



Notary public





Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 06.10.10

Beyer
Beyer
Justizbeschäftigte

APOSTILLE

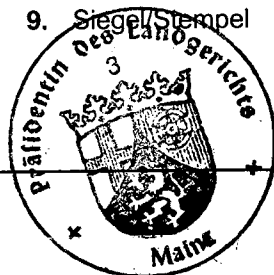
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 06.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1829/2010
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift



Marliese Dicke
Marliese Dicke

14

Copia Certificada

Cesión de Inventores

Para una buena y valiosa consideración, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por este medio, los abajo firmantes (los "Cedentes")

Rogelio Pérez FRUTOS, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, EUA, un ciudadano de los EUA
Thomas G. TAMPONE, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, EUA, un ciudadano de los EUA
Jason Alan MULDER, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, EUA, un ciudadano de los EUA
Dhileepkumar KRISHNAMURTHY, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, EUA, un ciudadano de los EUA
Chris Hugh SEMANAYAKE, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368, EUA, un ciudadano de los EUA

inventores de una invención relacionada con:

"SÍNTESIS DE DIHIDROTIENO [3, 2-d] PIRIMIDINA-DIOLES Y PIRIMIDINA-DIOLES SIMILARES"

para lo cual una primera aplicación fue presentada en los EUA
Serial No. **US 61/052816**
Fecha de Presentación: **Mayo 13 de 2008**

por este medio asigno(amos) y transfiero(ferimos) todos mis/nuestros derechos, títulos e intereses en ello y al mismo a

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
domiciliada en
Binger Strasse 173, 5216 Ingelheim am Rhein, Alemania

a quienes se les ha asignado todos los derechos y títulos de dicha invención para los siguientes territorios:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Paquistán, Perú, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, Estados Miembros del GCC y Emiratos Árabes Unidos

lo anterior sin ninguna restricción.
Celebrado y firmado en

/Firma/
Rogelio Pérez FRUTOS

5/12/2009
Fecha

/Firma/
Thomas G. TAMPONE

5/12/09
Fecha

GABRIEL RUELA CHADID
Traductor e Interpretador Oficial
Res. 1996 de 1992 del. Min. de Justicia
Min. de Relaciones Exteriores

/Firma/
Jason Alan MULDER

5-12-09
Fecha

/Firma/
Dhileepkumar KRISHNAMURTHY

5/12/2009
Fecha

/Firma/
Chris Hugh SENANAYAKE

5/12/09
Fecha

Personalmente comparecieron, Rogelio Pérez FRUTOS, Thomas G. TAMPONE, Jason Alan MULDER, Dhileepkumar KRISHNAMURTHY y Chris Hugh SENANAYAKE quienes firman y sellan el documento precedente y reconocen que el mismo es su acto y acuerdo libre ante mí este día 12 de Mayo de 2009.

/Firma/
Jeanne E. ROGERS
Notario Público
Mis funciones expiran el 11/30/2011

Se certifica por este medio la conformidad de la copia anterior con el original.

Ingelheim am Rhein, el día Octubre 3 de 2010 /Ge

/Firma/
Notario Público
/Sello/

[Handwritten signature]
GABRIEL RIVERA CHAVEZ
Traductor e Interpreté Oficial
Res. 5996 de 1982 del Min. de Justicia
Min. de Relaciones Exteriores

16

N. del T.: La siguiente APOSTILLA en idioma alemán pertenece al anterior documento titulado "Cesión de Inventores":

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. Ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein
Siegel/Stampel

Bestätigt

5. in Mainz
6. am 06.10. 2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1829/2010
9. Siegel/Stempel - Präsidentin des Landgerichts / Mainz
10. Unterschrift / Unterschrift /
Marliese Dicke

GABRIEL BUNDO CARDU
Traductor e Interprete Oficial
Ley. 5936 del 1982 del Min. de Justicia
Min. de Relaciones Exteriores

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 OCT 28 10:31
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
036552
Gabriel Bundo

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 November 2009 (19.11.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/140127 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 239/70 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)

gelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2009/043068

(74) Agents: **MORRIS, Michael P.** et al.; Boehringer Ingel-
heim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(22) International Filing Date:
7 May 2009 (07.05.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/052,816 13 May 2008 (13.05.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim International
GmbH, Bingerstrasse 173, D-55216 Ingelheim (DE).

(71) Applicant (for DE only): **BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE];
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger-
strasse 173, D-55216 Ingelheim (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FRUTOS, Rogelio,**
Perez [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals,
Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT
06877-0368 (US). **TAMPONE, Thomas, G.** [US/US];
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridge-
bury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368
(US). **MULDER, Jason, Alan** [US/US]; Boehringer In-
gelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **KRISHNA-
MURTHY, Dhileepkumar** [US/US]; Boehringer Ingel-
heim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).
SENANAYAKE, Chris, Hugh [US/US]; Boehringer In-

(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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
28 January 2010

(54) Title: SYNTHESIS OF DIHYDROTHIENO[3,2-d]PYRIMIDINE DIOLS AND SIMILAR PYRIMIDINE DIOLS

(57) Abstract: The present invention relates to an improved process for the preparation of dihydrothieno[3,2-d]pyrimidine diols, and similar pyrimidine diols, that is efficient, high-yielding, and does not require expensive and potentially unstable intermediates. The diols are used as intermediates in the synthesis of pyrimidine compounds which inhibit PDE4, and are thus useful in the treatment of respiratory or gastrointestinal diseases and complaints, peripheral or central nervous system diseases and disorders, inflammatory conditions, and cancers.

17



WO 2009/140127 A3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 November 2009 (19.11.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/140127 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 513/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/043068

(22) International Filing Date:
7 May 2009 (07.05.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/052,816 13 May 2008 (13.05.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Boehringer Ingelheim International GmbH, Bingerstrasse 173, D-55216 Ingelheim (DE).

(71) Applicant (for DE only): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bingerstrasse 173, D-55216 Ingelheim (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FRUTOS, Rogelio, Perez** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **TAMPONE, Thomas, G.** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **MULDER, Jason, Alan** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **KRISHNA-MURTHY, Dhileepkumar** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O.

Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US). **SENANAYAKE, Chris, Hugh** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(74) Agents: **MORRIS, Michael P.** et al.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: SYNTHESIS OF DIHYDROTHIENO[3,2-d]PYRIMIDINE DIOLS AND SIMILAR PYRIMIDINE DIOLS

(57) Abstract: The present invention relates to an improved process for the preparation of dihydrothieno[3,2-d]pyrimidine diols, and similar pyrimidine diols, that is efficient, high-yielding, and does not require expensive and potentially unstable intermediates. The diols are used as intermediates in the synthesis of pyrimidine compounds which inhibit PDE4, and are thus useful in the treatment of respiratory or gastrointestinal diseases and complaints, peripheral or central nervous system diseases and disorders, inflammatory conditions, and cancers.

WO 2009/140127 A2

SYNTHESIS OF DIHYDROTHIENO[3,2-*d*]PYRIMIDINE DIOLS AND SIMILAR PYRIMIDINE DIOLS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

- 5 This application claims benefit to U.S. Provisional Application No. 61/052,816, filed May 13, 2008, the contents of which are hereby incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

- 10 The present invention relates to an improved method for preparing dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diols, particularly a 6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol, and similar pyrimidine diols. More particularly, the present invention sets forth a method for preparing pyrimidine diols in an efficient, high-yielding reaction that does not require expensive and potentially
15 unstable intermediates. The pyrimidine diols are useful for a variety of purposes including intermediates in the synthesis of pharmaceuticals.

DESCRIPTION OF RELATED ART

- Dihydrothienopyrimidines are commonly synthesized from
20 dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diols, for example, as described in U.S. Patent Publication 2007/0259846 and WO 2006/111549. The synthesis of the dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diol intermediates has proved challenging to implement in an efficient reaction that does not require expensive and potentially unstable intermediates and also results in obtaining the desired
25 product in high yield and purity. For example, U.S. Patent 3,318,881 reports the condensation of a keto-dihydrothiophene-2-carboxylic acid methyl ester with *s*-ethylisothiurea to form 2-ethylsulfanyl-6-7-dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ol, which can then be subjected to acid hydrolysis to yield a dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diol as described in U.S. Patent Publication
30 No. 2007/0259846. This process, however, provides only modest yields,

20

requires the use of s-ethylisothiouraea or other s-alkylisothiouraeas, which are expensive and have limited availability, and produces an unpleasant stench associated with the release of ethanethiol during the acid hydrolysis. Attempts to substitute the less expensive urea for the s-alkylisothiouraea in the

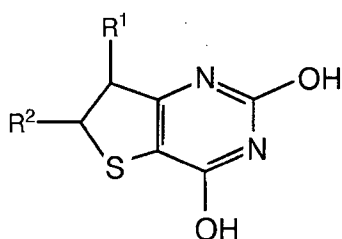
5 condensation reaction have been unsuccessful because of poor yields, for example as reported by Ohno et al. (1986) Chem. Pharm Bull. 34:4150.

Other pyrimidines may be synthesized from pyrimidine-2,4-diols, such as 6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidine-2,4-diol, in modest yields. For example, diols reported by Sekiya et al. (1980) Eur. J. Med. Chem. 15, 4: 317

10 were used to generate 2,4-diamino-5,6-polymethlenepyrimidine derivatives for use as hypoglycemic, antihypertensive and anorexigenic agents. However, because of the above-discussed limitations, a need in the art to prepare intermediate diols via improved and efficient synthetic methods remains.

15 BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

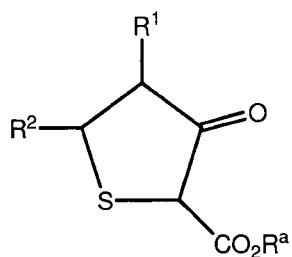
The present invention provides an improved, high-yield method for preparing dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diols, and similar pyrimidine-2,4-diols. The disclosed method for preparing a compound of formula I:



I

comprises reacting a starting compound of the formula II

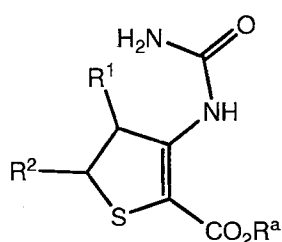
27
21



II

with urea, in the presence of acid, to yield an intermediate of the formula IV

5

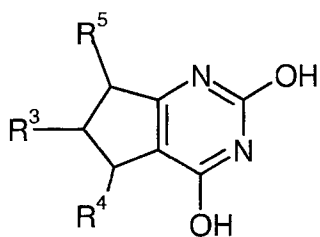


IV

10 and cyclizing the intermediate of the formula IV with a base, to yield the final product of the formula I.

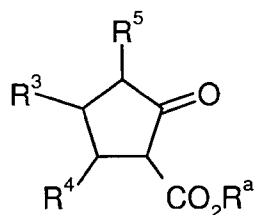
The present invention also provides a method for preparing additional pyrimidine diols. For example, a method for preparing a compound of formula X:

15



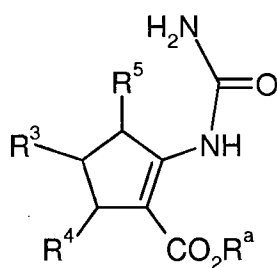
X

comprises reacting a starting compound of the formula VIII



VIII

with urea, in the presence of acid, to yield an intermediate of the formula IX



IX

- 5 and cyclizing the intermediate of the formula IX with a base, to yield the final product of the formula X.

The acid may be selected from acetic acid, trifluoroacetic acid, perchloric acid, toluene sulfonic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid and nitric acid. In a preferred embodiment, the acid is

10 hydrochloric acid. The base may be selected from the group consisting of metal hydride bases, metal alkoxide bases, and metal phosphate bases. In a preferred embodiment, the base is MeONa. In another preferred embodiment, the base is NaOH.

In one embodiment of the invention, the compound of formula I is 6,7-

15 dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol (formula Ia), 6-methyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol (formula Ib), 6-ethyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol (formula Ic), 6-phenyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol (formula Id), 6,6-dimethyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol (formula Ie) or 7-Methyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-

20 *d*]pyrimidine-2,4-diol (formula If).

In another embodiment of the invention, the compound of formula X is 9*H*-indeno[2,1-*d*]pyrimidine-2,4-diol (formula Xb).

23

The above and still further features and advantages of the present invention will become apparent upon consideration of the following detailed description of specific embodiments thereof.

5 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Reference will now be made in detail to the presently preferred embodiments of the invention, which, together with the following examples, serve to explain the principles of the invention. These embodiments are described in sufficient detail to enable those skilled in the art to practice the invention, and it is to be understood that other embodiments may be utilized, and that structural, physical, and chemical changes may be made without departing from the spirit and scope of the present invention. Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, the preferred methods, devices, and materials are now described.

The following abbreviations are used herein:

- Bu = butyl;
- 20 HPLC = high-performance liquid chromatography;
- iPr = isopropyl;
- Me = methyl;
- NMR = nuclear magnetic resonance;
- LCMS (EI) = liquid chromatography mass spectrometry (electron impact)
- 25 t = tert; and
- TLC = thin layer chromatography.

Terms not specifically defined herein should be given the meanings that would be given to them by one of skill in the art in light of the disclosure and the context. For example, "C₁₋₆ alkoxy" is a C₁₋₆ alkyl with a terminal oxygen, such as methoxy, ethoxy, propoxy, pentoxy and hexoxy. All alkyl,

24

alkylene or alkynyl groups shall be understood as being branched or unbranched where structurally possible and unless otherwise specified.

Other more specific definitions are as follows:

The term "alkyl" refers to a saturated aliphatic radical containing from
5 one to ten carbon atoms or a mono- or polyunsaturated aliphatic hydrocarbon
radical containing from two to twelve carbon atoms unless otherwise stated.
The mono- or polyunsaturated aliphatic hydrocarbon radical contains at least
one double or triple bond, respectively. Examples of "alkyl" include alkyl
groups that are straight chain alkyl groups containing from one to eight carbon
10 atoms and branched alkyl groups containing from three to ten carbon atoms.
Other examples include lower alkyl groups which are straight chain alkyl
groups containing from one to six carbon atoms and branched alkyl groups
containing from three to six carbon atoms. It should be understood that any
combination term using an "alk" or "alkyl" prefix refers to analogs according
15 to the above definition of "alkyl". For example, terms such as "alkoxy",
"alkythio" refer to alkyl groups linked to a second group via an oxygen or
sulfur atom. "Alkanoyl" refers to an alkyl group linked to a carbonyl group
(C=O). Each alkyl or alkyl analog described herein shall be understood to be
optionally partially or fully halogenated.

20 The term "cycloalkyl" refers to the cyclic analog of an alkyl group, as
defined above. Examples of cycloalkyl groups are saturated or unsaturated
nonaromatic cycloalkyl groups containing from three to eight carbon atoms,
and other examples include cycloalkyl groups having three to six carbon
atoms. Examples of "cycloalkyl" include, for example, cyclopropyl,
25 cyclopentyl, and cyclohexyl.

The term "heterocycloalkyl" refers to a stable 4-8 membered (but
preferably, 5 or 6 membered) monocyclic or 8-11 membered bicyclic
heterocycle radical which may be either saturated or unsaturated, and is non-
aromatic. Each heterocycle consists of carbon atoms and from 1 to 4
30 heteroatoms chosen from nitrogen, oxygen and sulfur. The heterocycle may

25

be attached by any atom of the cycle, which results in the creation of a stable structure. Examples of "heterocycloalkyl" include radicals such as pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, indolinyl, azetidiny, tetrahydropyranyl, 5 tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrofuranyl, hexahydropyrimidinyl, hexahydropyridazinyl, dihydro-oxazolyl, 1,2-thiazinanyl-1,1-dioxide, 1,2,6-thiadiazinanyl-1,1-dioxide, isothiazolidinyl-1,1-dioxide and imidazolidinyl-2,4-dione.

The term "halogen" refers to bromine, chlorine, fluorine or iodine. As 10 used herein above and throughout this application, "nitrogen" and "sulfur" include any oxidized form of nitrogen and sulfur and the quaternized form of any basic nitrogen.

The term "aryl" shall be understood to mean a 6-12 membered aromatic carbocycle, which can be a single ring or can be multiple rings fused 15 together or linked covalently. The term "aryl" includes, for example, phenyl and naphthyl; other terms comprising "aryl" will have the same definition for the aryl component, examples of these moieties include: arylalkyl, aryloxy or arylthio.

The term "heteroaryl" refers to a stable 5-8 membered (but preferably, 20 5 or 6 membered) monocyclic or 8-11 membered bicyclic aromatic heterocycle radical. Each heterocycle consists of carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms chosen from nitrogen, oxygen and sulfur. The heteroaryl group may be attached by any atom of the ring which results in the creation of a stable structure. Examples of "heteroaryl" include radicals such as furanyl, 25 thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzothienyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, purinyl, quinolizinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl,

phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl and phenoxazinyl.

The terms "optional" or "optionally" mean that the subsequently described event or circumstances may or may not occur, and that the
5 description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

10 The term "substituted" means that any one or more hydrogens on an atom of a group or moiety, whether specifically designated or not, is replaced with a selection from the indicated group of substituents, provided that the atom's normal valency is not exceeded and that the substitution results in a stable compound. If a bond to a substituent is shown to cross the bond
15 connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom via which such substituent is bonded to the rest of the compound, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. For example, when the substituent is piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl, unless specified
20 otherwise, such piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl group may be bonded to the rest of the compound of the invention via any atom in such piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl group. Generally, when any substituent or group occurs more than one time in any constituent or compound, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence.
25 Thus, for example, if a group is shown to be substituted with 0 to 2 R, then such group is optionally substituted with up to two R groups and R at each occurrence is selected independently from the defined list of possible R. Such combinations of substituents and/or variables, however, are permissible only if such combinations result in stable compounds.

2A

The present invention relates to a novel strategy for the synthesis of dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diols, and similar pyrimidine-2,4-diols, that provides for higher yields, more efficient reactions, and overcoming many of the prior art problems associated with the large-scale production of

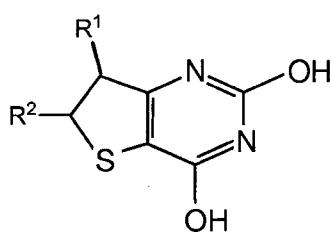
5 dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diols, and similar pyrimidin-2,4-diols. The strategy provides an efficient synthetic scheme that does not require expensive or potentially unstable intermediates, and can be carried out as a “one-pot” reaction if desired.

Methods for making the compounds of the formulas (I) and (X) are

10 described herein. The compounds of the invention may be prepared by the general methods and examples presented below, and additional methods known to those of ordinary skill in the art. Optimum reaction conditions and reaction times may vary depending on the particular reactants used. Unless otherwise specified, solvents, temperatures, pressures, and other reaction

15 conditions may be readily selected by one of ordinary skill in the art. Specific procedures are provided in the Examples section. Reaction progress may be monitored by conventional methods such as TLC or HPLC. Intermediates and products may be purified by methods known in the art, including column chromatography, HPLC or recrystallization.

20 The preferred methods provide processes of making a dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diol of formula I, e.g.,:



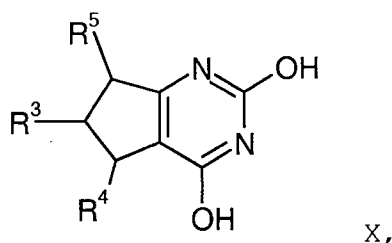
I

wherein R¹ and R² are independently selected from H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy, aryloxy, cycloalkoxy,

25 heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, -NO₂, -NRR', haloalkyl, haloalkoxy, -SH,

-S-alkyl, -SO₂-alkyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alkyl, and -SO₂N(alkyl)₂, preferably from H, alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy and -NRR'; and wherein R and R' are H or alkyl.

