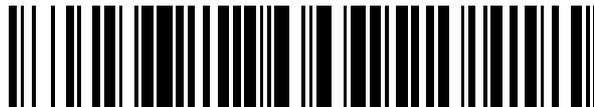


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 920**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/70** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09736709 .8**

96 Fecha de presentación: **07.05.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2315755**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2011**

54

Título: **Síntesis de dihidrotieno[3,2-d]pirimidina-dioles y pirimidina-dioles similares**

30

Prioridad:

**13.05.2008 US 52816 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**17.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**17.12.2012**

73

Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim, DE**

72

Inventor/es:

**PÉREZ FRUTOS, ROGELIO;  
TAMPONE, THOMAS G.;  
MULDER, JASON ALAN;  
KRISHNAMURTHY, DHILEEPKUMAR y  
SENANAYAKE, CHRIS HUGH**

74

Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 392 920 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Síntesis de dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidina-dioles y pirimidina-dioles similares

## 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. Nº 61/052.816, presentada el 13 de mayo de 2008, y cuyo contenido se incorpora a este documento como referencia.

## 10 CAMPO DE LA INVENCION

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 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 En la patente de EE.UU. 3.658.819 se describió la preparación de un ciclopentapirimidina-2,4-diol piranilo-sustituido condensando 2-etoxicarbonil-ciclopentanona con N-(2-tetrahidropiranil)-urea en presencia de un donante de protones y ciclando el producto de condensación resultante en presencia de un agente de carácter básico.

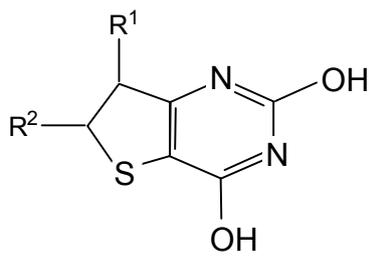
25 Takaya et al, Bulletin of the Chemical Society of Japan, Vol. 40, págs. 2844-2849 (1967) describe la reacción de 2-etoxicarbonil-ciclopentanona con urea para dar éster etílico del ácido 2-ureido-ciclopenteno-carboxílico. Sin embargo, este producto de condensación no se cicla adicionalmente.

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 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-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. nº 2007/0259846. Sin embargo, este procedimiento proporciona solamente rendimientos modestos, requiere el uso de s-etilisotiourea u otras s-alkilisotioureas, que son costosas y que tienen una disponibilidad limitada, y produce un olor desagradable asociado con la liberación de etanotiol durante la hidrólisis ácida. Intentos de sustituir la urea menos costosa por la s-alkilisotiourea 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-5*H*-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-polimetilpirimidina para uso como agentes hipoglucémicos, 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.

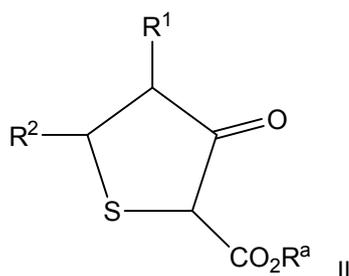
## 50 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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:

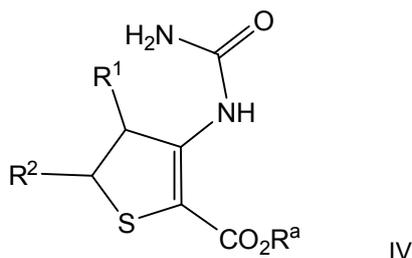


I

55 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



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

10 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.

15 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) o 7-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diol (fórmula If).

20 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.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

25 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.

35 En esta memoria se utilizan las siguientes abreviaturas:  
 Bu = butilo;  
 HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución;  
 iPr = isopropilo;  
 Me = metilo;  
 RMN = resonancia magnética nuclear;  
 40 LCMS (EI) = espectrometría de masas y cromatografía líquida (impacto de electrones)  
 t = terc; y  
 TLC = cromatografía en capa fina.

45 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 C<sub>1-6</sub>" es un alquilo C<sub>1-6</sub> con un oxígeno terminal, tal como metoxi, etoxi, propoxi, pentoxi y hexoxi. Todos los grupos alquilo, alquileno o alquileno 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:

5

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 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. "Alcanoilo" 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.

10

15

20

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.

25

30

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, azetidino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 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.

35

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.

40

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.

45

50

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 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, indolizino, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, purinilo, quinolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.

55

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 sustitución.

60

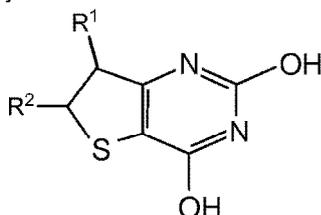
El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos sobre un átomo de un grupo o resto, designado específicamente o no, se reemplaza con una selección del grupo indicado de sustituyentes, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo y que la sustitución dé como resultado un 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 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 menos que se especifique otra cosa, tal grupo piperazinilo, piperidinilo o 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 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 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 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.

