

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 059**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2012 PCT/EP2012/069813**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13053658**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2012 E 12772299 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2766370**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento y profilaxis de enfermedad por virus sincitial respiratorio**

30 Prioridad:

11.10.2011 WO PCT/CN2011/080627

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

05.12.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LIANG, CHUNGEN;
WANG, LISHA;
YUN, HONGYING YUN y
ZHENG, XIUFANG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 593 059 T3

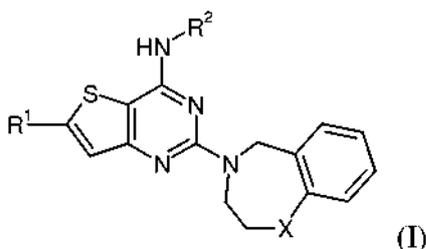
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos para el tratamiento y profilaxis de enfermedad por virus sincitial respiratorio

- 5 La invención se refiere a compuestos que son inhibidores del virus sincitial respiratorio (VSR) y que son útiles en el tratamiento o profilaxis de la infección por VSR.

La invención se refiere en particular a (i) un compuesto de fórmula (I)



10

en la que

- 15 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R² es amino(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₁₋₆difluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆fluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₀₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₀₋₆; o pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido en la posición 4 con halógeno;
- 20 X es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(O₂)-, -CH₂-, -CF₂- o -NH-;
- y sal farmacéuticamente aceptable y estereoisómeros del mismo.

25 El Virus Sincitial Respiratorio (VSR) pertenece a la familia de *Paramyxoviridae*, subfamilia de *Pneumovirinae*. El VSR humano es una causa principal de infección aguda del tracto respiratorio superior e inferior en lactantes y niños. Casi todos los niños se infectan con el VSR al menos una vez hacia la edad de tres años. La inmunidad humana natural frente al VSR es incompleta. En adultos normales y niños de edades más avanzadas, la infección por el VSR se asocia principalmente con síntomas en el tracto respiratorio superior. El caso grave de infección por VSR a menudo conduce a bronquiolitis y neumonía, que requiere hospitalización. Algunos factores de alto riesgo para infecciones del tracto respiratorio inferior incluyen nacimiento prematuro, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad pulmonar crónica, y afecciones inmuno-comprometidas. Una infección grave a una edad temprana puede conducir a respiración con dificultad y asma recurrentes. Para las personas de edades más avanzadas, la mortalidad relacionada con el de VSR llegar a ser más elevada a medida que avanza la edad.

35 No hay disponibilidad de vacuna del VSR para uso humano, a pesar de que se han realizado muchos intentos en enfoques de vacunas subunitarias y vivas-atenuadas. Virazole®, la forma en aerosol de la ribavirina, es el único fármaco antiviral aprobado para tratamiento de la infección por VSR. Sin embargo, clínicamente se usa en raras ocasiones, debido a su eficacia limitada y efectos secundarios potenciales. Dos anticuerpos de profilaxis comercializados se desarrollaron en MedImmune (CA, USA).

40 VSR-IGIV (marca comercial RespiGam) es anticuerpo de neutralización del VSR policlonal-concentrado administrado a través de infusión mensual de 750 mg/kg en hospital (Wandstrat TL, Ann Pharmacother. Enero de 1997; 31 (1): 83-8). Posteriormente, el uso de VSR-IGIV se sustituyó en gran medida por palivizumab (marca comercial Synagis®), un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la proteína (F) de fusión del VSR aprobado para profilaxis en lactantes de alto riesgo en 1998. Cuando se administra por vía intramuscular a 15 mg/kg una vez al mes para la duración de la temporada del VSR, el palivizumab demostraba un 45 - 55 % de reducción de la tasa de hospitalización causada por infección por el VSR en lactantes seleccionados (Pediatrics. Sep de 1998; 102 (3): 531-7; Feltes TF *et al.*, J Pediatr. Oct de 2003; 143 (4): 532-40). Desafortunadamente, el palivizumab no es eficaz para el tratamiento de la infección por VSR establecida. Una versión más reciente de anticuerpo monoclonal, motavizumab, se diseñó como sustitución potencial de palivizumab pero fracasó en la demostración de un beneficio adicional con respecto al palivizumab en ensayos clínicos recientes en Fase III (Feltes TF *et al.*, Pediatr Res. 25 de abril de 2011, Epub antes de impresión).

55 Se ha descubierto una serie de inhibidores de VSR de molécula pequeña. Entre ellos, solamente unos pocos alcanzaron los ensayos clínicos en Fase I o II. Arrow Therapeutics (en la actualidad un grupo en AstraZeneca, UK) completó un ensayo en Fase II de cinco años del inhibidor de proteína de la nucleocápside (N), VSR-604, en pacientes con trasplante de células madre en febrero de 2010 (www.clinicaltrials.gov), pero no ha dado a conocer los

resultados finales. La mayoría de otras moléculas pequeñas se dejaron en espera por diversas razones.

También se han estudiado minuciosamente algunos agentes terapéuticos del ARNi frente al VSR. ALN-RSV01 (Alnylam Pharmaceuticals, MA, USA) es un ARNsi y se dirige a genes del VSR. Una pulverización nasal administrada durante dos días antes y durante tres días después de la inoculación del VSR disminuía la tasa de infección entre voluntarios adultos (DeVincenzo J. *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 21 de mayo de 2010; 107 (19): 8800-5). En otro ensayo en Fase II usando pacientes de trasplante de pulmón infectados de forma natural, los resultados no eran suficientes para conclusión de eficacia antiviral, aunque se han observado ciertos beneficios de salud (Zamora MR *et al.*, Am J Respir Crit Care Med. 15 de Feb de 2011; 183 (4): 531-8). Algunos ensayos clínicos en Fase e IIb adicionales en una población de pacientes similares para ALN-RSV01 están en desarrollo (www.clinicaltrials.gov).

Sin embargo, se necesita con urgencia un tratamiento seguro y eficaz para enfermedad por el VSR.

El documento US2002/099208 A1 (YU KUO-LONG *ET AL*) de 25 julio de 2002 describe derivados de bencimidazol sustituido para su uso como inhibidores del VSR, mientras que la presente invención describe compuestos heterocíclicos estructurales diferentes con respecto a los compuestos conocidos del documento US2002/099208 A1.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención pertenecen a una nueva clase química de inhibidores de VSR para el tratamiento o profilaxis de infección por VSR. Los compuestos de la invención por lo tanto son útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedad por VSR.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₆" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, *terc*-butilo y similares. Los grupos "alquilo C₁₋₆" preferentes son metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo.

Como se usa en el presente documento, el término "-(CH₂)₀₋₆-" significa un enlace químico, hidrógeno, o una cadena de alquilo lineal, saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente, el término significa hidrógeno o cadena de alquilo lineal que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "-(CH₂)₁₋₆-" significa una cadena de alquilo lineal, saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

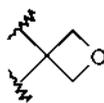
Como se usa en el presente documento, el término "-(CH₂)₂₋₆-" significa una cadena de alquilo lineal, saturado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. El halógeno es preferentemente flúor o cloro, más preferentemente flúor.

El término "amino", solo o en combinación, se refiere a amino primario (-NH₂), secundario (-NH-) o terciario



El término "oxetanilo" solo o en combinación se refiere al grupo



Los compuestos de acuerdo con la fórmula I no incluyen aquellos en los que el átomo de carbono híbrido sp³ está disustituido con dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno de forma simultánea.

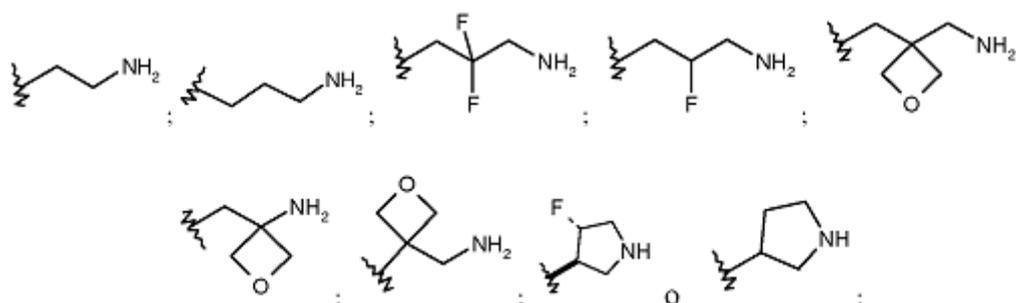
Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de bases convencionales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de fórmula (I) y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicos adecuados. Las sales de adición de ácido incluyen por ejemplo las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las obtenidas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Las sales de adición de bases incluyen las obtenidas a partir de amonio, potasio, sodio y, hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por

ejemplo, hidróxido de tetrametil amonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico en una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos para obtener un aumento de la estabilidad física y química, higroscopia, capacidad de flujo y solubilidad de los compuestos. Se describe, por ejemplo, en Bastin R.J., *et. al.*, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435; o en Ansel, H., *et. al.*, En: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6ª ed. (1995), pp. 196 y 1456-1457. Son preferentes las sales de sodio de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula general (I) que contienen uno o varios centros quirales pueden estar presentes como racematos, mezclas diastereoméricas, o isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos se pueden separar de acuerdo con métodos conocidos en los enantiómeros. Preferentemente, las sales diastereoméricas que se pueden separar por cristalización se forman a partir de las mezclas racémicas por reacción con un ácido ópticamente activo tal como por ejemplo ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido alcanforsulfónico.