The preferred methods also provide processes of making 2,4-
5 pyrimidine diols of formula X, e.g.,:



wherein R³ and R⁴ are independently selected from H, alkyl, cycloalkyl, aryl,
10 heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy, aryloxy, cycloalkoxy,
heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, -NO₂, -NRR', haloalkyl, haloalkoxy, -SH, -
S-alkyl, -SO₂-alkyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alkyl, and -SO₂N(alkyl)₂, with the
proviso that R³, R⁴ and R⁵ cannot all be H; or

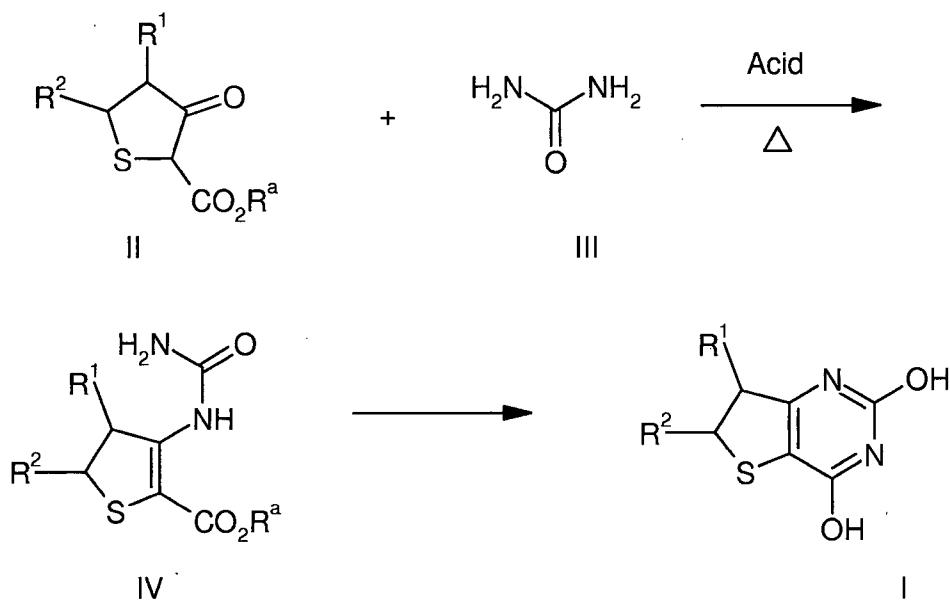
R³ and R⁴ are combined with the carbon atoms to which they are
15 attached to form a ring selected from the group consisting of benzene,
pyridine, pyrimidine, pyrazine, cyclohexane, piperidine, piperazine,
morpholine, thiomorpholine, a partially or fully hydrated pyrimidine and
naphthalene, which optionally may be substituted by a residue selected from
among alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy,
20 aryloxy, cycloalkoxy, heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, -NO₂, -NRR',
haloalkyl, haloalkoxy and hydroxy;

R⁵ is selected from H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl,
heterocycloalkyl, halogen, alkoxy, aryloxy, cycloalkoxy, heteroaryloxy,
heterocycloalkoxy, -NO₂, -NRR', haloalkyl, haloalkoxy, -SH, -S-alkyl, -SO₂-
25 alkyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alkyl, and -SO₂N(alkyl)₂, preferably from H, alkyl,
alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy and -NRR'; and

wherein R and R' are each independently selected from H or alkyl.

As illustrated in Scheme 1, an embodiment of the present invention, compounds of formula I may be prepared starting with an acid-catalyzed condensation between a 3-keto-dihydrothiophene-2-carboxylic acid alkyl ester of formula II, wherein R^a is alkyl, and urea (III), to yield a 3-ureido-dihydrothiophene-2-carboxylic acid alkyl ester of formula IV. The compound of formula IV is then cyclized to yield a dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diol of formula I. The cyclization is preferably performed under basic conditions. The condensation and cyclization reactions may be carried out in separate steps, or may be combined in a "one-pot" procedure. The product, a compound of formula I, may be further modified by methods known in the art to produce additional compounds such as dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidines.

SCHEME 1



The condensation reaction of the compounds of formulas II and III takes place in the presence of an acid catalyst, for example, acetic acid, trifluoroacetic acid, perchloric acid, toluene sulfonic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or nitric acid. In a preferred embodiment, the

30

acid is a hydrochloric acid. An alcohol or mixture of alcohols may be used as a solvent, for example, methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, butanol, etc., may be used. Methanol is the preferred alcoholic solvent. The reaction may be carried out at temperatures between 0 °C and the reflux temperature of the solvent, and generally requires a period of 0.5 to 24 hours for completion, preferably about 2-6 hours, and more preferably about 4-6 or about 3-5 hours. The reaction may be run at ambient pressure, or at reduced or elevated pressures.

The above-described reaction yields a 3-ureido-dihydrothiophene-2-carboxylic acid alkyl ester of formula IV, which may be isolated at this time or may be left in the reaction vessel for a "one-pot" procedure. Isolation may be advantageous when removal of impurities is desired before the cyclization process, but is not required.

Whether isolated or not, the compound of formula IV is cyclized, preferably in the presence of a base, in a suitable solvent such as water or an alcohol, for example, methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, butanol, etc. Non-limiting examples of suitable inorganic bases include metal hydrides (e.g., NaH), metal hydroxides (e.g., NaOH, KOH), metal alkoxides (e.g., MeONa, t-BuOK and Na-tert-amylate), metal carbonates (e.g., Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃), and metal phosphates (e.g., K₃PO₄). In a preferred embodiment, the base is MeONa, and the solvent is methanol. In another preferred embodiment, the base is NaOH and the solvent is water. The reaction may be carried out at temperatures between 0 °C and the reflux temperature of the solvent, and generally requires a period of 0.5 to 24 hours for completion, preferably about 0.5 to 5 hours, and more preferably about 1-3 hours, and even more preferably about 1-2 hours. The reaction may be run at ambient pressure. The above-described reaction yields the dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diol of formula I.

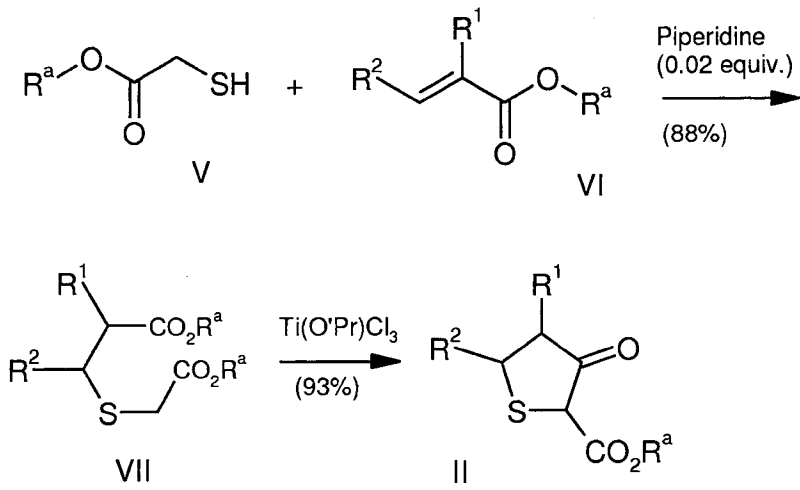
The above-described reaction scheme (Scheme 1) is advantageous over known methods of synthesizing the dihydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine diols of

formula I, in that it is higher yielding, more efficient, and more cost-effective because it uses urea, which is inexpensive and freely available, instead of costlier reactants such as s-ethylisothiurea hydrobromide. The present process also avoids the unpleasant stench associated with the release of ethanethiol during known methods. Moreover, the present process provides another advantage in that the 3-ureido-dihydrothiophene-2-carboxylic acid alkyl ester of formula IV is a solid intermediate of enhanced stability, which permits its isolation and long-term storage if desired.

The dihydrothiophene carboxylic acid alkyl ester of formula II may be prepared by methods known in the art. For example, a thiol of formula V and an ester of formula VI may be reacted to form a thioether carboxylic acid alkyl ester of formula VII, which can then be cyclized to form the dihydrothiophene carboxylic acid alkyl ester of formula II. A non-limiting exemplary procedure is shown in Scheme 2.

15

SCHEME 2



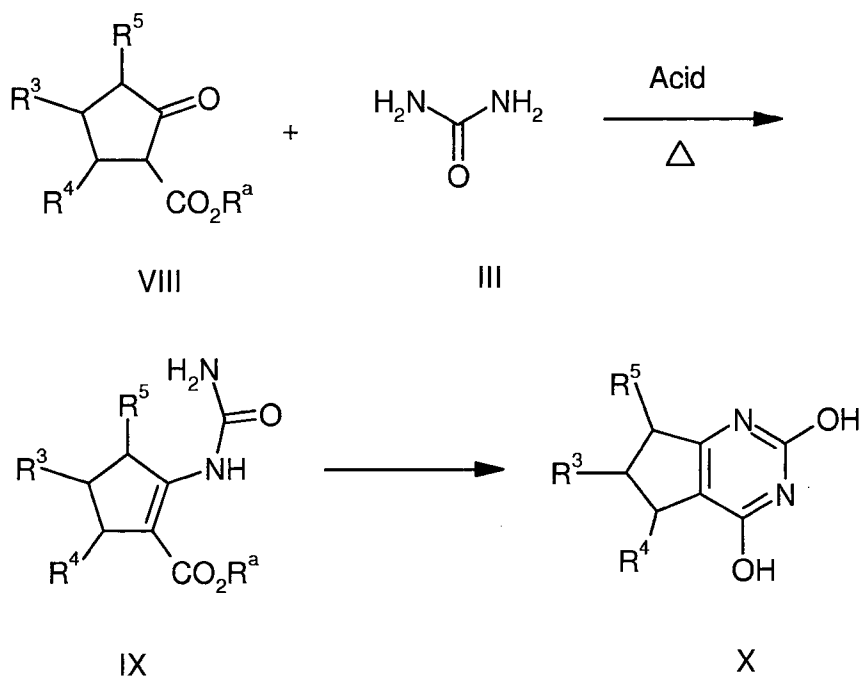
20

As illustrated in Scheme 3, another embodiment of the present invention relates to compounds of formula X that may be prepared starting

with an acid-catalyzed condensation between a compound of formula VIII, wherein R^a is alkyl, and urea (III), to yield a compound of formula IX. The compound of formula IX is then cyclized to yield a compound of formula X. The cyclization is preferably performed under basic conditions. The

- 5 condensation and cyclization reactions may be carried out in separate steps, or may be combined in a "one-pot" procedure. The product, a compound of formula X, may be further modified by methods known in the art to produce additional pyrimidine diol compounds.

SCHEME 3



10

The condensation reaction of the compounds of formulas VIII and III takes place in the presence of an acid catalyst, for example, acetic acid, trifluoroacetic acid, perchloric acid, toluene sulfonic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or nitric acid. In a preferred embodiment, the

15 acid is a hydrochloric acid. An alcohol or mixture of alcohols may be used as a solvent, for example, methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, butanol, etc., may be used. Methanol is the preferred alcoholic solvent. The reaction

may be carried out at temperatures between 0 °C and the reflux temperature of the solvent, and generally requires a period of 0.5 to 24 hours for completion, preferably about 2-6 hours, and more preferably about 4-6 or about 3-5 hours. The reaction may be run at ambient pressure, or at reduced or elevated pressures.

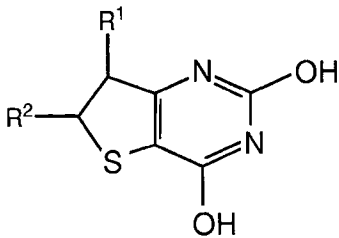
The above-described reaction yields a compound of formula IX, which may be isolated at this time or may be left in the reaction vessel for a “one-pot” procedure. Isolation may be advantageous when removal of impurities is desired before the cyclization process, but is not required.

Whether isolated or not, the compound of formula IX is cyclized, preferably in the presence of a base, in a suitable solvent such as water or an alcohol, for example, methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, butanol, etc. Non-limiting examples of suitable inorganic bases include metal hydrides (e.g., NaH), metal hydroxides (e.g., NaOH, KOH), metal alkoxides (e.g., MeONa, t-BuOK and Na-tert-amylate), metal carbonates (e.g., Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃), and metal phosphates (e.g., K₃PO₄). In a preferred embodiment, the base is MeONa, and the solvent is methanol. In another preferred embodiment, the base is NaOH and the solvent is water. The reaction may be carried out at temperatures between 0 °C and the reflux temperature of the solvent, and generally requires a period of 0.5 to 24 hours for completion, preferably about 0.5 to 5 hours, and more preferably about 1-3 hours, and even more preferably about 1-2 hours. The reaction may be run at ambient pressure. The above-described reaction yields a substituted pyrimidine-2,4-diol of formula X.

The pyrimidine diols of the above-identified embodiments can be used as intermediates to synthesize pharmaceuticals such as PDE4 inhibitors, by methods known in the art.

In one embodiment of the invention, a process for preparing a compound of formula I:

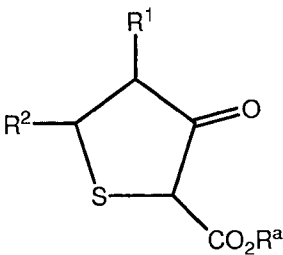
30



I

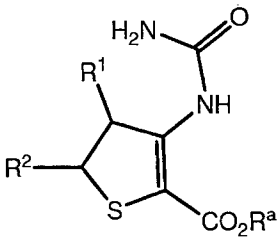
comprises:

- (a) reacting a starting compound of the formula II



II

- 10 with urea, in the presence of acid, to yield an intermediate of the formula IV



IV

15

; and

- (b) cyclizing the intermediate of the formula IV with a base, to yield the final product of the formula I,

- 20 wherein R¹ and R² are independently selected from H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy, aryloxy, cycloalkoxy, heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, -NO₂, -NRR', haloalkyl,

haloalkoxy, -SH, -S-alkyl, -SO₂-alkyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alkyl, and -SO₂N(alkyl)₂;

wherein R and R' are each independently selected from H or alkyl; and

wherein R^a is selected from the group consisting of H, halogen, alkyl,

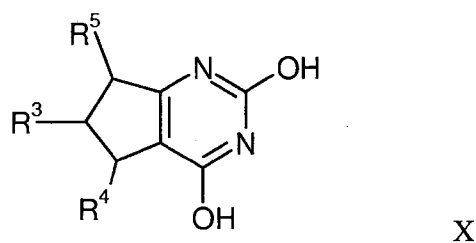
5 and aryl.

In a preferred embodiment, R¹ and R² are independently selected from H, alkyl, aryl, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy and -NRR', wherein R and R' are each independently selected from H or alkyl.

In yet another preferred embodiment, the compound of formula I is

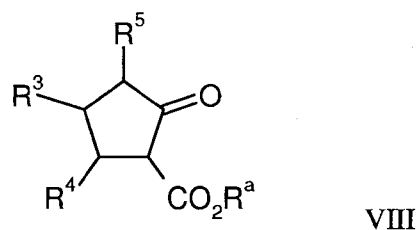
10 6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol, 6-methyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol, 6-ethyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol, 6-phenyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol, 6,6-dimethyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol, or 7-methyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol.

15 In another embodiment of the invention, a process for preparing a compound of formula X:

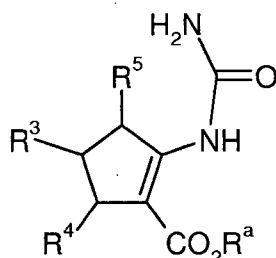


comprises:

20 (a) reacting a starting compound of the formula VIII



with urea, in the presence of acid, to yield an intermediate of the formula IX



IX; and

- (b) cyclizing the intermediate of the formula IX with a base, to yield the final product of the formula X,

wherein R³ and R⁴ are independently selected from H, alkyl,

- 5 cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy, aryloxy, cycloalkoxy, heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, -NO₂, -NRR', haloalkyl, haloalkoxy, -SH-, -S-alkyl, -SO₂-alkyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alkyl, and -SO₂N(alkyl)₂, with the proviso that R³ and R⁴ cannot both be H; or

- R³ and R⁴ are combined with the carbon atoms to which they are
 10 attached to form a ring selected from the group consisting of benzene, pyridine, pyrimidine, pyrazine, cyclohexane, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, a partially or fully hydrated pyrimidine and naphthalene, which optionally may be substituted by a residue selected from among alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy,
 15 aryloxy, cycloalkoxy, heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, -NO₂, -NRR', haloalkyl, haloalkoxy and hydroxy;

- wherein R⁵ is selected from H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy, aryloxy, cycloalkoxy, heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, -NO₂, -NRR', haloalkyl, haloalkoxy, -SH, -S-alkyl, -SO₂-
 20 alkyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alkyl, and -SO₂N(alkyl)₂;

wherein R and R' are each independently selected from H or alkyl; and

wherein R^a is selected from the group consisting of H, halogen, alkyl and aryl.

In a preferred embodiment, the compound of formula X is 9H-indeno[2,1-d]pyrimidine-2,4-diol.

Preferably, R^a in the above outlined processes is an alkyl selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl.

5 Additionally, the acid may be selected from acetic acid, trifluoroacetic acid, perchloric acid, toluene sulfonic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid and nitric acid. Preferably, the acid is hydrochloric acid. The base may be selected from the group consisting of metal hydride bases, metal hydroxide bases, metal carbonates, metal alkoxide bases, and metal
10 phosphate bases. Preferably, the base is MeONa or NaOH.

Preferably, in the above outlined processes, the intermediate of the formula IV or formula IX is isolated before cyclizing it in step (b). The isolated intermediate of the formula IV or formula IX is purified by a method known in the art, including column chromatography, HPLC or
15 recrystallization. Alternatively, the intermediate of the formula IV or formula IX is not isolated before cyclizing it in step b).

In another embodiment, the solvent of the step (a) in the above-outlined processes is an alcohol or a mixture of alcohols. The alcohol or mixture of alcohols may be methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol,
20 butanol or mixtures thereof. In yet another embodiment, the reaction outlined in step (a) of the above processes is carried out at a temperature between 0°C and reflux temperature of the solvent, and between 0.5 hour and 24 hours for its completion.

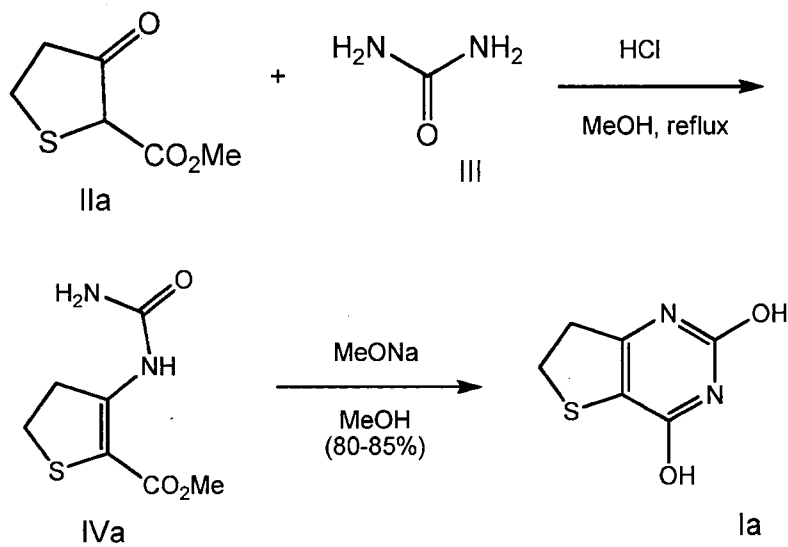
In another embodiment, the solvent of the step (b) in the above-outlined processes is water, an alcohol or a mixture of alcohols. The alcohol or mixture of alcohols may be methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, butanol or mixtures thereof. In yet another embodiment, the cyclization reaction outlined in step (b) of the above processes is carried out at a temperature between 0°C and reflux temperature of the solvent, and between
25 0.5 hour and 24 hours for completion.
30

EXAMPLES

EXAMPLE 1

Compound III (urea; 2 equiv.) was charged into a flask equipped with a stirrer, N₂ line and thermocouple thermometer followed by methanol (3 mL/g of compound IIa) and compound IIa (1 equiv) (see Scheme 4). Conc. HCl (0.2 equiv) was charged at 20-25 °C and the mixture was stirred at reflux for 4 hours. NaOMe (1.2 equiv., 25% solution in MeOH) was charged at 0 °C and the above mixture was stirred at reflux for 1.5 hours and then cooled to 0 °C. Conc. HCl was added dropwise until the pH of the solution was 2-3, the mixture was stirred for 5-10 min and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed thoroughly with water, air-dried for 2-3 hours (suction) and then dried further in a vacuum oven at 50 °C for 12-16 hours to afford compound Ia in 80-85% yield from compound IIa.