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.

Los métodos preferidos proporcionan procedimientos de producir un dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidina-diol de fórmula I, p. ej.:

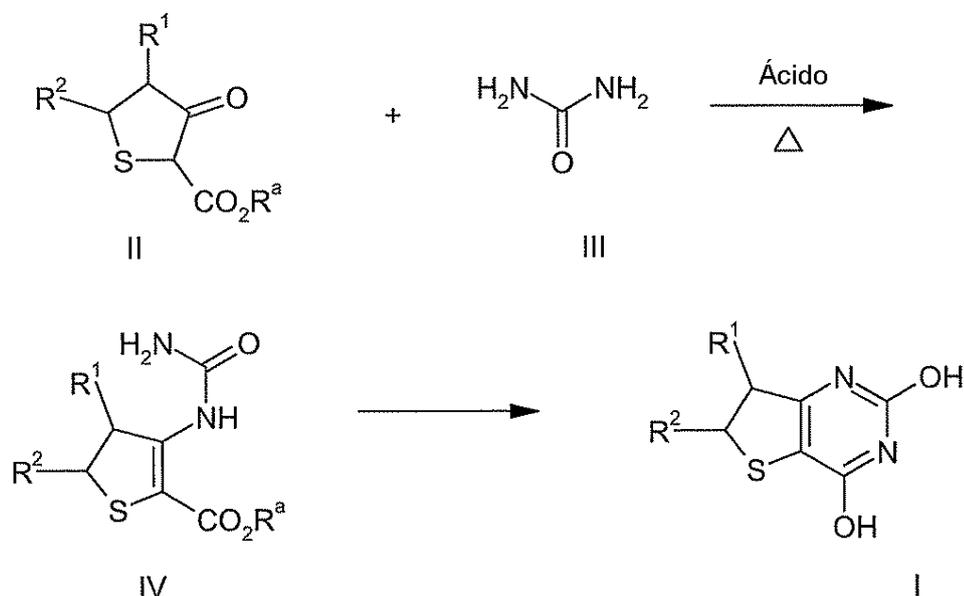


I

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, -NO<sub>2</sub>, -NRR', haloalquilo, haloalcoxi, -SH, -S-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alquilo y -SO<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, preferiblemente de H, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi y -NRR'; y en donde R y R' son H o alquilo.

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<sup>a</sup> es alquilo, y urea (III), para producir un éster alquílico del ácido 3-ureido-dihidrotiofeno-2-carboxílico 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 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.

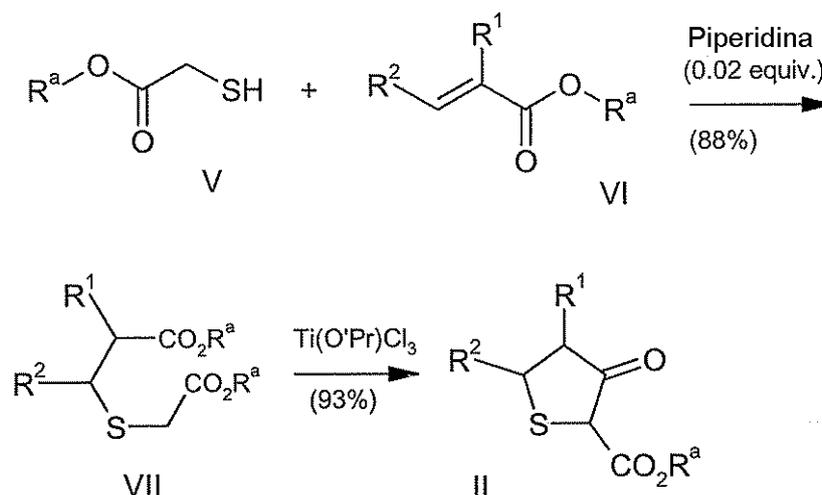
La reacción, antes descrita, proporciona un éster alquílico del ácido 3-ureido-dihidrotiofeno-2-carboxílico de fórmula IV, que se puede aislar en este momento o se puede dejar en el recipiente de reacción para un proceso "en un solo recipiente". El aislamiento puede ser ventajoso cuando se desea la separación 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.-amilo de Na), carbonatos de metales (p. ej. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y fosfatos de metales (p. ej. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>). 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-etilisotiourea. 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 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.