Otra realización de la presente invención es (ii) un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la realización (i) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es hidrógeno o metilo;
R² es



y
X es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(O₂)-, -CH₂-, -CF₂- o -NH-.

Una realización adicional de la presente invención es (iii) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es -S-, -S(=O)- o -S(O₂)- y todos los sustituyentes restantes son como se han definido anteriormente en la realización (i) o (ii).

Otra realización de la presente invención es (iv) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es -S(=O)-; y todos los sustituyentes restantes son como se han definido anteriormente en cualquier realización de (i) a (iii).

Una realización adicional de la presente invención es (v) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es -S(O₂)- y todos los sustituyentes restantes son como se han definido anteriormente en la realización de (i) a (iii).

Una realización adicional de la presente invención es (vi) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es hidrógeno o metilo;
R² es aminopropilo; aminometildifluorometilmetilo; aminometiloxetanilo o aminooxetanilmetilo; y todos los sustituyentes restantes son como se han definido anteriormente en la realización (v).

Una realización particular (vii) de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-2,2-difluoropropano-1,3-diamina;
N-[2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-

5 benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilteno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-amina; *N*-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-amina; *N*-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(1*R*)-1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]teno[3,2-d]pirimidin-4-amina; *N*-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(1*S*)-1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]teno[3,2-d]pirimidin-4-amina; *N*-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-amina; 2-fluoro-*N*-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-il]etano-1,2-diamina; *N*-{[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-amina; *N*-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[*trans*(±)-4-fluoropirrolidin-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-amina; 6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-*N*-(pirrolidin-3-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-amina; *N*-[6-metil-2-(1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-1,4-benzodiazepin-4-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[2-(1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-1,4-benzodiazepin-4-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[2-(5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-2-benzazepin-2-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-{[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}-2-(5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-2-benzazepin-2-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-amina; *N*-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-2-benzazepin-2-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)-6-metilteno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[2-(5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-2-benzazepin-2-il)-6-metilteno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina y *N*-[6-metil-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-2-benzazepin-2-il)teno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina.

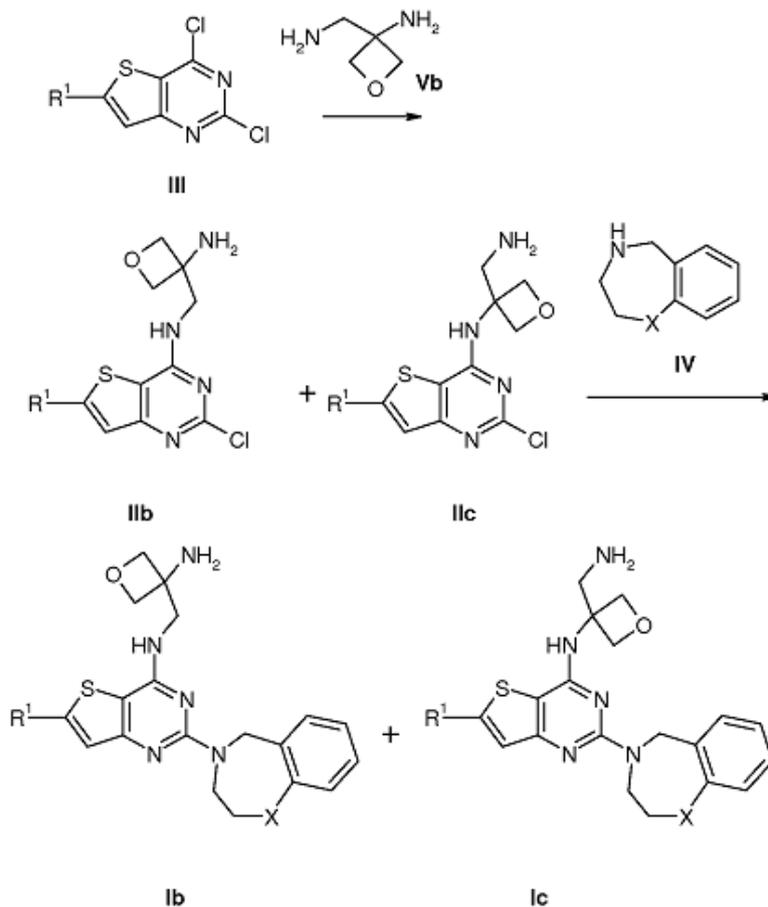
25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier medio convencional. Los métodos adecuados para sintetizar estos compuestos, así como sus materiales de partida, se proporcionan en los esquemas que siguen a continuación y en los ejemplos. Todos los sustituyentes, en particular, R¹, R² y X son como se definen en los Esquemas a menos que se indique de otro modo. Además, y a menos que se indique de forma explícita de otro modo, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados bien conocidos por una persona con una experiencia habitual en el campo de la química orgánica.

30 Abreviaturas

35 VSR: Virus Sincitial Respiratorio DMSO-*d*₆: dimetilsulfóxido deuterado
 FBS: suero bovino fetal
 LongStrain: una cepa de VSR del subtipo A obtenida en la ATCC con número de catálogo VR-26
 g: gramo
 CE₅₀: la concentración de un compuesto en el que se observa un 50 % de su efecto de protección máximo frente a CPE inducido por virus
 40 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
 Hz: Hercios
 CLOROFORMO-*d*: cloroformo deuterado
 METANOL-*d*₄: metanol deuterado
 mg: miligramo
 MHz: megahercios
 45 l: litro
 ml: mililitro
 mmol: milimol
 obsd. observado
 μm: micrómetro
 50 M: moles por litro
 μM: micromoles por litro
 N: normalidad
 mm: milímetro
 min: minuto
 55 LC/EM: Cromatografía líquida/espectrometría de masas
 EM (ESI): espectroscopía de masas (ionización por electronebulización)
 RMN: resonancia magnética nuclear

60 Ruta de síntesis general para las fórmulas la (Esquema 1)

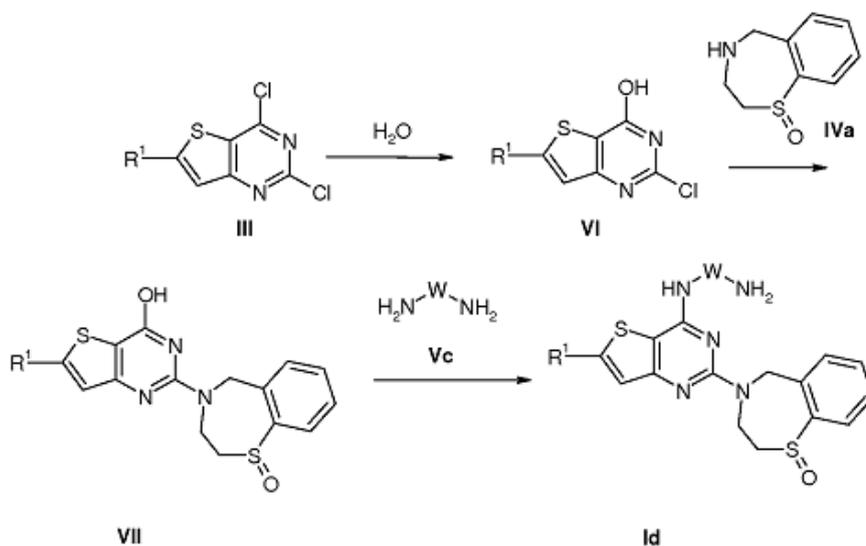
Esquema 2



R¹ es alquilo C₁₋₆ o hidrógeno;
X es SO, SO₂, NH, S, O, CF₂ o CH₂.

- 5 Los compuestos de interés Ib e Ic se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2. El acoplamiento de la 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina III con Vb da una mezcla de las 2-cloro-4-aminotieno[3,2-d]pirimidinas IIb e IIc. La reacción de los compuestos IV con IIb e IIc da los compuestos de interés Ib e Ic.
- 10 Las 2-cloro-4-aminotieno[3,2-d]pirimidinas IIb e IIc se pueden preparar por acoplamiento de la 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina III con 2 equivalentes de Vb. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como diclorometano, metanol o la mezcla de los mismos a una temperatura entre 0 °C y 30 °C, por lo general a temperatura ambiente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropilamina durante varias horas.
- 15 Las tieno[3,2-d]pirimidinas Ib e Ic se pueden preparar por acoplamiento de las 2-cloro-4-aminotieno[3,2-d]pirimidinas IIb e IIc con 5 equivalentes de IV. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como isopropanol, *n*-butanol, *terc*-butanol, *N*-metil-2-pirrolidona o la mezcla de los mismos a una temperatura entre 120 °C y 180 °C, por lo general a 160 °C con radiación microondas durante varias horas.
- 20 Ruta de síntesis general para las fórmulas Id (Esquema 3)

Esquema 3



R^1 es alquilo C_{1-6} o hidrógeno;

W es $-(CH_2)_{1-6}CHF(CH_2)_{0-6}-$, $-(CH_2)_{0-6}CHF(CH_2)_{1-6}-$, $-(CH_2)_{1-6}C(CH_2)_{0-6}-$ o $-(CH_2)_{2-6}-$.

