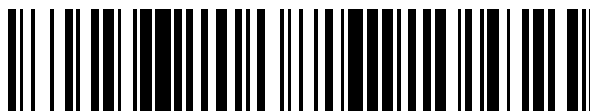


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 878 058**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2017 PCT/GB2017/052257**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2018 WO18025043**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2017 E 17752431 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021 EP 3494110**

54 Título: **Derivados de pirimidina y su uso en el tratamiento y la prevención de una infección por virus respiratorio sincitial**

30 Prioridad:

04.08.2016 GB 201613475

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2021

73 Titular/es:

**REVIRAL LIMITED (100.0%)
Stevenage Bioscience Catalyst, Gunnels Wood
Road, Stevenage
Hertfordshire SG1 2FX, GB**

72 Inventor/es:

**COCKERILL, STUART y
BARRETT, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 878 058 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

Derivados de pirimidina y su uso en el tratamiento y la prevención de una infección por virus respiratorio sincitial

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de pirimidina y a su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por Virus Respiratorio Sincitial (VRS).

10 **Antecedentes de la invención**

El VRS es un virus de ARN monocatenario, de sentido negativo, de la familia *Paramyxoviridae*. El VRS se transmite fácilmente por las secreciones de una persona infectada a través de superficies o transferencia de mano a mano. A diferencia de la gripe, no se transmite por aerosoles de partículas pequeñas. Tras una inoculación exitosa, el período de incubación es de entre cuatro y seis días, durante los cuales el virus se propaga desde la nasofaringe hasta el tracto respiratorio inferior mediante la fusión de células infectadas con no infectadas y mediante el desprendimiento del epitelio necrótico. En los lactantes, junto con un aumento de la secreción de moco y edema, esto puede conducir a un taponamiento de moco que provoca hiperinflado y colapso del tejido pulmonar distal indicativo de bronquiolitis. La hipoxia es común y se suele ver afectada la capacidad de alimentarse debido a la dificultad respiratoria. En la neumonía por VRS, la infiltración inflamatoria de las vías respiratorias consiste en células mononucleares y es más generalizada, con afectación de los bronquiolos, los bronquios y los alvéolos. Se ha encontrado que la duración y el grado de diseminación vírica se correlacionan con los signos clínicos y la gravedad de la enfermedad.

El VRS es la principal causa de infecciones graves del tracto respiratorio en bebés y niños pequeños en todo el mundo. La mayor morbilidad y mortalidad se produce en los que nacen prematuramente y en los que padecen enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas, aunque muchos lactantes hospitalizados por infección por VRS, por lo demás, están sanos. La infección grave por VRS en la infancia puede provocar varios años de sibilancias recurrentes, y está relacionada con el desarrollo posterior de asma.

El VRS también es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los ancianos, y en niños y adultos inmunodeprimidos, así como en aquellos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) e Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC).

El VRS tiene una incidencia estacional; es altamente predecible y ocurre en los inviernos de ambos hemisferios, de septiembre a mayo en Europa y América del Norte, alcanzando su punto máximo en diciembre y enero, y puede ocurrir durante todo el año en los países tropicales. Afecta a >90 % de los lactantes y niños pequeños a la edad de dos años y, como la inmunidad natural es de corta duración; muchos se volverán a infectar cada año. Al igual que con la gripe, en las personas mayores, el VRS provoca alrededor del 10 % de las hospitalizaciones invernales con una mortalidad asociada del 10 %.

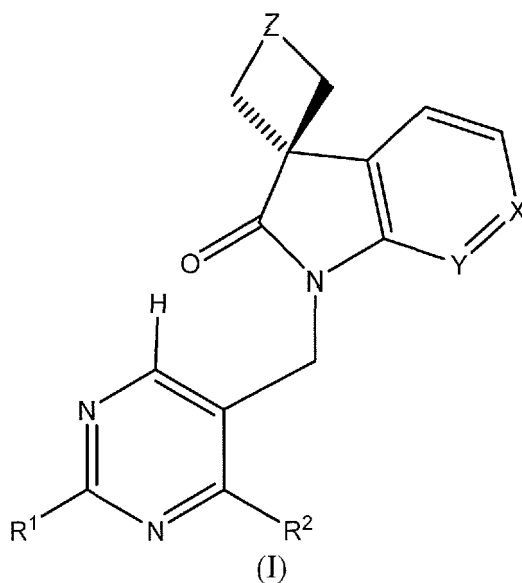
El tratamiento actual contra el VRS implica el uso de un anticuerpo monoclonal contra el VRS, denominado palvizumab. Dicho uso de palvizumab es un tratamiento profiláctico, en lugar de terapéutico, del VRS. Aunque este anticuerpo suele ser eficaz, su uso está restringido a lactantes prematuros y a lactantes de alto riesgo. De hecho, su utilidad limitada significa que no está disponible para muchas personas que necesitan un tratamiento anti-VRS. Por tanto, existe una necesidad urgente de alternativas eficaces al tratamiento anti-VRS existente.

Además, se han propuesto varios compuestos como inhibidores del VRS, incluyendo compuestos a base de bencimidazol. Por ejemplo, K. D. Combrink *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17 (2007), 4784-4790 desvela el compuesto BMS-433771 y variantes del mismo. Otros compuestos a base de bencimidazol se desvelan en los documentos WO-02/062290, WO-03/053344 y WO-10/103306.

Los documentos WO 2013/068769 y WO2016/055780 desvelan compuestos de bencimidazol que tienen actividad contra el VRS. Sin embargo, existe la necesidad de identificar compuestos adicionales y, en particular, compuestos que tengan perfiles farmacocinéticos favorables.

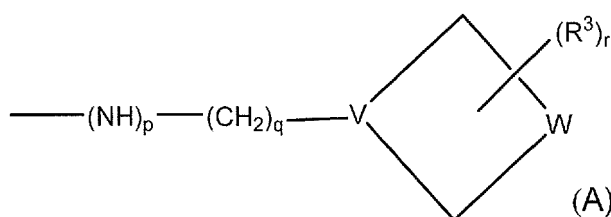
55 **Sumario de la invención**

Ahora se ha descubierto que una nueva serie de compuestos de pirimidina son activos como inhibidores del VRS con una farmacocinética favorable. Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que es una pirimidina de fórmula (I):



en donde:

- 5 Z es un enlace directo o $-(CH_2)_n-$, en donde n es 1 o 2;
 uno de X e Y es N, CH o CF, y el otro de X e Y es CH;
 uno de R^1 y R^2 se selecciona entre $-NHR$, $-NR_2$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$ y
 un grupo de la siguiente fórmula (A):



10

y el otro de R^1 y R^2 se selecciona entre $-NHR'$, $-OH$, $-OR'$ y un grupo de la anterior fórmula (A);

R es alquilo C_{1-6} sin sustituir;

15

R' es un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , arilo de 6 a 12 miembros y cicloalquilo C_3-C_6 , grupo que está sin sustituir o sustituido;

W es $-(CH_2)_m-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$ o $-CH_2-S(O)_2-CH_2-$;

m es un número entero de 1 a 4;

p es 1, q es un número entero de 1-6 y V es N; o p es 1, q es 0 y V es CH; o p es 0,

20

q es 0 y V es N;

r es 0 o 1; y

R^3 es $-(CH_2)_s-NH_2$ o $-(CH_2)_s-OH$, en donde s es 0 o un número entero de 1 a 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Descripción detallada de la invención

Cuando cualquier grupo, anillo, sustituyente o resto definido en el presente documento está sustituido, normalmente se sustituye con Q como se define a continuación.

30

Un grupo o resto alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado. Un grupo alquilo C_{1-6} normalmente es un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alquilo C_{4-6} . Los ejemplos de grupos y restos alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo (es decir, 3-metilbut-1-ilo), t-pentilo (es decir, 2-metilbut-2-ilo), neopentilo (es decir, 2,2-dimetilpropan-1-ilo), n-hexilo, i-hexilo (es decir, 4-metilpentan-1-ilo), t-hexilo (es decir, 3-metilpentan-3-ilo) y neopentilo (es decir, 3,3-dimetilbutan-1-ilo). Para disipar cualquier duda, cuando están presentes dos restos alquilo en un grupo, los restos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Un grupo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido,

35

normalmente con uno o más grupos Q como se define a continuación. Por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 grupos Q como se define a continuación.

Q es halo, nitro, -CN, OH, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, -CO₂R^{'''}, -NR^{'''2}, -SR^{'''}, -S(=O)R^{'''}, -S(=O)₂R^{'''}, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclo de 5 a 10 miembros, arilo de 6 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en donde cada R^{'''} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclo de 5 a 10 miembros, arilo de 6 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12.

5 Un grupo alcoxi C₁₋₆ es lineal o ramificado. Normalmente, es un grupo alcoxi C₁₋₄, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi. Un grupo alcoxi C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido, normalmente con uno o más grupos Q como se define.

10 Un grupo alquiltio C₁₋₆ es lineal o ramificado. Normalmente, es un grupo alquiltio C₁₋₄, por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio, propiltio, i-propiltio, n-propiltio, n-butiltio, sec-butiltio o *terc*-butiltio. Un grupo alquiltio C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido, normalmente con uno o más grupos Q como se define.

15 Un grupo halógeno o halo es F, Cl, Br o I. Preferentemente, es F, Cl o Br. Un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno se puede denominar "haloalquilo C₁₋₆", que significa un grupo alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente en el que uno o más hidrógenos están reemplazados con halo. Asimismo, un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno se puede denominar "haloalcoxi C₁₋₆", que significa un grupo alcoxi C₁₋₆ como se ha definido anteriormente en el que uno o más hidrógenos están reemplazados con halo. Normalmente, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆ está sustituido con 1, 2 o 3 de dichos átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo y haloalcoxi incluyen grupos perhaloalquilo y perhaloalcoxi tales como -CX₃ y -OCX₃, en donde X es un halógeno, por ejemplo, -CF₃ -CCl₃ -OCF₃ y -OCCl₃.

20 Un grupo hidroxialquilo C₁₋₆ es un grupo alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos OH. Normalmente, está sustituido con uno, dos o tres grupos OH. Preferentemente, está sustituido con un solo grupo OH.

25 Un grupo arilo de 6 a 12 miembros es un grupo carbocíclico aromático que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, de 6 a 10 átomos de carbono, tal como 6 o 10 átomos de carbono. Es un sistema anular monocíclico o bicíclico condensado en el que un anillo aromático está condensado a otro anillo carbocíclico aromático. Los ejemplos de un grupo arilo de 6 a 12 miembros incluyen fenilo y naftilo. Cuando está sustituido, un grupo arilo normalmente está sustituido con alquilo C₁₋₄ o un grupo Q como se ha definido anteriormente, por ejemplo, con 1, 2 o 3, grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo Q como se ha definido anteriormente.

30 Un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ es un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ puede ser, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Normalmente, es cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₄₋₆, por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una realización, es ciclobutilo. Un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ está sin sustituir o sustituido, normalmente con uno o más grupos Q como se ha definido anteriormente.

35 Un grupo o resto heteroarilo de 5 a 12 miembros es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. Es monocíclico o bicíclico. Normalmente, contiene un átomo de N y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N. Puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, por ejemplo, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros. Los ejemplos incluyen grupos piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tienilo, pirazolidinilo, pirrolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo y pirazolilo. Se prefieren los grupos furanilo, tienilo, piridilo y pirimidilo. Cuando está sustituido, un grupo heteroarilo normalmente está sustituido con uno o más, p. ej., 1, 2 o 3, grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄ y un grupo Q como se ha definido anteriormente.

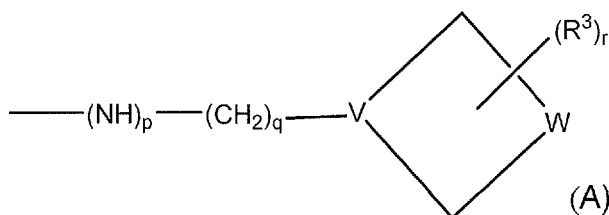
40 Un resto heterociclilo de 5 a 10 miembros es un anillo carbocíclico C₅₋₁₀ saturado o insaturado, no aromático monocíclico o bicíclico, en el que al menos uno, por ejemplo, 1, 2 o 3, átomos de carbono del anillo están reemplazados por un átomo o grupo seleccionado entre O, S, SO, SO₂, CO y N. Normalmente, es un anillo C₅₋₁₀ saturado en el que 1, 2 o 3 de los átomos de carbono del anillo están reemplazados por un átomo o grupo seleccionado entre O, S, SO₂, CO y NH. Más normalmente, es un anillo monocíclico, preferentemente un anillo C₅₋₆ monocíclico. Los ejemplos incluyen restos piperidilo, piperidin-2,6-dionilo, piperidin-2-onilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, imidazol-2-onilo, pirrolidin-2-onilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

45 Para disipar cualquier duda, aunque las definiciones anteriores de grupos heteroarilo y heterociclilo se refieren a un átomo de "N" que puede estar presente en el anillo, como resultará evidente para un químico experto, el átomo de N estará protonado (o portará un sustituyente como se ha definido anteriormente) si está unido a cada uno de los átomos del anillo adyacentes mediante un enlace sencillo. Dichas formas protonadas se incluyen en las presentes definiciones de grupos heteroarilo y heterociclilo.