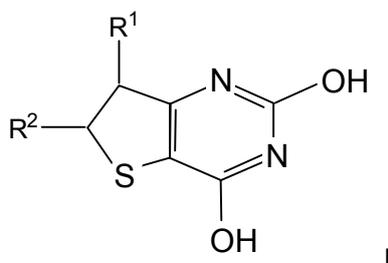
ESQUEMA 2



- 5 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.
- 10

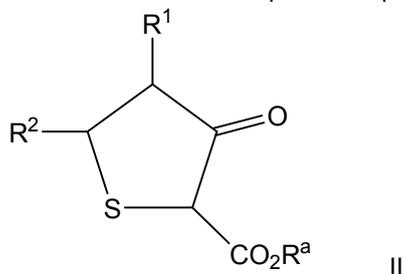
Los pirimidina-dioles de las realizaciones antes identificadas se pueden utilizar como compuestos intermedios para sintetizar productos farmacéuticos, tales como inhibidores de PDE4, por métodos conocidos en la técnica.

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



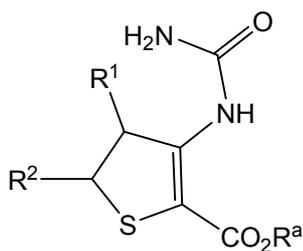
comprende:

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



20

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



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<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, -NO<sub>2</sub>, -NRR', haloalquilo, haloalcoxi, -SH, -S-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alquilo y -SO<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>; en donde R y R' se seleccionan, independientemente, de H o alquilo; y en donde R<sup>a</sup> se selecciona del grupo consistente en H, halógeno, alquilo y arilo.

En una realización preferida, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> 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.

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

Preferiblemente, R<sup>a</sup> 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 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).

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 0,5 horas y 24 horas para su completión.

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 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 completión.

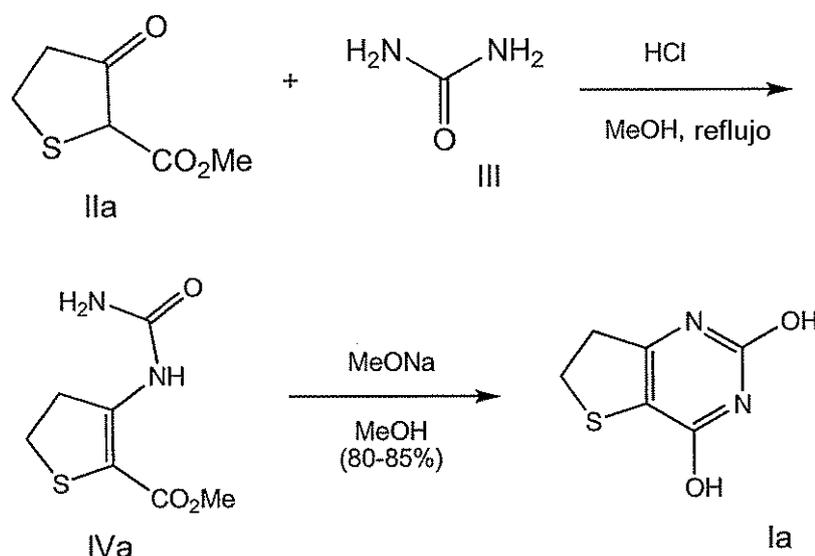
## EJEMPLOS

## EJEMPLO 1

Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un matraz equipado con un agitador, línea de N<sub>2</sub> 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 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 (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.

55

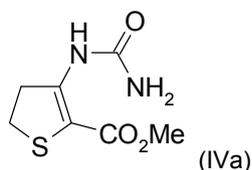
## ESQUEMA 4



## EJEMPLO 2

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

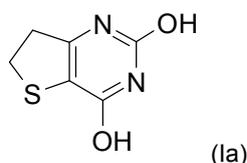
Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N<sub>2</sub> y termómetro termopar, seguido de metanol (1,5 a 2 mL/g de compuesto IIa) y compuesto IIa (1 equiv.) (véase el Esquema 5). HCl conc. (0,2 equiv.) se cargó a 20-25 °C y la mezcla se agitó a reflujo 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%.



15 rendimiento del 95%, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) 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, 1H); <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 28,7, 37,8, 52,4, 100,0, 151,6, 154,7, 165,7; LCMS (EI) para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, (M+H)<sup>+</sup> calc. 203,0, medido 203,0.

20 6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diol

25 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 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.