SCHEME 4

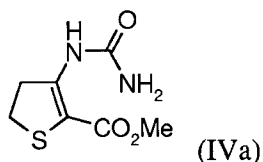


EXAMPLE 2

3-Ureido-4,5-dihydro-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

Compound III (urea; 2 equiv.) was charged into a vessel equipped with a stirrer, N₂ line and thermocouple thermometer followed by methanol (1.5 to 5 2 mL/g of compound IIa) and compound IIa (1 equiv) (see Scheme 5). Conc. HCl (0.2 equiv) was charged at 20-25 °C and the mixture stirred at reflux for 4-6 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed with water (twice with 1 mL/g of compound IIa) to afford compound IVa as a white solid in 95% yield.

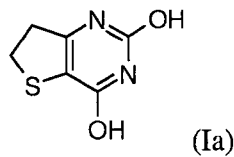
10



95% yield, ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 3.10 (dd, 2 H, *J* = 8.5, 8.5 Hz), 3.50 (dd, 2 H, *J* = 8.5, 8.5 Hz), 3.73 (s, 3 H), 6.50-7.20 (bs, 2 H), 9.47 (s, 1 H);
15 ¹³C NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO) δ 28.7, 37.8, 52.4, 100.0, 151.6, 154.7, 165.7;
LCMS (EI) for C₇H₁₁N₂O₃S, (M+H)⁺ calcd. 203.0, measd. 203.0.

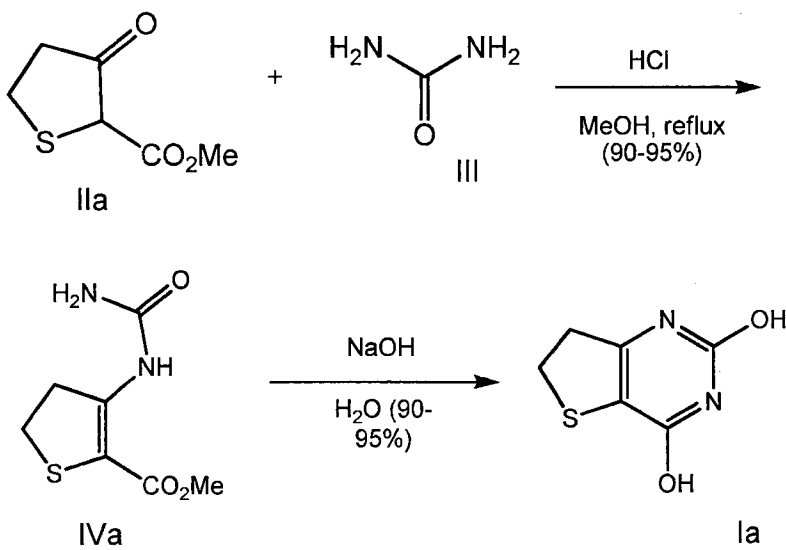
6,7-Dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol

Compound IVa was added to a solution of water (3 mL/mL of 20 compound IVa) and NaOH at ambient temperature. The above mixture was stirred at 85 °C for 1.5 hours. After cooling to 0 °C, conc. HCl (approximately 1.1 equiv.) was added slowly until the pH of the solution was 0-1. The mixture was cooled to 0 °C, stirred for 5-10 min and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed thoroughly with water twice (0.5 25 mL/g of compound IVa), air-dried for 2-3 hours (suction) and then dried further in a vacuum oven at 50 °C for 12-16 hours to afford compound Ia as a white solid in 95 % yield from compound IVa.



95% yield, ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 3.11 (dd, 2 H, *J* = 8.5, 8.5 Hz), 3.31 (dd, 2 H, *J* = 8.5, 8.5 Hz), 11.14 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H); ¹³C NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO) δ 29.3, 35.4, 108.5, 150.5, 152.4, 160.4; LCMS (EI) for C₆H₇N₂O₂S, (M+H)⁺ calcd. 171.0, measd. 171.0.

SCHEME 5



10

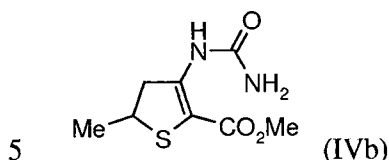
EXAMPLE 3

5-Methyl-3-ureido-4,5-dihydro-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

Compound III (urea; 2 equiv.) was charged into a vessel equipped with a stirrer, N₂ line and thermocouple thermometer followed by methanol (1.5 to 2.0 mL/g of compound IIb) and compound IIb (1 equiv) (see Scheme 6). Conc. HCl (0.2 equiv) was charged at 20-25 °C and the mixture stirred at

41

reflux for 4-6 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed with water (twice with 1 mL/g of compound IIb) to afford compound IVb as a white solid in 93% yield.



93% yield, ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 1.32 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz), 3.24 (dd, 1 H, *J* = 6.5, 18.0 Hz), 3.55-3.73 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 6.40-7.30 (bs, 1 H), 9.35-9.65 (bs, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ 22.8, 40.1, 45.6, 52.3, 99.5, 150.0, 154.7, 165.8; LCMS (EI) for C₈H₁₃N₂O₃S, (M+H)⁺ calcd. 217.1, measd. 217.6.

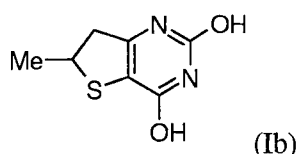
10

6-Methyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-d]pyrimidine-2,4-diol

Compound IVb was added to a solution of water (3 mL/mL of compound IVb) and NaOH at ambient temperature. The above mixture was stirred at 85 °C for 1.5 hours. After cooling to 0 °C, conc. HCl (approximately 1.1 equiv.) was added slowly until the pH of the solution was 0-1. The mixture was cooled to 0 °C, stirred for 5-10 min and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed thoroughly with water twice (0.5 mL/g of compound IVb), air-dried for 2-3 hours (suction) and then dried further in a vacuum oven at 50 °C for 12-16 hours to afford compound Ib as a white solid in 90 % yield from compound IVb.

15

20



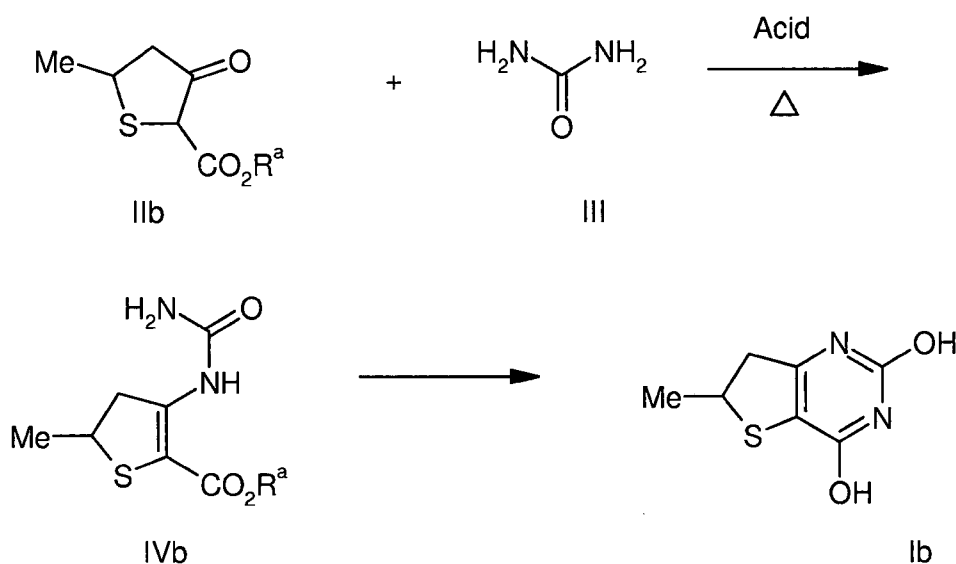
90% yield, ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 1.39 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz), 2.75 (dd, 1 H, *J* = 6.5, 17.0 Hz), 3.26 (dd, 1 H, *J* = 8.5, 17.0 Hz), 3.96 (dddd, 1 H, *J*

25

42

= 6.5, 6.5, 6.5, 13.0 Hz), 11.00-11.20 (bs, 1 H), 11.20-11.40 (bs, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ 23.0, 42.0, 43.0, 108.0, 149.0, 152.4, 160.4; LCMS (EI) for C₇H₉N₂O₂S, (M+H)⁺ calcd. 185.0, measd. 185.1.

SCHEME 6



5

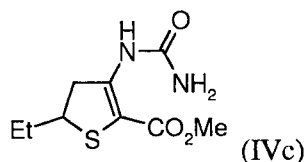
EXAMPLE 4

5-Ethyl-3-ureido-4,5-dihydro-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

Compound III (urea; 2 equiv.) was charged into a vessel equipped with a stirrer, N₂ line and thermocouple thermometer followed by methanol (1.5 to 2 mL/g of compound IIc) and compound IIc (1 equiv) (see Scheme 7). Conc. HCl (0.2 equiv) was charged at 20-25 °C and the mixture stirred at reflux for 4-6 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed with water (twice with 1 mL/g of compound IIc) to afford compound IVc as a white solid in 93% yield.

15

43

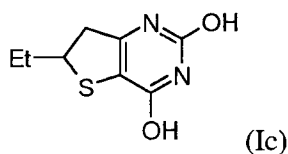


93% yield, ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 0.93 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.52-1.74 (m, 2 H), 3.28 (dd, 1 H, $J = 6.5, 18.0$ Hz), 3.53 (dddd, 1 H, $J = 6.0, 6.0, 8.5, 8.5$ Hz), 3.61 (dd, 1 H, $J = 8.5, 18.0$ Hz), 3.72 (s, 3 H), 6.83 (bs, 2 H), 9.44 (s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.8, 29.7, 43.5, 47.3, 52.3, 99.3, 150.3, 154.7, 165.7; LCMS (EI) for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, (M+H) $^+$ calcd. 231.1, measd. 231.1.

10 6-Ethyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol

Compound IVc was added to a solution of water (3 mL/mL of compound IVc) and NaOH at ambient temperature. The above mixture was stirred at 85 °C for 1.5 hours. After cooling to 0 °C, conc. HCl (approximately 1.1 equiv.) was added slowly until the pH of the solution was 0-1. The mixture was cooled to 0 °C, stirred for 5-10 min and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed thoroughly with water twice (0.5 mL/g of compound IVc), air-dried for 2-3 hours (suction) and then dried further in a vacuum oven at 50 °C for 12-16 hours to afford compound Ic as a white solid in 74% yield from compound IVc.

20

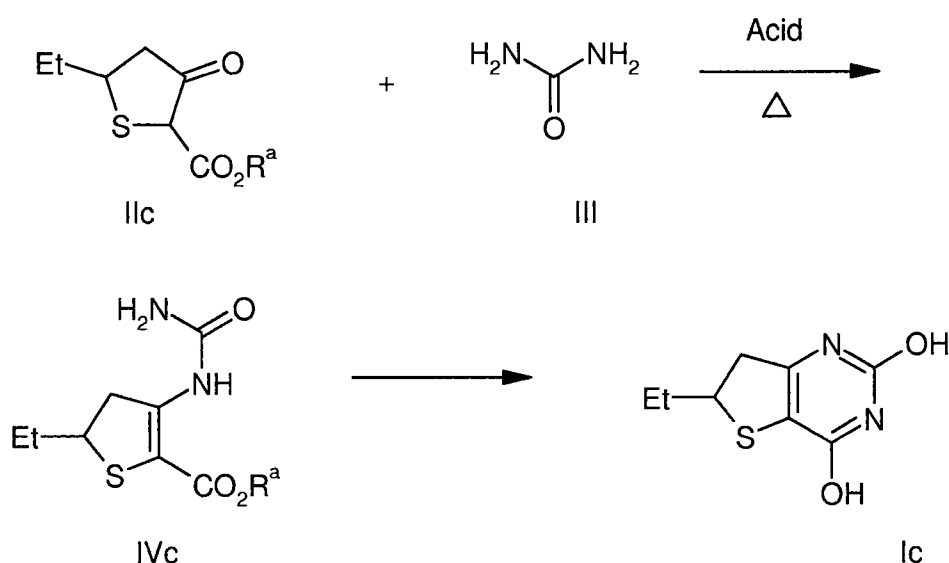


74% yield, ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 0.95 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.60-1.80 (m, 2 H), 2.81 (dd, 1 H, $J = 7.0, 17.3$ Hz), 3.24 (dd, 1 H, $J = 8.5, 17.3$ Hz), 3.61 (dddd, 1 H, $J = 7.0, 7.0, 8.5, 8.5$ Hz), 11.10 (s, 1 H), 11.31 (s, 1 H);

25

^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.8, 29.8, 40.9, 49.1, 107.7, 149.2, 152.3, 160.3; LCMS (EI) for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, (M+H) $^+$ calcd. 199.1, measd. 199.1.

SCHEME 7



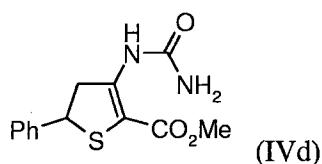
5

EXAMPLE 5

5-Phenyl-3-ureido-4,5-dihydro-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

Compound III (urea; 2 equiv.) was charged into a vessel equipped with a stirrer, N_2 line and thermocouple thermometer followed by methanol (1.5 to 2 mL/g of compound IId) and compound IId (1 equiv) (see Scheme 8). Conc. HCl (0.2 equiv) was charged at 20-25 $^\circ\text{C}$ and the mixture stirred at reflux for 4-6 hours. The reaction mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed with water (twice with 1 mL/g of compound IId) to afford compound IVd as a white solid in 97% yield.

15

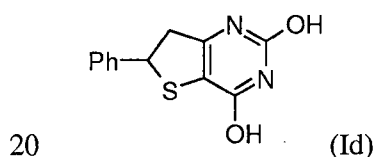


485

97% yield, ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 3.70 (dd, 1 H, $J = 8.0, 18.0$ Hz), 3.74 (s, 3 H), 3.92 (dd, 1 H, $J = 8.0, 18.0$ Hz), 4.87 (dd, 1 H, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 6.60-7.20 (bs, 2 H), 7.25-7.50 (m, 5 H), 9.51 (s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 45.1, 48.1, 52.4, 99.4, 127.8, 128.3, 129.5, 142.8, 149.5, 154.7, 165.4 (missing 2 signals due to overlap); LCMS (EI) for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, (M+H) $^+$ calcd. 279.1, measd. 279.1.

6-Phenyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol

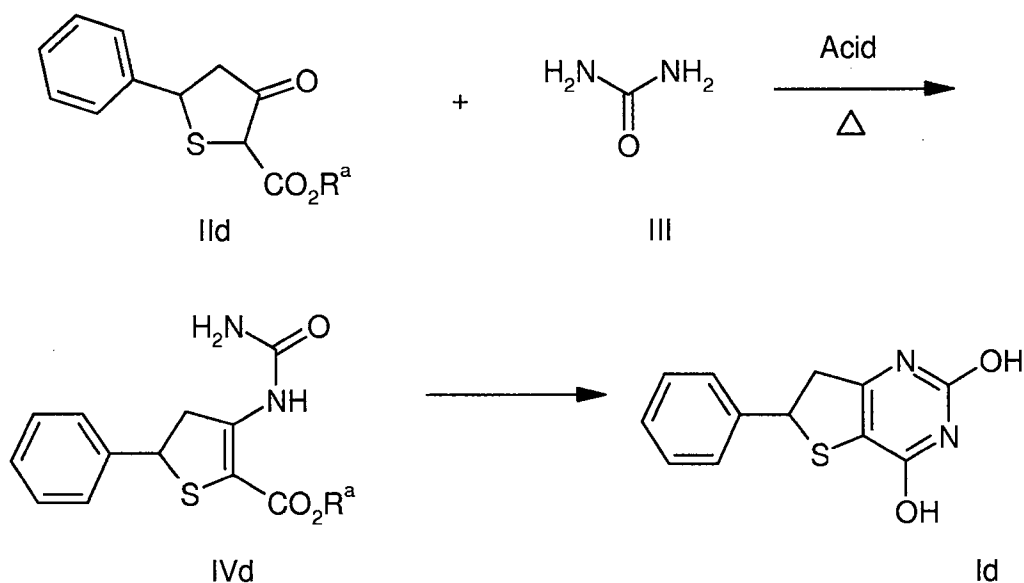
10 Compound IVd was added to a solution of water (3 mL/mL of compound IVd) and NaOH at ambient temperature. The above mixture was stirred at 85 °C for 1.5 hours. After cooling to 0 °C, conc. HCl (approximately 1.1 equiv.) was added slowly until the pH of the solution was 0-1. The mixture was cooled to 0 °C, stirred for 5-10 min and the resulting solid was
15 collected by filtration. The cake was washed thoroughly with water twice (0.5 mL/g of compound IVd), air-dried for 2-3 hours (suction) and then dried further in a vacuum oven at 50 °C for 12-16 hours to afford compound Id as a white solid in 89% yield from compound IVd.



89% yield, ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 3.29 (dd, 1 H, $J = 8.5, 17.5$ Hz), 3.51 (dd, 1 H, $J = 8.5, 17.5$ Hz), 5.17 (dd, 1 H, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 7.30-7.50 (m, 5 H), 11.20 (s, 1 H), 11.42 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 42.7, 49.6, 107.8, 128.0, 128.7, 129.6, 142.0, 148.5, 152.3, 160.1 (missing 2 signals due to overlap); LCMS (EI) for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, (M+H) $^+$ calcd. 247.1, measd. 247.1.

46

SCHEME 8

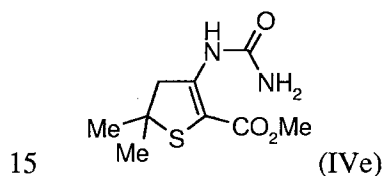


5

EXAMPLE 6

5,5-Dimethyl-3-ureido-4,5-dihydro-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

- Compound III (urea; 2 equiv.) was charged into a vessel equipped with a stirrer, N_2 line and thermocouple thermometer followed by methanol (1.5 to 2 mL/g of compound IIe) and compound IIe (1 equiv) (see Scheme 9). Conc.
- 10 HCl (0.2 equiv) was charged at 20-25 °C and the mixture stirred at reflux for 4-6 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed with water (twice with 1 mL/g of compound IIe) to afford compound IVe as a white solid in 83% yield.



2/7

83% yield, ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1.46 (s, 6 H), 3.38 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 6.60-7.20 (bs, 2 H), 9.45 (s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 30.4, 51.6, 52.0, 52.3, 100.2, 149.5, 154.8, 165.8 (1 signal missing due to overlap); LCMS (EI) for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, (M+H) $^+$ calcd. 231.1, measd. 231.6.

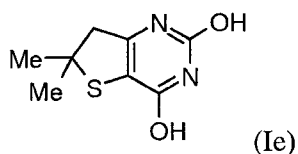
5

6,6-Dimethyl-6,7-dihydro-thienof[3,2-d]pyrimidine-2,4-diol

Compound IVe was added to a solution of water (3 mL/mL of compound IVe) and NaOH at ambient temperature. The above mixture was stirred at 85 °C for 1.5 hours. After cooling to 0 °C, conc. HCl (approximately 1.1 equiv.) was added slowly until the pH of the solution was 0-1. The mixture was cooled to 0 °C, stirred for 5-10 min and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed thoroughly with water twice (0.5 mL/g of compound IVe), air-dried for 2-3 hours (suction) and then dried further in a vacuum oven at 50 °C for 12-16 hours to afford compound Ie as a white solid in 90 % yield from compound IVe.