50 En las pirimidinas de fórmula (I), Z es un enlace directo o -(CH₂)_n-, en donde n es 1 o 2. En una realización, Z es un enlace directo.

60 En la fórmula (I), uno de X e Y es N, CH o CF, y el otro es CH. Normalmente, uno de X e Y es N o CF, y el otro es CH. En una realización, X es CF e Y es CH. En otra realización, X es N e Y es CH.

Uno de R¹ y R² se selecciona entre -NHR, -NR₂, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R y un grupo de la siguiente fórmula (A):



5 y el otro de R¹ y R² se selecciona entre -NHR', -OH, -OR' y un grupo de la fórmula anterior (A), en donde R, p, q, V, W, R³, r y W son todos como se ha definido anteriormente. En una realización, al menos uno de R¹ y R² es un grupo de fórmula (A). En otra realización, cada uno de R¹ y R² es un grupo de fórmula (A).

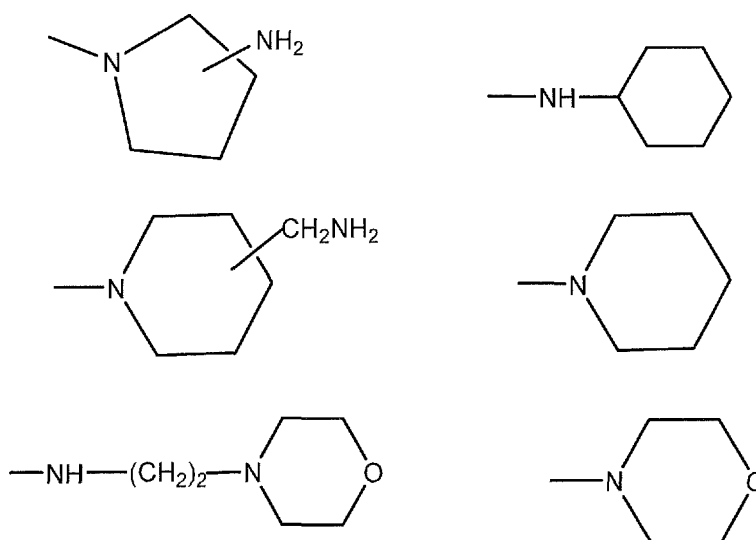
10 El grupo R' puede ser alquilo C₁-C₆, por ejemplo, alquilo C₁-C₄. Como alternativa, es arilo de 6 a 12 miembros, por ejemplo, fenilo; o cicloalquilo C₃-C₆, por ejemplo, alquilo C₄-C₆. El grupo R' está sin sustituir o sustituido. Cuando está sustituido, normalmente está sustituido con R, -OH, -OR, -CF₃, -S(O)₂R, -CN, -NH₂, -NHR o NR₂, en donde R es como se ha definido anteriormente. W se selecciona entre -(CH₂)_m-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-S-CH₂- y -CH₂-S(O)₂-CH₂-, en donde m es un número entero de 1 a 4. Normalmente, W se selecciona entre -(CH₂)_m-, -CH₂-O-CH₂- y -CH₂-S(O)₂-CH₂-.

15 Cuando W es -(CH₂)_m- y V es CH, el anillo formado por V, W y los dos átomos de C a los que están unidos V y W es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo y está opcionalmente sustituido con R³ como se ha definido anteriormente. En estas realizaciones, p es 1 y q es 0. Cuando W es -(CH₂)_m- y V es N, el anillo formado por V, W y los dos átomos de C a los que están unidos V y W es azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo o azepanilo y está opcionalmente sustituido con R³ como se ha definido anteriormente. En estas realizaciones p es 1 y q es un número entero de 1 a 6, normalmente, de 1 a 3, más normalmente 1. Como alternativa, en estas realizaciones, p y q son ambos 0.

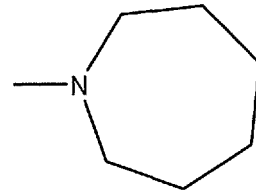
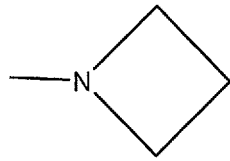
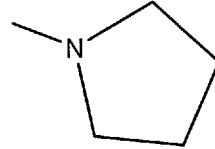
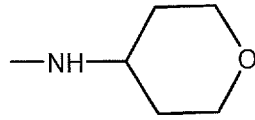
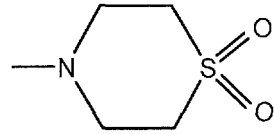
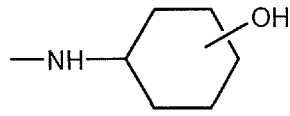
25 Cuando W es -CH₂-O-CH₂- y V es N, el anillo formado por V, W y los dos átomos de C a los que están unidos V y W es morfolínilo. Cuando W es -CH₂-O-CH₂- y V es CH, el anillo formado por V, W y los dos átomos de C a los que están unidos V y W es piranilo.

30 En el grupo de fórmula (A), p es 1, q es un número entero de 1-6, por ejemplo, 1-3, y V es N; o p es 1, q es 0 y V es CH; o p es 0, q es 0 y V es N. En una realización, p es 1, q es 1 o 2 y V es N.

Los ejemplos del grupo de fórmula (A) incluyen las siguientes estructuras:



35

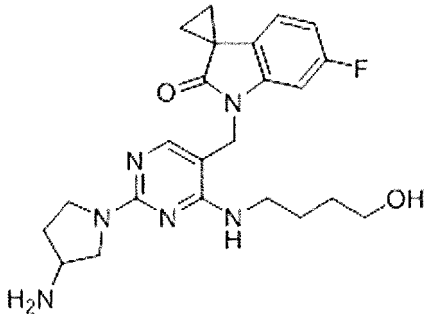
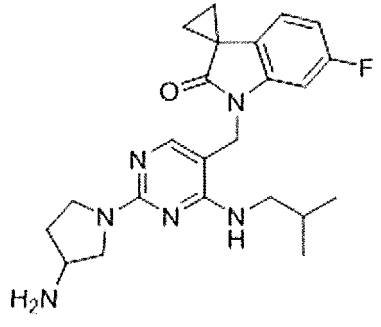
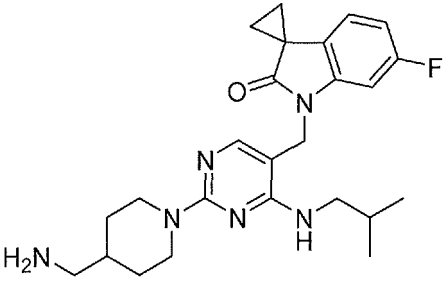
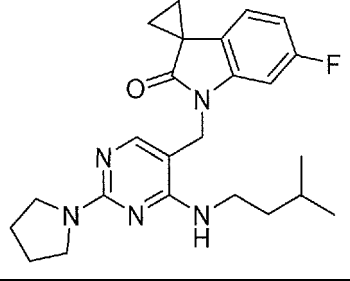
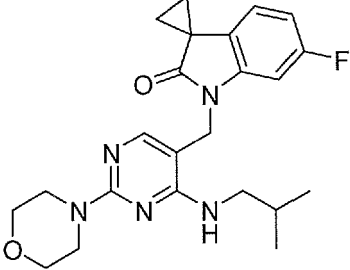


5

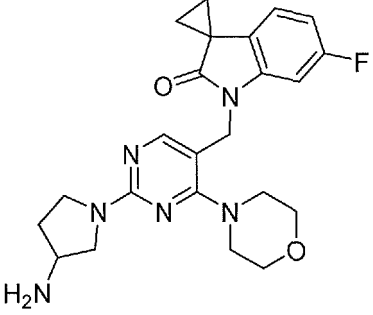
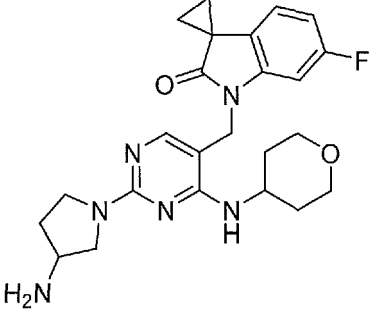
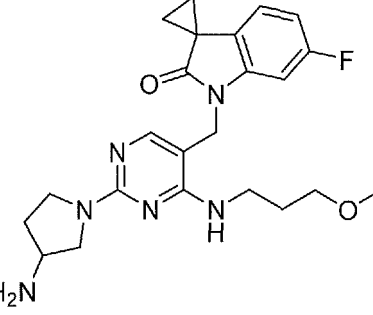
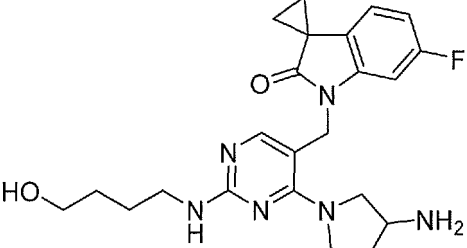
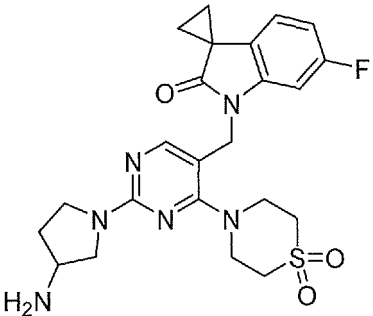
Los compuestos específicos de la invención incluyen los que se muestran en la siguiente tabla:

N.º	Estructura	Nombre
1		1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(isopentilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona
2		1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona
3		1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(2-morfolinoetil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

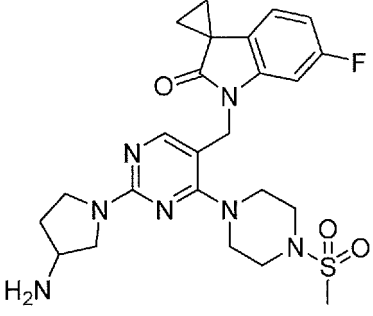
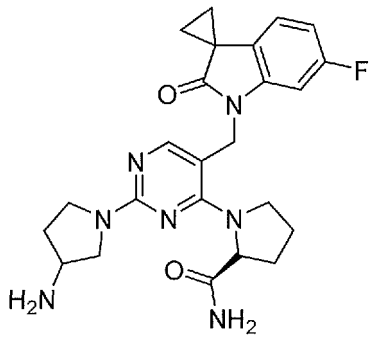
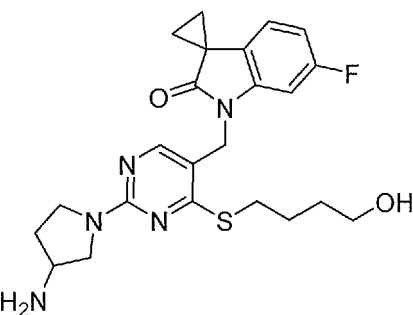
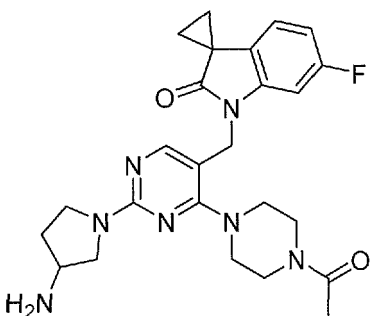
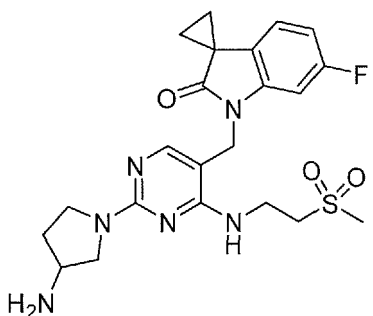
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
4		1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(4-hidroxibutil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona
5		1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(isobutilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona
6		1'-((2-(4-Aminometil)piperidin-1-il)-4-(isobutilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona
7		6'-Fluoro-1'-((4-(isopentilamino)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona
8		6'-Fluoro-1'-((4-(isobutilamino)-2-morfolinopirimidin-5-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