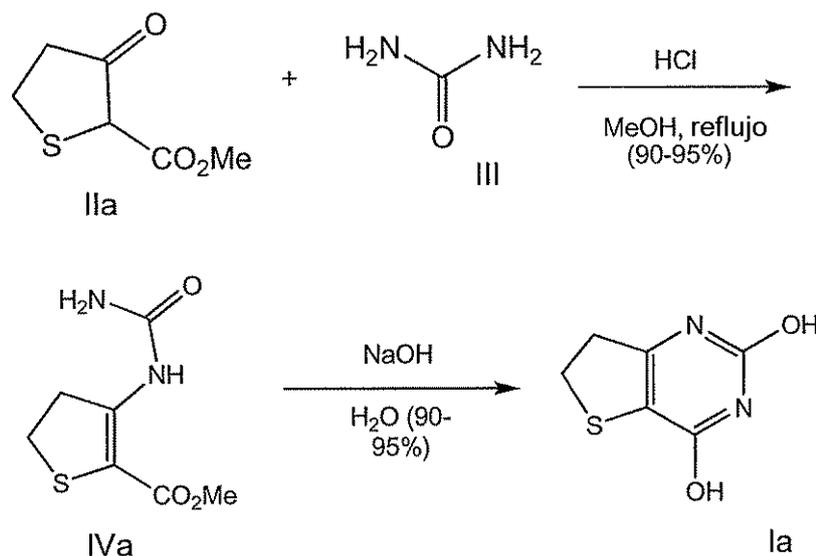


30

rendimiento del 95%,  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  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);  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  29,3, 35,4, 108,5, 150,5, 152,4, 160,4; LCMS (EI) para  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , (M+H)<sup>+</sup> calc. 171,0, medido 171,0.

5

## ESQUEMA 5



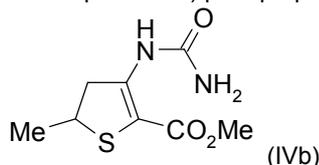
## EJEMPLO 3

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

10

Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de  $\text{N}_2$  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



20

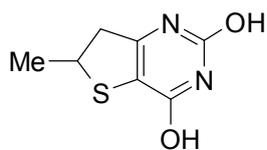
rendimiento del 93%,  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  1,32 (d, 3 H,  $J = 6,5$  Hz), 3,24 (dd, 1 H,  $J = 6,5, 18,0$  Hz), 3,55-3,73 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 6,40-7,30 (s ancho, 1 H), 9,35-9,65 (s ancho, 1 H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  22,8, 40,1, 45,6, 52,3, 99,5, 150,0, 154,7, 165,8; LCMS (EI) para  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , (M+H)<sup>+</sup> calc. 217,1, medido 217,6.

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

25

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 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.

30

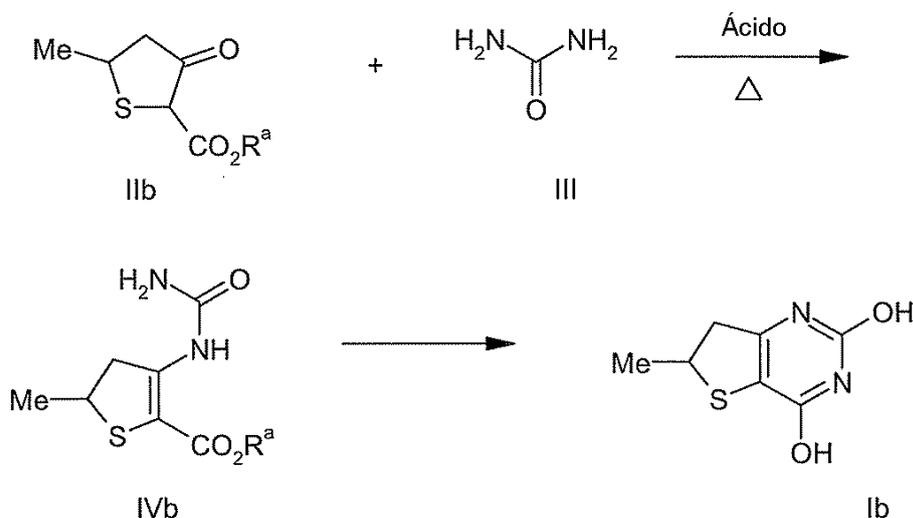


(Ib).

rendimiento del 90%,  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  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);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  23,0, 42,0, 43,0, 108,0, 149,0, 152,4, 160,4; 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 185,1.

5

## ESQUEMA 6



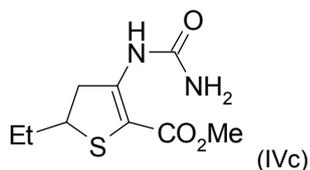
## EJEMPLO 4

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

10

Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de  $\text{N}_2$  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 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



(IVc)

rendimiento del 93%,  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  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);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  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.

20

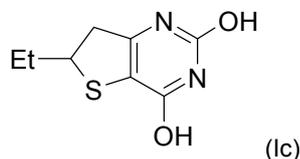
6-etil-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diol

25

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.