10

15

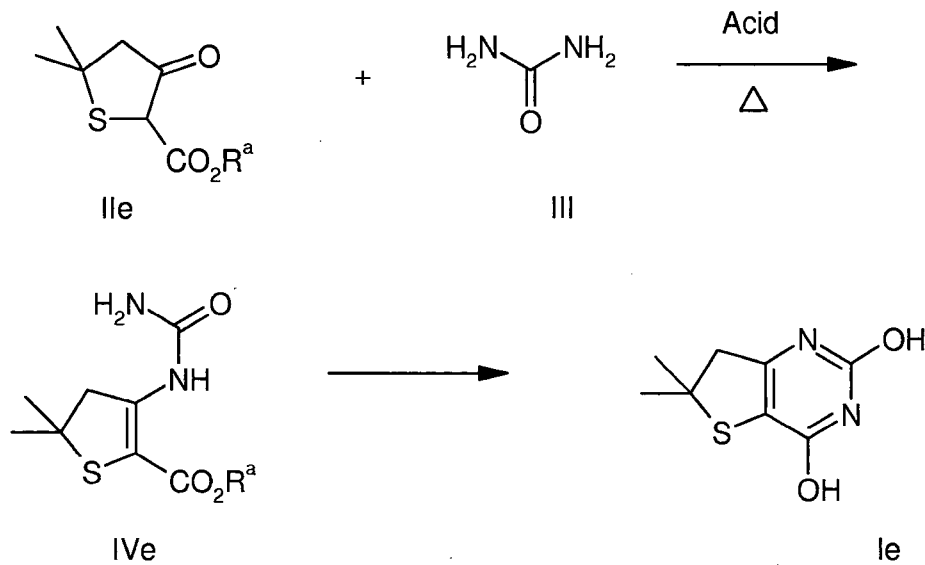


90% yield, ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1.53 (s, 6 H), 2.95 (s, 2 H), 11.10 (s, 1 H), 11.32 (s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 30.7, 49.2, 54.7, 108.4, 148.2, 152.3, 160.5 (1 signal missing due to overlap); LCMS (EI) for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, (M+H) $^+$ calcd. 199.1, measd. 199.1.

20

48

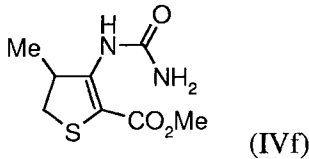
SCHEME 9



EXAMPLE 7

4-Methyl-3-ureido-4,5-dihydro-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

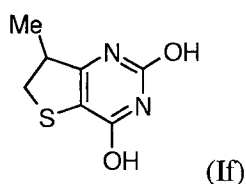
- 5 Compound III (urea; 2 equiv.) was charged into a vessel equipped with a stirrer, N₂ line and thermocouple thermometer followed by methanol (1.5 to 2 mL/g of compound IIf) and compound IIf (1 equiv) (see Scheme 10). Conc. HCl (0.2 equiv) was charged at 20-25 °C and the mixture stirred at reflux for 4-6 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and the
- 10 resulting solid was collected by filtration. The cake was washed with water (twice with 1 mL/g of compound IIf) to afford compound IVf as a white solid in 48% yield.



48% yield, ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1.16 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 2.75 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz), 3.20 (dd, 1 H, $J = 7.5, 11.0$ Hz), 3.73 (s, 3 H), 4.35-4.43 (m, 1 H), 6.50-7.20 (m, 2 H), 9.40 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 16.7, 36.0, 42.0, 52.4, 98.8, 154.3, 155.7, 166.0; LCMS (EI) for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, (M+H) $^+$ calcd. 217.1, measd. 217.1.

7-Methyl-6,7-dihydro-thienof[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol

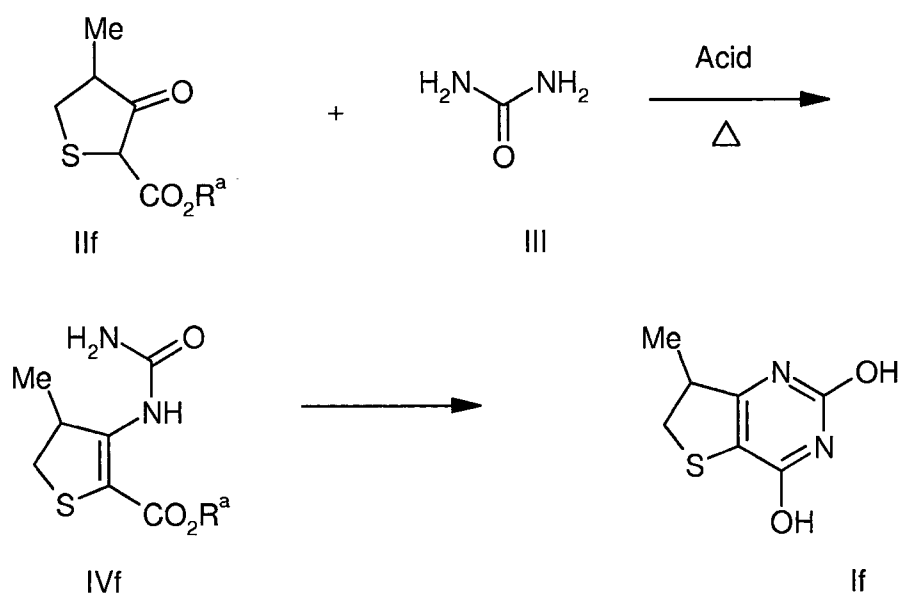
Compound IVf was added to a solution of water (3 mL/mL of compound IVf) and NaOH at ambient temperature. The above mixture was stirred at 85 °C for 1.5 hours. After cooling to 0 °C, conc. HCl (approximately 1.1 equiv.) was added slowly until the pH of the solution was 0-1. The mixture was cooled to 0 °C, stirred for 5-10 min and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed thoroughly with water twice (0.5 mL/g of compound IVf), air-dried for 2-3 hours (suction) and then dried further in a vacuum oven at 50 °C for 12-16 hours to afford compound If as a white solid in 89% yield from compound IVf.



89% yield, ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1.26 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 2.92 (dd, 1 H, $J = 5.0, 11.0$ Hz), 3.34-3.42 (m, 1 H), 3.52 (dd, 1 H, $J = 8.5, 11.0$ Hz), 11.17 (s, 1 H), 11.34 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 17.2, 36.9, 42.3, 107.5, 152.7, 153.7, 160.6; LCMS (EI) for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, (M+H) $^+$ calcd. 185.0, measd. 185.2.

SO

SCHEME 10

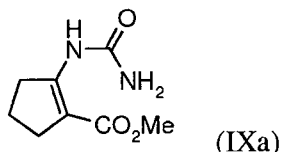


5

EXAMPLE 8

2-Ureido-cyclopent-1-enecarboxylic acid methyl ester

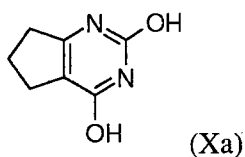
Compound III (urea; 2 equiv.) was charged into a vessel equipped with a stirrer, N_2 line and thermocouple thermometer followed by methanol (1.5 to 2 mL/g of compound VIIIa) and compound VIIIa (1 equiv) (see Scheme 11). Conc. HCl (0.2 equiv) was charged at 20-25 °C and the mixture stirred at reflux for 4-6 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed with water (twice with 1 mL/g of compound VIIIa) to afford compound IXa as a white solid in 100% yield.



100% yield, ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1.79 (dt, 2 H, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 2.43 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 3.06 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 3.68 (s, 3 H), 6.5-7.0 (bs, 2 H), 9.44 (s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 21.6, 29.0, 34.9, 51.4, 102.3, 155.1, 157.9, 167.8; LCMS (EI) for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$, (M+H) $^+$ calcd. 184.1, measd. 185.0.

6,7-Dihydro-5H-cyclopentapyrimidine-2,4-diol

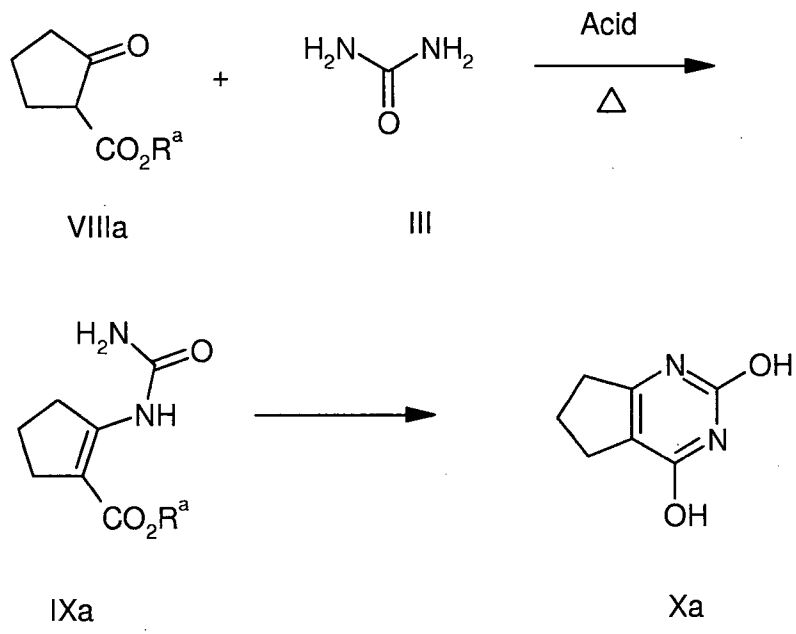
10 Compound IXa was added to a solution of water (3 mL/mL of compound IXa) and NaOH at ambient temperature. The above mixture was stirred at 85 °C for 1.5 hours. After cooling to 0 °C, conc. HCl (approximately 1.1 equiv.) was added slowly until the pH of the solution was 0-1. The mixture was cooled to 0 °C, stirred for 5-10 min and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed thoroughly with water twice (0.5 mL/g of compound IXa), air-dried for 2-3 hours (suction) and then dried further in a vacuum oven at 50 °C for 12-16 hours to afford compound Xa as a white solid in 99% yield from compound IXa.



99% yield, ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1.99 (dt, 2 H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 2.48 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 2.67 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 10.70 (bs, 1 H), 11.05 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 21.9, 27.3, 31.9, 110.5, 153.2, 157.0, 162.9; LCMS (EI) for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$, (M+H) $^+$ calcd. 153.1, measd. 153.3.

SCHEME 11

52

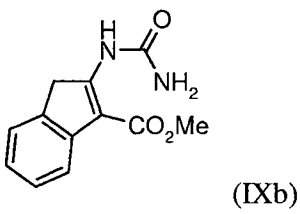


EXAMPLE 9

2-Ureido-3H-indene-1-carboxylic acid methyl ester

5 Compound III (urea; 2 equiv.) was charged into a vessel equipped with a stirrer, N_2 line and thermocouple thermometer followed by methanol (1.5 to 2 mL/g of compound VIIIb) and compound VIIIb (1 equiv) (see Scheme 11). Conc. HCl (0.2 equiv) was charged at 20-25 °C and the mixture stirred at reflux for 4-6 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and the

10 resulting solid was collected by filtration. The cake was washed with water (twice with 1 mL/g of compound VIIIb) to afford compound IXb as a white solid in 72% yield.

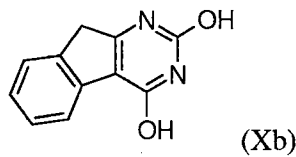


15

72% yield, ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 3.91 (s, 3 H), 4.21 (s, 2 H), 6.8-7.4 (bs, 2 H), 7.09 (ddd, 1 H, *J* = 1.5, 7.5, 7.5 Hz), 7.25 (ddd, 1 H, *J* = 1.5, 7.5, 7.5 Hz), 7.40 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 7.71 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 10.00 (bs, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ 40.5, 51.9, 105.4, 120.9, 123.8, 124.1, 127.3, 137.1, 140.6, 154.8, 161.5, 167.0; LCMS (EI) for C₁₂H₁₃N₂O₃, (M+H)⁺ calcd. 233.1, measd. 233.2.

9H-Indeno[2,1-*d*]pyrimidine-2,4-diol

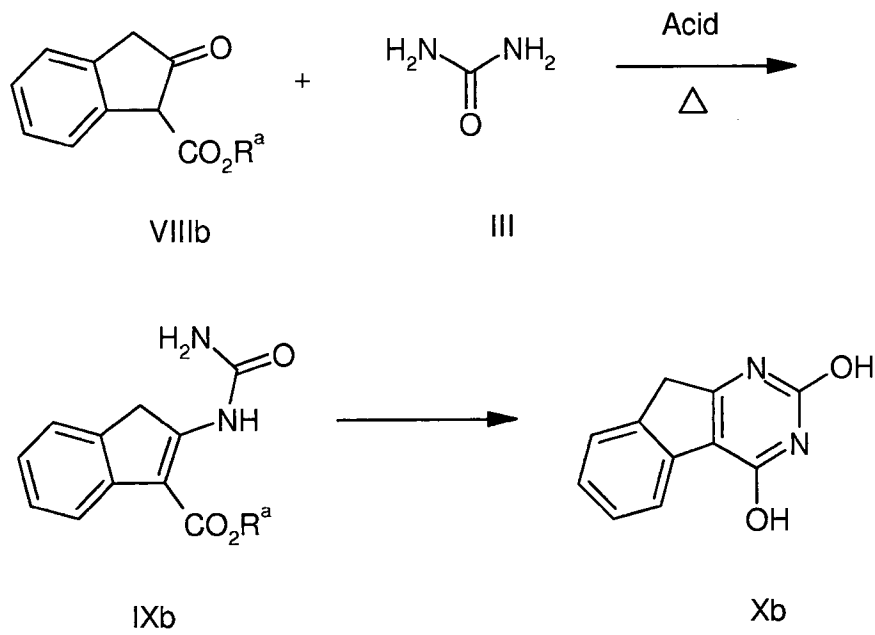
Compound IXb was added to a solution of water (3 mL/mL of compound IXb) and NaOH at ambient temperature. The above mixture was stirred at 85 °C for 1.5 hours. After cooling to 0 °C, conc. HCl (approximately 1.1 equiv.) was added slowly until the pH of the solution was 0-1. The mixture was cooled to 0 °C, stirred for 5-10 min and the resulting solid was collected by filtration. The cake was washed thoroughly with water twice (0.5 mL/g of compound IXb), air-dried for 2-3 hours (suction) and then dried further in a vacuum oven at 50 °C for 12-16 hours to afford compound Xb as a white solid in 93% yield from compound IXb.



93% yield, ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 3.84 (s, 3 H), 7.18 (dd, 1 H, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.31 (dd, 1 H, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.47 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 7.73 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 11.13 (bs, 1 H), 11.79 (bs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ 36.6, 111.6, 120.3, 125.0, 125.1, 127.8, 137.6, 139.6, 152.4, 160.0, 161.3; LCMS (EI) for C₁₁H₉N₂O₂, (M+H)⁺ calcd. 201.1, measd. 201.1.

54

SCHEME 12



5 The above description, drawings and examples are only illustrative of
 preferred embodiments which achieve the objects, features and advantages of
 the present invention. It is not intended that the present invention be limited to
 the illustrative embodiments. Any modification of the present invention
 which comes within the spirit and scope of the following claims should be
 10 considered part of the present invention.

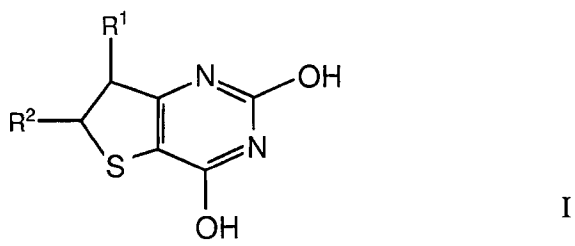
55

CLAIMS

We claim:

Claim 1: A process for preparing a compound of formula I:

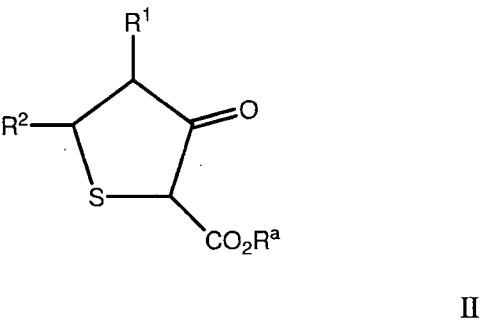
5



comprising:

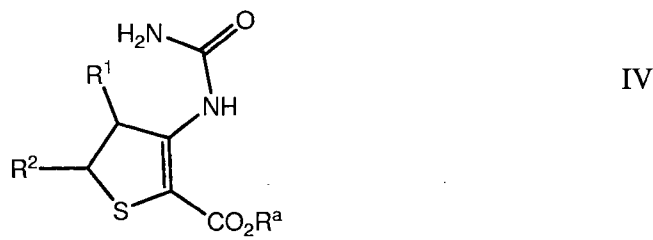
(a) reacting a starting compound of the formula II

10



15 with urea, in the presence of acid, to yield an intermediate of the formula IV

20



; and

56

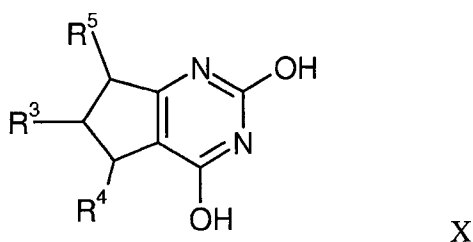
(b) cyclizing the intermediate of the formula IV with a base, to yield the final product of the formula I,

wherein R^1 and R^2 are independently selected from H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy, aryloxy, cycloalkoxy, heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, $-NO_2$, $-NRR'$, haloalkyl, haloalkoxy, $-SH$, $-S$ -alkyl, $-SO_2$ -alkyl, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alkyl, and $-SO_2N(alkyl)_2$;

wherein R and R' are each independently selected from H or alkyl; and

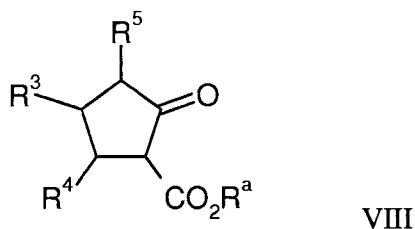
wherein R^a is selected from the group consisting of H, halogen, alkyl, and aryl.

Claim 2: A process for preparing a compound of formula X:



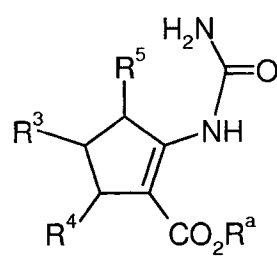
comprising:

(a) reacting a starting compound of the formula VIII



with urea, in the presence of acid, to yield an intermediate of the formula IX

57



IX; and

- (c) cyclizing the intermediate of the formula IX with a base, to yield the final product of the formula X,
- wherein R^3 and R^4 are independently selected from H, alkyl,
- 5 cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy, aryloxy, cycloalkoxy, heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, $-NO_2$, $-NRR'$, haloalkyl, haloalkoxy, $-SH$, $-S$ -alkyl, $-SO_2$ -alkyl, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alkyl, and $-SO_2N(alkyl)_2$, with the proviso that R^3 , R^4 and R^5 cannot all be H; or
- R^3 and R^4 are combined with the carbon atoms to which they are
- 10 attached to form a ring selected from the group consisting of benzene, pyridine, pyrimidine, pyrazine, cyclohexane, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, a partially or fully hydrated pyrimidine and naphthalene, which optionally may be substituted by a residue selected from among alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy,
- 15 aryloxy, cycloalkoxy, heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, $-NO_2$, $-NRR'$, haloalkyl, haloalkoxy and hydroxy;
- wherein R^5 is selected from H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, halogen, alkoxy, aryloxy, cycloalkoxy, heteroaryloxy, heterocycloalkoxy, $-NO_2$, $-NRR'$, haloalkyl, haloalkoxy, $-SH$, $-S$ -alkyl, $-SO_2$ -
- 20 alkyl, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alkyl, and $-SO_2N(alkyl)_2$;
- wherein R and R' are each independently selected from H or alkyl; and
- wherein R^a is selected from the group consisting of H, halogen, alkyl and aryl.