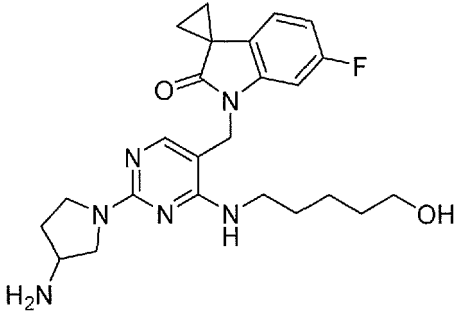
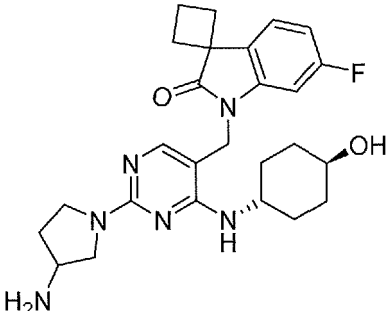
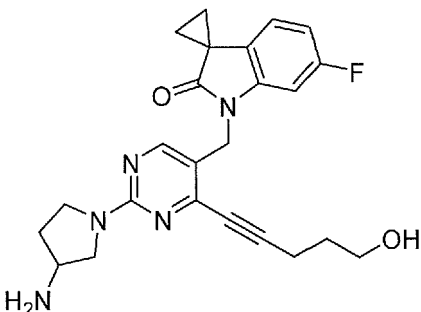
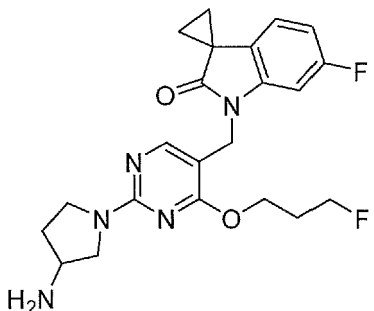
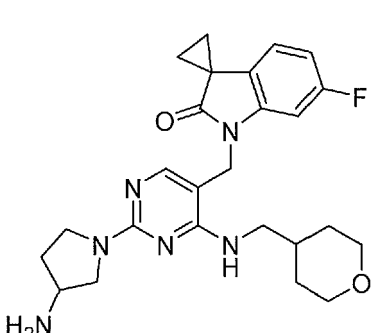
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
9		<p>1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-morfolinopirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona</p>
10		<p>1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona</p>
11		<p>1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona</p>
12		<p>1'-((4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-2-(4-hidroxi-butil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona</p>
13		<p>1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(1,1-dioxido-2-morfolino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona</p>
		<p>1'-{[2-(3 -Aminopirrolidin-1-il)-4-(4-</p>

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
14		metanosulfonilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]metil)-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona
15		1-[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-({6'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-1'-il]metil)pirimidin-4-il]pirrolidina-2-carboxamida
16		1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(4-hidroxitil)ulfanil]pirimidin-5-il]metil)-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona
17		1'-{[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil)-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona
18		1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(2-metanosulfoniletil)amino]pirimidin-5-il]metil)-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona

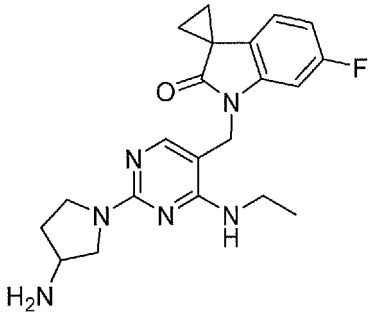
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
19		<p>1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(5-hidroxipentil)amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona</p>
20		<p>1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-ona</p>
21		<p>1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(5-hidroxipent-1-in-1-il)pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona</p>
22		<p>1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(3-fluoropropoxi)pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona</p>
23		<p>1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(oxan-4-il)metil]amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona</p>

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
24		1'-{[2-(4-Aminopiperidin-1-il)-4-[(4-hidroxiutil)amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona
25		1'-{[2-(2-Aminoetil)amino]-4-[(4-hidroxiutil)amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona
26		1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(2-hidroxiutil)amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona
27		1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(3-hidroxiutil)amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona
28		1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
29		1'-[[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(etilamino)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, aunque no de forma limitativa, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Los compuestos de Fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales se pueden utilizar en forma enantiomérica o diastereoméricamente pura o en forma de una mezcla de isómeros.

10 La presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales de los compuestos de la invención como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, si un compuesto de la invención tiene incorporado un doble enlace o un anillo condensado, las formas *cis* y *trans*, así como las mezclas de las mismas, se incluyen dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros posicionales individuales como la mezcla de isómeros posicionales también están dentro del alcance de la presente invención.

15 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se tiene por objeto que la invención englobe formas tanto solvatadas como no solvatadas.

20 Los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como tautomerizaciones ceto-enol. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

25 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos sintéticos descritos en los ejemplos figuran a continuación, o por analogía con dichos métodos.

30 Una pirimidina de fórmula (I) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una sal se puede convertir en el compuesto libre, mediante métodos convencionales. Por ejemplo, una pirimidina de fórmula (I) se puede poner en contacto con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable.

35 Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico, como ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (p. ej., sodio o potasio) y metal alcalinotérreo (p. ej., calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas.

40 Se ha encontrado en ensayos biológicos que los compuestos de la presente invención son inhibidores del virus respiratorio sincitial (VRS). Por tanto, los compuestos son terapéuticamente útiles. Por consiguiente, la presente invención proporciona además un compuesto que es una pirimidina de fórmula (I), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. La invención también proporciona un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente para usar en un método para tratar o prevenir una infección por VRS. Adicionalmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o la prevención de una infección por VRS. Un sujeto que padece o es susceptible a una infección por VRS puede, por tanto, ser tratado mediante un método que comprende la

administración al mismo de un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente. De este modo, se puede mejorar el estado del sujeto.

5 La infección por VRS normalmente es una infección del tracto respiratorio. La infección por VRS puede ser una infección en un niño, por ejemplo, un niño menor de diez años o un lactante menor de dos años. En una realización, la invención proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para usar en el tratamiento o la prevención de una infección por VRS en pacientes pediátricos. Como alternativa, la infección puede ser una infección en un adulto maduro o anciano, por ejemplo, un adulto mayor de 60 años, un adulto mayor de 70 años o un adulto mayor de 80 años. La invención proporciona además un compuesto para usar en el tratamiento o la prevención de una infección por VRS en pacientes geriátricos.

10 La infección por VRS puede ser una infección en un individuo inmunodeprimido o en un individuo que padezca EPOC o ICC. En otra realización, la infección por VRS es una infección en un individuo no comprometido, por ejemplo, un individuo que, por lo demás, está sano.

15 Un compuesto de la presente invención se puede administrar en una variedad de formas farmacéuticas, por ejemplo, por vía oral tal como en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas, o por vía parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. Por tanto, el compuesto se puede administrar mediante inyección, infusión, o por inhalación o nebulización. Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral.

20 La dosificación depende de una diversidad de factores que incluyen la edad, el peso y el estado del paciente, y la vía de administración. Las dosificaciones diarias pueden variar dentro de amplios límites y se ajustarán a los requisitos individuales en cada caso en particular. Normalmente, sin embargo, la dosificación adoptada para cada vía de administración cuando se administra un compuesto solo a seres humanos adultos es de 0,0001 a 650 mg/kg, más comúnmente en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg, peso corporal, por ejemplo, de 0,01 a 1 mg/kg. Dicha dosificación puede darse, por ejemplo, de 1 a 5 veces al día. Para inyección intravenosa, una dosis diaria adecuada es de 0,0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,0001 a 0,1 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria se puede administrar como una dosificación única o de acuerdo con un horario de dosis dividida.

25 Una forma de dosis unitaria, tal como un comprimido o una cápsula, generalmente contendrá 1-250 mg de principio activo. Por ejemplo, se podría administrar un compuesto de fórmula (I) a un paciente humano a una dosis de entre 100-250 mg una vez al día, dos veces o tres veces al día. Por ejemplo, se podría administrar un compuesto de fórmula (I) a un paciente humano a una dosis de entre 100-250 mg una vez al día, dos veces o tres veces al día.

30 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden utilizar solos. Como alternativa, se pueden administrar en forma de composición farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

35 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente del 0,05 al 99 % en peso (porcentaje en peso), más preferentemente del 0,05 al 80 % en peso, aún más preferentemente del 0,10 al 70 % en peso, e incluso más preferentemente del 0,10 al 50 % en peso, de principio activo, todos los porcentajes en peso se basan en la composición total.

40 La invención proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas farmacéuticas. Por lo tanto, se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, polvos dispersables o gránulos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica, mediante técnicas de infusión, o por inhalación o nebulización. Los compuestos también se pueden administrar en forma de supositorios.

50 Las formas orales sólidas de la composición farmacéutica de la invención pueden contener, junto con el componente activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes; p. ej., almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carmelosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y

farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichos preparados farmacéuticos pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, por medio de mezclado, granulación, formación de comprimidos, procesos de recubrimiento de azúcar o recubrimiento pelicular.

- 5 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones. Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Otros vehículos adecuados para suspensiones incluyen agua estéril, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polisorbato 80, polivinilpirrolidona (PVP), aerosol AOT (es decir, 1,2-bis(2-etilhexoxicarbonil)etanosulfonato de sodio), pluronic F127 y/o captisol (es decir, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina).

15 Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, formularse en forma de suspensiones acuosas en un vehículo seleccionado entre:

- 20 (i) 0,5 % p/v de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)/0,1 % p/v de polisorbato 80;
 (ii) 0,67 % p/v de polivinilpirrolidona (PVP)/0,33 % p/v de aerosol AOT (1,2-bis(2-etilhexoxicarbonil)etanosulfonato de sodio);
 (iii) 1 % p/v de pluronic F 127; y
 (iv) 0,5 % p/v de polisorbato 80.

25 Los vehículos se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, cada uno de los vehículos (i) a (iv) se puede preparar pesando la cantidad requerida de excipiente en un recipiente adecuado, añadiendo aproximadamente el 80 % del volumen final de agua y agitando magnéticamente hasta que se forme una solución. A continuación, se completa el volumen del vehículo con agua. Las suspensiones acuosas de compuestos de fórmula I se pueden preparar pesando la cantidad requerida de un compuesto de fórmula I en un recipiente adecuado, añadiendo el 100 % del volumen requerido de vehículo y agitando magnéticamente.

Las soluciones para inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o, preferentemente, pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas estériles, acuosas.

35 Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con otros compuestos utilizados para el tratamiento de infecciones víricas. Por lo tanto, la invención se refiere además a terapias combinadas en donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra de forma simultánea o secuencial, o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento o la prevención de una infección vírica, particularmente, la infección por VRS.

45 En el presente documento, cuando se usa el término "combinada", debe entenderse que este se refiere a administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinada" se refiere a administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinada" se refiere a administración separada. En un aspecto adicional de la invención, "combinada" se refiere a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retardo en la administración del segundo componente no debe ser tal que pierda el efecto beneficioso de la combinación.

Los agentes terapéuticos adecuados para usar en las terapias combinadas incluyen

- 50 (i) inhibidores de la proteína de la nucleocápsida (N) del VRS;
 (ii) inhibidores de otras proteínas del VRS, tales como los que inhiben la proteína fosfoproteína (P) y la proteína grande (L);
 (iii) anticuerpos monoclonales anti-VRS, tales como los anticuerpos de proteína F;
 55 (iv) compuestos receptores inmunomoduladores de tipo Toll;
 (v) otros agentes antivíricos de virus respiratorios, tales como compuestos antigripales y anti-rinovirus; y/o
 (vi) compuestos antiinflamatorios.

60 La proteína de la nucleocápsida (N) del VRS desempeña un papel fundamental en la transcripción y replicación vírica, mediando la interacción entre el ARN genómico y la ARN polimerasa dependiente de ARN codificada víricamente. Las proteínas P y L del VRS son componentes de la ARN polimerasa dependiente del ARN codificada víricamente por el VRS.

65 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en el presente documento en combinación con uno o más de los agentes terapéuticos enumerados como (i) a (vi) anteriormente para usar en el tratamiento del

VRS.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Sin embargo, no limitan la invención de forma alguna.

5 Ejemplos

Todas las temperaturas están en °C. Los puntos de fusión se determinaron en capilares abiertos, utilizando un aparato digital de puntos de fusión Stuart SMP30, y no están corregidos. Los espectros de RMN se registraron en un Bruker Avance-III-400 (1H = 400,06 MHz; 19F = 376,4 MHz; 13C = 100,6 MHz) a temperatura ambiente de la sonda (21,8 °C [295 K] nominal) utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) o dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-d₆) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm frente a TMS (RMN de ¹H, RMN de ¹³C) como un patrón interno. Las constantes de acoplamiento se dan en hercios (Hz). La CL-EM (ión positivo) se realizó en un espectrómetro de masas compacto Advion expression⁺ utilizando el lector de placas de CCF Express. Se utilizaron placas de gel de sílice Supelco. S-A (indicador de fluorescencia a 254 nM) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Riedstr. 2D-8955T, Steinheim 497329-970, Alemania) para la monitorización de CCF.