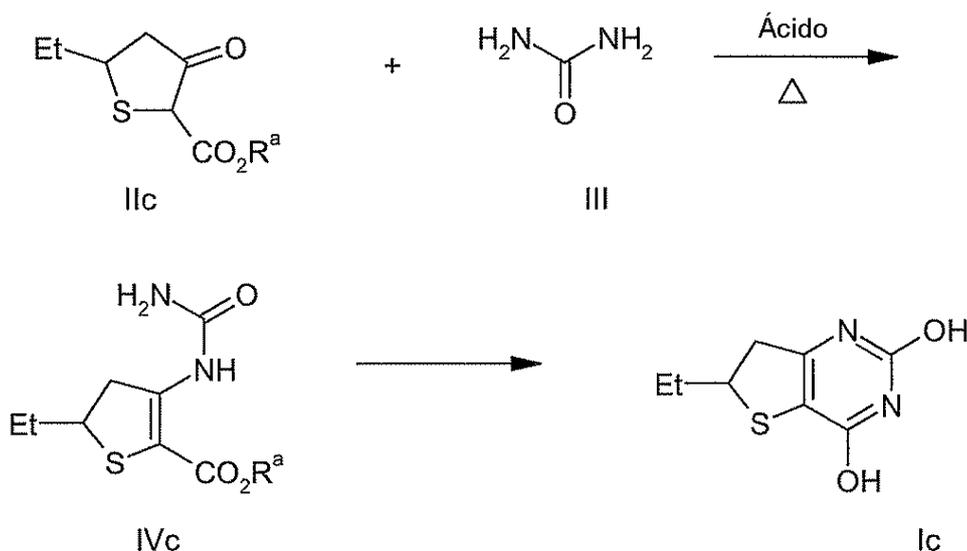
5



rendimiento del 74%, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,8, 29,8, 40,9, 49,1, 107,7, 149,2, 152,3, 160,3; LCMS (EI) para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, (M+H)<sup>+</sup> calc. 199,1, medido 199,1.

10

## ESQUEMA 7



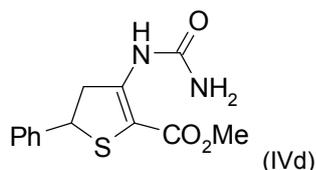
15

## EJEMPLO 5

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

20 Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N<sub>2</sub> y termómetro termopar, seguido de metanol (1,5 a 2 mL/g de compuesto IIc) y compuesto IIc (1 equiv.) (véase el Esquema 8). 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 IIc) para proporcionar compuesto IVd en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 97%.

25



rendimiento del 97%, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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 (s ancho, 2 H), 7,25-7,50 (m, 5 H), 9,51 (s, 1 H); <sup>13</sup>C RMN

(100MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, (M+H)<sup>+</sup> calc. 279,1, medido 279,1.

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

5

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.

10

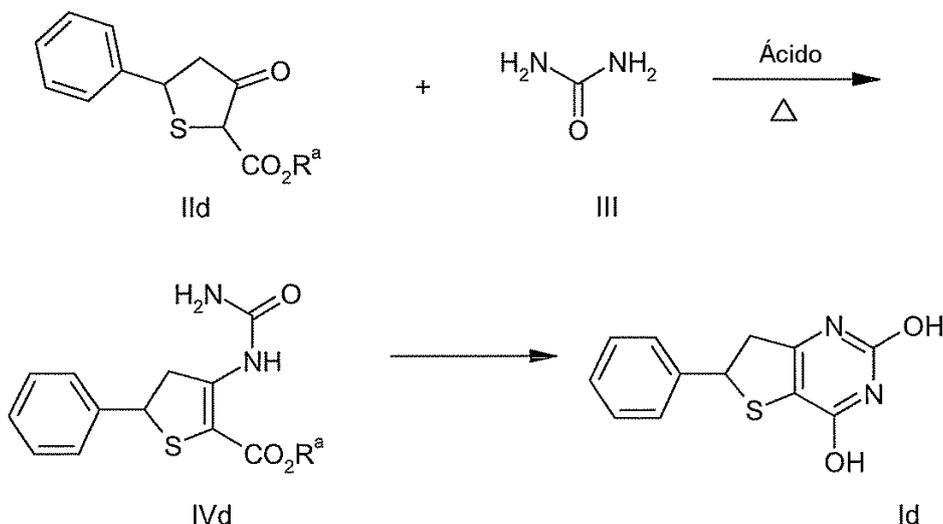


15

rendimiento del 89%, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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); <sup>13</sup>C RMN (125MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, (M+H)<sup>+</sup> calc. 247,1, medido 247,1.

20

ESQUEMA 8



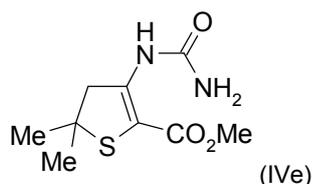
EJEMPLO 6

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

25

Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N<sub>2</sub> y termómetro termpoar, 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%.

30



5 rendimiento del 83%, <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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); <sup>13</sup>C RMN (100MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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 C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, (M+H)<sup>+</sup> calc. 231,1, medido 231,6.