58

Claim 3: The process of claim 1, wherein R^1 and R^2 are independently selected from H, alkyl, aryl, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy and -NRR', wherein R and R' are each independently selected from H or alkyl.

5 Claim 4: The process of claim 1 or 2, wherein R^a is an alkyl selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl.

 Claim 5: The process of claim 1 or 2, wherein the acid is selected from acetic acid, trifluoroacetic acid, perchloric acid, toluene sulfonic acid,
10 hydrobromic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid and nitric acid.

 Claim 6: The process of claim 1 or 2, wherein the acid is hydrochloric acid.

15 Claim 7: The process of one of claims 1 or 2, wherein the base is selected from the group consisting of metal hydride bases, metal hydroxide bases, metal carbonates, metal alkoxide bases, and metal phosphate bases.

 Claim 8: The process of claim 7, wherein the base is MeONa.

20

 Claim 9: The process of claim 7, wherein the base is NaOH.

 Claim 10: The process of claim 1, wherein the compound of formula I is 6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol;

25 6-methyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol;
 6-ethyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol;
 6-phenyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol;
 6,6-dimethyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol; or
 7-methyl-6,7-dihydro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diol.

30

Claim 11: The process of claim 2, wherein the compound of formula X is 9*H*-indeno[2,1-*d*]pyrimidine-2,4-diol.

5 Claim 12: The process of claim 1 or 2, wherein the intermediate of the formula IV or formula IX is isolated before cyclizing it in step (b).

Claim 13: The process of claim 12, wherein the isolated intermediate of the formula IV or formula IX is also purified by a method known in the art.

10 Claim 14: The process of claim 13, wherein the method known in the art is column chromatography, HPLC or recrystallization.

Claim 15: The process of claim 1 or 2, wherein the intermediate of the formula IV or formula IX is not isolated before cyclizing it in step b).

15 Claim 16: The process of claim 1 or 2, wherein the solvent of the step (a) is an alcohol or a mixture of alcohols.

20 Claim 17: The process of claim 16, wherein the alcohol or mixture of alcohols is methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, butanol or mixtures thereof.

Claim 18: The process of claim 16, wherein the reaction is carried out at a temperature between 0°C and reflux temperature of the solvent.

25 Claim 19: The process of claim 16, wherein step (a) requires between 0.5 hour and 24 hours for completion.

30 Claim 20: The process of claim 1 or 2, wherein the solvent of the step (b) is water, an alcohol or a mixture of alcohols.

Claim 21: The process of claim 20, wherein the alcohol or mixture of alcohols is methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, butanol or mixtures thereof.

5

Claim 22: The process of claim 20, wherein the cyclization reaction (b) is carried out at a temperature between 0°C and reflux temperature of the solvent.

10

Claim 23: The process of claim 20, wherein the cyclization reaction (b) requires between 0.5 hour and 24 hours for completion.

SÍNTESIS DE DIHIDROTIENO[3,2-*d*]PIRIMIDINA-DIOLES Y PIRIMIDINA-DIOLES SIMILARES

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 61/052.816, presentada el 13 de mayo de 2008, y cuyo contenido se incorpora a este documento como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 La presente invención se refiere a un método mejorado para preparar dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidina-dioles, en particular a un 6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol, y a pirimidina-dioles similares. Más particularmente, la presente invención recoge un método para preparar pirimidina-dioles en una reacción eficaz, de alto rendimiento, que no requiere productos intermedios
- 15 costosos y potencialmente inestables. Los pirimidina-dioles son útiles para una diversidad de fines, incluidos productos intermedios en la síntesis de productos farmacéuticos.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

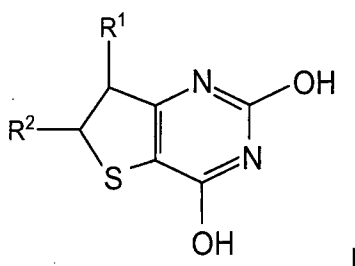
- 20 Dihidrotienopirimidinas se sintetizan, habitualmente, a partir de dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidina-dioles, por ejemplo, según se describe en la publicación de la patente de EE.UU. 2007/0259846 y en el documento WO 2006/111549. La síntesis de los productos intermedios de dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidina-diol ha demostrado ser un desafío de llevar a cabo en una
- 25 reacción eficaz que no requiere productos intermedios costosos y potencialmente inestables y también da como resultado la obtención del producto deseado en alto rendimiento y pureza. Por ejemplo, la patente de EE.UU. 3.318.881 reseña la condensación de un éster metílico del ácido ceto-dihidrotiofeno-2-carboxílico con *s*-etilisotiourea para formar 2-etilsulfanil-
- 30 6-7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ol, que luego se puede someter a hidrólisis ácida para proporcionar un dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidina-diol según se describe en la publicación de patente de EE.UU. n° 2007/0259846. Sin embargo, este procedimiento proporciona solamente rendimientos modestos,

requiere el uso de s-etilisotiourea u otras s-alquilisotioureas, que son costosas y que tienen una disponibilidad limitada, y produce un hedor desagradable asociado con la liberación de etanotiol durante la hidrólisis ácida. Intentos de sustituir la urea menos costosa por la s-alquilisotiourea en la reacción de condensación han sido infructuosos debido a bajos rendimientos, por ejemplo según se reseña por Ohno et al. (1986) Chem. Pharm Bull. 34:4150.

Otras pirimidinas se pueden sintetizar a partir de pirimidina-2,4-dioles, tal como 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina-2,4-diol, en rendimientos modestos. Por ejemplo, se utilizaron dioles reseñados por Sekiya et al. (1980) Eur. J. Med. Chem. 15, 4: 317 para generar derivados de 2,4-diamino-5,6-polimetilénpirimidina para uso como agentes hipoglicémicos, antihipertensivos y anorexigénicos. Sin embargo, debido a las limitaciones antes comentadas, sigue existiendo una necesidad en la técnica para preparar dioles intermedios a través de métodos de síntesis mejorados y eficaces.

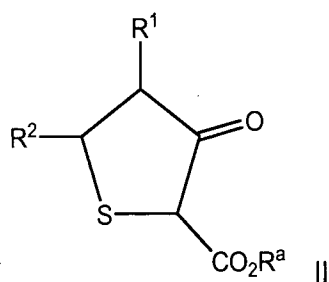
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un método mejorado, de alto rendimiento, para preparar dihidrotieno[3,2-d]pirimidina-dioles, y pirimidina-2,4-dioles similares. El método descrito para preparar un compuesto de fórmula I:

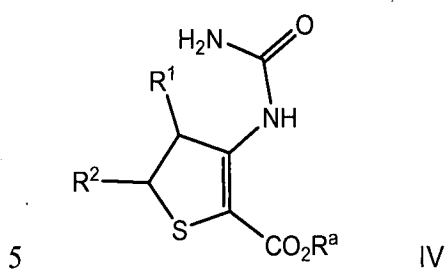


25

comprende hacer reaccionar un compuesto de partida de la fórmula II

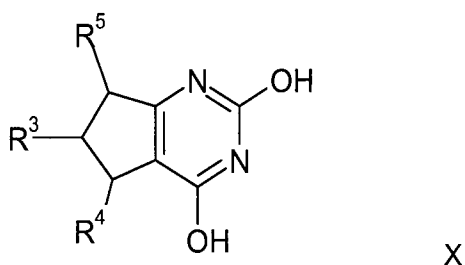


con urea, en presencia de un ácido, para proporcionar un compuesto intermedio de la fórmula IV

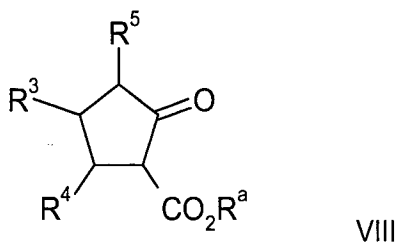


y ciclar el compuesto intermedio de la fórmula IV con una base, para proporcionar el producto final de la fórmula I.

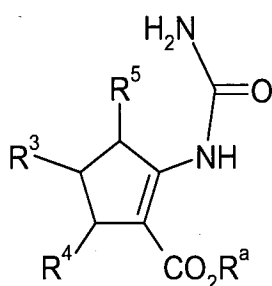
La presente invención también proporciona un método para preparar pirimidina-dioles adicionales. Por ejemplo, un método para preparar un compuesto de fórmula X:



comprende hacer reaccionar un compuesto de partida de la fórmula VIII



con urea, en presencia de un ácido, para proporcionar un compuesto intermedio de la fórmula IX



IX

y ciclar el compuesto intermedio de la fórmula IX con una base, para proporcionar el producto final de la fórmula X.

El ácido se puede seleccionar a partir de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido perclórico, ácido toluenosulfónico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico. En una realización preferida, el ácido es ácido clorhídrico. La base se puede seleccionar a partir del grupo que consiste en bases de hidruro de metal, bases de alcóxido de metal y bases de fosfato de metal. En una realización preferida, la base es MeONa. En otra realización preferida, la base es NaOH.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es 6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol (fórmula Ia), 6-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol (fórmula Ib), 6-etil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol (fórmula Ic), 6-fenil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol (fórmula Id), 6,6-dimetil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol (fórmula Ie) ó 7-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol (fórmula If).

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula X es 9*H*-indeno[2,1-*d*]pirimidina-2,4-diol (fórmula Xb).

Lo anterior y rasgos y ventajas todavía adicionales de la presente invención resultarán evidentes tras considerar la siguiente descripción detallada de realizaciones específicas de la misma.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se hará ahora referencia, en detalle, a las realizaciones actualmente preferidas de la invención, las cuales, junto con los siguientes ejemplos, sirven para explicar los principios de la invención. Estas realizaciones se

describen con suficiente detalle como para permitir a los expertos en la técnica poner en práctica la invención, y ha de entenderse que se pueden utilizar otras realizaciones, y que se pueden realizar cambios estructurales, físicos y químicos sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención. A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que los que entiende generalmente un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria pueden usarse en la práctica o en ensayos de la presente invención, se describen ahora los métodos, mecanismos y materiales preferidos.

En esta memoria se utilizan las siguientes abreviaturas:

- Bu = butilo;
- HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución;
- 15 iPr = isopropilo;
- Me = metilo;
- RMN = resonancia magnética nuclear;
- LCMS (EI) = espectrometría de masas y cromatografía líquida (impacto de electrones)
- 20 t = terc; y
- TLC = cromatografía en capa fina.

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria, deben tener el significado que les dan los expertos en la técnica a la vista de la descripción y el contexto. Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₆" es un alquilo C₁₋₆ con un oxígeno terminal, tal como metoxi, etoxi, propoxi, pentoxi y hexoxi. Todos los grupos alquilo, alquileo o alquinilo se deben entender como ramificados o no ramificados, si es posible estructuralmente y a menos que se indique otra cosa.

Otras definiciones más específicas son las siguientes:

- 30 El término "alquilo" se refiere a un radical alifático saturado que contiene de uno a diez átomos de carbono o un radical hidrocarburo alifático, mono- o poli-insaturado, que contiene de dos a doce átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa. El radical hidrocarburo alifático, mono- o

66

poli-insaturado, contiene al menos un doble o triple enlace, respectivamente. Ejemplos de "alquilo" incluyen grupos alquilo que son grupos alquilo de cadena lineal que contienen de uno a ocho átomos de carbono y grupos alquilo ramificados que contienen de tres a diez átomos de carbono. Otros ejemplos incluyen grupos alquilo inferior que son grupos alquilo de cadena lineal que contienen de uno a seis átomos de carbono y grupos alquilo ramificados que contienen de tres a seis átomos de carbono. Debe apreciarse que cualquier término de combinación que usa un prefijo "alqu" o "alquil" se refiere a análogos de acuerdo con la definición anterior de "alquilo". Por ejemplo, términos tales como "alcoxi" y "alquiltio" se refieren a grupos alquilo unidos a un segundo grupo mediante un átomo de oxígeno o azufre. "Alcanoílo" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo carbonilo ($C=O$). Cada alquilo o análogo de alquilo descrito en este documento debe entenderse que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado.

El término "cicloalquilo" se refiere al análogo cíclico de un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos cicloalquilo son grupos cicloalquilo no aromáticos, saturados o insaturados, que contienen de tres a ocho átomos de carbono, y otros ejemplos incluyen grupos cicloalquilo que tienen de tres a seis átomos de carbono. Ejemplos de "cicloalquilo" incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un radical heterocíclico monocíclico, de 4-8 miembros (pero preferiblemente, de 5 ó 6 miembros), estable, o bicíclico, de 8-11 miembros, que puede estar saturado o insaturado, y es no aromático. Cada heterociclo consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido por cualquier átomo del ciclo que dé como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen radicales tales como pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, azetidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, dihidro-oxazolilo, 1,2-tiazinanil-1,1-dióxido, 1,2,6-tiadiazinanil-1,1-dióxido, isotiazolidinil-1,1-dióxido e imidazolidinil-2,4-diona.

El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo. Como se ha usado anteriormente en este documento y como se usa a lo largo de esta solicitud, "nitrógeno" y "azufre" incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

- 5 Debe entenderse que el término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático de 6-12 miembros, que puede ser un único anillo o pueden ser múltiples anillos condensados entre sí o enlazados covalentemente. El término "arilo" incluye, por ejemplo, fenilo y naftilo; otros términos que comprenden "arilo" tendrán la misma definición para el componente arilo, incluyendo ejemplos de estos restos: arilalquilo, ariloxi o ariltio.

- 10 El término "heteroarilo" se refiere a un radical heterocíclico aromático monocíclico, de 5-8 miembros (pero preferiblemente, de 5 ó 6 miembros), estable, o bicíclico, de 8-11 miembros. Cada heterociclo consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y
- 15 azufre. El grupo heteroarilo puede estar unido por cualquier átomo del anillo que dé como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de "heteroarilo" incluyen radicales tales como furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo,
- 20 indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, purinilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.

- 25 Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el suceso o las circunstancias descritas posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos donde se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o sin sustituir y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen
- 30 sustitución.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos sobre un átomo de un grupo o resto, designado específicamente o no, se reemplaza con una selección del grupo indicado de sustituyentes, con la condición de

que no se exceda la valencia normal del átomo y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Si se muestra que un enlace a un sustituyente cruza el enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un

5 sustituyente se muestra sin indicar el átomo mediante el que dicho sustituyente se une al resto del compuesto, entonces dicho sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo de dicho sustituyente. Por ejemplo, cuando el sustituyente es piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo, a

10 tetrazolilo puede estar unido al resto del compuesto de la invención mediante cualquier átomo de tal grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo. Generalmente, cuando cualquier sustituyente o grupo aparece más de una vez en cualquier constituyente o compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por

15 ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0 a 2 R, entonces dicho grupo está opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R y R en cada aparición se selecciona independientemente entre la lista definida de posibles R. Tales combinaciones de sustituyentes y/o variables, sin embargo, se permiten únicamente si dichas combinaciones dan como resultado

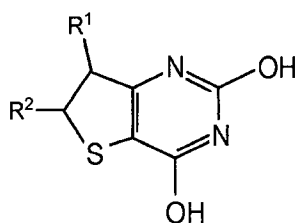
20 compuestos estables.

La presente invención se refiere a una nueva estrategia para la síntesis de dihidrotieno[3,2-d]pirimidina-dioles y pirimidina-2,4-dioles similares, que proporciona mayores rendimientos, reacciones más eficaces y que supera muchos de los problemas de la técnica anterior asociados con la

25 producción a gran escala de dihidrotieno[3,2-d]pirimidina-dioles y pirimidina-2,4-dioles similares. La estrategia proporciona un esquema de síntesis eficaz que no requiere compuestos intermedios costosos o potencialmente inestables, y se puede llevar a cabo como una reacción "en un solo recipiente", si se desea.

30 En esta memoria se describen métodos para producir los compuestos de las fórmulas (I) y (X). Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los métodos generales y ejemplos que se presentan a continuación, y métodos adicionales, conocidos por los especialistas

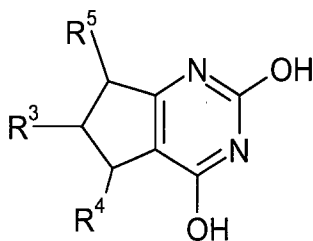
- ordinarios en la técnica. Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados. A menos que se especifique otra cosa, un especialista ordinario en la técnica puede elegir fácilmente los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. En la sección de Ejemplos se proporcionan procedimientos específicos. El progreso de reacción se puede vigilar por métodos convencionales, tales como TLC o HPLC. Los compuestos intermedios y productos se pueden purificar por métodos conocidos en la técnica, entre ellos la cromatografía en columna, HPLC o recristalización.
- 10 Los métodos preferidos proporcionan procedimientos de producir un dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidina-diol de fórmula I, p. ej.:



I

- en donde R¹ y R² se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, -NO₂, -NRR', haloalquilo, haloalcoxi, -SH, -S-alquilo, -SO₂-alquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo y -SO₂N(alquilo)₂, preferiblemente de H, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi y -NRR'; y
- en donde R y R' son H o alquilo.

- 20 Los métodos preferidos también proporcionan procedimientos de producir 2,4-pirimidina-dioles de fórmula X, p. ej.:



X

en donde R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, $-NO_2$, $-NRR'$, haloalquilo, haloalcoxi, $-SH$, $-S$ -alquilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo y

5 $-SO_2N$ (alquilo) $_2$, con la condición de que R^3 , R^4 y R^5 no pueden ser todos H; o

R^3 y R^4 se combinan con los átomos de carbono a los que están fijados para formar un anillo, seleccionado del grupo consistente en benceno, piridina, pirimidina, pirazina, ciclohexano, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, una pirimidina parcial o totalmente hidratada y naftaleno, que

10 opcionalmente puede estar sustituido con un residuo seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, $-NO_2$, $-NRR'$, haloalquilo, haloalcoxi e hidrox;

R^5 se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, $-NO_2$, $-NRR'$, haloalquilo, haloalcoxi, $-SH$, $-S$ -alquilo, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo y $-SO_2N$ (alquilo) $_2$, preferiblemente de H, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi y $-NRR'$; y

15

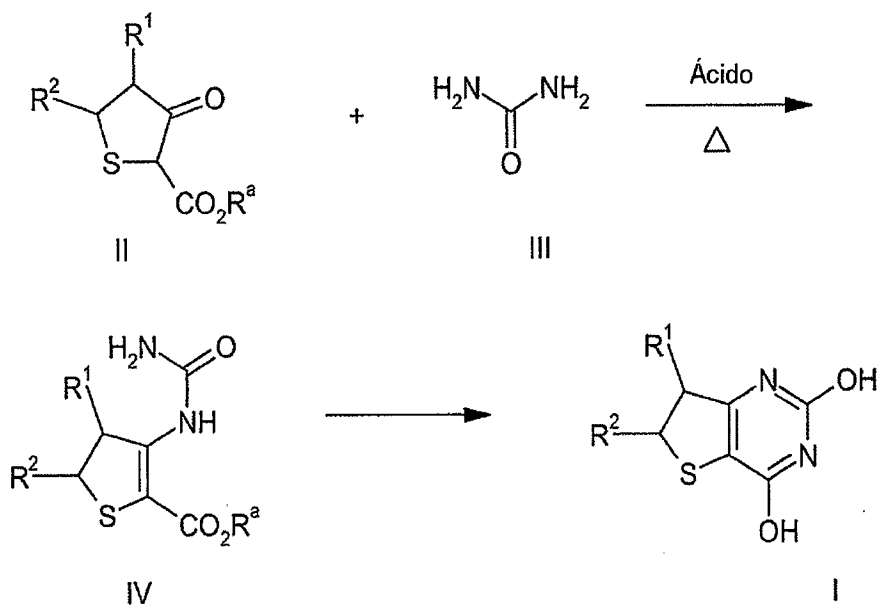
en donde R y R' se seleccionan, independientemente, de H o alquilo.