Se adquirieron espectros de masas de cromatografía líquida adicionales en un espectrómetro de masas QToF Premier dotado de un UPLC (*Ultra Performance Liquid Chromatography*, cromatografía líquida de rendimiento ultra-alto) Acquity (Waters Corp.). La separación mediante CL se realizó en una columna de cromatografía BEH C18 (2,1 mm x 100 mm y tamaño de partícula de 1,7 μm) utilizando un gradiente de fase inversa del 100% de capa acuosa (ácido fórmico al 0,1 % en agua) a 100 % de capa orgánica (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) a 0,6 ml/min. La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice (malla 70-230) de Sigma-Aldrich (The Old Brickyard, Gillingham, SP8 4JL. RU) o utilizando un sistema Biotage Isolera One utilizando KP-Sil, Columnas Ultra o NH. La síntesis de microondas se realizó utilizando una estación de laboratorio de síntesis de microondas avanzada Milestone microSYNTH MA020 con un controlador de terminal T640. La producción de energía fue de 500 vatios y los programas de calefacción incluyeron una rampa de temperatura de 6 minutos y un enfriamiento de 10 minutos.

Los reactivos se obtuvieron en Sigma-Aldrich, Fluorochem y Alfa Aesar, y se utilizaron sin purificación adicional.

30 Abreviaturas

DCM:	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA:	<i>N,N</i> -Di-isopropiletilamina
DME:	1,2-Dimetoxietano
DMF:	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO:	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HATU:	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HBTU:	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HMDS	Hexametildisilazano
<i>m</i> CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
NMM:	<i>N</i> -metilmorfolina
Pd2(dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
ta:	temperatura ambiente
TBTU	Tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina

Ejemplo de preparación 1:

35 *5*-(Hidroximetil)pirimidina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona

Se trataron uracilo (10,0 g, 89,2 mmol, 1,0 equiv.) y paraformaldehído (3,24 g, 107 mmol, 1,2 equiv.) con KOH (0,5 M, 133 ml), y se calentó la mezcla a 50 °C durante 8 horas y 30 minutos, se agitó a ta durante 64 horas, y a continuación, se calentó a 50 °C durante 24 horas. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C en un baño de hielo se acidificó a pH 6 con HCl (conc). Se retiró el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno, proporcionando el compuesto del título (4,93 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,05 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,85 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 5,5$, 1,1 Hz, 2H). $R_f = 0,10$ (DCM:EtOH:NH₃ (50:8:1))

Ejemplo de preparación 2

5

2,4-Dicloro-5-(clorometil)pirimidina

Se trató 5-(hidroximetil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona del Ejemplo de preparación 1 (5,53 g, 38,9 mmol, 1 equiv.) con oxocloruro de fósforo (V) (27,2 ml, 292 mmol, 7,5 equiv.), seguido de la adición gota a gota de DIPEA (25,8 ml, 156 mmol, 4 equiv.). Se añadió tolueno (5,7 ml) a la suspensión resultante, y se calentó la mezcla hasta 110 °C durante 19 horas. Se retiró el oxocloruro de fósforo (V) a presión reducida y se vertió el residuo en HCl (1,5 M, 125 ml), se dejó que se enfriara hasta la ta y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se lavó sucesivamente con agua (50 ml), NaHCO₃ (50 ml de una solución saturada) y salmuera (50 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (gasolina:EtOAc (1:1)), proporcionando el compuesto del título (6,07 g, 79 %) en forma de un aceite de color naranja.

Ejemplo de preparación 3

20

2,4-Dicloro-5-(yodometil)pirimidina

A una solución de (2,4-dicloro-5-yodometil)pirimidina del Ejemplo de preparación 2 (6,07 g, 30,4 mmol, 1 equiv.) en acetona (30 ml), se añadió yoduro de sodio (7,27 g, 30,4 mmol, 1 equiv.) y se agitó la mezcla resultante a ta durante 1 hora, a continuación, se calentó a reflujo y se agitó durante 30 minutos más. Se enfrió la mezcla resultante a ta y se separó el filtrado por filtración. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se recogió el residuo en éter dietílico (200 ml). Se lavaron las sustancias orgánicas sucesivamente con metabisulfito de sodio (50 ml de una solución saturada), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionada el compuesto del título (7,35 g, 84 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 4,41 (s, 2H); $R_f = 0,68$ (éter de petróleo:EtOAc (1:1))

Ejemplo de preparación 4

1'-((2,4-Dicloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespиро[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se calentaron 2,4-dicloro-5-(yodometil)pirimidina del Ejemplo de preparación 3 (1,73 g, 5,98 mmol, 1 equiv.), 6'-fluoroespиро[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (1,06 g, 5,98 mmol, 1 equiv.) y K₂CO₃ (2,03 g, 14,7 mmol, 2,45 equiv.) en MeCN (50 ml) a reflujo durante 5 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta ta y se retiró MeCN a presión reducida. Se repartió el residuo entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido residual se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:EtOH:NH₃ (400:8:1)), proporcionando el compuesto del título (1,44 g, 71 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 2H); CL-EM 339,8 [M + H]⁺

Ejemplo de preparación 5

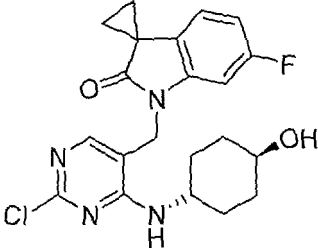
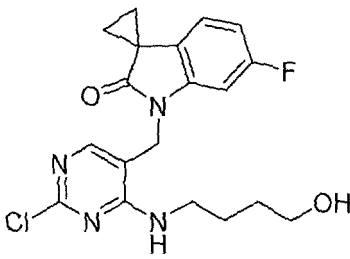
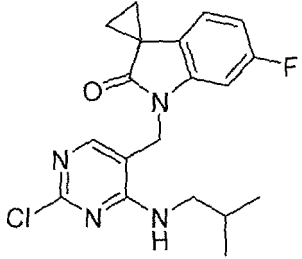
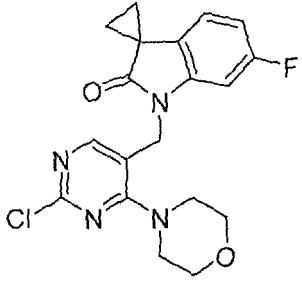
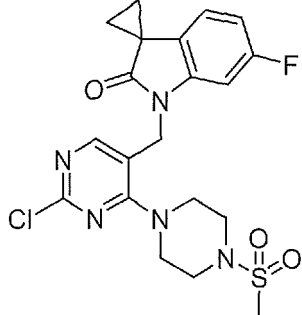
45

1'-((2-Cloro-4-(isopentilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespиро[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

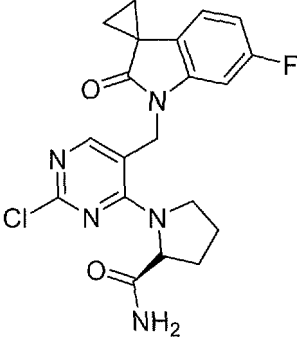
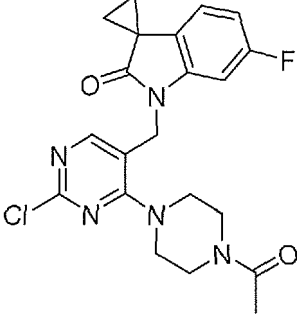
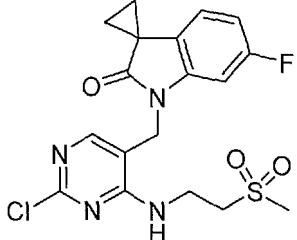
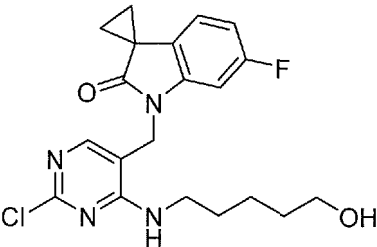
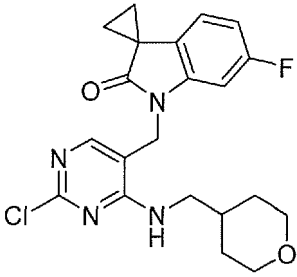
Se calentaron 1'-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespиро[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (145 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.), iso-entilamina (51 μl , 0,59 mmol, 1 equiv.) y NaHCO₃ (86 mg, 1,02 mmol, 2,38 equiv.) en EtOH (6 ml) a reflujo durante 1 h y la mezcla se agitó durante una noche a ta. Se retiró el EtOH a presión reducida y se añadió agua (20 ml) al residuo. Se recogió el precipitado por filtración, proporcionando el compuesto del título (166 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H, NH), 6,82-6,74 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 3H), 1,48 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). CL-EM 390,1 [M + H]⁺

55

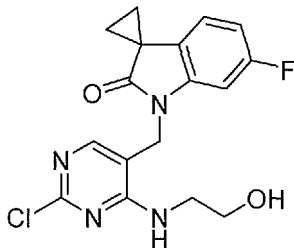
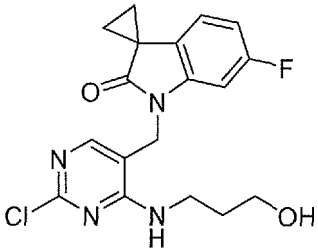
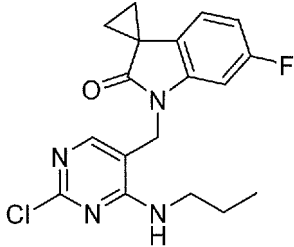
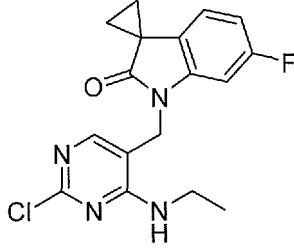
En la siguiente tabla, se muestran compuestos preparados de manera análoga al Ejemplo de preparación 5:

Ej. de prep.	Estructura	Nombre	Datos
6		1'-((2-Cloro-4-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (s, 1H), 7,24 (dd, $J = 9,6; 2,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, NH), 7,10 (dd, $J = 8,0; 2,8$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J = 10,0; 2,4$ Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,43 (s, 1H), 1,87-1,85 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 9,6$ Hz, 4H); CL-EM 418,0 [M + H] $^+$.
8		1'-((2-Cloro-4-((4-hidroxibutil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H, NH), 7,21 (dd, $J = 9,6; 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,4; 2,8$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J = 8,4; 2,8$ Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,42 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H); CL-EM 392,1 [M + H] $^+$.
9		1'-((2-Cloro-4-(isobutilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,85-6,71 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 3,27 (dd, $J = 6,9; 5,3$ Hz, 2H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H); CL-EM 376,1 [M + H] $^+$.
10		1'-((2-Cloro-4-(morfolinopirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 6,76-6,52 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 3,75-3,69 (m, 4H), 3,70-3,64 (m, 4H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H); CL-EM 390,0 [M + H] $^+$.
15		1'-{[2-Cloro-4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,00 (s, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,2; 5,2$ Hz, 1H), 6,72 (td, $J = 8,8; 8,3; 2,2$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 8,7; 2,2$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,69-3,62 (m, 4H), 3,44-3,36 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H). CL-EM 466,1 [M + H] $^+$.

(continuación)

Ej. de prep.	Estructura	Nombre	Datos
16		1-[2-Cloro-5-((6'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-1'-il)metil)pirimidin-4-il]piperidina-2-carboxamida	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7,83 (s, 1H), 6,82-6,68 (m, 2H), 6,62 (dd, <i>J</i> = 8,7; 2,1 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,11-4,99 (m, 2H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 3H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H). CL-EM 416,1 [M + H] ⁺ .
18		1'-[[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-cloropirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,00 (s, 1H), 6,81-6,68 (m, 2H), 6,28 (dd, <i>J</i> = 8,7; 2,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 2H). CL-EM 430,0 [M + H] ⁺ .
19		1'-((2-Cloro-4-[(2-metanosulfoniletil)amino]pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,17 (s, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 6,81-6,70 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 3,94 (td, <i>J</i> = 6,6; 5,6 Hz, 2H), 3,34 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 2H). CL-EM 425,0 [M + H] ⁺ .
20		1'-((2-Cloro-4-[(5-hidroxipentil)amino]pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	CL-EM 405,0 [M + H] ⁺ . R _f = 0,79 (EtOAc)
25		1'-[(2-Cloro-4-[(oxan-4-il)metil]amino]pirimidin-5-il)metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,12 (s, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 6,76 (ddd, <i>J</i> = 10,4; 6,6; 1,7 Hz, 3H), 4,71 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,45-3,29 (m, 4H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,40-1,27 (m, 2H). CL-EM 418,1 [M + H] ⁺ .