5



10

Los compuestos de interés Id se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3. La hidrólisis de la 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina III da la 2-cloro-4-hidroxitieno[3,2-d]pirimidina VI, seguido de acoplamiento con IVa para dar VII. El acoplamiento de VII con Vc da los compuestos de interés Id.

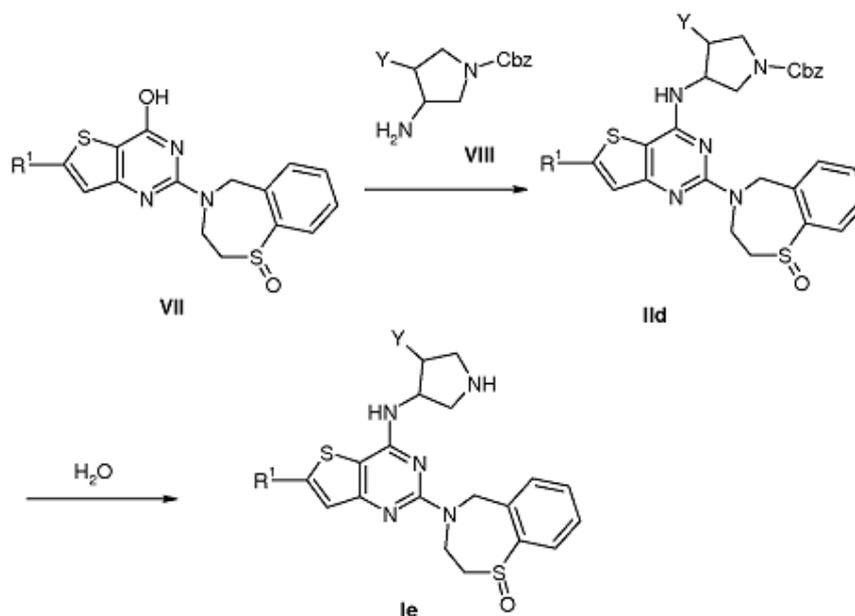
VI se puede preparar por hidrólisis de III. La reacción se puede conseguir por agitación de III con NaOH acuoso en THF a temperatura ambiente durante varias horas.

15 VII se puede preparar por aminación de VI con 2 equivalentes de IVa. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como isopropanol, *n*-butanol, *tert*-butanol, *N*-metil-2-pirrolidona o la mezcla de los mismos a una temperatura entre 120 °C y 180 °C, por lo general a 160 °C con radiación de microondas durante varias horas.

20 Los compuestos de interés Id se pueden preparar por acoplamiento de VII con Vc. La reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno con un ligando de fosfina adecuado tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas.

25 Ruta de síntesis general para las fórmulas Ie (Esquema 4)

Esquema 4



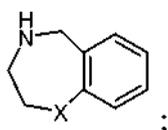
R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
Y es hidrógeno o halógeno.

- 5 Los compuestos de interés Ie se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4. El acoplamiento de VII con las aminas VIII da las 2,4-diaminotienopirimidinas IIId, seguido de escisión de benzoxicarbonilo para proporcionar los compuestos de interés Ie.
- 10 Las 2,4-diaminotienopirimidinas IIId se pueden preparar por acoplamiento de VII con éster de bencilo del ácido *trans*-3-amino-4-fluoropiperidina-1-carboxílico o éster de bencilo del ácido *trans*-3-aminopiperidina-1-carboxílico respectivamente. La reacción se puede realizar en presencia de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, con una base adecuada tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o trietilamina, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo a temperatura ambiente durante una noche.
- 15 Los compuestos de interés Ie se pueden preparar por escisión de los carbamatos de bencilo IIId. La conversión se puede conseguir calentando a reflujo una solución de IIId en metanol en presencia de una base fuerte tal como KOH acuoso al 40 % durante varias horas.
- 20 La presente invención también se refiere a un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende una de las siguientes etapas:

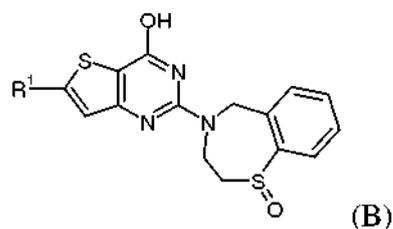
(a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



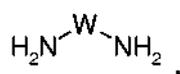
- 25 en presencia de



(b) la reacción de un compuesto de fórmula (B)

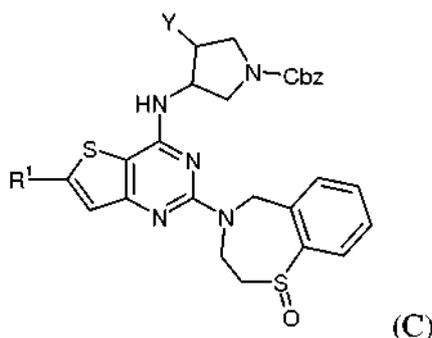


5 en presencia de



10 una base y una ligando;

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)



15 en presencia de una base;
en las que R¹, R³, R⁴, W, X e Y se definen al igual que en los Esquemas mencionados anteriormente a menos que se indique de otro modo.

20 En la etapa (b), la base puede ser por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; el ligando puede ser por ejemplo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio.

En la etapa (c), la base puede ser por ejemplo hidróxido potásico.

25 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso como un medicamento.

30 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.

La invención se refiere en particular al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de infección por el virus sincitial respiratorio.

35 Dichos medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas, se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede realizar por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones de inyección con una
40 cantidad eficaz de un compuesto como se ha definido anteriormente.

La composición farmacéutica mencionada anteriormente se puede obtener mediante procesamiento de los compuestos de acuerdo con la presente invención con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Por ejemplo, se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, tal como vehículos para comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina dura. Algunos vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Algunos vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Algunos vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Además, la composición farmacéutica puede contener agentes conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulgentes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación depende de diversos factores tales como el modo de administración, especie, edad y/o estado de salud del individuo. Las dosis a administrar diariamente son de aproximadamente 5-400 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 25-200 mg/kg, y se pueden administrar de forma individual o se pueden distribuir en varias administraciones.

Un compuesto de fórmula (I), cuando se prepara de acuerdo con el método mencionado anteriormente, también es un objeto de la invención.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratamiento o profilaxis de infección por VSR.

La solicitud también ilustra un método para el tratamiento o profilaxis de infección por el virus sincitial respiratorio, método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitante. A menos que se indique de forma explícita de otro modo, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados bien conocidos por una persona con una experiencia habitual en química orgánica.

Ejemplos

Los compuestos intermedios y finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando uno de los siguientes instrumentos: i) sistema Biotage SP1 y el módulo de Cartucho Quad 12/25. ii) instrumento de cromatografía ultrarrápida combinada ISCO. Marca de Gel de Sílice y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µM; ii) N.º de registro CAS: Gel de Sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47-60 micrómetros; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.

Los compuestos intermedios y finales se purificaron por HPLC preparativa en columna de fase inversa usando una columna X Bridge™ Prep C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 x 100 mm) o columna SunFire™ Prep C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 x 100 mm).

Los espectros de LC/EM se obtuvieron usando un MicroMass Platform LC (Waters™ alliance 2795-ZQ2000). Las condiciones convencionales de LC/EM fueron las que siguen a continuación (tiempo de realización 6 minutos):

Condición ácida: A: ácido fórmico al 0,1 % en H₂O; B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo;
Condición básica: A: NH₃H₂O al 0,01 % en H₂O; B: acetonitrilo;
Condición neutra: A: H₂O; B: acetonitrilo.

Espectros de masas (EM): por lo general solamente se informan los iones que indican la masa precursora, y a menos que se indique de otro modo, el guion de masas mencionado es el ion de masa positiva (M+H)⁺.

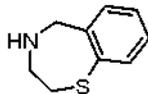
Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un Biotage Initiator Sixty.

Los espectros de RMN se obtuvieron usando un Bruker Avance 400 MHz.

Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se realizaron en una atmósfera de argón. Los reactivos se usaron según se recibieron de los proveedores comerciales sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo.

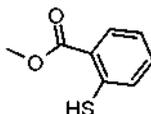
Compuesto Intermedio 1

2,3,4,5-Tetrahidro-1,4-benzotiazepina



5

Etapa 1. Preparación de 2-sulfanilbenzoato de metilo

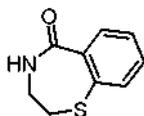


10

A una solución enfriada de ácido sulfúrico concentrado (72 g) en metanol (1,5 l) a 0 °C, se añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (300 g, 1,95 mol) en porciones en atmósfera de argón. Después de calentar a reflujo con agitación durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (800 ml), se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a aproximadamente pH 7, y se extrajo con diclorometano (600 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (800 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 300 g de 2-sulfanilbenzoato de metilo (el rendimiento fue de un 90 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Etapa 2. Preparación de 3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona

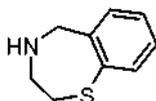


25

A una solución enfriada de 2-sulfanilbenzoato de metilo (200 g, 1,19 mol) en tetrahidrofurano y *N,N*-dimetilformamida (2 l, V/V = 1/1) se añadió clorhidrato de 2-cloroetamina (138 g, 1,19 mol) a 0 °C seguido de hidruro sódico (143 g, 3,57 mol, 60 % en aceite mineral) en porciones. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (900 ml x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (900 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se agitó en una solución de mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (300 ml, V/V = 1/1) durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 100 g de 3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona (el rendimiento fue de un 47 %).