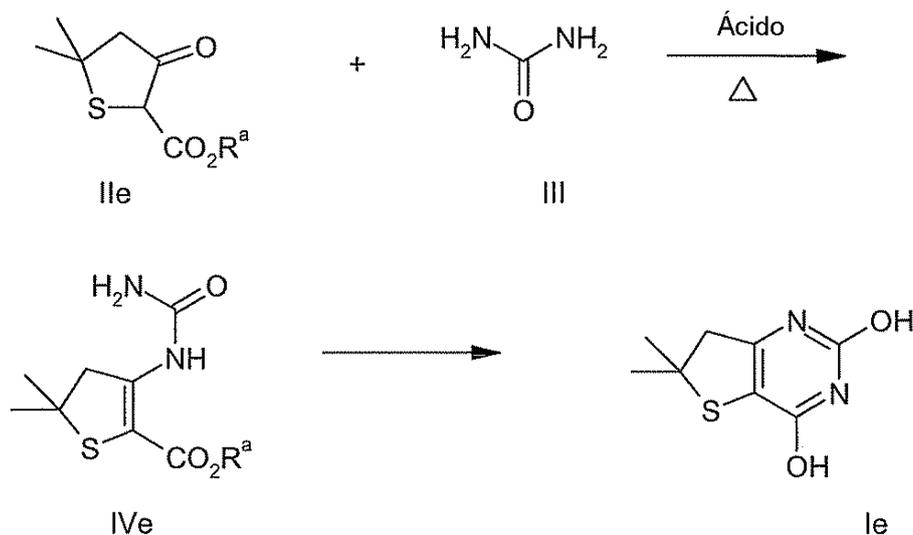
6,6-dimetil-6,7-dihidro-tienof[3,2-d]pirimidina-2,4-diol

10 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.



20 rendimiento del 90%, <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 1,53 (s, 6 H), 2,95 (s, 2 H), 11,10 (s, 1 H), 11,32 (s, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (100MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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 C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, (M+H)<sup>+</sup> calc. 199,1, medido 199,1.

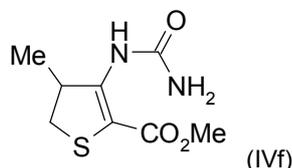
ESQUEMA 9



EJEMPLO 7

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

5 Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N<sub>2</sub> y termómetro termopar, seguido de metanol (1,5 a 2 mL/g de compuesto II) y compuesto II (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 resultante se recogió mediante filtración. La torta se lavó con agua (dos veces con 1 mL/g de compuesto II) para proporcionar compuesto IV en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 48%.

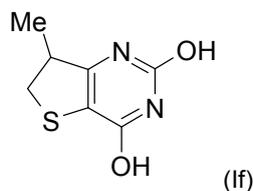


10 rendimiento del 48%, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 1,16 (d, 3 H, J = 7,0 Hz), 2,75 (d, 1 H, J = 11,0 Hz), 3,20 (dd, 1 H, J = 7,5, 11,0 Hz), 3,73 (s, 3 H), 4,35-4,43 (m, 1 H), 6,50-7,20 (m, 2 H), 9,40 (s, 1 H); <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 16,7, 36,0, 42,0, 52,4, 98,8, 154,3, 155,7, 166,0; LCMS (EI) para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, (M+H)<sup>+</sup> calc. 217,1, medido 217,1.

15 7-metil-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diol

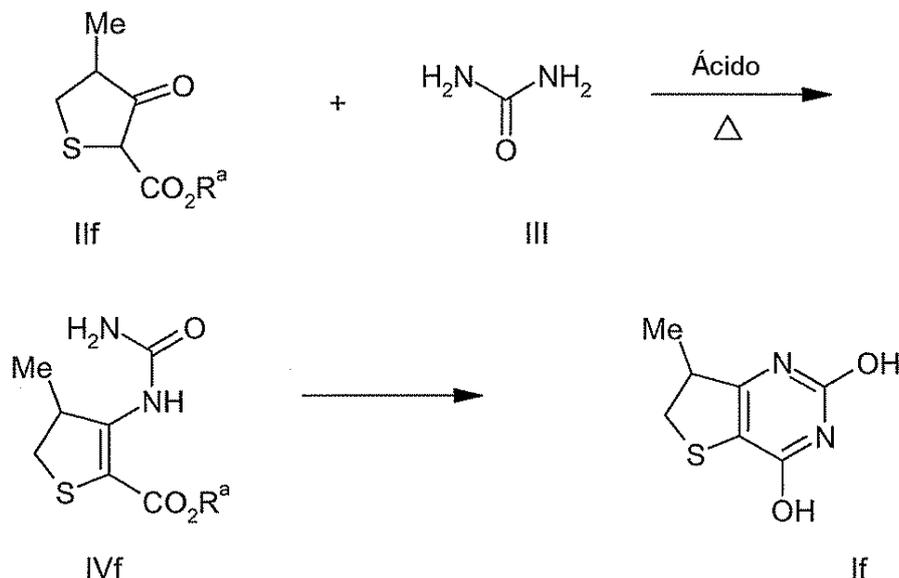
15 Compuesto IVf se añadió a una solución de agua (3 mL/mL de compuesto IVf) y NaOH a temperatura ambiente. La mezcla anterior se agitó a 85°C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió lentamente HCl conc. (aproximadamente 1,1 equiv.) hasta que el pH de la solución era 0-1. La mezcla 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 II en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 89 % a partir del compuesto IVf.