(continuación)

Ej. de prep.	Estructura	Nombre	Datos
26		1'-((2-Cloro-4-[(2-hidroxiethyl)amino]pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,13 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,86-6,68 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 3,80 (td, <i>J</i> = 6,0; 4,3 Hz, 2H), 3,67-3,53 (m, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 2H). CL-EM 363,1 [M + H] ⁺ .
27		1'-((2-Cloro-4-[(3-hidroxiopropil)amino]pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,11 (s, 1H), 7,37 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 6,81-6,73 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 3,65-3,54 (m, 4H), 2,87 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 1,85-1,74 (m, 4H), 1,67-1,57 (m, 2H). CL-EM 377,2 [M + H] ⁺ .
28		1'-[[2-Cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,10 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90-6,70 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 3,48-3,33 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 4H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). CL-EM 361,3 [M + H] ⁺ .
29		1'-[[2-Cloro-4-(etilamino)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,09 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,84-6,63 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 3,46 (cd, <i>J</i> = 7,3; 4,9 Hz, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H). CL-EM 347,3 [M + H] ⁺ .

Ejemplo de preparación 7

1'-((2-Cloro-4-((2-morfolinoetil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

5

Se trató una solución de 1'-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (0,20 g, 0,59 mmol, 1 equiv.) en MeCN (6 ml) con DIPEA (206 μl, 1,18 mmol, 2 equiv.) y 4-(2-aminoetil)morfolina (78 μl, 0,59 mmol, 1 equiv.). Se agitó la solución resultante a ta durante 60 horas. Se evaporó el MeCN a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (50 ml) y se extrajo la capa orgánica con HCl (0,5 M, 3 x 50 ml). Se basificaron las capas acuosas a pH 7,8 (NaHCO₃). Se extrajo esta solución con DCM (3 x 50 ml), se lavó la capa orgánica con salmuera (80 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (196 mg, 76%) en forma de un sólido de color blanco.

10

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,19 (s, 1H, NH), 6,82-6,72 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,59 (c, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 2H); CL-EM 432,9 [M + H]⁺.

15

Ejemplo de preparación 11

1'-((2-Cloro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

20

Se trató 1'-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación

4 (135 mg, 0,40 mmol, 1 equiv.) en MeCN (4 ml) con una solución de 4-aminotetrahidropirano (41 µl, 0,40 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (142 µl, 0,80 mmol, 2 equiv.) en MeCN (2 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 60 horas y se observó la formación de un precipitado de color blanco. Se transfirió la mezcla a un vial apto para microondas y se calentó en el microondas a 70 °C durante 30 minutos. Se retiró el precipitado por filtración y se disolvió en DCM. El disolvente se retiró a presión reducida, se lavó el residuo con una solución de heptano:EtOAc a 19:1 (x 3) y se secó, proporcionando el compuesto del título (78,1 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,16 (s, 1H, NH), 6,81-6,71 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 3,52 (td, J = 7,0; 5,2 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 2H); CL-EM 404,1 [M + H]⁺.

Ejemplo de preparación 12

1'-((2-Cloro-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se trató 1'-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (135 mg, 0,40 mmol, 1 equiv.) en MeCN (4 ml) con DIPEA (142 µl, 0,80 mmol, 2 equiv.) y 3-metoxipropilamina (43 µl, 0,40 mmol, 1 equiv.). Se agitó la solución resultante en un microondas a 70 °C durante 20 minutos. Se evaporó el MeCN a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (50 ml), se lavó la capa orgánica con agua (2 x 20 ml) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (15-75 % de heptano:EtOAc), proporcionando el compuesto del título (88 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,16 (s, 1H, NH), 6,81-6,72 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 3,53 (td, J = 7,0; 5,2 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H); CL-EM 390,8 [M + H]⁺.

Ejemplo de preparación 13

1'-((4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se calentó una mezcla de 1'-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (135 mg, 0,40 mmol, 1 equiv.), diclorhidrato de 3-aminopirrolidina (64,0 mg, 0,40 mmol, 1 equiv.), NaHCO₃ (135 mg, 1,6 mmol, 4 equiv.) e isopropanol (10 ml) a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Se dejó enfriar la mezcla hasta la ta, y se retiró el isopropanol a presión reducida. Se repartió el residuo entre agua (20 ml) y DCM (20 ml). Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (heptano:EtOAc (1:1) a EtOAc), proporcionando el compuesto del título (52 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. R_f = 0,79 (DCM:MeOH (9:1)); CL-EM 388,9 [M + H]⁺.

Ejemplo de preparación 14

1'-((2-Cloro-4-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se calentaron 1'-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (190 mg, 0,56 mmol, 1 equiv.), tiomorfolina-S,S-dióxido (58 mg, 0,56 mmol, 1 equiv.), NaHCO₃ (131 mg, 1,29 mmol, 2,32 equiv.) e isopropanol (10 ml) en un microondas a 100 °C durante dos períodos de 30 minutos. Se retiró el isopropanol a presión reducida. Se repartió el residuo entre DCM (15 ml) y agua (15 ml). Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 1'-((2-cloro-4-tiomorfolinopirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (265 mg) en forma de un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se enfrió una solución de 1'-((2-cloro-4-tiomorfolinopirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (265 mg, 0,56 mmol) en DCM (15 ml) hasta 0 °C. Se añadió mCPBA (251 mg, 1,12 mmol, 2 equiv.) en 5 porciones durante 5 minutos y se dejó calentar la mezcla hasta la ta y se agitó durante otras 4 horas. Se lavó la mezcla con NaHCO₃ (3 x 25 ml de una solución saturada), se extrajeron los lavados acuosos con DCM (3 x 25 ml), y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (heptano:EtOAc (9:1) a heptano:EtOAc (1:1)), produciendo el compuesto del título (66 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 6,84-6,69 (m, 2H), 6,25 (dd, J = 8,6; 2,2 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,09-4,01 (m, 4H), 3,29-3,21 (m, 4H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H); CL-EM 437,8 [M + H]⁺.

Ejemplo de preparación 17

1'-((2-Cloro-4-((4-hidroxibutil)sulfanil)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona

Se calentó una mezcla de 1'-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (135 mg, 0,40 mmol, 1 equiv.), mercaptobutanol (45 µl, 0,44 mmol, 1,1, equiv.) y K₂CO₃

(110 mg, 0,80 mmol, 2 equiv.) en DMF (8 ml) a 80 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta la ta y se dividió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Se extrajo la capa acuosa adicionalmente con EtOAc (2 x 10 ml), y se lavaron los extractos orgánicos combinados sucesivamente con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (de 1:4 a 4:1 de EtOAc:heptano), proporcionando el compuesto del título (61 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino. R_f = 0,78 (DCM:MeOH:NH₃ (100:8:1)); CL-EM 409,1 [M + H]⁺.

Ejemplo de preparación 21

10 1'-[(2,4-Dicloropirimidin-5-il)metil]-6'-fluoro-1'-2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-ona

Se calentaron 2,4-dicloro-5-(yodometil)pirimidina del Ejemplo de preparación 3 (510 mg, 1,77 mmol, 1 equiv.), 6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (338 mg, 1,77 mmol, 1 equiv.) y K₂CO₃ (598 mg, 4,34 mmol, 2,45 equiv.) en MeCN (12 ml) a reflujo durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta ta y se retiró MeCN a presión reducida. Se repartió el residuo entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido residual se purificó mediante cromatografía en columna (14 % de EtOAc:heptano), proporcionando el compuesto del título (338 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. R_f = 0,67 (heptano:EtOAc (2:1)); CL-EM 381,1 [M-Cl + H]⁺.

Ejemplo de preparación 22

25 1'-[[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(4-hidroxiclohexil)omino]pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-ona

Se calentaron 1'-[(2,4-dicloropirimidin-5-il)metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-ona del Ejemplo de preparación 21 (145 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.), clorhidrato 4-amino-ciclohexanol (45,4 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.) y NaHCO₃ (59,9 mg, 1,02 mmol, 2,38 equiv.) en EtOH (4 ml) a reflujo durante 5 h y se enfrió la mezcla hasta ta. Se retiró el EtOH a presión reducida y se añadió agua (20 ml) al residuo. Se recogió el precipitado por filtración, proporcionando el compuesto del título (68,5 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,05 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,2; 5,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,82 (ddd, *J* = 9,4; 8,3; 2,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 8,7; 2,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,07-3,93 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,47-2,19 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 4H), 1,57-1,29 (m, 6H). R_f = 0,87 (DCM:MeOH:NH₃ (100:8:1)).

Ejemplo de preparación 23

35 1'-[[2-Cloro-4-(5-hidroxipent-1-in-1-il)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1'-2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona

Se añadieron 1'-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (1,01 g, 3,0 mmol, 1 equiv.) y Pentin-1-ol (0,42 ml, 4,5 mmol, 1,5 equiv.) a una solución desgasificada de trietilamina (1,75 ml, 12,6 mmol, 4 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml). Se añadieron yoduro de cobre (28 mg, 4 % en moles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 2 % en moles) y se calentó la mezcla a 60 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:heptano (1:1-6:4)), proporcionando el compuesto del título (1,03 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,48 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,2; 5,2 Hz, 1H), 6,73 (ddd, *J* = 9,4; 8,2; 2,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,9; 2,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,82 (td, *J* = 6,0; 5,1 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,94 (tt, *J* = 7,0, 5,9 Hz, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H). R_f = 0,13 (heptanos:EtOAc (1:1)).

Ejemplo de preparación 24

50 1'-[[2-Cloro-4-(3-fluoropropoxi)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona

Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (10,6 mg, 0,44 mmol, 1,1 equiv.) a una solución de 3-fluoropropan-1-ol (30 µl, 0,4 mmol, 1 equiv.) en DMF (3 ml) y se agitó la mezcla a ta durante 10 minutos. Se añadió 1'-((2,4-dicloropirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 4 (135 mg, 0,4 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) gota a gota y se agitó la mezcla a ta durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas sucesivamente con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (heptano:EtOAc (3:1)), proporcionando el compuesto del título (97 mg, 64 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,26 (s, 1H), 6,95-6,52 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,73-4,41 (m, 4H), 2,32-2,11 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H). CL-EM 381,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 1*1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(isopentilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona*

Se calentó una mezcla de 1'-((2-cloro-4-(isopentilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 5 (77,8 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.), diclorhidrato de 3-aminopirrolidina (32,0 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.), 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triisopropilbifenilo (19,1 mg, 0,04 mmol, 20 % en moles), carbonato de cesio (260 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol, 10 % en moles) en tolueno (8 ml) a 100 °C durante 26 horas. Se añadieron más diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (10 % en moles) y Pd₂(dba)₃ (5 % en moles), y se agitó la reacción durante otras 19 horas a 100 °C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la ta, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:EtOH:NH₃ (150:8:1)), proporcionando el compuesto del título (41,0 mg, 47 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 8,9; 2,0 Hz, 1H), 6,77-6,68 (m, 2H), 6,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H, NH), 4,64 (s, 2H), 3,82-3,54 (m, 4H), 3,52 (td, J = 7,2; 5,4 Hz, 2H), 3,28 (dd, J = 11,1; 4,8 Hz, 2H), 2,21-2,10 (m, 5H), 1,78-1,70 (m, 3H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 8,2 Hz, 6H); CL-EM 439,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 2*1'-((2-(3-il)-4-(((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona*

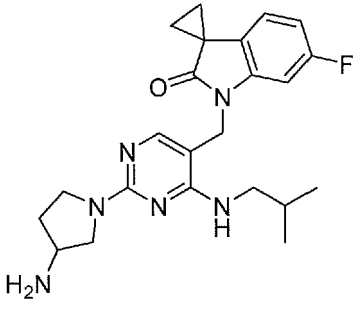
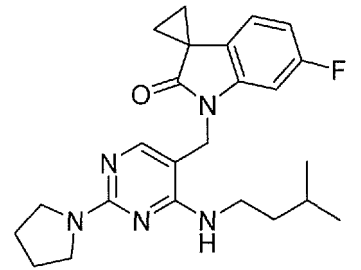
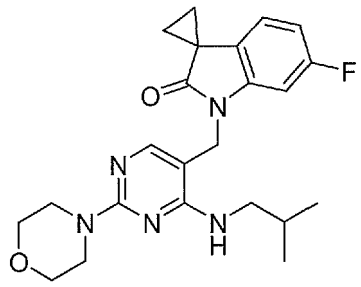
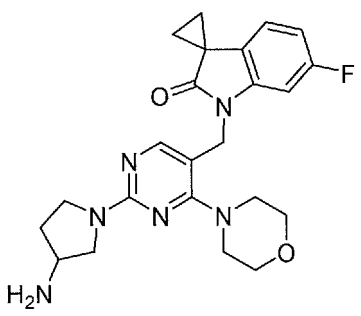
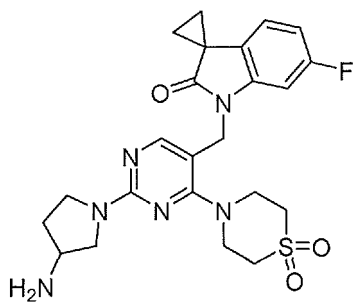
Se calentó una mezcla de 1'-((2-cloro-4-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 6 (140 mg, 0,335 mmol, 1 equiv.), diclorhidrato de 3-aminopirrolidina (85,3 mg, 0,259 mmol, 1,6 equiv.) y K₂CO₃ (184 mg, 1,33 mmol, 4 equiv.) en DMF (7 ml) a 100 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta la ta y se dividió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Se extrajo la capa acuosa adicionalmente con EtOAc (2 x 10 ml), y se lavaron los extractos orgánicos combinados sucesivamente con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM a DCM:MeOH (9:1)), proporcionando el compuesto del título (51 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 8,9; 1,9 Hz, 1H), 6,75-6,65 (m, 2H), 6,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,78-3,50 (m, 5H), 3,25 (dd, J = 11,0; 4,6 Hz, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 4H), 1,78-1,63 (m, 5H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,47-1,17 (m, 5H); CL-EM 468,0 [M + H]⁺.