30

Etapa 3. Preparación de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



35

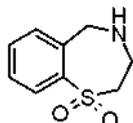
A un frasco que contenía una suspensión enfriada de hidruro de litio y aluminio (44 g, 1,17 mol) en tetrahidrofurano seco (1,5 l) se añadió 3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona (150 g, 0,84 mol) en porciones a 0 °C. Después de calentar a reflujo durante 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de agua (25 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de una capa de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para proporcionar 125 g de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (el rendimiento fue de un 90 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

45

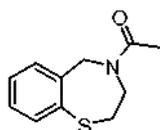
Compuesto Intermedio 2

1,1-Dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



5

Etapa 1. Preparación de 1-(2,3-Dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona

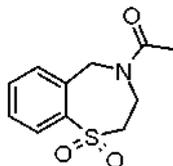


10

A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (5 g, 30,3 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se añadió trietilamina (5,06 ml, 36,3 mmol) a temperatura ambiente, seguido de la adición de anhídrido acético (3,43 ml, 36,3 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 hora a la vez que se permitía que la temperatura aumentara lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con solución salina saturada (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 6,28 g de producto en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Etapa 2. Preparación de 1-(1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona



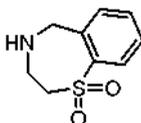
20

A una solución enfriada de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona (6,27 g, 30,2 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió una suspensión de ácido 3-cloroperoxisulfónico (20,9 g, 90,8 mmol, pureza de un 75 %) en diclorometano (50 ml) a 10 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a la vez que se permitía que la temperatura aumentara lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (100 ml x 2), una solución acuosa saturada de sulfito sódico (100 ml x 2) y solución salina saturada (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se agitó en éter dietílico (50 ml) y el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 6 g de 1-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona en forma de un polvo de color blanco.

25

30

Etapa 3. Preparación de 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



A una solución de 1-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona (240 g, 1,0 mol) en etanol (1,0 l) se añadió hidróxido sódico (200 g, 5,0 mol) y agua (700 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (1500 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con ácido clorhídrico (2000 ml, 3 N). La fase acuosa ácida se lavó con acetato de etilo (1500 ml x 2), a continuación se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a pH > 7, y se extrajo con acetato de etilo (1500 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 151 g de 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (el rendimiento fue de un 76 %), EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 198, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,89 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,32 - 3,30 (m, 2 H), 3,30 - 3,25 (m, 2 H), 2,64 (s, 1 H).

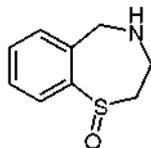
35

40

45

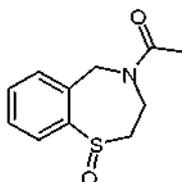
Compuesto Intermedio 3

1-Óxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



5

Etapa 1. Preparación de 1-(1-Oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona

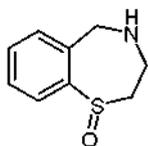


10

A una solución enfriada de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona (70 g, 0,33 mol) en diclorometano (700 ml) se añadió una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (67 g, 0,33 mol) en diclorometano (800 ml) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (500 ml x 2) y una solución acuosa saturada de sulfito sódico (500 ml x 2). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano (200 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un 1~2 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 57 g del producto deseado (el rendimiento fue de un 77 %).

15

20 Etapa 2. Preparación de 1-Óxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



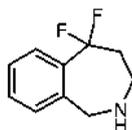
El compuesto Intermedio 3 se preparó en analogía con el compuesto intermedio 2 usando 1-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona (el rendimiento fue de un 66 %), EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 181, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,72 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 2 H), 7,33 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1 H), 4,21 - 4,11 (m, 1 H), 3,82 - 3,80 (m, 1 H), 3,62 - 3,50 (m, 2 H), 3,22 - 3,19 (m, 2 H).

25

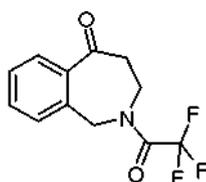
Compuesto Intermedio 4

30

5,5-Difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina

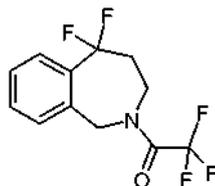


35 Etapa 1. Preparación de 1-(5,5-Difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona



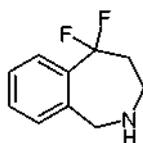
A una solución enfriada de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazepin-5-ona (33,7 g, 0,17 mol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C, se añadió trietilamina (52 g, 0,51 mol) gota a gota seguido de anhídrido trifluoroacético (36 g, 0,17 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla resultante se diluyó con agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y solución salina saturada (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un 16 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 40 g del producto deseado (el rendimiento fue de un 89 %).

10 Etapa 2. Preparación de 1-(5,5-Difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroetana



15 Una solución de 2-(trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-5-ona (40 g, 0,156 mol) en trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (104 g, 0,468 mol) se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (600 ml) y se extrajo con diclorometano (800 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y solución salina saturada (500 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un 16 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 33 g del producto deseado (el rendimiento fue de un 76 %).

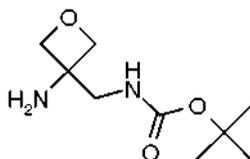
20 Etapa 3. Preparación de 5,5-Difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina



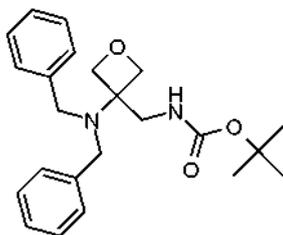
25 A una solución enfriada de 1-(5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-2,2,2-trifluoroetana (33 g, 0,184 mmol) en metanol se añadió una solución de amoníaco y metanol (300 ml, 7 M) a 0 °C. Después de ser agitada a 0 °C durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un 10~25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 18 g del producto deseado en forma de un aceite de color púrpura (el rendimiento fue de un 83,3 %), EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 184, RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,34 - 7,25 (m, 2 H), 7,16 - 7,14 (m, 1 H), 7,01 (s, 2 H), 3,33 - 3,30 (m, 2 H), 2,33 - 2,24 (m, 2 H).

Compuesto Intermedio 5

35 [(3-Aminooxetan-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo

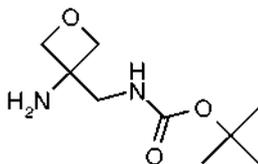


Etapa 1. Preparación de {[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil}carbamato de *terc*-butilo



5 A una solución de 3-(aminometil)-*N,N*-dibenciloxetan-3-amina (10,0 g, 33,97 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico (8,6 g, 101,9 mmoles disueltos en 50 ml de agua) y una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (8,9 g, 40,76 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se concentró al vacío para retirar la mayor parte del disolvente orgánico, y el residuo acuoso se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 13,0 g del producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

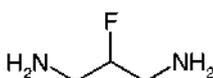
Etapa 2. Preparación de [(3-aminoxetan-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo



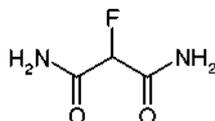
15 Una mezcla de {[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil}carbamato de *terc*-butilo (13,0 g, bruto), hidróxido de paladio sobre carbono al 20 % (2,0 g) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) en metanol (20 ml) se agitó durante una noche en atmósfera de hidrógeno (100 kPa). Después de su basificación con solución de amoníaco en metanol, la mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5,8 g del producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Compuesto Intermedio 6

2-Fluoropropano-1,3-diamina

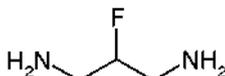


Etapa 1. Preparación de 2-Fluoropropanodiamida



30 A una solución de 2-difluoropropanodioato de 1,3-dietilo (25 g, 140,4 mmol) en metanol (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de amoníaco en metanol (80 ml, 7 N, 560 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter de petróleo para proporcionar 16,3 g de 2-fluoropropanodiamida en forma de un sólido de color blanco (el rendimiento fue de un 97 %). EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 121.

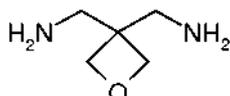
Etapa 2. Preparación de 2-Fluoropropano-1,3-diamina



5 A una solución de 2-fluoropropanodiamida (16,3 g, 136 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (800 ml, 800 mmol, 1 M) en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C con agitación durante una noche, a continuación se enfrió en un baño de hielo, se agitó con una cantidad adicional de metanol (100 ml) durante 30 minutos, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (100 ml) y la solución se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua (10 ml), a continuación se añadió hidróxido potásico con refrigeración hasta que la solución acuosa se saturó. La mezcla se extrajo con éter dietílico (20 ml x 2), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre hidróxido potásico y se concentraron al vacío para proporcionar 7,5 g de 2-fluoropropano-1,3-diamina (el rendimiento fue de un 60 %). EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 93.