20



25 rendimiento del 89%, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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); <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 17,2, 36,9, 42,3, 107,5, 152,7, 153,7, 160,6; LCMS (EI) para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, (M+H)<sup>+</sup> calc. 185,0, medido 185,2.

## ESQUEMA 10

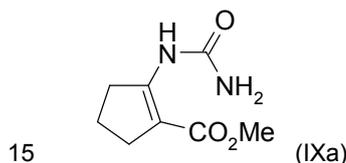


5

## EJEMPLO 8

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

10 Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de N<sub>2</sub> 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

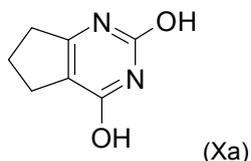
20 rendimiento del 100%, <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 1,79 (dt, 2 H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,43 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 3,06 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 3,68 (s, 3 H), 6,5-7,0 (s ancho, 2 H), 9,44 (s, 1 H); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 21,6, 29,0, 34,9, 51,4, 102,3, 155,1, 157,9, 167,8; LCMS (EI) para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (M+H)<sup>+</sup> calc. 184,1, medido 185,0.

20

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

25 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 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.

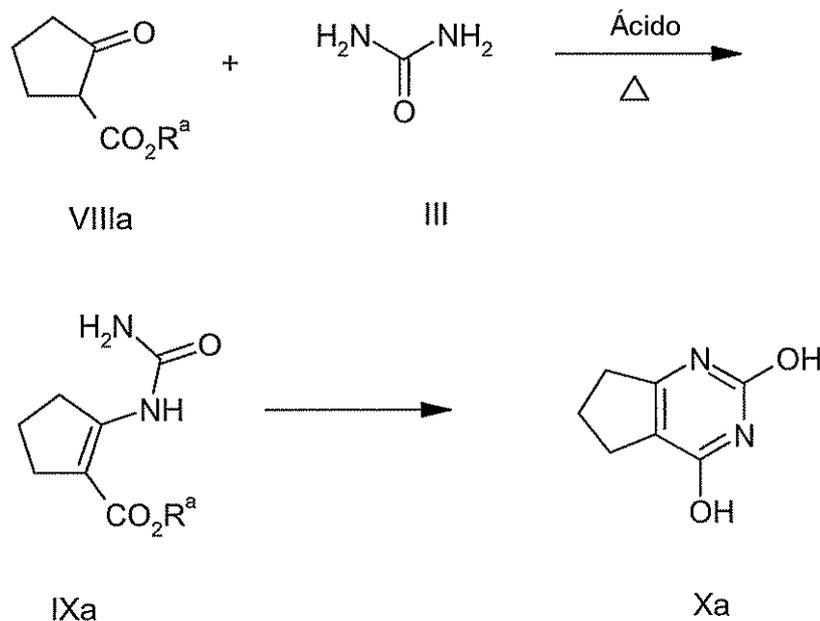
30



rendimiento del 99%,  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  21,9, 27,3, 31,9, 110,5, 153,2, 157,0, 162,9; LCMS (EI) para  $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $(\text{M}+\text{H})^+$  calc. 153,1, medido 153,3.

5

## ESQUEMA 11



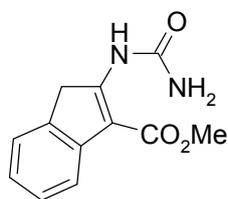
## EJEMPLO 9

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

10

Compuesto III (urea; 2 equiv.) se cargó en un recipiente equipado con un agitador, línea de  $\text{N}_2$  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%.

15



20

rendimiento del 72%,  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  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.

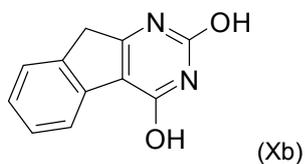
25

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

30

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.