20 Tal como se ilustra en el Esquema 1, una realización de la presente invención, se pueden preparar compuestos de fórmula I partiendo de una condensación, catalizada por ácidos, entre un éster alquílico del ácido 3-ceto-dihidrotiofeno-2-carboxílico de fórmula II, en donde R^a es alquilo, y urea (III), para producir un éster alquílico del ácido 3-ureido-dihidrotiofeno-2-carboxílico

25 de fórmula IV. El compuesto de fórmula IV se cicla después para producir un dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-diol de fórmula I. La ciclación se realiza, preferiblemente, en condiciones de carácter básico. Las reacciones de condensación y ciclación se pueden llevar a cabo en etapas separadas, o se pueden combinar en un proceso "en un solo recipiente". El producto, un

30 compuesto de fórmula I, se puede modificar, adicionalmente, por métodos conocidos en la técnica para producir compuestos adicionales tales como dihidrotieno[3,2-d]pirimidinas.

ESQUEMA 1



La reacción de condensación de los compuestos de fórmulas II y III tiene lugar en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido perclórico, ácido toluenosulfónico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico. En una realización preferida, el ácido es un ácido clorhídrico. Un alcohol o mezcla de alcoholes se puede utilizar como disolvente, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, etc. El metanol es el disolvente alcohólico preferido. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y, generalmente, requiere un periodo de 0,5 a 24 horas para la compleción, de preferencia aproximadamente 2-6 horas y, más preferiblemente, de aproximadamente 4-6 o aproximadamente 3-5 horas. La reacción se puede realizar a presión ambiente, o a presiones reducidas o elevadas.

La reacción, antes descrita, proporciona un éster alquílico del ácido 3-ureido-dihidrotiofeno-2-carboxílico de fórmula IV, que se puede aislar en este momento o se puede dejar en el recipiente de reacción para un proceso "en un solo recipiente". El aislamiento puede ser ventajoso cuando se desea la

32

separación de impurezas antes del procedimiento de ciclación, pero no se requiere.

Ya sea aislado o no, el compuesto de fórmula IV se cicla, preferiblemente en presencia de una base, en un disolvente adecuado, tal como agua o un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, etc. Ejemplos no limitantes de bases inorgánicas adecuadas incluyen hidruros de metales (p. ej. NaH), hidróxidos de metales (p. ej. NaOH, KOH), alcóxidos de metales (p. ej. MeONa, t-BuOK y terc.-amilato de Na), carbonatos de metales (p. ej. Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃) y fosfatos de metales (p. ej. K₃PO₄). En una realización preferida, la base es MeONa, y el disolvente es metanol. En otra realización preferida, la base es NaOH, y el disolvente es agua. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y, generalmente, requiere un periodo de 0,5 a 24 horas para la compleción, de preferencia aproximadamente 0,5 a 5 horas y, más preferiblemente, de aproximadamente 1-3 horas, e incluso más preferiblemente, aproximadamente 1-2 horas. La reacción se puede realizar a presión ambiente. La reacción antes descrita proporciona el dihidrotieno[3,2-d]pirimidina-diol de fórmula I.

El esquema de reacción antes descrito (Esquema 1) es ventajoso frente a métodos conocidos de sintetizar los dihidrotieno[3,2-d]pirimidina-dioles de fórmula I, debido a que es de mayor rendimiento, más eficaz y más económico, ya que utiliza urea, que es económica y está libremente disponible, en lugar de reaccionantes más costosos, tal como hidrobromuro de s-etilisotiurea. El presente procedimiento también evita el desagradable hedor asociado con la liberación de etanotiol durante métodos conocidos. Además, el presente procedimiento proporciona otra ventaja, debido a que el éster alquílico del ácido 3-ureido-dihidrotiofeno-2-carboxílico de fórmula IV es un compuesto intermedio sólido de estabilidad reforzada, que permite su aislamiento y almacenamiento a largo plazo, si se desea.

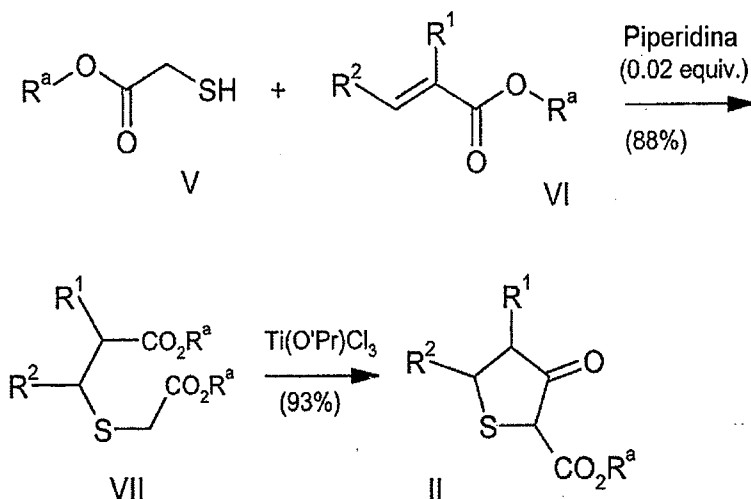
El éster alquílico del ácido dihidrotiofeno-carboxílico de fórmula II se puede preparar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un tiol de fórmula V y un éster de fórmula VI se pueden hacer reaccionar para formar

73

un éster alquílico de tioéter-ácido carboxílico de fórmula VII, el cual se puede luego ciclar para formar el éster alquílico del ácido dihidrotiofeno-carboxílico de fórmula II. En el Esquema 2 se muestra un proceso ejemplar no limitante.

5

ESQUEMA 2

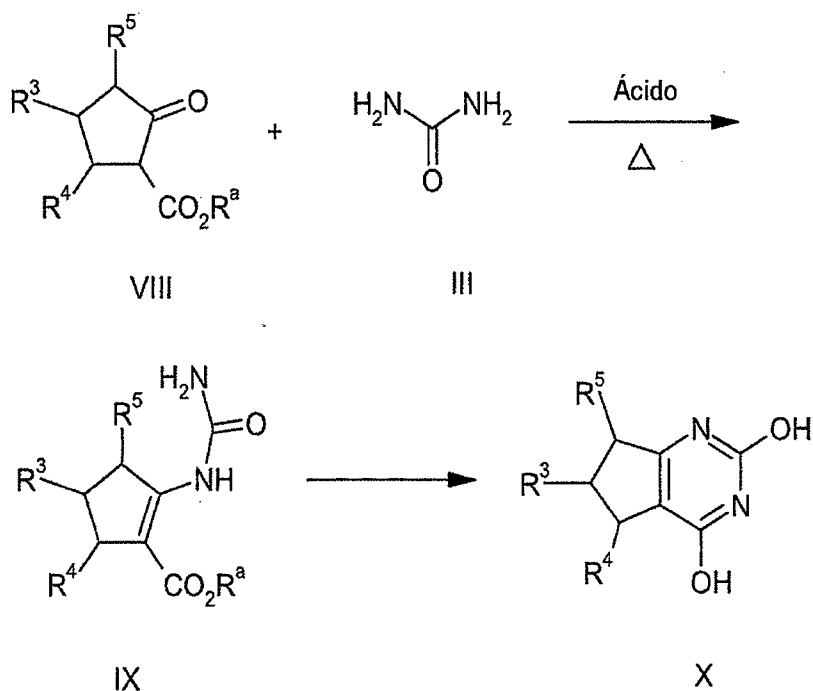


Tal como se ilustra en el Esquema 3, otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula X que se pueden preparar partiendo de una condensación catalizada por ácidos entre un compuesto de fórmula VIII, en donde R^a es alquilo y urea (III), para proporcionar un compuesto de fórmula IX. El compuesto de fórmula IX se cicla después para proporcionar un compuesto de fórmula X. La ciclación se realiza, preferiblemente, en condiciones de carácter básico. Las reacciones de condensación y ciclación se pueden llevar a cabo en etapas separadas, o se pueden combinar en un proceso "en un solo recipiente". El producto, un compuesto de fórmula X, se puede modificar adicionalmente por métodos conocidos en la técnica, para producir compuestos de pirimidina-diol adicionales.

20

24

ESQUEMA 3



- La reacción de condensación de los compuestos de fórmulas VIII y III tiene lugar en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido perclórico, ácido toluenosulfónico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico. En una realización preferida, el ácido es un ácido clorhídrico. Un alcohol o mezcla de alcoholes se puede utilizar como disolvente, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, etc. El metanol es el disolvente alcohólico preferido. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y, generalmente, requiere un periodo de 0,5 a 24 horas para la compleción, de preferencia aproximadamente 2-6 horas y, más preferiblemente, de aproximadamente 4-6 o aproximadamente 3-5 horas. La reacción se puede realizar a presión ambiente, o a presiones reducidas o elevadas.

La reacción antes descrita proporciona un compuesto de fórmula IX, el cual se puede aislar en este momento o se puede dejar en el recipiente de reacción para un proceso "en un solo recipiente". El aislamiento puede ser

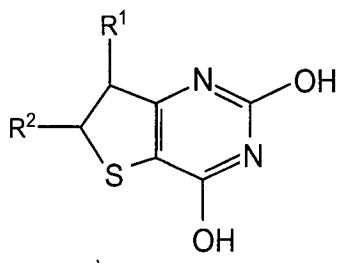
XS

ventajoso cuando se desea la separación de impurezas antes del procedimiento de ciclación, pero no se requiere.

Ya sea aislado o no, el compuesto de fórmula IX se cicla, preferiblemente en presencia de una base, en un disolvente adecuado, tal como agua o un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, etc. Ejemplos no limitantes de bases inorgánicas adecuadas incluyen hidruros de metales (p. ej. NaH), hidróxidos de metales (p. ej. NaOH, KOH), alcóxidos de metales (p. ej. MeONa, t-BuOK y terc.-amilato de Na), carbonatos de metales (p. ej. Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃), y fosfatos de metales (p. ej. K₃PO₄). En una realización preferida, la base es MeONa, y el disolvente es metanol. En otra realización preferida, la base es NaOH, y el disolvente es agua. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y, generalmente, requiere un periodo de 0,5 a 24 horas para la compleción, de preferencia aproximadamente 0,5 a 5 horas y, más preferiblemente, de aproximadamente 1-3 horas, e incluso más preferiblemente, aproximadamente 1-2 horas. La reacción se puede realizar a presión ambiente. La reacción antes descrita proporciona un pirimidina-2,4-diol sustituido de fórmula X.

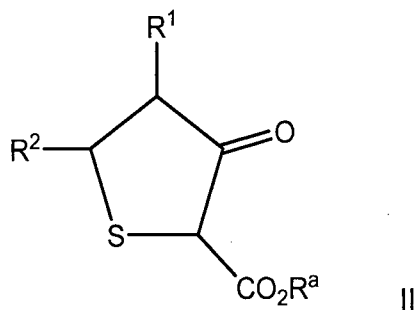
Los pirimidina-dioles de las realizaciones antes identificadas se pueden utilizar como compuestos intermedios para sintetizar productos farmacéuticos, tales como inhibidores de PDE4, por métodos conocidos en la técnica.

En una realización de la invención, un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:

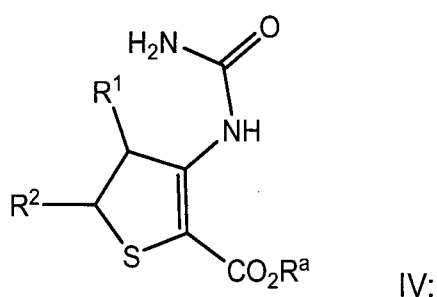


comprende:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de partida de la fórmula II



- 5 con urea, en presencia de un ácido, para proporcionar un compuesto intermedio de la fórmula IV



y

- 10 (b) ciclar el compuesto intermedio de la fórmula IV con una base, para proporcionar el producto final de la fórmula I,

- en donde R¹ y R² se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, -NO₂, -NRR', haloalquilo, haloalcoxi, -SH, -S-alquilo, -SO₂-alquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo y
- 15 -SO₂N(alquilo)₂;

en donde R y R' se seleccionan, independientemente, de H o alquilo;

y

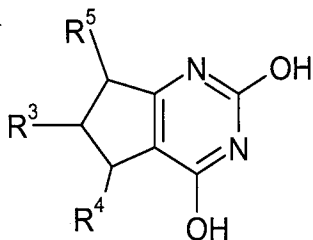
en donde Rᵃ se selecciona del grupo consistente en H, halógeno, alquilo y arilo.

- 20 En una realización preferida, R¹ y R² se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, aril, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi y -NRR', en donde R y R' se seleccionan, cada uno independientemente, de H o alquilo.

77

- Todavía en otra realización preferida, el compuesto de fórmula I es 6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol, 6-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol, 6-etil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol, 6-fenil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol, 6,6-dimetil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol, 6,6-dimetil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol ó 7-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol.

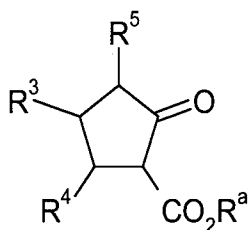
En otra realización de la invención, un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula X:



X

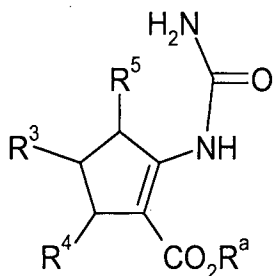
comprende:

- 10 (a) hacer reaccionar un compuesto de partida de la fórmula VIII



VIII

con urea, en presencia de un ácido, para proporcionar un compuesto intermedio de la fórmula IX



IX y

- 15 (b) ciclar el compuesto intermedio de la fórmula IX con una base, para proporcionar el producto final de la fórmula X,
 en donde R³ y R⁴ se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, -NO₂, -NRR', haloalquilo,

78

haloalcoxi, -SH, -S-alquilo, -SO₂-alquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo y -SO₂N(alquilo)₂, con la condición de que R³ y R⁴ no pueden ser ambos H; o

R³ y R⁴ se combinan con los átomos de carbono a los que están fijados para formar un anillo, seleccionado del grupo consistente en benceno, piridina, pirimidina, pirazina, ciclohexano, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, una pirimidina parcial o totalmente hidratada y naftaleno, que opcionalmente puede estar sustituido con un residuo seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, -NO₂, -NRR', haloalquilo, haloalcoxi e hidroxí;

en donde R⁵ se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, -NO₂, -NRR', haloalquilo, haloalcoxi, -SH, -S-alquilo, -SO₂-alquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo y -SO₂N(alquilo)₂;

en donde R y R' se seleccionan, independientemente, de H o alquilo; y

en donde R^a se selecciona del grupo consistente en H, halógeno, alquilo y arilo.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula X es 9H-indeno[2,1-d]pirimidina-2,4-diol.

Preferiblemente, R^a en los procedimientos antes esbozados es un alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc.-butilo.

Adicionalmente, el ácido se puede seleccionar a partir de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido perclórico, ácido toluenosulfónico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico. Preferiblemente, el ácido es ácido clorhídrico. La base se puede seleccionar a partir del grupo que consiste en bases de hidruro de metal, bases de hidróxido de metal, carbonatos de metal, bases de alcóxido de metal y bases de fosfato de metal. Preferiblemente, la base es MeONa o NaOH.

Preferiblemente, en los procedimientos antes esbozados, el compuesto intermedio de la fórmula IV o fórmula IX se aísla antes de ciclarlo en la etapa (b). El compuesto intermedio aislado de la fórmula IV o fórmula IX

9

se purifica por un método conocido en la técnica, incluida cromatografía en columna, HPLC o recristalización. Alternativamente, el compuesto intermedio de la fórmula IV o fórmula IX no se aísla antes de ciclarlo en la etapa b).

5 En otra realización, el disolvente de la etapa (a) en los procedimientos antes esbozados es un alcohol o una mezcla de alcoholes. El alcohol o mezcla de alcoholes puede ser metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol o mezclas de los mismos. Todavía en otra realización, la reacción esbozada en la etapa (a) de los procedimientos anteriores se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, y entre
10 0,5 horas y 24 horas para su compleción.

En otra realización, el disolvente de la etapa (b) en los procedimientos antes esbozados es agua, un alcohol o una mezcla de alcoholes. El alcohol o mezcla de alcoholes puede ser metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol o mezclas de los mismos. Todavía en otra realización, la reacción de
15 ciclación esbozada en la etapa (b) de los procedimientos anteriores se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, y entre 0,5 horas y 24 horas para su compleción.

EJEMPLOS

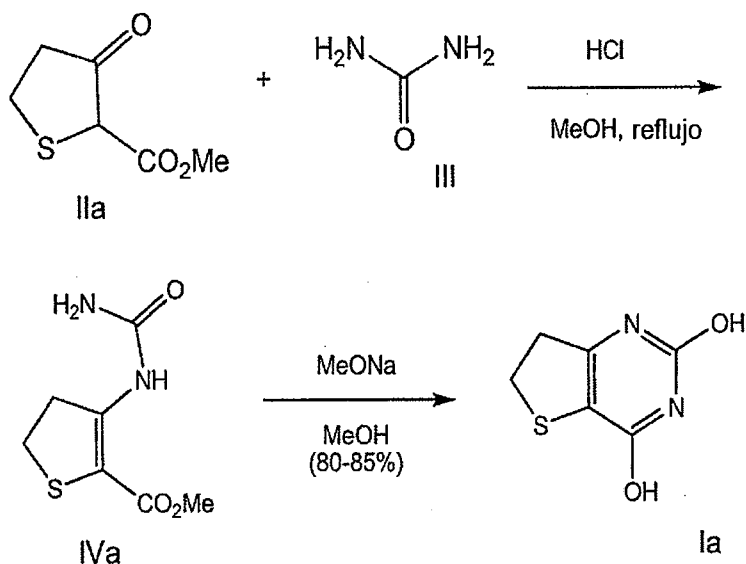
20

EJEMPLO 1

Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un matraz equipado con un agitador, línea de N₂ y termómetro termopar, seguido de metanol (3 mL/g de compuesto IIa) y compuesto IIa (1 equiv.) (véase el Esquema 4). HCl conc. (0,2 equiv.) se cargó a 20-25 °C y la mezcla se agitó a reflujo durante 4
25 horas. NaOMe (1,2 equiv., solución al 25% en MeOH) se cargó a 0 °C y la mezcla anterior se agitó a reflujo durante 1,5 horas y luego se enfrió hasta 0 °C. HCl conc. se añadió gota a gota hasta que el pH de la solución era 2-3, la mezcla se agitó durante 5-10 min y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó a fondo con agua, se secó al aire durante 2-3 horas
30 (succión) y luego se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 50 °C durante 12-16 horas para proporcionar el compuesto Ia en un rendimiento del 80-85% a partir del compuesto IIa.

80

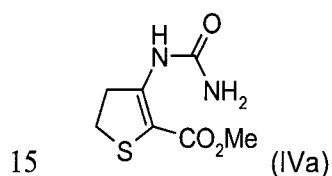
ESQUEMA 4



EJEMPLO 2

5 Éster metílico del ácido 3-ureido-4,5-dihidro-tiofeno-2-carboxílico

- Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N₂ y termómetro termopar, seguido de metanol (1,5 a 2 mL/g de compuesto IIa) y compuesto IIa (1 equiv.) (véase el Esquema 5). HCl conc. (0,2 equiv.) se cargó a 20-25 °C y la mezcla se agitó a reflujo durante 4-6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó con agua (dos veces con 1 mL/g de compuesto IIa) para proporcionar compuesto IVa en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 95%.



rendimiento del 95%, ¹H-RMN (500 MHz, CD₃)₂SO) δ 3,10 (dd, J = 8,5 Hz, 3,50 (dd, 2 H, J = 8,5, 8,5 Hz), 3,73 (s, 3 H), 6,50-7,20 (s ancho, 2H), 9,47 (s,

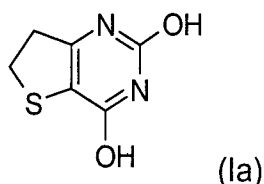
81

^1H); ^{13}C -RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 28,7, 37,8, 52,4, 100,0, 151,6, 154,7, 165,7; LCMS (EI) para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 203,0, medido 203,0.