10 Compuesto Intermedio 7

Oxetano-3,3-diildimetanamina



15

Etapa 1. Preparación de 3,3-Bis-azidometil-oxetano

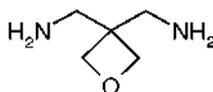


20

Una mezcla de 3,3-bis(bromometil)oxetano (25 g, 100 mmol) y azida sódica (14,3 g, 220 mmol) en agua (65 ml) se añadió bromuro de tetrabutilazanio (1,61 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 18,7 g de 3,3-bis-azidometil-oxetano en forma de un aceite de color amarillo claro. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa 2. Preparación de Oxetano-3,3-diildimetanamina



30

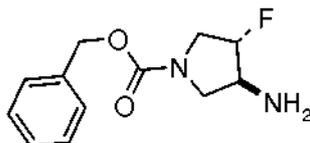
Una solución de 3,3-bisazidometiloxetano (18,7 g) en metanol (15 ml) se agitó en presencia de paladio al 10 % sobre carbono (1,8 g) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar oxetano-3,3-diildimetanamina (17 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

35

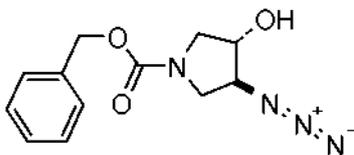
Compuesto Intermedio 8

Trans-(±)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de bencilo

40

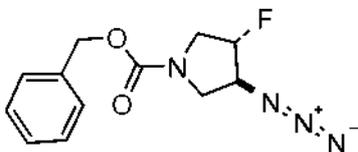


Etapla 1. Preparación de *trans*-(±)-3-Azido-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de bencilo



- 5 A una solución de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo (2,5 g) en metanol (20 ml) se añadió agua (5 ml), cloruro de amonio (550 mg) y azida sódica (1,5 g). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 21 horas. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en una solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico (30 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar
- 10 2,7 g de *trans*-(±)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 250.

Etapla 2. Preparación de *trans*-(±)-3-azido-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de bencilo



- 15 A una solución enfriada de *trans*-(±)-3-azido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (6,5 g) en diclorometano (110 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (6,8 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), y la solución se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y solución salina saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 1 % de metanol en diclorometano) para producir 5,7 g de *trans*-(±)-3-azido-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de bencilo.
- 20

Etapla 3. Preparación de *trans*-(±)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de bencilo

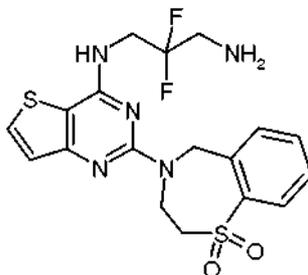
- 25
-
- 30 A una solución de *trans*-(±)-3-azido-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de bencilo (4,33 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (10 ml) se añadió trifenilfosfina (4,5 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución se extrajo con una solución acuosa al 15 % de ácido cítrico (30 ml x 2) y las fases acuosas se combinaron, se basificaron con una solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio a aproximadamente pH 9, a continuación se extrajeron con acetato de etilo (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar *trans*-(±)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de bencilo.
- 35

Los siguientes ejemplos se prepararon con los métodos generales representados en los esquemas mencionados anteriormente. Éstos pretenden ilustrar el significado de la presente invención pero no deberían representar en modo alguno una limitación dentro del significado de la presente invención.

40

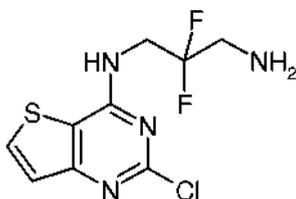
Ejemplo 1-1

N-[2-(1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-2,2-difluoropropano-1,3-diamina



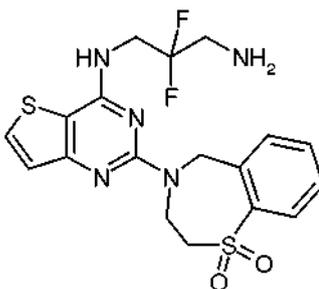
5

Etapa 1. Preparación de N-1-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,2-difluoropropano-1,3-diamina



10 A una mezcla de 2,2-difluoropropano-1,3-diamina (1,07 g, 9,6 mmol) en diclorometano (15 ml) y trietilamina (4 ml, 28,7 mol) se añadió gota a gota una solución de 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (0,98 g, 4,8 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, a continuación el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un 10 %~30 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 1,0 g de N-1-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,2-difluoropropano-1,3-diamina (el rendimiento fue de un 75 %). EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 279.

20 Etapa 2. Preparación de N-[2-(1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-2,2-difluoropropano-1,3-diamina

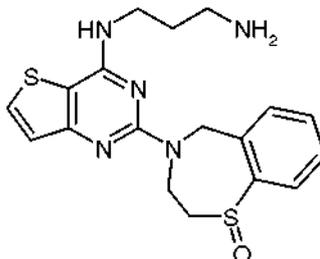


25 Una mezcla de N-1-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,2-difluoropropano-1,3-diamina (92 mg, 0,33 mmol), 5,5-dióxido de 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepteno (340 mg, 1,72 mmol) en n-butanol (1 ml) se calentó a 160 °C durante 30 min, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-2,2-difluoropropano-1,3-diamina en forma de un sólido de color blanco. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 440, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,41 - 7,49 (m, 1 H), 7,10 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,18 (s a, 2 H), 4,52-4,65 (m, 2 H), 4,15 (t, J = 13,5 Hz, 2 H), 3,53 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,04 (t, J = 14,3 Hz, 2 H).

30

Ejemplo 1-2

N-[2-(1-Oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



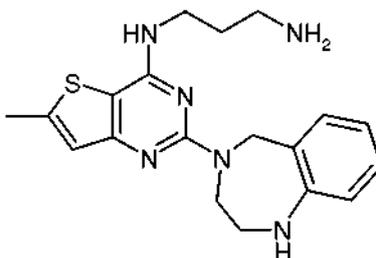
5

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 1-óxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 388, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,73 - 7,78 (m, 2 H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,11 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 5,24 (d, *J* = 15,2 Hz, 2 H), 3,68 - 3,74 (m, 2 H), 3,50 (s a, 2 H), 3,46 (s a, 2 H), 2,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,93 - 2,03 (m, 2 H)

10

Ejemplo 1-3

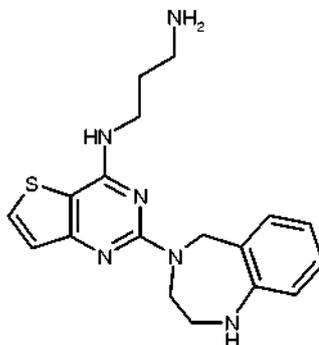
15 *N*-[6-Metil-2-(1,2,3,5-tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



20 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-dicloro-6-metiltieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 369, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,35 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,00 - 7,07 (m, 1 H), 6,76 - 6,87 (m, 3 H), 4,82 (s, 2 H), 4,01 - 4,06 (m, 2 H), 3,70 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,18 - 3,23 (m, 2 H), 2,87 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 1,91 - 1,99 (m, 2 H).

25 Ejemplo 1-4

N-[2-(1,2,3,5-Tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



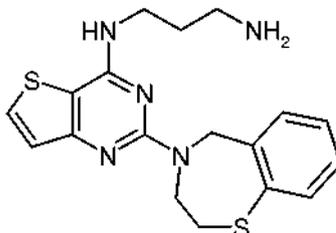
30

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 355, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,02 - 7,07 (m, 1 H), 6,79 - 6,86 (m, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 4,04 - 4,09 (m, 2 H), 3,73 (t,

$J = 6,6$ Hz, 2 H), 3,20 - 3,24 (m, 2 H), 2,86 - 2,92 (m, 2 H), 1,93 - 2,03 (m, 2 H).

Ejemplo 1-5

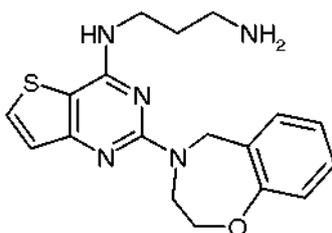
5 *N*-[2-(2,3-Dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



10 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina y 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepteno. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 372, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,71 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 7,09 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,35 (s a, 2 H), 3,72 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 2,92 - 2,96 (m, 2 H), 2,87 - 2,92 (m, 2 H), 1,92 - 2,01 (m, 2 H).

15 Ejemplo 1-6

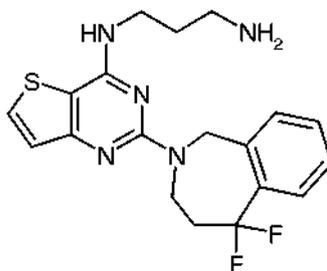
N-[2-(2,3-Dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



20 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 356, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,72 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 7,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 6,93 - 7,04 (m, 2 H), 4,93 (s, 2 H), 4,20 - 4,26 (m, 2 H), 4,14 - 4,19 (m, 2 H), 3,71 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 2,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 1,96 (m, 2 H).

Ejemplo 1-7

30 *N*-[2-(5,5-Difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina

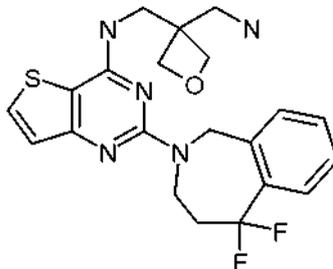


35 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo-1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 5,5-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 390, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,71 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,08 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,23 - 4,31 (m, 2 H), 3,70 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 2,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,41 - 2,53 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H).