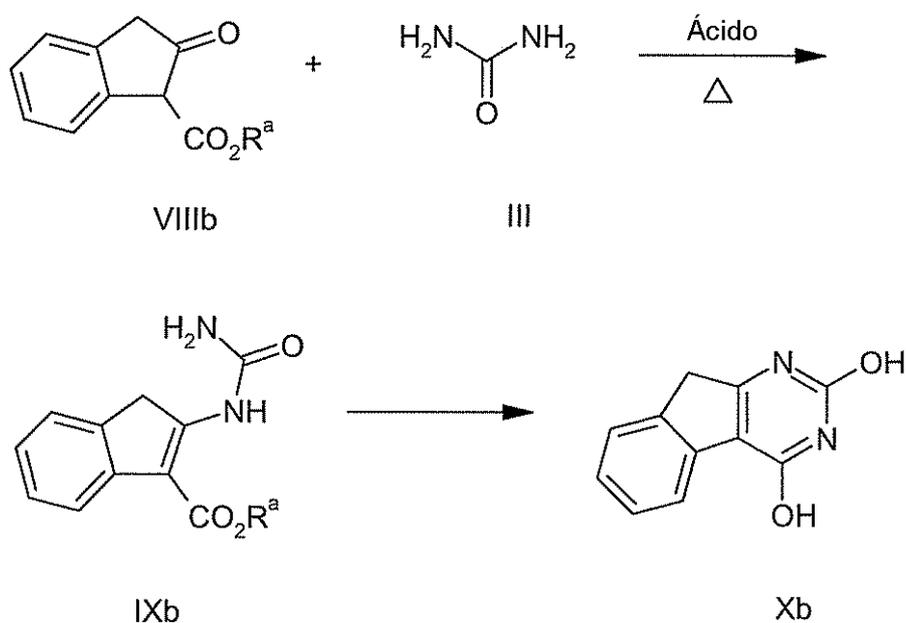


5

rendimiento del 93%, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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 C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, (M+H)<sup>+</sup> calc. 201,1, medido 201,1.

10

ESQUEMA 12

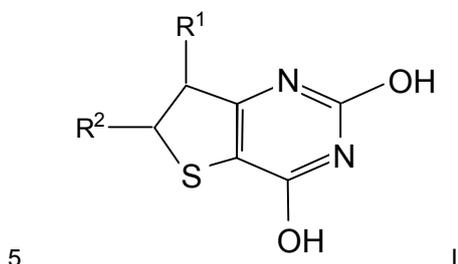


15

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.

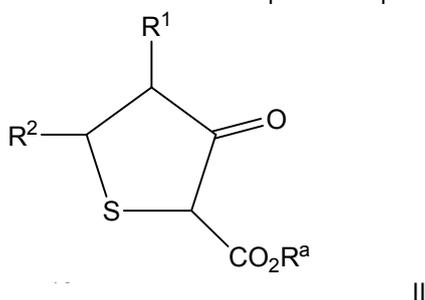
## REIVINDICACIONES

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

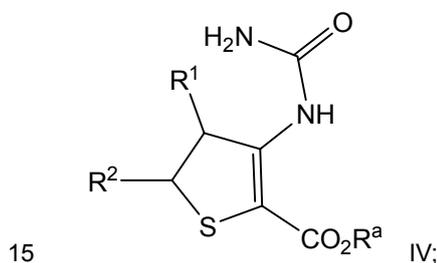


que comprende:

(a) 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

(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,  $-NO_2$ ,  $-NRR'$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SH$ ,  $-S$ -alquilo,  $-SO_2$ -alquilo,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH$ -alquilo y  $-SO_2N$ (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.

2. 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  $-NRR'$ , en donde R y R' se seleccionan, cada uno independientemente, de H o alquilo.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que  $R^a$  es un alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc.-butilo.

4. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 3, 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. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido es ácido clorhídrico.

6. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 5, 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.
- 5 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la base es MeONa.
8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la base es NaOH.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es
- 10 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;
- 15 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.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto intermedio de la fórmula IV se aísla antes de ciclarlo en la etapa (b).
- 20 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el compuesto intermedio aislado de la fórmula IV se purifica también por un método conocido en la técnica.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el método conocido en la técnica es cromatografía en columna, HPLC o recristalización.
- 25 13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto intermedio de la fórmula IV no se aísla antes de ciclarlo en la etapa b).
14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente de la etapa (a) es un alcohol o una mezcla de alcoholes.
- 30 15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el alcohol o la mezcla de alcoholes es metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol o mezclas de los mismos.
- 35 16. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.
17. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la etapa (a) requiere entre 0,5 horas y 24 horas para su completión.
- 40 18. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente de la etapa (b) es agua, un alcohol o una mezcla de alcoholes.
19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el alcohol o la mezcla de alcoholes es metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol o mezclas de los mismos.
- 45 20. El procedimiento de la reivindicación 18, 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.
- 50 21. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que la reacción de ciclación (b) requiere entre 0,5 horas y 24 horas para su completión.