6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol

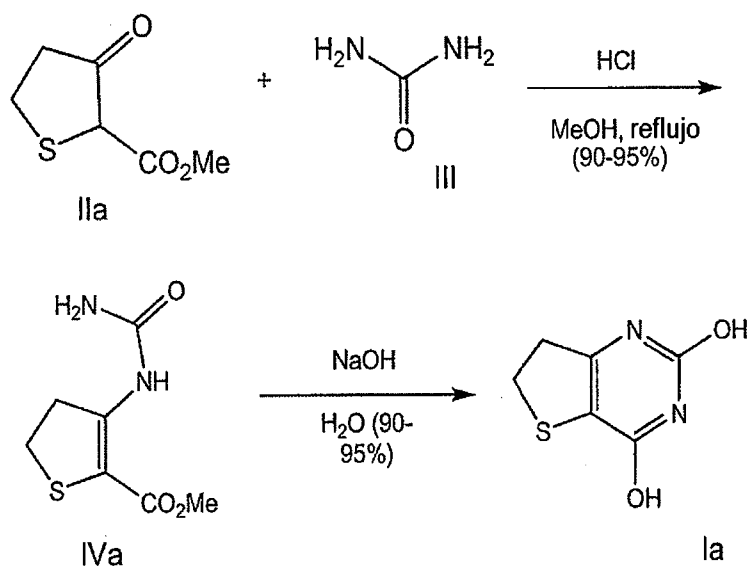
- 5 Compuesto IVa se añadió a una solución de agua (3 mL/mL de compuesto IVa) y NaOH a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió lentamente HCl conc. (aproximadamente 1,1 equiv.) hasta que el pH de la solución era 0-1. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 5-10 min y
- 10 el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó a fondo con agua dos veces (0,5 mL/g de compuesto IVa), se secó al aire durante 2-3 horas (succión) y luego se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 50 °C durante 12-16 horas para proporcionar compuesto Ia en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 95 % a partir del compuesto IVa.

15



- rendimiento del 95%, ^1H -RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 3,11 (dd, 2 H, $J = 8,5$, 8,5 Hz), 3,31 (dd, 2 H, $J = 8,5$, 8,5 Hz), 11,14 (s, 1 H), 11,38 (s, 1 H); ^{13}C -RMN
- 20 (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 29,3, 35,4, 108,5, 150,5, 152,4, 160,4; LCMS (EI) para $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 171,0, medido 171,0.

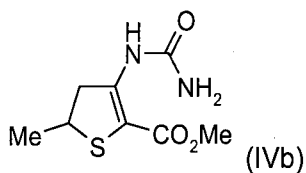
ESQUEMA 5



EJEMPLO 3

5 Éster metílico del ácido 5-metil-3-ureido-4,5-dihidro-tiofeno-2-carboxílico

Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N₂ y termómetro termopar, seguido de metanol (1,5 a 2,0 mL/g de compuesto IIb) y compuesto IIb (1 equiv.) (véase el Esquema 6). HCl conc. (0,2 equiv.) se cargó a 20-25 °C y la mezcla se agitó a reflujo durante 4-6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó con agua (dos veces con 1 mL/g de compuesto IIb) para proporcionar compuesto IVb en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 93%.



15

rendimiento del 93%, ¹H-RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 1,32 (d, 3 H, J = 6,5 Hz), 3,24 (dd, 1 H, J = 6,5, 18,0 Hz), 3,55-3,73 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 6,40-7,30 (s ancho, 1 H), 9,35-9,65 (s ancho, 1 H); ¹³C-RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO)

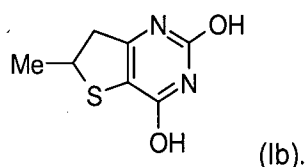
83

δ 22,8, 40,1, 45,6, 52,3, 99,5, 150,0, 154,7, 165,8; LCMS (EI) para $C_8H_{13}N_2O_3S$, (M+H)⁺ calc. 217,1, medido 217,6.

6-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diol

- 5 Compuesto IVb se añadió a una solución de agua (3 mL/mL de compuesto IVb) y NaOH a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió lentamente HCl conc. (aproximadamente 1,1 equiv.) hasta que el pH de la solución era 0-1. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 5-10 min y
- 10 el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó a fondo con agua dos veces (0,5 mL/g de compuesto IVb), se secó al aire durante 2-3 horas (succión) y luego se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 50 °C durante 12-16 horas para proporcionar compuesto Ib en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 90 % a partir del compuesto IVb.

15

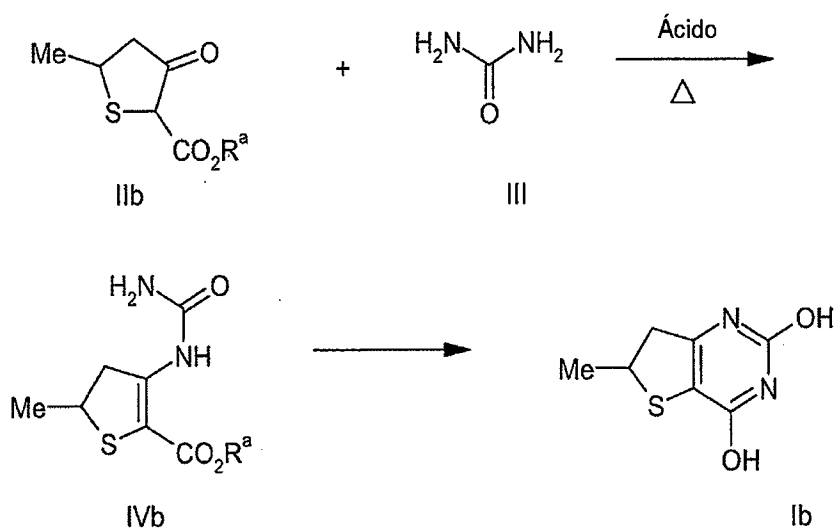


- rendimiento del 90%, ¹H-RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 1,39 (d, 3 H, J = 6,5 Hz), 2,75 (dd, 1 H, J = 6,5, 17,0 Hz), 3,26 (dd, 1 H, J = 8,5, 17,0 Hz), 3,96 (dddd, 1 H, J = 6,5, 6,5, 6,5, 13,0 Hz), 11,00-11,20 (s ancho, 1 H), 11,20-11,40 (s ancho, 1 H); ¹³C-RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ 23,0, 42,0, 43,0, 108,0, 149,0, 152,4, 160,4; LCMS (EI) para $C_7H_9N_2O_2S$, (M+H)⁺ calc. 185,0, medido 185,1.
- 20

25

84

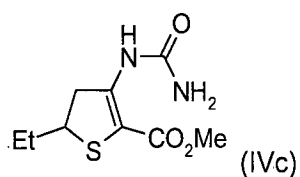
ESQUEMA 6



EJEMPLO 4

Éster metílico del ácido 5-etil-3-ureido-4,5-dihidro-tiofeno-2-carboxílico

- 5 Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N_2 y termómetro termopar, seguido de metanol (1,5 a 2 mL/g de compuesto IIc) y compuesto IIc (1 equiv.) (véase el Esquema 7). HCl conc. (0,2 equiv.) se cargó a 20-25 °C y la mezcla se agitó a reflujo durante 4-6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el sólido resultante
- 10 se recogió mediante filtración. La torta se lavó con agua (dos veces con 1 mL/g de compuesto IIc) para proporcionar compuesto IVc en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 93%.



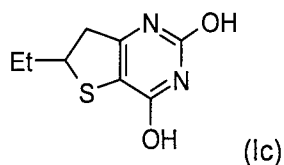
15

rendimiento del 93%, ^1H -RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 0,93 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,52-1,74 (m, 2 H), 3,28 (dd, 1 H, $J = 6,5, 18,0$ Hz), 3,53 (dddd, 1 H, $J = 6,0, 6,0, 8,5, 8,5$ Hz), 3,61 (dd, 1 H, $J = 8,5, 18,0$ Hz), 3,72 (s, 3 H), 6,83 (s

ancho, 2 H), 9,44 (s, 1 H); ^{13}C -RMN (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,8, 29,7, 43,5, 47,3, 52,3, 99,3, 150,3, 154,7, 165,7; LCMS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 231,1, medido 231,1.

5 6-etil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol

- Compuesto IVc se añadió a una solución de agua (3 mL/mL de compuesto IVc) y NaOH a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió lentamente HCl conc. (aproximadamente 1,1 equiv.) hasta que el pH de la solución era 0-1. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 5-10 min y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó a fondo con agua dos veces (0,5 mL/g de compuesto IVc), se secó al aire durante 2-3 horas (succión) y luego se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 50 °C durante 12-16 horas para proporcionar compuesto Ic en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 74 % a partir del compuesto IVc.



- rendimiento del 74%, ^1H -RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 0,95 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,60-1,80 (m, 2 H), 2,81 (dd, 1 H, $J = 7,0, 17,3$ Hz), 3,24 (dd, 1 H, $J = 8,5, 17,3$ Hz), 3,61 (dddd, 1 H, $J = 7,0, 7,0, 8,5, 8,5$ Hz), 11,10 (s, 1 H), 11,31 (s, 1 H); ^{13}C -RMN (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,8, 29,8, 40,9, 49,1, 107,7, 149,2, 152,3, 160,3; LCMS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 199,1, medido 199,1.

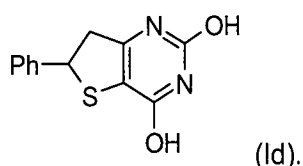
87

8,0 Hz), 6,60-7,20 (s ancho, 2 H), 7,25-7,50 (m, 5 H), 9,51 (s, 1 H); ^{13}C RMN (100MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 45,1, 48,1, 52,4, 99,4, 127,8, 128,3, 129,5, 142,8, 149,5, 154,7, 165,4 (se omiten 2 señales debido a solapamiento); LCMS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 279,1, medido 279,1.

5

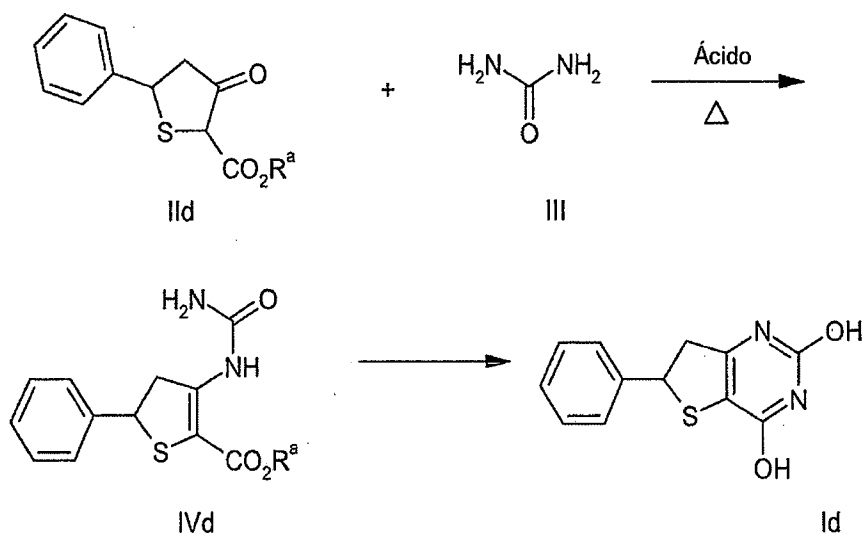
6-fenil-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diol

Compuesto IVd se añadió a una solución de agua (3 mL/mL de compuesto IVd) y NaOH a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió lentamente HCl conc. (aproximadamente 1,1 equiv.) hasta que el pH de la solución era 0-1. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 5-10 min y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó a fondo con agua dos veces (0,5 mL/g de compuesto IVd), se secó al aire durante 2-3 horas (succión) y luego se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 50 °C durante 12-16 horas para proporcionar compuesto Id en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 89 % a partir del compuesto IVd.



rendimiento del 89%, ^1H -RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 3,29 (dd, 1 H, $J = 8,5, 17,5$ Hz), 3,51 (dd, 1 H, $J = 8,5, 17,5$ Hz), 5,17 (dd, 1 H, $J = 8,5, 8,5$ Hz), 7,30-7,50 (m, 5 H), 11,20 (s, 1 H), 11,42 (s, 1 H); ^{13}C RMN (125MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 42,7, 49,6, 107,8, 128,0, 128,7, 129,6, 142,0, 148,5, 152,3, 160,1 (se omiten 2 señales debido a solapamiento); LCMS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 247,1, medido 247,1.

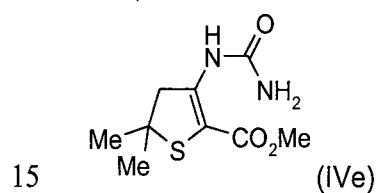
ESQUEMA 8



EJEMPLO 6

5 Éster metílico del ácido 5,5-dimetil-3-ureido-4,5-dihidro-tiofeno-2-carboxílico

Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N_2 y termómetro termopar, seguido de metanol (1,5 a 2 mL/g de compuesto IIe) y compuesto IIe (1 equiv.) (véase el Esquema 9). HCl conc. (0,2 equiv.) se cargó a 20-25 °C y la mezcla se agitó a reflujo durante 4-6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó con agua (dos veces con 1 mL/g de compuesto IIe) para proporcionar compuesto IVe en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 83%.



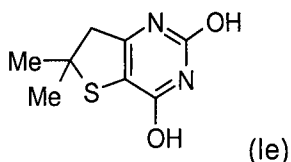
rendimiento del 83%, ^1H -RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1,46 (s, 6 H), 3,38 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 6,60-7,20 (s ancho, 2 H), 9,45 (s, 1 H); ^{13}C RMN

89

(100MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 30,4, 51,6, 52,0, 52,3, 100,2, 149,5, 154,8, 165,8 (se omite 1 señal debido a solapamiento); LCMS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 231,1, medido 231,6.

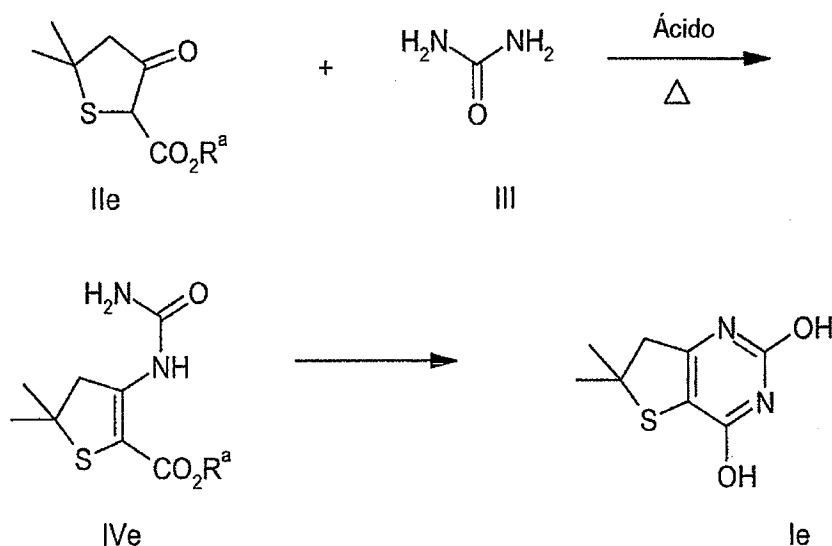
5 6,6-dimetil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol

Compuesto IVe se añadió a una solución de agua (3 mL/mL de compuesto IVe) y NaOH a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió lentamente HCl conc. (aproximadamente 1,1 equiv.) hasta que el pH de la solución era 0-1. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 5-10 min y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó a fondo con agua dos veces (0,5 mL/g de compuesto IVe), se secó al aire durante 2-3 horas (succión) y luego se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 50 °C durante 12-16 horas para proporcionar compuesto Ie en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 90 % a partir del compuesto IVe.



rendimiento del 90%, ^1H -RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1,53 (s, 6 H), 2,95 (s, 2 H), 11,10 (s, 1 H), 11,32 (s, 1 H); ^{13}C RMN (100MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 30,7, 49,2, 54,7, 108,4, 148,2, 152,3, 160,5 (se omite 1 señal debido a solapamiento); LCMS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 199,1, medido 199,1.

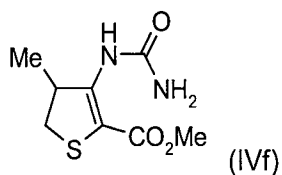
ESQUEMA 9



EJEMPLO 7

Éster metílico del ácido 4-metil-3-ureido-4,5-dihidro-tiofeno-2-carboxílico

- 5 Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N_2 y termómetro termopar, seguido de metanol (1,5 a 2 mL/g de compuesto IIe) y compuesto IIe (1 equiv.) (véase el Esquema 10). HCl conc. (0,2 equiv.) se cargó a 20-25 °C y la mezcla se agitó a reflujo durante 4-6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el sólido
- 10 resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó con agua (dos veces con 1 mL/g de compuesto IIe) para proporcionar compuesto IVf en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 48%.



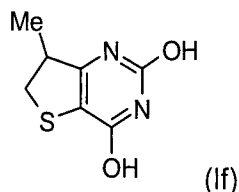
15

rendimiento del 48%, ^1H -RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1,16 (d, 3 H, $J = 7,0$ Hz), 2,75 (d, 1 H, $J = 11,0$ Hz), 3,20 (dd, 1 H, $J = 7,5, 11,0$ Hz), 3,73 (s, 3 H),

4,35-4,43 (m, 1 H), 6,50-7,20 (m, 2 H), 9,40 (s, 1 H); ^{13}C -RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 16,7, 36,0, 42,0, 52,4, 98,8, 154,3, 155,7, 166,0; LCMS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 217,1, medido 217,1.

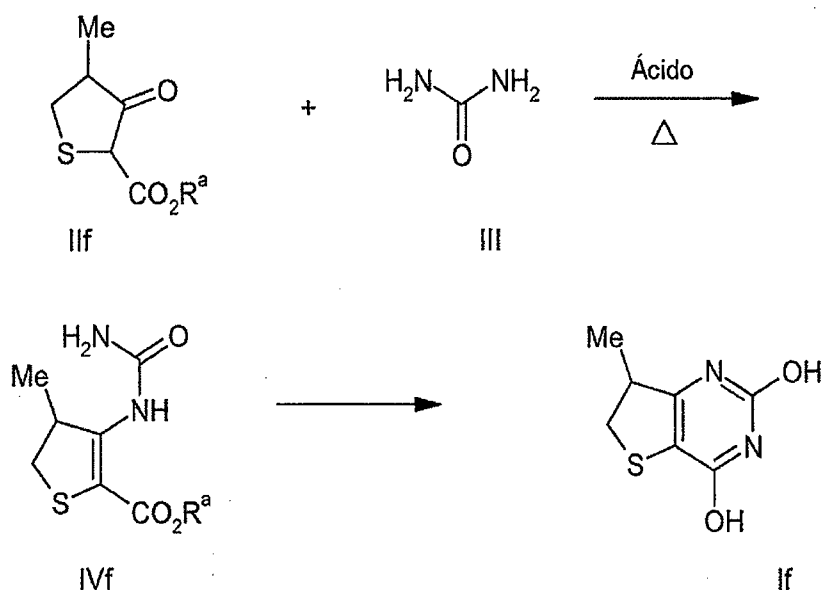
5 7-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol

Compuesto IVf se añadió a una solución de agua (3 mL/mL de compuesto IVf) y NaOH a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió lentamente HCl conc. (aproximadamente 1,1 equiv.) hasta que el pH de la solución era 0-1. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 5-10 min y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó a fondo con agua dos veces (0,5 mL/g de compuesto IVf), se secó al aire durante 2-3 horas (succión) y luego se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 50 °C durante 12-16 horas para proporcionar compuesto If en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 89 % a partir del compuesto IVf.



rendimiento del 89%, ^1H -RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1,26 (d, 3 H, $J = 7,0$ Hz), 2,92 (dd, 1 H, $J = 5,0, 11,0$ Hz), 3,34-3,42 (m, 1 H), 3,52 (dd, 1 H, $J = 8,5, 11,0$ Hz), 11,17 (s, 1 H), 11,34 (s, 1 H); ^{13}C -RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 17,2, 36,9, 42,3, 107,5, 152,7, 153,7, 160,6; LCMS (EI) para $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 185,0, medido 185,2.