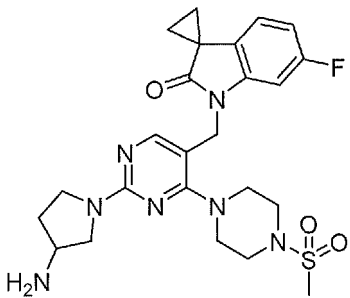
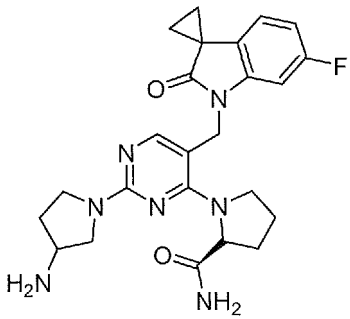
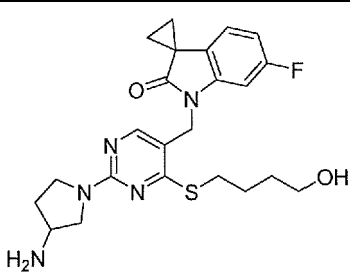
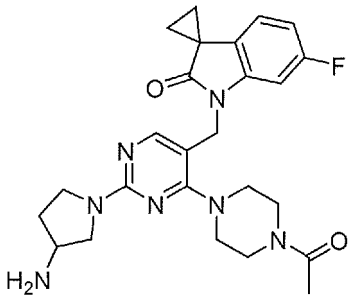
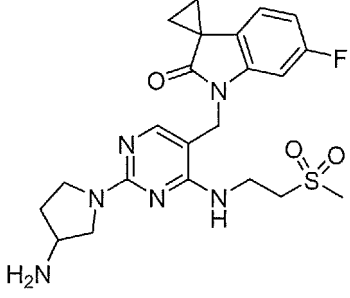
En la siguiente tabla, se muestran compuestos preparados de manera análoga al Ejemplo 2:

Ej.		Nombre	
3		1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-((2-morfolinoetil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 8,9; 2,0 Hz, 1H), 6,75-6,65 (m, 2H), 6,53 (t, J = 5,1 Hz, 1H, NH), 4,63 (s, 2H), 3,78-3,58 (m, 4H), 3,73-3,68 (m, 4H), 3,57-3,51 (td, J = 7,2; 5,4 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 11,1; 4,7 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52-2,45 (m, 4H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H); CL-EM 482,0 [M + H] ⁺ .
4		1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-((4-hidroxibutil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 8,8; 2,0 Hz, 1H), 6,76-6,67 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,79-3,52 (m, 6H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 11,1; 4,7 Hz, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 8H), 1,56-1,51 (m, 2H); CL-EM 442,0 [M + H] ⁺ .

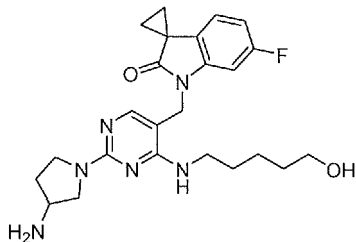
(continuación)

Ej.	Nombre	
5	 <p>1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(isobutilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona</p>	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,9; 1,9$ Hz, 1H), 6,76-6,65 (m, 2H), 6,50 (s, 1H, NH), 4,64 (s, 2H), 3,76 (dd, $J = 11,2; 5,9$ Hz, 1H), 3,73-3,52 (m, 3H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 7,2; 5,4$ Hz, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,90 (dt, $J = 13,4; 6,7$ Hz, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,54-1,49 (m, 2H), 0,89 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H); CL-EM 425,0 [M + H] $^+$.
7	 <p>6'-Fluoro-1'-((4-(isopentilamino)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona</p>	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,9; 2,0$ Hz, 1H), 6,75-6,66 (m, 2H), 6,38 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H, NH), 4,62 (s, 2H), 3,54-3,49 (m, 4H), 3,42 (td, $J = 5,4; 7,2$ Hz, 2H), 1,97-1,87 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). CL-EM 424,0 [M + H] $^+$
8	 <p>6'-Fluoro-1'-((4-(isobutilamino)-2-morfolinopirimidin-5-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona</p>	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,9; 2,0$ Hz, 1H), 6,77-6,67 (m, 2H), 6,55 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H, NH), 4,65 (s, 2H), 3,72 (s, 8H), 3,19 (dd, $J = 7,2; 5,4$ Hz, 2H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H); CL-EM 427,0 [M + H] $^+$.
9	 <p>1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-morfolinopirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona</p>	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 6,75-6,62 (m, 2H), 6,44 (dd, $J = 9,1; 2,2$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,79-3,63 (m, 3H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 4H), 3,25 (dd, $J = 10,9; 4,2$ Hz, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 4H); CL-EM 438,9 [M + H] $^+$.
13	 <p>1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona</p>	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H), 6,77-6,63 (m, 2H), 6,34 (dd, $J = 8,9; 2,2$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,97-3,83 (m, 4H), 3,76-3,64 (m, 3H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,67-1,55 (s, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H); CL-EM 487,9 [M + H] $^+$.

(continuación)

Ej.		Nombre	
14		1'-[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 6,73 (dd, <i>J</i> = 8,2; 5,2 Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,42 (dd, <i>J</i> = 9,0; 2,2 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,74-3,63 (m, 3H), 3,57 (dd, <i>J</i> = 10,9; 5,5 Hz, 1H), 3,52-3,44 (m, 4H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,25 (dd, <i>J</i> = 10,8; 3,9 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 3H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H). CL-EM 516,0 [M + H] ⁺ .
15		1-[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-({6'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-1'-il]metil)pirimidin-4-il]pirrolidina-2-carboxamida	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7,90 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79-6,64 (m, 3H), 5,18 (s, 1H), 5,05 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 4,86 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,75-3,45 (m, 5H), 3,23 (dd, <i>J</i> = 11,0; 3,7 Hz, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 3H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,68 (dd, <i>J</i> = 9,8; 4,4 Hz, 1H), 1,61 (dd, <i>J</i> = 9,8; 4,4 Hz, 1H), 1,51-1,45 (m, 2H). CL-EM 466,0 [M + H] ⁺ .
16		1'-[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(4-hidroxibutil)sulfanil]pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7,83 (s, 1H), 6,83-6,56 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 3,79-3,64 (m, 2H), 3,69 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,36-3,21 (m, 1H), 3,27 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 5H), 1,68-1,53 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 2H). CL-EM 458,0 [M + H] ⁺ .
17		1'-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7,89 (s, 1H), 6,72 (dd, <i>J</i> = 8,2; 5,2 Hz, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,43 (dd, <i>J</i> = 9,1; 2,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,79-3,60 (m, 7H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 4H), 3,26 (dd, <i>J</i> = 10,8; 4,0 Hz, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 3H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H). CL-EM 480,2 [M + H] ⁺ .
18		1'-[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(2-metanosulfoniletil)amino]pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,02 (s, 1H), 6,97 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 6,82-6,66 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 3,90 (c, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,78-3,62 (m, 3H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,38 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 3,26 (dd, <i>J</i> = 10,9; 4,2 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H). CL-EM 455,1 [M + H] ⁺ .

(continuación)

Ej.		Nombre	
19		1'-[(2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(5-hidroxipentil)amino]pirimidin-5-il)metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (s, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 8,9; 1,9 Hz, 1H), 6,75-6,65 (m, 2H), 6,45 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,74 (dd, <i>J</i> = 11,2; 5,9 Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 4H), 3,55 (ddd, <i>J</i> = 11,2; 7,9; 6,1 Hz, 1H), 3,41 (dt, <i>J</i> = 6,2; 5,6 Hz, 2H), 3,27 (dd, <i>J</i> = 11,2; 4,7 Hz, 1H), 2,13 (td, <i>J</i> = 12,8; 6,4 Hz, 1H), 1,86-1,68 (m, 9H), 1,60 (dt, <i>J</i> = 11,4; 4,0 Hz, 4H), 1,53 (c, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H). R _f 0,40 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH (9:1)).

Ejemplo 6

5 1'-((2-(4-Aminometil)piperidin-1-il)-4-(isobutilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se trató una solución de 1'-((2-cloro-4-(isobutilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 9 (75 mg, 0,2 mmol) y 4-(aminometil)piperidina (17 µl, 0,2 mmol) en tolueno (8 ml), con carbonato de cesio (130 mg, 2 equiv.). Se añadió dicitohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (GD2) (23,7 mg, 15 % en moles) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 26 horas. Se dejó enfriar la mezcla, se retiró el tolueno a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:EtOH:NH₃ (200:8:1)), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (21 mg, 23 %).

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,8; 2,0 Hz, 1H), 6,76-6,67 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,76-4,70 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,20 (dd, *J* = 6,7; 5,4 Hz, 2H), 2,78 (td, *J* = 13,1; 2,6 Hz, 2H), 2,58 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 8H), 1,19-1,07 (m, 2H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); CL-EM 453,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 10

20 1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se calentó una mezcla de 1'-((2-cloro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 11 (68 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.), diclorhidrato de 3-aminopirrolidina (29,7 mg, 0,19 mmol, 1,1 equiv.) y K₂CO₃ (70,5 mg, 0,51 mmol, 3equiv.) en DMF (4 ml) a 140 °C durante 15 minutos en un microondas, seguido de 30 minutos a 150 °C. Se añadió agua (15 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml), se lavaron las capas orgánicas con agua (3 x 15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (del 0 al 20 % de MeOH:DCM + NH₃ al 1 %) proporcionó el compuesto del título (14,2 mg, 18 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 6,85-6,68 (m, 3H), 6,59-6,48 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,20-4,07 (m, 1H), 3,99 (dt, *J* = 11,6; 3,6 Hz, 2H), 3,82-3,59 (m, 3H), 3,52 (td, *J* = 11,6; 2,4 Hz, 2H), 3,26 (dd, *J* = 10,9; 4,4 Hz, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,80-1,50 (m, 6H), 1,59-1,52 (m, 2H); CL-EM 454,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 11

35 1'-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se calentaron 1'-((2-cloro-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona del Ejemplo de preparación 12 (77,7 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.), diclorhidrato de 3-aminopirrolidina (35,0 mg, 0,22 mmol, 1,1 equiv.), K₂CO₃ (82,9 mg, 0,6 mmol, 3 equiv.) y DMF (4 ml) en un microondas a 140 °C durante 30 minutos seguido de otros 15 min a 150 °C. Se añadió agua (15 ml) y se extrajo la mezcla EtOAc (3 x 10 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ al 1 % en DCM: MeOH) de 100:0 a 90:10, produciendo el compuesto del título (28,4 mg, 32 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,9; 2,0 Hz, 1H), 6,76-6,66 (m, 2H), 6,49 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,84-3,51 (m, 4H), 3,47 (td, *J* = 6,8; 5,4 Hz, 2H), 3,41 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,25 (dd, *J* = 11,1; 4,8 Hz, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H); CL-EM 440,9 [M + H]⁺.