Ejemplo 1-8

N-[[3-(Aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

5



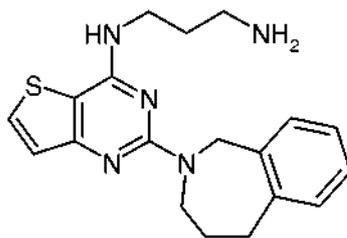
El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y (3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina, seguido de reacción con 5,5-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*c*]azepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 432, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,64 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 4,48 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 4,24 - 4,31 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 2,41 - 2,54 (m, 2 H).

10

Ejemplo 1-9

15

N-[2-(1,3,4,5-Tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



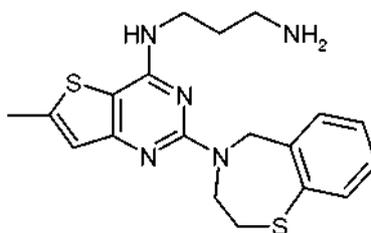
El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 1-óxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 354, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 4 H), 4,88 (s, 2 H), 4,12 (s a, 2 H), 3,73 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 2,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 1,94 - 2,00 (m, 2 H), 1,83 - 1,93 (m, 2 H).

20

25

Ejemplo 1-10

N-[2-(2,3-Dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



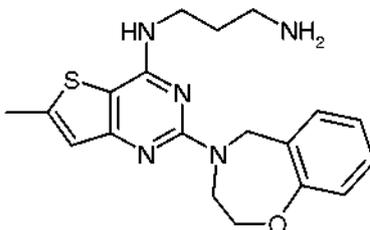
30

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-dicloro-6-metiltieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 386, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,61 - 7,71 (m, 1 H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,08 - 7,15 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 4,41 (s a, 2 H), 3,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 2 H), 2,89 - 2,98 (m, 4 H), 2,53 (s, 3 H), 1,84 (m, 2 H).

35

Ejemplo 1-11

N-[2-(2,3-Dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



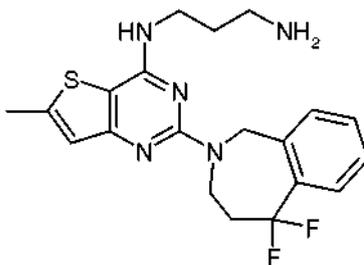
5

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-dicloro-6-metiltieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 370; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 1 H), 6,94 - 7,05 (m, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 4,25 - 4,32 (m, 2 H), 4,14 - 4,21 (m, 2 H), 3,74 (s a, 2 H), 2,96 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,49 - 2,57 (m, 3 H), 1,88 (m, 2 H).

10

Ejemplo 1-12

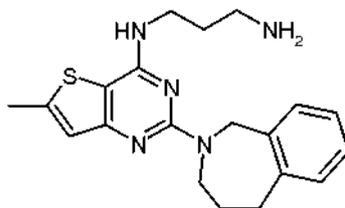
15 *N*-[2-(5,5-Difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



20 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 404, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,20 - 7,34 (m, 2 H), 6,78 (a, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,31 (a, 2 H), 3,73 (s a, 2 H), 3,03 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,40-2,56 (m, 3 H), 1,97 (m, 2 H).

25 Ejemplo 1-13

N-[6-Metil-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



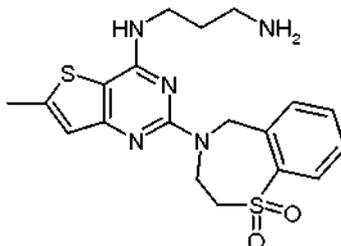
30

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 368, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,08 - 7,15 (m, 4 H), 6,88 (s a, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,06 - 4,18 (m, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 2 H), 3,12 (s a, 2 H), 2,94 - 3,06 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,0-2,1 (m, 2 H), 1,83-1,93 (m, 2 H).

35

Ejemplo 1-14

N-[2-(1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



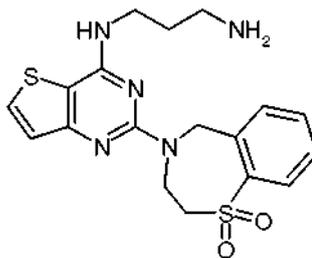
5

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 418, RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,25-7,30 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 5,20 (m, 2 H), 3,98 (s a, 2 H), 3,81 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,74 (s a, 2 H), 3,48 (s a, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,10 - 2,19 (m, 2 H).

10

Ejemplo 1-15

15 *N*-[2-(1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



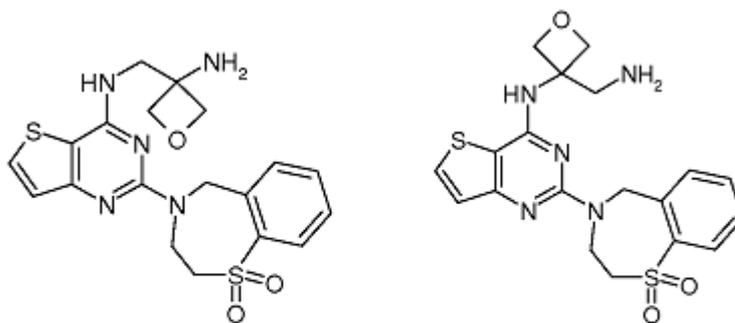
20

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-1 en el Esquema 1 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina y propano-1,3-diamina, seguido de reacción con 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 404, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,46 - 7,57 (m, 2 H), 7,34 - 7,42 (m, 1 H), 7,10 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 5,19 (s a, 2 H), 3,76 (s a, 2 H), 3,44 - 3,54 (m, 4 H), 3,00 (t, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 1,88 (m, 2 H).

25

Ejemplo 2-1 y Ejemplo 2-2

N-[(3-Aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y *N*-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

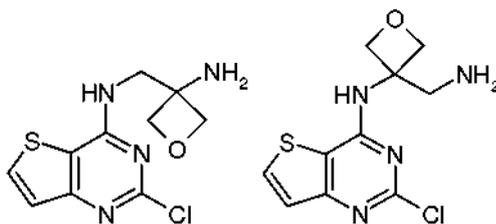


Ejemplo 2-1

Ejemplo 2-2

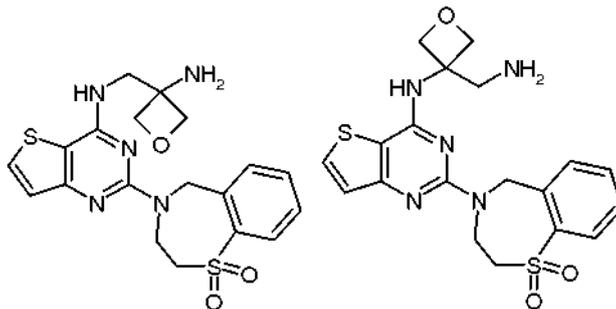
30

Etapa 1. Preparación de *N*-[(3-Aminooxetan-3-il)metil]-2-cloro-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2 clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



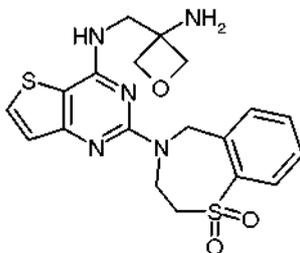
5 A una mezcla de 3-aminometiloxetan-3-ilamina (0,98 g, 9,6 mmol) en diclorometano (15 ml) y trietilamina (4 ml, 28,7 mol) se añadió una solución de 2,4-diclorotieno[3,2-*d*]pirimidina (1,0 g, 4,8 mmol) gota a gota en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un 10 % ~ 30 % de metanol en diclorometano) para dar 1,0 g de *N*-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (el rendimiento fue de un 77 %). EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 271.

15 Etapa 2. Preparación de *N*-[(3-Aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



20 Una mezcla de *N*-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (184 mg, 0,66 mmol), 5,5-dióxido de 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepteno (680 mg, 3,44 mmol) en *n*-Butanol (1 ml) se calentó a 160 °C durante 30 min. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar *N*-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y *N*-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.

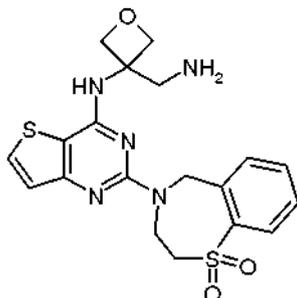
N-[(3-Aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.



30 EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 432, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 7,98 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,425 (m, 1 H), 7,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 5,17 (m, 2 H), 4,87 (m, 2H), 4,61 (m, 4 H), 4,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,51 (m, 2 H).

35

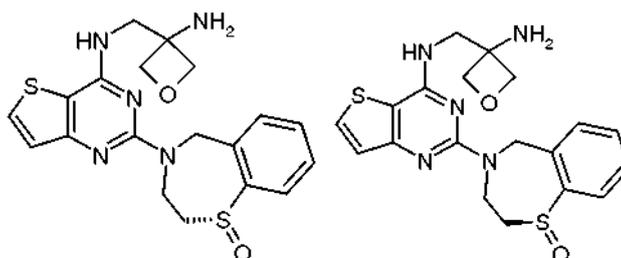
N-[3-(Aminometil)oxetan-3-il]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



5 EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 432, RMN ¹H (METANOL-d₄) δ ppm 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,96 (m, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,08 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 5,08 (m, 2 H), 4,60 (m, 2 H), 4,32 (m, 2 H), 4,01 - 4,16 (m, 2 H), 3,73 (m, 4 H).