ESQUEMA 10



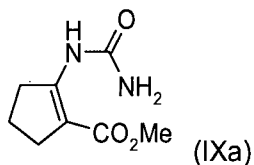
5

EJEMPLO 8

Éster metílico del ácido 2-ureido-ciclopent-1-enocarboxílico

Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N_2 y termómetro termopar, seguido de metanol (1,5 a 2 mL/g de compuesto VIIIa) y compuesto VIIIa (1 equiv.) (véase el Esquema 11). HCl conc. (0,2 equiv.) se cargó a 20- 25 °C y la mezcla se agitó a reflujo durante 4-6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó con agua (dos veces con 1 mL/g de compuesto VIIIa) para proporcionar compuesto IXa en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 100%.

15



rendimiento del 100%, ^1H -RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1,79 (dt, 2 H, $J = 7,6$, 7,6 Hz), 2,43 (t, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 3,06 (t, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 3,68 (s, 3 H), 6,5-7,0 (s ancho, 2 H), 9,44 (s, 1 H); ^{13}C -RMN (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 21,6, 29,0,

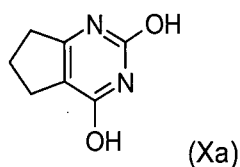
20

34,9, 51,4, 102,3, 155,1, 157,9, 167,8; LCMS (EI) para $C_8H_{13}N_2O_3$, (M+H)⁺ calc. 184,1, medido 185,0.

6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina-2,4-diol

- 5 Compuesto IXa se añadió a una solución de agua (3 mL/mL de compuesto IXa) y NaOH a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió lentamente HCl conc. (aproximadamente 1,1 equiv.) hasta que el pH de la solución era 0-1. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 5-10 min y
- 10 el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó a fondo con agua dos veces (0,5 mL/g de compuesto IXa), se secó al aire durante 2-3 horas (succión) y luego se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 50 °C durante 12-16 horas para proporcionar compuesto Xa en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 99 % a partir del compuesto IXa.

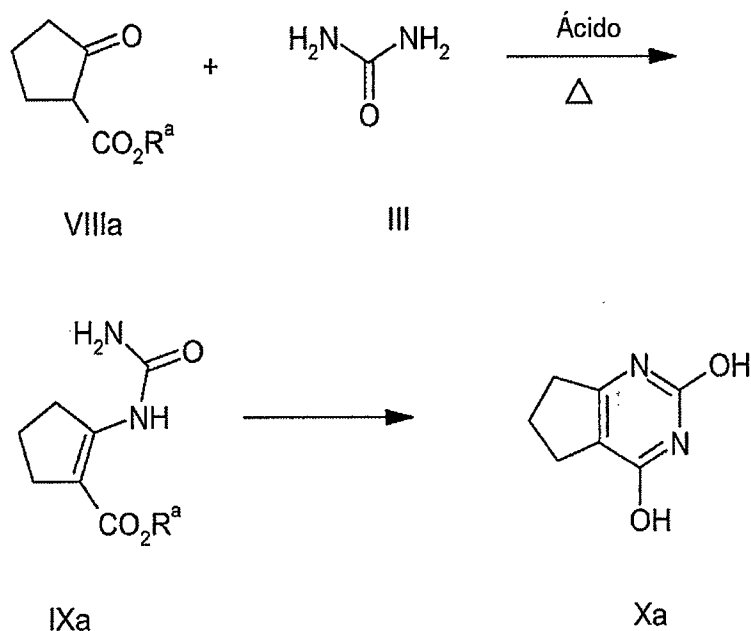
15



- rendimiento del 99%, ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 1,99 (dt, 2 H, J = 7,5, 7,5 Hz), 2,48 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,67 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 10,70 (s ancho, 1 H), 11,5 (s ancho, 1 H); ¹³C-RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ 21,9, 27,3, 31,9,
- 20 110,5, 153,2, 157,0, 162,9; LCMS (EI) para $C_7H_9N_2O_2$, (M+H)⁺ calc. 153,1, medido 153,3.

25

ESQUEMA 11

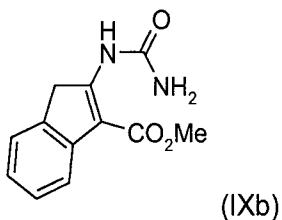


EJEMPLO 9

5 Éster metílico del ácido 2-ureido-3H-indeno-1-carboxílico

- Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N₂ y termómetro termopar, seguido de metanol (1,5 a 2 mL/g de compuesto VIIIb) y compuesto VIIIb (1 equiv.) (véase el Esquema 11). HCl conc. (0,2 equiv.) se cargó a 20- 25 °C y la mezcla se agitó a reflujo durante 4-6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó con agua (dos veces con 1 mL/g de compuesto VIIIb) para proporcionar compuesto IXb en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 72%.
- 10

15

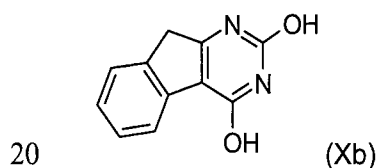


95

rendimiento del 72%, ^1H -RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 3,91 (s, 3 H), 4,21 (s, 2 H), 6,8-7,4 (s ancho, 2 H), 7,09 (ddd, 1 H, $J = 1,5, 7,5, 7,5$ Hz), 7,25 (ddd, 1 H, $J = 1,5, 7,5, 7,5$ Hz), 7,40 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,71 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 10,00 (s ancho, 1 H); ^{13}C -RMN (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 40,5, 51,9, 105,4, 120,9, 123,8, 124,1, 127,3, 137,1, 140,6, 154,8, 161,5, 167,0; LCMS (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 233,1, medido 233,2.

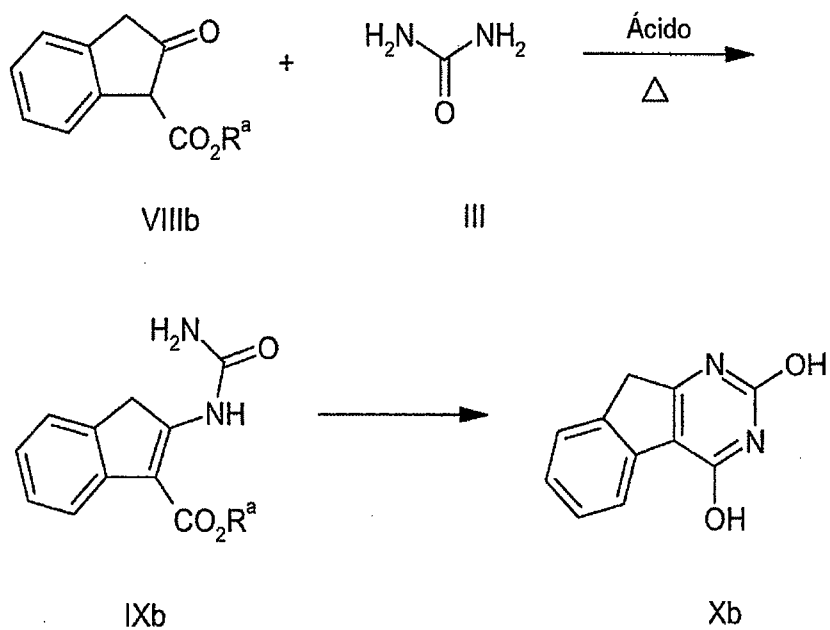
9H-indeno[2,1-d]pirimidina-2,4-diol

Compuesto IXb se añadió a una solución de agua (3 mL/mL de compuesto IXb) y NaOH a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió lentamente HCl conc. (aproximadamente 1,1 equiv.) hasta que el pH de la solución era 0-1. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 5-10 min y el sólido resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó a fondo con agua dos veces (0,5 mL/g de compuesto IXb), se secó al aire durante 2-3 horas (succión) y luego se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 50 °C durante 12-16 horas para proporcionar compuesto Xb en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 93 % a partir del compuesto IXb.



rendimiento del 93%, ^1H -RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 3,84 (s, 3 H), 7,18 (dd, 1 H, $J = 7,5, 7,5$ Hz), 7,31 (dd, 1 H, $J = 7,5, 7,5$ Hz), 7,47 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,73 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 11,13 (s ancho, 1 H), 11,79 (s ancho, 1H); ^{13}C -RMN (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 36,6, 111,6, 120,3, 125,0, 125,1, 127,8, 137,6, 139,6, 152,4, 160,0, 161,3; LCMS (EI) para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$, $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. 201,1, medido 201,1.

ESQUEMA 12



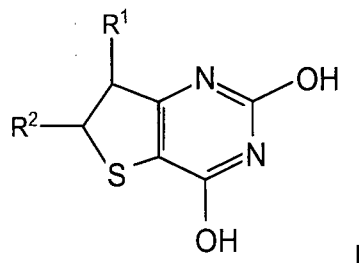
La descripción anterior, los dibujos y los ejemplos son solamente ilustrativos de realizaciones preferidas que logran los objetos, rasgos y ventajas de la presente invención. No se pretende que la presente invención sea limitada a las realizaciones ilustrativas. Cualquier modificación de la presente invención que caiga dentro del espíritu y alcance de las reivindicaciones siguientes debería considerarse parte de la presente invención.

97

REIVINDICACIONES

Reivindicación 1: Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I:

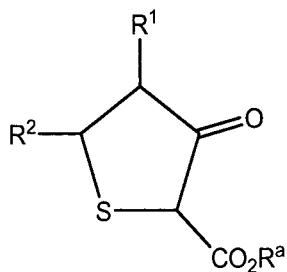
5



I

que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de partida de la fórmula II

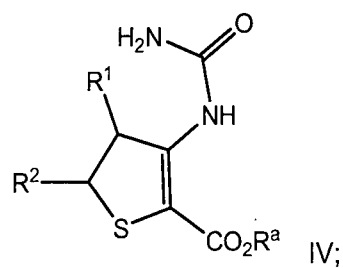


10

II

con urea, en presencia de un ácido, para proporcionar un compuesto de la fórmula IV

15



IV;

y

(b) ciclar el compuesto intermedio de la fórmula IV con una base, para proporcionar el producto final de la fórmula I,

en donde R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, $-\text{NO}_2$, $-\text{NRR}'$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{SH}$, $-\text{S}$ -alquilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo y $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo})_2$;

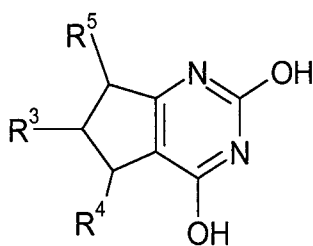
en donde R y R' se seleccionan, independientemente, de H o alquilo;

y

en donde R^a se selecciona del grupo consistente en H, halógeno, alquilo y arilo.

10

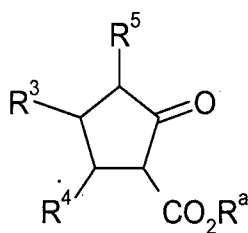
Reivindicación 2: Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula X:



X

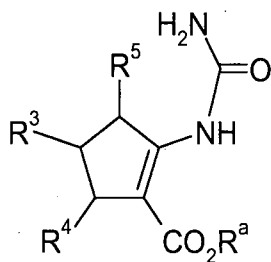
15 que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de partida de la fórmula VIII



VIII

con urea, en presencia de un ácido, para proporcionar un compuesto intermedio de la fórmula IX



IX y

20

(c) ciclar el compuesto intermedio de la fórmula IX con una base, para proporcionar el producto final de la fórmula X,

en donde R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, $-\text{NO}_2$, $-\text{NRR}'$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{SH}$, $-\text{S}$ -alquilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo y $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, con la condición de que R^3 , R^4 y R^5 no pueden ser todos H; o

R^3 y R^4 se combinan con los átomos de carbono a los que están fijados para formar un anillo, seleccionado del grupo consistente en benceno, piridina, pirimidina, pirazina, ciclohexano, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, una pirimidina parcial o totalmente hidratada y naftaleno, que opcionalmente puede estar sustituido con un residuo seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, $-\text{NO}_2$, $-\text{NRR}'$, haloalquilo, haloalcoxi e hidroxí;

en donde R^5 se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, $-\text{NO}_2$, $-\text{NRR}'$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{SH}$, $-\text{S}$ -alquilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo y $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo})_2$;

en donde R y R' se seleccionan, cada uno independientemente, de H o alquilo; y

en donde R^a se selecciona del grupo consistente en H, halógeno, alquilo y arilo.

Reivindicación 3: El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, arilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi y $-\text{NRR}'$, en donde R y R' se seleccionan, cada uno independientemente, de H o alquilo.

Reivindicación 4: El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en donde R^a es un alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc.-butilo.



Reivindicación 5: El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que el ácido se selecciona a partir de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido perclórico, ácido toluenosulfónico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico.

5

Reivindicación 6: El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que el ácido es ácido clorhídrico.

Reivindicación 7: El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la base se selecciona del grupo consistente en bases de hidruro de metal, bases de hidróxido de metal, carbonatos de metal, bases de alcóxido de metal y bases de fosfato de metal.

10

Reivindicación 8: El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la base es MeONa.

Reivindicación 9: El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la base es NaOH.

15

Reivindicación 10: El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es

6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol;

6-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol;

6-etil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol;

20

6-fenil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol;

6,6-dimetil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol; o

7-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol.

25

Reivindicación 11: El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula X es 9*H*-indeno[2,1-*d*]pirimidina-2,4-diol.

30

101

Reivindicación 12: El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto intermedio de la fórmula IV o fórmula IX se aísla antes de ciclarlo en la etapa (b).

- 5 Reivindicación 13: El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el compuesto intermedio aislado de la fórmula IV o fórmula IX se purifica también por un método conocido en la técnica.

- 10 Reivindicación 14: El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el método conocido en la técnica es cromatografía en columna, HPLC o recristalización.

- 15 Reivindicación 15: El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto intermedio de la fórmula IV o fórmula IX no se aísla antes de ciclarlo en la etapa b).

Reivindicación 16: El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente de la etapa (a) es un alcohol o una mezcla de alcoholes.

- 20 Reivindicación 17: El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el alcohol o la mezcla de alcoholes es metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol o mezclas de los mismos.

- 25 Reivindicación 18: El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 30 Reivindicación 19: El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la etapa (a) requiere entre 0,5 horas y 24 horas para su compleción.

Reivindicación 20: El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente de la etapa (b) es agua, un alcohol o una mezcla de alcoholes.



Reivindicación 21: El procedimiento de la reivindicación 20, en el que el alcohol o la mezcla de alcoholes es metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol o mezclas de los mismos.

- 5 Reivindicación 22: El procedimiento de la reivindicación 20, en el que la reacción de ciclación (b) se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 10 Reivindicación 23: El procedimiento de la reivindicación 20, en el que la reacción de ciclación (b) requiere entre 0,5 horas y 24 horas para su compleción.

103

RESUMEN

SÍNTESIS DE DIHIDROTIENO[3,2-*d*]PIRIMIDINA-DIOLES Y PIRIMIDINA-DIOLES SIMILARES

5

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidina-dioles y pirimidina-dioles similares, que es eficaz, de alto rendimiento y no requiere compuestos intermedios costosos y potencialmente inestables. Los dioles se utilizan como compuestos intermedios en la síntesis de compuestos de pirimidina que inhiben PDE4, y, así, son útiles en el tratamiento de enfermedades y dolencias respiratorias o gastrointestinales, enfermedades y trastornos del sistema nervioso periférico o central, estados inflamatorios, y cánceres.

15

20

25

30

(04)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/043068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/70 C07D495/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 658 819 A (BERTIN ET. AL.) 25 April 1972 (1972-04-25) claims; example 1	2,4-9, 11-23
Y	----- T. TAKAYA ET. AL.: "Convenient Synthesis of 1,2-Ureylenecyclopentane Derivatives." BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 40, no. 12, 1967, pages 2844-2849, XP002558090 page 2846, column 2, experimental section.	2,4-9, 11-23
A	----- US 3 318 881 A (OHNACKER ET. AL.) 9 May 1967 (1967-05-09) claims; example 1	1-23
A	----- EP 1 544 202 A (NIHON NOHYAKU CO. LTD.) 22 June 2005 (2005-06-22) claims; example 29 ----- -/--	1-23
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 November 2009		Date of mailing of the international search report 14/12/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Helps, Ian

105

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/043068

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Z. SZAKONYI ET. AL.: "tert-Butylcyclopentane Derivatives. Part 8. Synthesis of tert-Butylcyclopentane-fused Pyrimidin-4-ones." HETEROCYCLES, vol. 42, no. 2, 1996, pages 625-634, XP009126380 Page 627, Scheme 3 -----	1-23

106

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/043068

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3658819	A	25-04-1972	AT 297702 B	10-04-1972
			AT 307142 B	10-05-1973
			BE 744602 A1	20-07-1970
			CA 966129 A1	15-04-1975
			CH 522674 A	30-06-1972
			DE 2002586 A1	27-08-1970
			ES 375689 A1	16-05-1972
			FR 2029250 A5	16-10-1970
			GB 1255891 A	01-12-1971
			GB 1255892 A	01-12-1971
			IL 33697 A	30-04-1973
			LU 60208 A1	20-03-1970
			NL 7000628 A	23-07-1970
			US 3785800 A	15-01-1974
US 3318881	A	09-05-1967	US 3272811 A	13-09-1966
			US 3318883 A	09-05-1967
EP 1544202	A	22-06-2005	AU 2003272898 A1	19-04-2004
			CA 2500207 A1	08-04-2004
			WO 2004029060 A1	08-04-2004
			US 2007010402 A1	11-01-2007

108

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140646-00000-0000

Fecha: 2010-11-10 11:44:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 89,867
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320683	25/10/2010	58,271,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
		TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000:09255-891-1549

109

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 92,999
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140646-00000-0000

Fecha: 2010-11-10 11:44:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320694	02/11/2010	30,766,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE:

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 09255-891-154-9.

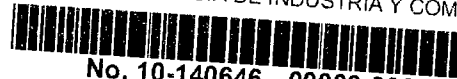
110

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,039

FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140646.-00000-0000

Fecha: 2010-11-10 11:44:13

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 112

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320594	02/11/2010	30,765,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI
			280,000.00
		TOTAL :	\$ 290,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

COLO: 09255-841-154-9

11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 94,980
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140646- -00000-0000

Fecha: 2010-11-10 11:44:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146320716	08/11/2010	36,773,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:09255-841-154-9.

112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 95,028
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140646- -00000-0000

Fecha: 2010-11-10 11:44:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146320716	08/11/2010	36,773,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI
			TOTAL : \$ 280,000.00
			\$ 290,000.00

SDN: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO:09255-891-154-9

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDA

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 ☐



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

Apoderado(a) y/o Representante de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 140646
	Solicitud internacional	pct/us2009/043068
	Fecha inicio fase nacional	13/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11966
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

14 ENE. 2011

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones (E)

adpall