Ejemplo 12

5 $1'-((4-(3\text{-Aminopirrolidin-1-il})-2-((4\text{-hidroxibutil})\text{amino})\text{pirimidin-5-il})\text{metil})-6'\text{-fluoro}[\text{ciclopropano-1,3'-indolin}]-2'\text{-ona}$

Se calentaron $1'-((4-(3\text{-aminopirrolidin-1-il})-2\text{-cloropirimidin-5-il})\text{metil})-6'\text{-fluoro}[\text{ciclopropano-1,3'-indolin}]-2'\text{-ona}$ del Ejemplo de preparación 13 (48 mg, 0,126 mmol, 1 equiv.), 4-amino-1-butanol (19 μl , 0,201 mmol, 1,6 equiv.), K_2CO_3 (17,4 mg, 0,126 mmol, 1 equiv.) y DMF (4 ml) a 100 °C durante 3 horas, se añadió más (13 μl , 0,126 mmol, 1 equiv.) de 4-amino-1-butanol y se calentó la mezcla durante otras 5 horas. Se añadió K_2CO_3 (34,8 mg, 0,252 mmol, 2 equiv.) y se calentó la mezcla durante otras 8 horas. Se añadieron agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 10 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados sucesivamente con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10 % de MeOH/DCM), produciendo el compuesto del título (19,1 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (s, 1H), 6,80-6,60 (m, 2H), 6,49 (dd, $J = 9,0; 2,2$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 3H), 3,45-3,33 (m, 3H), 2,24-2,08 (m, 1H), 1,90-1,56 (m, 8H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H); CL-EM 442,0 [M + H] $^+$.

Ejemplo 20

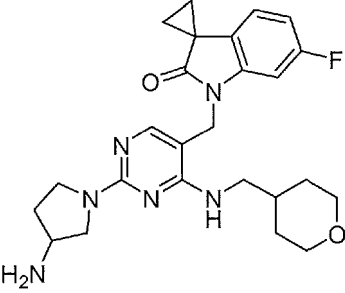
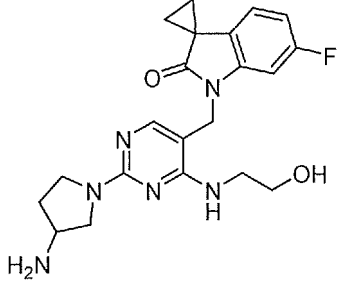
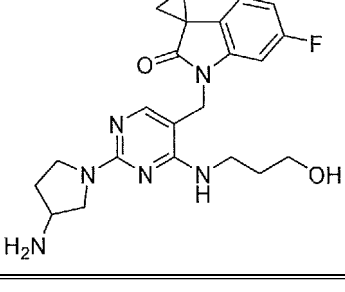
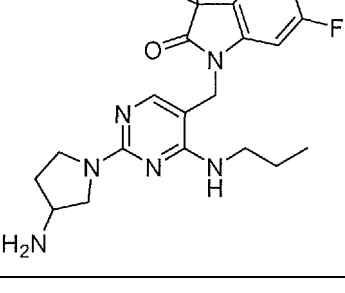
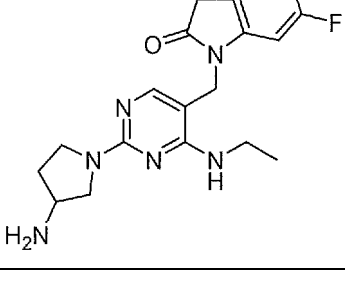
20 $1'-[[2-(3\text{-Aminopirrolidin-1-il})-4-((4\text{-hidroxiciclohexil})\text{amino})\text{pirimidin-5-il})\text{metil}]-6'\text{-fluoro-1',2'-dihidro}[\text{ciclobutano-1,3'-indol}]-2'\text{-ona}$

25 Se calentaron $1'-[[2-(3\text{-aminopirrolidin-1-il})-4-((4\text{-hidroxiciclohexil})\text{amino})\text{pirimidin-5-il})\text{metil}]-6'\text{-fluoro-1',2'-dihidro}[\text{ciclobutano-1,3'-indol}]-2'\text{-ona}$ del Ejemplo de preparación 22 (57,5 mg, 0,133 mmol, 1 equiv.), diclorhidrato de 3-aminopirrolidina (34,0 mg, 0,214 mmol, 1,6 equiv.), K_2CO_3 (73,8 mg, 0,534 mmol, 4 equiv.) y MeCN (6 ml) a reflujo durante 21 horas. Se evaporó el MeCN a presión reducida. Se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 10 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (10 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1-10 % de MeOH/DCM), produciendo el compuesto del título (40,3 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,2; 5,3$ Hz, 1H), 6,75 (td, $J = 9,5; 2,2$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,9; 2,2$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,99-3,84 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,24 (dd, $J = 11,1; 4,6$ Hz, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,43-2,20 (m, 4H), 2,18-1,97 (m, 5H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,64 (d, $J = 31,0$ Hz, 6H), 1,48-1,26 (m, 5H).
CL-EM 481,2 [M + H] $^+$.

40 En la siguiente tabla, se muestran compuestos preparados de manera análoga al Ejemplo 20:

Ej.		Nombre	
21		$1'-[[2-(3\text{-Aminopirrolidin-1-il})-4-(5\text{-hidroxipent-1-in-1-il})\text{pirimidin-5-il})\text{metil}]-6'\text{-fluoro-1',2'-dihidro}[\text{ciclopropano-1,3'-indol}]-2'\text{-ona}$	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,23 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,2; 5,5$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 9,7; 2,3$ Hz, 1H), 6,80 (ddd, $J = 10,5; 8,2; 2,3$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,55 (dt, $J = 23,9; 5,1$ Hz, 2H), 3,59-3,46 (m, 5H), 3,46-3,37 (m, 3H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,77-1,50 (m, 6H). CL-EM 436,2 [M + H] $^+$.
22		$1'-[[2-(3\text{-Aminopirrolidin-1-il})-4-(3\text{-fluoropropoxi})\text{pirimidin-5-il})\text{metil}]-6'\text{-fluoro-1',2'-dihidro}[\text{ciclopropano-1,3'-indol}]-2'\text{-ona}$	RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,08 (s, 1H), 6,75-6,60 (m, 3H), 4,75 (s, 2H), 4,62 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H), 3,77-3,63 (m, 3H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,26 (dd, $J = 11,1; 4,5$ Hz, 1H), 2,24-2,08 (m, 3H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H). CL-EM 430,2 [M + H] $^+$.

(continuación)		
Ej.	Nombre	
23	 <p>1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[[oxan-4-il]metil]amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ 7,98 (s, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,9$; 1,9 Hz, 1H), 6,76-6,67 (m, 2H), 6,55 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,75 (dd, $J = 11,1$; 6,0 Hz, 1H), 3,71-3,50 (m, 3H), 3,39-3,29 (m, 4H), 3,25 (dd, $J = 11,1$; 4,7 Hz, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,66-1,55 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,31 (cd, $J = 12,0$; 4,5 Hz, 2H). CL-EM 467,2 [M + H]$^+$.</p>
26	 <p>1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(2-hidroxi-etil)amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ 7,99 (s, 1H), 7,05 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,89-6,66 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 3,78-3,49 (m, 8H), 3,24 (dd, $J = 11,0$; 4,6 Hz, 1H), 2,22-2,05 (m, 1H), 1,95-1,57 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H). CL-EM 413,1 [M + H]$^+$.</p>
27	 <p>1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-[(3-hidroxi-propil)amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ 7,97 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,8$; 2,0 Hz, 1H), 6,77-6,66 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 3,78-3,42 (m, 8H), 3,25 (dd, $J = 11,0$; 4,7 Hz, 1H), 2,35-1,80 (m, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 5H), 1,58-1,49 (m, 2H). CL-EM 427,2 [M + H]$^+$.</p>
28	 <p>1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(propil-amino)pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ 7,96 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 9,0$; 2,1 Hz, 1H), 6,76-6,65 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,82-3,47 (m, 4H), 3,35 (td, $J = 7,0$; 5,2 Hz, 2H), 3,26 (dd, $J = 11,2$; 4,8 Hz, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 3H), 1,65-1,55 (m, 4H), 1,54-1,48 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). CL-EM 411,4 [M + H]$^+$.</p>
29	 <p>1'-{[2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-(etil-amino)pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ 7,96 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,9$; 2,1 Hz, 1H), 6,77-6,65 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,80-3,51 (m, 4H), 3,47-3,35 (m, 2H), 3,26 (dd, $J = 11,1$; 4,8 Hz, 1H), 2,13 (td, $J = 12,3$; 11,6; 5,7 Hz, 1H), 1,77-1,68 (m, 3H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). CL-EM 397,4 [M + H]$^+$.</p>

Ejemplo 24

1'-[2-(4-Aminopiperidin-1-il)-4-[(4-hidroxiutil)amino]pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona

Se calentaron 1'-((2-cloro-4-((4-hidroxiutil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona del Ejemplo de preparación 8 (58,6 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), 4-aminopiperidina (25 µl, 0,24 mmol, 1,6 equiv.), K₂CO₃ (82,9 mg, 0,60 mmol, 4 equiv.) y MeCN (5 ml) a reflujo durante 76 horas. Se evaporó el MeCN a presión reducida. Se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 10 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (10 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1-5 % de MeOH/DCM), produciendo el compuesto del título (38,2 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,94 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,8; 2,0 Hz, 1H), 6,76-6,66 (m, 2H), 6,47 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,64 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,40 (td, *J* = 6,3; 4,8 Hz, 2H), 2,91-2,81 (m, 3H), 1,87-1,78 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 3H), 1,70-1,57 (m, 5H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,24 (cd, *J* = 12,5; 4,2 Hz, 2H). CL-EM 455,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 25

1'-({2-[(2-Aminoetil)amino]-4-[(4-hidroxiutil)amino]pirimidin-5-il}metil)-6'-fluoro-1'-2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona

Se calentaron 1'-((2-cloro-4-((4-hidroxiutil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona del Ejemplo de preparación 8 (58,6 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), etilendiamina (16 µl, 2,4 mmol, 1,6 equiv.), K₂CO₃ (20,7 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y MeCN (5 ml) a reflujo durante 4 horas. Se añadió etilendiamina (84 µl, 12,6 mmol, 8,4 equiv.) y se calentó la mezcla a reflujo durante otras 72 horas. Se evaporó el MeCN a presión reducida. Se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 10 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (10 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10 % de MeOH/DCM), produciendo el compuesto del título (18,9 mg, 30 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,92 (s, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,9; 2,1 Hz, 1H), 6,79-6,70 (m, 2H), 6,66 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,43 (dt, *J* = 12,6; 6,4 Hz, 4H), 2,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,29-2,08 (m, 3H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 2H). CL-EM 415,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 30: Ensayos biológicos**35 Eficacia in vitro**

Se sometieron los compuestos a ensayos de fusión del VRS y ensayos de reducción de placa de acuerdo con los siguientes protocolos.

40 Ensayo de fusión del VRS

Se cultivaron células HEK 293T/17 en matraces de cultivo T75 en medio de Dulbecco (DMEM) que contenía FBS al 10 % y Penicilina-Estreptomicina (Pen/Estrep) x1, y se calentaron hasta 37 °C antes de su uso. Se pasaron las células lavando primero brevemente con 3 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS), seguido de una incubación de 4 min con 3 TrypLE a 37 °C. A continuación, se añadieron 7 ml de medio al matraz, y las células se dispersaron mediante pipeteo (x3) contra el fondo del matraz. Se sembraron dos matraces T75 adicionales cada uno con 2 x 10⁶ células en 15 ml de medio nuevo.

Se sembraron células en las placas T75 a la misma densidad que en las placas de 6 pocillos. Se comparó el área de un matraz T75 y un pocillo de 1,75 cm de radio de una placa de 6 pocillos. Se utilizaron 7,79 x 2 ml de 3 x 10⁵ células/ml para sembrar un solo matraz T75.

Se retiraron células HEK de un matraz T75 como se ha descrito anteriormente. Se contaron las células y se diluyeron hasta 3 x 10⁵ células/ml en medio nuevo. Se sembraron dos matraces T75 cada uno con 15,58 ml de células diluidas.

El ADN plasmídico (para pFR-Luc y pcDNA3.1_Gal4/NFκB) que se iba a transfectar en las células HEK se preparó primero en medio libre de suero (DMEM + Pen/Estrep) que contenía el reactivo de transfección Fugene 6 (Promega). Las transfecciones se establecieron de la siguiente manera (Luc = pFR_Luc, Gal4 = pcDNA3.1+_Gal4/NFκB, A2_F = pcDNA3.1+_A2_F)

Transfecciones	
1	Luc + A2_F_1
2	Gal4

60 Se colocó medio libre de suero en un tubo Eppendorf de 1,5 ml y luego se añadió el fugene 6 al medio. Se agitó el tubo con formación de vórtice durante 1 s antes de incubarse a temperatura ambiente durante 5 min. Luego, se añadió el ADN plasmídico al tubo, se agitó con formación de vórtice durante 1 s, luego se incubó a temperatura ambiente durante 15 min

A continuación, se añadieron los reactivos de transfección al matraz T75 apropiado inclinando el matraz por un extremo y añadiendo los reactivos directamente al medio que ya estaba en el matraz. Luego, se inclinó el matraz sobre su parte posterior para que se pudiera mezclar el medio completamente sin alterar las células antes de colocar el matraz en la posición correcta e incubar durante la noche a 37 °C y CO₂ al 5 %.