Ejemplo 2-3, 2-4

10 *N*-[(3-Aminooxetan-3-il)metil]-2-[(1R)-1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina y *N*-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(1S)-1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



15 El compuesto racémico del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 en el Esquema 2 usando 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina con 3-aminometiloxetan-3-ilamina, seguido de reacción con 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina.

20 La separación quiral del compuesto racémico (columna: IA; caudal: 15 ml/min; gradiente: 50 % de hexano en etanol con un 0,4 % de trietilamina) da:

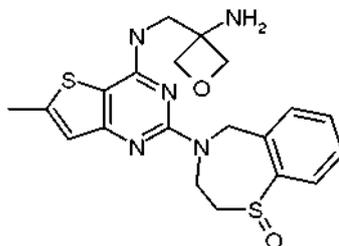
25 *N*-[(3-Aminooxetan-3-il)metil]-2-[(1R)-1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina.
EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 416, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,78-7,81 (m, 2 H), 7,31-7,59 (m, 2 H), 7,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 5,39 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 5,08 (s a, 1 H), 4,73-4,79 (m, 5 H), 4,31-4,50 (m, 3 H), 3,50 (s, 2 H)

Y *N*-[(3-Aminooxetan-3-il)metil]-2-[(1S)-1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina:

30 EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 416, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,78-7,81 (m, 2 H), 7,31-7,59 (m, 2 H), 7,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 5,39 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 5,08 (s a, 1 H), 4,73- 4,79 (m, 5 H), 4,31-4,50 (m, 3 H), 3,50 (s, 2 H)

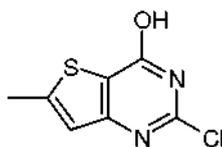
Ejemplo 3-1

N-[(3-Aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



5

Etapa 1. Preparación de 2-Cloro-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

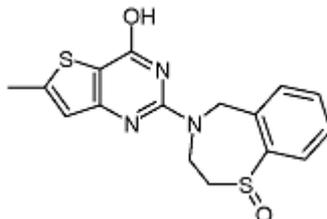


10

Una mezcla de 2,4-dicloro-6-metiltieno[3,2-d]pirimidina (450 mg, 2,05 mmol), NaOH acuoso (1 N, 4 ml) y THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La reacción se controló por HPLC hasta que la reacción se completó. A continuación, la mezcla se neutralizó a pH 5 mediante la adición de HCl acuoso 2 N. El sólido se filtró y se secó para dar 380 mg de 2-cloro-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (el rendimiento fue de un 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 201.

15

Etapa 2. Preparación de 2-(1-Oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



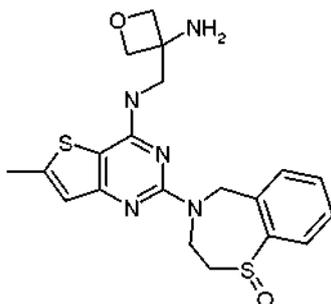
20

Se disolvió 2-cloro-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (3,01 g, 15 mmol) en tolueno (50 ml), seguido de la adición de 5-óxido de 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepteno (3,39 g, 18,7 mmol), trietilamina (6 ml, 43 mmol). A continuación, la solución se calentó a reflujo durante una noche. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con metanol para proporcionar 4,2 g de 2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (el rendimiento fue de un 81,1 %) en forma de un sólido de color marrón claro. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 346.

25

Etapa 3. Preparación de *N*-[(3-Aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

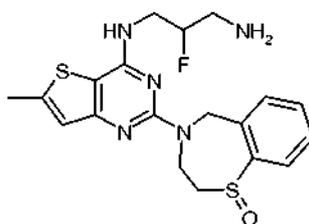
30



Una suspensión de 2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (250 mg, 0,72 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (415 mg, 0,94 mmol) y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (165 mg, 1,08 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml) se agitó a t.a. durante 10 min, a continuación se añadió una solución de 3-aminometil-oxetan-3-ilamina (150 mg, 1,44 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche, a continuación se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano, se lavó con solución salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar *N*-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color blanco. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 430, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) 8 ppm 7,67 - 7,80 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 5,21 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H), 4,71 (s a, 1 H), 4,63 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 4,46 - 4,56 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,30-3,49 (m, 4 H), 2,55 (s, 3 H).

Ejemplo 3-2

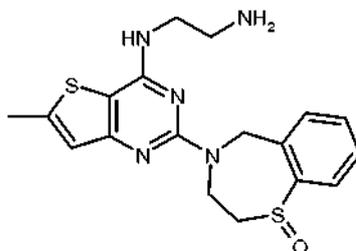
15 2-Fluoro-*N*-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 en el Esquema 3 usando 2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona y 2-fluoro-1,3-propanodiamina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 420, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,73 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 2H), 6,81 (s, 1 H), 5,19 (d, *J* = 14,7 Hz, 1 H), 4,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,69 (s a, 2 H), 4,46 (s a, 1 H), 3,71 - 3,96 (m, 2 H), 3,30-3,48 (m, 2 H), 2,80 - 3,05 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H).

Ejemplo 3-3

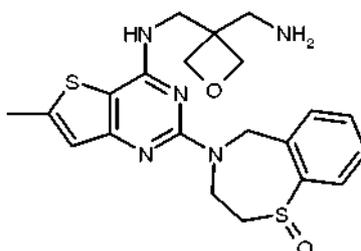
25 *N*-[6-Metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]etano-1,2-diamina



El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 en el Esquema 3 usando 2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona y etilendiamina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 388, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,68-7,75 (m, 2 H), 7,41-7,51 (m, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 5,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,65-4,81 (m, 2 H), 4,48 (s a, 1 H), 3,68 (m, 2 H), 3,32-3,47 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H).

Ejemplo 3-4

N-[[3-(Aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

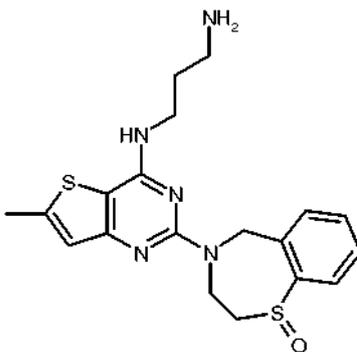


40

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 en el Esquema 3 usando 2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona y 3,3-oxetanodimetanamina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 444, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,74 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 5,21 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,68-4,75 (m, 1 H), 4,64 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,50 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,09 (s, 2 H), 2,56 (s, 3H), 2,06 (s, 4 H).

Ejemplo 3-5

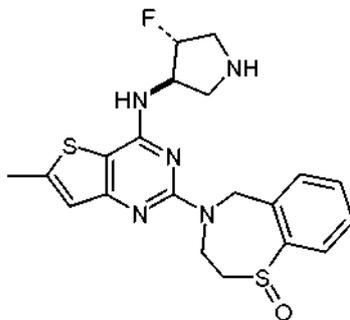
N-[6-Metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina



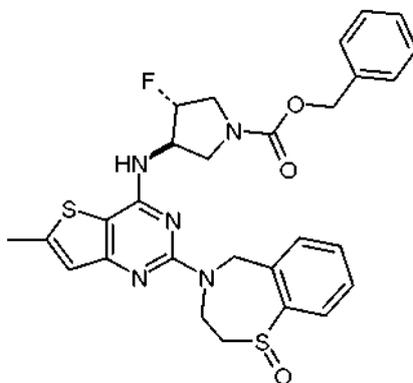
El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 en el Esquema 3 usando 2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona y 1,3-propandiamina. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 402, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,78 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,34 - 7,44 (m, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 5,29 (m, 2 H), 3,69 - 3,83 (m, 2 H), 3,27 - 3,42 (m, 2 H), 2,97 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,49 - 2,58 (m, 5 H), 1,87 (m, 2 H).

Ejemplo 4-1

N-[*trans*-(±)-4-Fluoropirrolidin-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

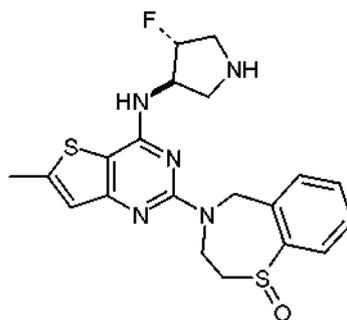


Etapa 1. Preparación de *trans*-(±)-3-[[2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)-6-metiltienopirimidin-4-il]amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo



5 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 en el Esquema 3 usando 2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)-6-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona y *trans*-(±)-3-amino-4-fluoro-1-pirrolidincarboxilato de bencilo. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 566.

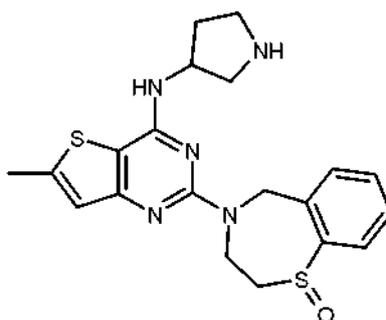
10 Etapa 2. Preparación de *N*-[*trans*-(±)-4-Fluoropirrolidin-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



15 A una suspensión de *trans*-(±)-3-[[2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)-6-metiltienopirimidin-4-il]amino}-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo (320 mg, 0,57 mmol) en metanol (5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico (40 %, 5 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante 30 minutos. El disolvente orgánico se retiró mediante concentración al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto
20 puro en forma de un sólido de color blanco. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 432, RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,72 (m, 2H), 7,48 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 5,18-5,38 (m, 1 H), 4,66-4,99 (m, 5 H), 3,26-3,5 (m, 6 H), 2,50 (s, 3 H).

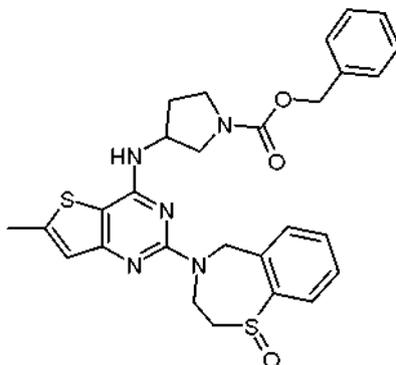
Ejemplo 4-2

6-Metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)-*N*-(pirrolidin-3-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



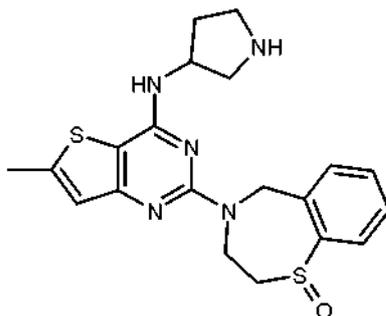
25

Etapa 1. Preparación de 3-[2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltienopirimidin-4-il]amino}-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo



5 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 en el Esquema 3 usando 2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona y 3-amino-1-pirrolidinacarboxilato de bencilo. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 548.

10 Etapa 2. Preparación de N-[Pirrolidin-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



15 A una suspensión de 3-[[2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltienopirimidin-4-il]amino}-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 0,55 mmol) en metanol (5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico (40 %, 5 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante 30 minutos. El disolvente orgánico se retiró por concentración al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto puro en forma de un sólido de color blanco. EM obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 414, RMN ¹H (METANOL-d₄) δ ppm 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,37 - 7,52 (m, 2 H), 6,77 - 6,85 (m, 1 H), 5,19 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,79-4,97 (m, 3H), 4,71 (s a, 1 H), 3,44 (d, J = 3,0 Hz, 2 H), 3,25-3,38 (m, 2 H), 3,21 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 3,02 - 3,13 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,34 (td, J = 12,9, 6,9 Hz, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 1 H).

25 Ejemplo 5

Ensayo de efecto citopático viral (CPE): Para medir la actividad anti-VSR de los compuestos, se sembraron placas de 96 pocillos con 6 x 10³ células por pocillo en medio de Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS). Las células se infectan al día siguiente con suficiente cepa larga del VSR (ATCC, número de catálogo: VR-26) para producir aproximadamente un 80-90 % de efecto citopático después de 6 días, en presencia de compuesto diluido de forma semilogarítmica en serie en un volumen total de 200 μl por pocillo. La viabilidad de las células se evalúa después de 6 días usando el kit 8 de Recuento Ccelular (Dojindo Molecular Technologies). La absorbancia a 450 nm y con referencia a 630 nm se mide para determinar un 50 % de la concentración eficaz (CE₅₀).

35 Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo para su actividad anti-VSR, y la activación como se describe en el presente documento. Los Ejemplos se sometieron a ensayo en el ensayo mencionado anteriormente y se encontró que tenían una CE₅₀ de aproximadamente 0,0001 μM a aproximadamente 10 μM. En particular se encontró que el compuesto de fórmula (I) tenía una CE₅₀ de aproximadamente 0,0001 μM a aproximadamente 1 μM. En particular se encontró que además el compuesto de fórmula (I) tenía una CE₅₀ de aproximadamente 0,0001 μM a aproximadamente 0,1 μM.

Los resultados de los ensayos de CPE se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	CE ₅₀ (µM, Cepa Larga)	Ejemplo	CE ₅₀ (µM, Cepa Larga)	Ejemplo	CE ₅₀ (µM, Cepa Larga)
1-1	0,215	1-10	0,735	2-4	0,003
1-2	0,255	1-11	1,353	3-1	0,026
1-3	3,12	1-12	1,014	3-2	0,468
1-4	9,47	1-13	1,437	3-3	0,086
1-5	0,384	1-14	0,073	3-4	0,006
1-6	2,211	1-15	0,076	3-5	0,232
1-7	0,669	2-1	0,007	4-1	0,03
1-8	0,022	2-2	0,897	4-2	0,676
1-9	0,667	2-3	0,068		

5 Ejemplo A

Un compuesto de fórmula (I) se puede usar de una manera conocida *per se* como el principio activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

	Por comprimido
Principio activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	425 mg

10

Ejemplo B

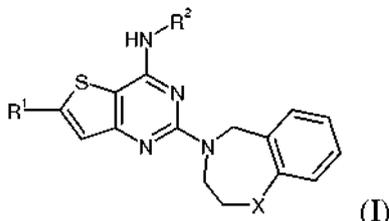
Un compuesto de fórmula (I) se puede usar de una manera conocida *per se* como el principio activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

15

	Por cápsula
Principio activo	100,0 mg
Celulosa microcristalina	20,0 mg
Almidón de maíz	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



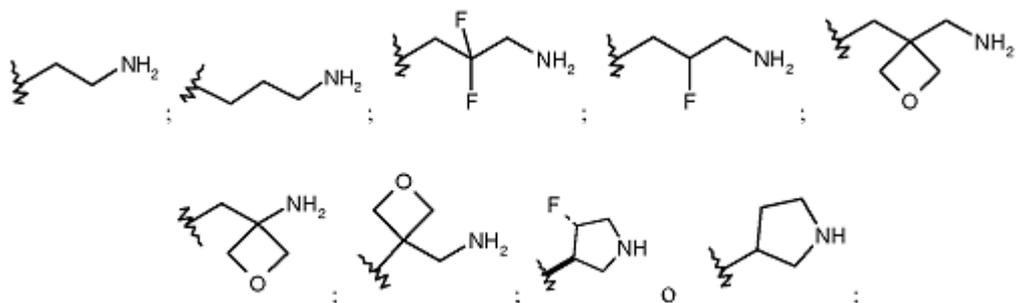
5

en la que

- 10 R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^2 es amino(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₁₋₆difluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆fluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₀₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₀₋₆; o pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido en la posición 4 con halógeno;
 X es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(O₂)-, -CH₂-, -CF₂- o -NH-;
 y sal farmacéuticamente aceptable y estereoisómeros de los mismos.

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es hidrógeno o metilo; R^2 es



20

y
 X es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(O₂)-, -CH₂-, -CF₂- o -NH-.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es -S-, -S(=O)- o -S(O₂)-; y R1 y R2 son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

30 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es -S(=O)-; y R1 y R2 son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

35 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es -S(O₂)-; y R1 y R2 son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es hidrógeno o metilo; R^2 es aminopropilo; aminometildifluorometilmetilo; aminometiloxetanilo o aminooxetanilmetilo.

40 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-2,2-difluoropropano-1,3-diamina; *N*-[2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)-6-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)-6-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5*H*)-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; *N*-[(3-aminooxetan-3-

45

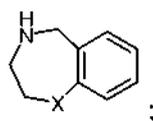
il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(1R)-1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(1S)-1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; 2-fluoro-N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[(3-aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[trans-(±)-4-fluoropirrolidin-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[6-metil-2-(1,2,3,5-tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,2,3,5-tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina y N-[6-metil-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propano-1,3-diamina.

8. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende una de las siguientes etapas:

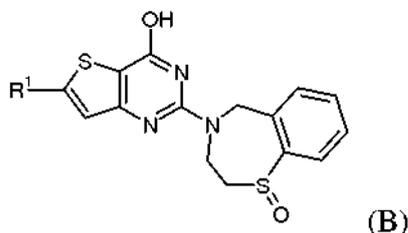
(a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



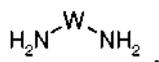
en presencia de



(b) la reacción de un compuesto de fórmula (B)

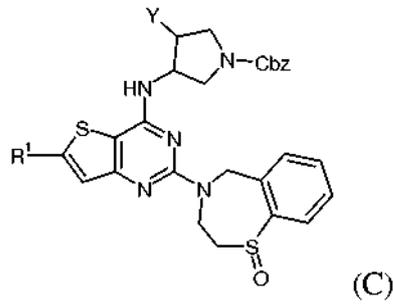


en presencia de



una base y un ligando;

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)



en presencia de una base;

- 5 en las que R^1 y X se definen al igual que en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; R^3 , R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno; o R^3 , R^4 es metilo, junto con el átomo de oxígeno al que están unidos, pueden formar oxetanilo;

W es $(CH_2)_{2-6}$, $-(CH_2)_{1-6}$ fluorometil $(CH_2)_{0-6}$ -, $-(CH_2)_{0-6}$ fluorometil $(CH_2)_{1-6}$ - o $-(CH_2)_{1-6}$ C(oxetanil) $(CH_2)_{0-6}$ -; Y es hidrógeno o halógeno.

- 10 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un medicamento.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 15 11. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de infección por el virus sincitial respiratorio.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para el tratamiento o profilaxis de infección por el virus sincitial respiratorio.