Se diluyeron los compuestos (en una placa de 96 pocillos de fondo redondo de polipropileno) 1:3 en una curva de dilución de doce puntos, dando la parte superior [final] de bien 3,3 µM, 1 µM, 500 nM, 200 nM o 100 nM. El compuesto de control siempre se procesó a una concentración de 100 nM.

A continuación, se contaron las células y se diluyeron a 4 x 10⁵ células/ml en medio nuevo. Se añadieron 50 µl de células de la población de transfección 1 a todos los pocillos de las placas de ensayo. Se añadieron 100 µl de compuesto diluido (2 filas por compuesto), curva patrón (una fila) y controles (RV 100 nM (inhibición del 100 %, cuatro pocillos), DMSO (0 % de inhibición, ocho pocillos)) a los pocillos apropiados. A continuación, se añadieron 50 µl de las células de la población de transfección 2 diluidas (4 x 10⁵ células/ml) a todos los pocillos.

Luego, se incubaron las placas durante 24 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %

Se prepararon tampones para el ensayo de luciferasa (tricina 20 mM, MgSO₄ 10 mM, EDTA 1 mM, DTT 10 mM) y la lisis (tris-fosfato 25 mM, MgCl₂ 8 mM, DTT 1 mM, Triton X-100 al 1 %, glicerol al 15 %) y se almacenaron a -20 °C. Se preparó sustrato de luciferina a partir de Tris-HCl 100 mM, 15,76 g/l, Coenzima A, 10,36 g/l, luciferina 23,5 mM, 7,48 g/l, ATP 26,6 mM y 14,66 g/l, se almacenaron a -80 °C

Se midió la luminiscencia como se describe:

(a) *Luciferasa*

Se desechó el medio en Virkon y se lavaron las placas con 100 µl de PBS por pocillo. Se añadieron 20 µl/pocillo de tampón de lisis a cada pocillo y se incubó con agitación durante 5 min a TA. Se añadió luciferina a LAAB a una dilución de 1:50, dando un tampón luciferina de trabajo. Se añadieron 100 µl de tampón luciferina de trabajo a cada pocillo y se midió inmediatamente la luminiscencia.

(b) *Resazurina*

Se desechó el medio en Virkon y se añadieron 100 µl de SFM + 20 µl de solución CellTitre-Blue a cada pocillo. Se incubaron las placas a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 2 horas. Se midió la fluorescencia de la resorufina a 590 nm.

Ensayo de reducción de placa 1:

Se sembraron células Vero en placas de 96 pocillos en un volumen de 100 µl de Optimem complementado con FCS al 3 % a una concentración de 4 x 10⁴ células por pocillo. Tras una incubación durante la noche a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %, la monocapa de células debía tener aproximadamente un 90 % de confluencia. Los compuestos antivíricos se valoraron en Optimem Libre de Suero (LS) previamente calentado en una placa de 96 pocillos con fondo en U. Para compuestos en una solución de DMSO, primero se realizó la valoración en DMSO al 100 % y se añadió cada concentración individualmente hasta una concentración final 2 x DMSO al 4 % en medio LS antes de mezclar con virus (DMSO final al 2 % con virus). A continuación, se retiró el medio de las células y se reemplazó por PBS (100 µl/pocillo).

Se descongeló la solución madre de VRS y se diluyó en medio Optimem LS a 4000 UFP/ml. Se añadió un volumen igual de virus a los compuestos en la placa de valoración. Se retiró el PBS de las células que luego se inocularon con la solución de virus/compuesto (50 µl/pocillo). Se incubaron células durante 2 h en una incubadora humidificada a 37 °C + CO₂ al 5 % para permitir la infección. Se retiró el inóculo y se añadió medio (Optimem + FCS al 1 %) a las células (100 µl/pocillo). Posteriormente, se incubaron las células durante 48 h a 37 °C + CO₂ al 5 % en una incubadora humidificada.

Procedimiento de inmunotinción:

Se retiró el medio de las células y se lavó la monocapa con PBS. Se fijaron las células con acetona al 80 % enhiada con hielo en PBS (100 µl/pocillo) durante 20 minutos a -20 °C. Se retiró el fijador y las células se secaron durante 30 minutos con las placas invertidas. Se añadió solución de bloqueo (leche desnatada en polvo al 5 % en PBS-T) a las células (150 µl/pocillo) y se incubaron las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se retiró la solución de bloqueo y se lavaron las placas una vez con PBS-T. Se añadió anticuerpo primario en solución de bloqueo a las placas (50 µl/pocillo) y se incubó durante 1 hora a 37 °C. A continuación, se lavaron las placas 3 veces con PBS-T. Se añadió anticuerpo secundario en solución de bloqueo a las placas (50 µl/pocillo) y se incubó durante 1 h a 37 °C a oscuras. Se lavaron las placas como antes y luego se secaron durante 10 min. Se exploraron las placas en Odyssey Imager (Li-Cor Biosciences) a una resolución de 42 µM, calidad media e intensidad de nivel 5 en el canal de 800 nM.

Análisis de datos:

Se guardaron las imágenes obtenidas y se contaron los números de placa con ayuda de un *software* de obtención de imágenes por ordenador. Los valores de CE₅₀ para los compuestos se obtuvieron de las curvas de respuesta a la dosis [log de tres variables (inhibidor) frente a respuesta] obtenidas usando el *software* Graphpad Prism.

Compuesto	Ensayos de reducción de placa del VRS	
	A2 (PRNT1) (n=2)	
	CI ₅₀ (nM)	
1	619/316	
2	18,9/4,63	
4	5,48/9,3	
5	165/215	

Tabla 1

10

Ensayo de reducción de placa 2:

Este ensayo de reducción de placa del VRS es un ensayo de infectividad que permite la cuantificación del número de unidades infecciosas en focos distintos de infección por VRS. Esto estaría indicado por zonas de antígeno vírico detectadas mediante la tinción de anticuerpos específicos dentro de una monocapa de células de cultivo tisular por lo demás sanas. Como cada placa se origina a partir de una sola partícula de virus infeccioso, se puede obtener un cálculo exacto del efecto antivírico contando las placas en presencia y ausencia de un compuesto antivírico. Se pasaron células HEp-2 (ATCC, CCL23) en matraces y se sembraron en placas de 96 pocillos en DMEM que contenía antibióticos y se complementaron con FBS al 10 %. Durante la inoculación y posterior incubación, las células se cultivaron en DMEM que contenía FBS al 3 %. Se mezclaron 100 unidades formadoras de placa (UFP)/pocillo de VRS (VRS A2 VR-1540) con diez diluciones en serie de compuesto. Posteriormente, se añadieron 100 µl de las mezclas de virus/compuesto a monocapas de células HEp-2 confluentes. Se incubaron las células y las mezclas de virus/compuesto a 35 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 % durante 1 día.

Se lavaron las células dos veces con PBS antes de añadir EtOH/MeOH al 50 % v/v y luego se almacenaron a -20 °C. El día de la tinción, primero se retiró el fijador de las placas. Las placas se lavaron 3 veces con PBS. Se añadió una cantidad valorada previamente del anticuerpo primario en 60 µl de PBS/leche en polvo al 2 % y se incubaron las placas durante 1 h a ta. Se lavaron las placas 3 veces con PBS/Tween20 al 0,05 % antes de la adición de peroxidasa de rábano picante de cabra anti-ratón en 60 µl de PBS/leche en polvo al 2 %, y se incubaron durante 1 h a ta. Después de tres etapas de lavado con PBS/Tween20 al 0,05 %, se añadieron 60 µl de TrueBlue listo para usar y se incubaron las placas a ta durante 10-15 min antes de añadir agua MilliQ. Se lavaron las placas una vez con agua, se incubaron durante 30-60 min y después de retirar el agua, se secaron al aire a oscuras.

Se exploraron las placas y se analizaron utilizando el analizador UV Immunospot S6, que está dotado del *software* de análisis BioSpot para el recuento de placas inmunoteñidas (virospots). Se utilizaron los recuentos de placas para calcular el % de infección en relación con la media del recuento de manchas (SC, Spot Count) en los pocillos de control de virus para el VRS. Los valores de CI₅₀/CI₉₀ se calcularon como una reducción del 50 % o 90 % de la señal, respectivamente, mediante la interpolación de curvas de inhibición ajustadas con una regresión no lineal de 4 parámetros con una pendiente variable en GraphPad 5,0 (Prism).

40

Tabla 3

Compuesto	CI ₅₀ de la actividad de fusión (µM)	PIC50	CI ₅₀ de la actividad de placa (nM)
1	0,708	6,15	
2	0,237	6,63	58
3	4,18	5,38	
4	0,452	6,34	43
5	0,655	6,18	998
6	5,22	5,28	
7	1,99	5,70	
8	8,53	5,07	
9	3,66	5,44	
10	0,184	6,74	33
11	0,424	6,37	
12	4,78	5,32	
13	5,04	5,30	424
14	1,20	5,92	

(continuación)

Compuesto	CI50 de la actividad de fusión (μM)	PIC50	CI50 de la actividad de placa (nM)
15	2,50	4,60	
16	2,79	5,56	
17	5,46	5,26	
18	0,885	6,05	
19	0,362	6,44	
20	1,95	5,71	116
21	25	4,60	
22	0,951	6,02	
23	0,451	6,35	
24	0,695	6,16	
25	0,212	6,67	49
26	2,50	4,60	
27	1,09	5,96	34
28	1,23	5,91	63
29	1,17	5,93	740

Ejemplo 31: Farmacocinética *in vitro*

5 Se sometieron los compuestos a los siguientes ensayos para investigar la estabilidad microsomal hepática, la permeabilidad, la unión a proteínas plasmáticas y los coeficientes de partición/distribución calculados.

Incubación microsomal: Procedimiento experimental

10 Se adquieren microsomas hepáticos humanos agrupados (masculinos y femeninos agrupados), microsomas hepáticos de rata agrupados (ratas Sprague Dawley macho) y microsomas hepáticos de perro agrupados (perro Beagle macho) en un proveedor comercial de confianza y se almacenan a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de su uso.

15 Se incuban previamente microsomas (concentración final de proteína de $0,5\text{ mg/ml}$), tampón fosfato $0,1\text{ M}$ a pH 7,4 y compuesto de ensayo (concentración final de sustrato de $3\text{ }\mu\text{M}$; concentración final de DMSO del $0,25\%$) a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de la adición de NADPH (concentración final de 1 mM) para iniciar la reacción. El volumen de incubación final es de $50\text{ }\mu\text{l}$. Se incluye una incubación de control para cada compuesto probado en el que se añade tampón fosfato $0,1\text{ M}$ a pH 7,4 en lugar de NADPH (menos NADPH). Se incluyen dos compuestos de control con cada especie. Todas las incubaciones se realizan individualmente para cada compuesto de prueba.

20 Los compuestos se incuban durante 0, 5, 15, 30 y 45 min. El control (menos NADPH) se incuba solo durante 45 minutos. Se detienen las reacciones transfiriendo $25\text{ }\mu\text{l}$ de incubado a $50\text{ }\mu\text{l}$ de metanol en los puntos de tiempo apropiados. Se centrifugan las placas de terminación a 2500 rpm durante 20 min a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ para precipitar la proteína. Después de la precipitación de proteínas, se combinan los sobrenadantes de la muestra en casetes de hasta 4 compuestos, se añade el patrón interno y las muestras se analizan mediante CL-EM/EM.

25 A partir de un gráfico de la proporción de áreas máximas (área máxima del compuesto/área máxima del patrón interno) frente al tiempo, se determina el gradiente de la línea. Posteriormente, se calculan la semivida y el aclaramiento intrínseco

Permeabilidad de MDR1-MDCK: Procedimiento experimental

30 Se utilizan células MDR1-MDCK obtenidas del NIH (Rockville, MD, EE. UU.) entre los números de pasada 6-30. Las células se siembran en placas Millipore Multiscreen Transwell a $3,4 \times 10^5$ células/cm². Se cultivan las células en DMEM y se cambia el medio el día 3. El día 4, se realiza el estudio de permeabilidad. Las incubaciones de cultivo celular y ensayo se llevan a cabo a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de CO_2 al 5% con una humedad relativa del 95% . El día del ensayo, se preparan las monocapas enjuagando las superficies basolateral y apical dos veces con solución salina equilibrada de Hanks (HBSS, *Hanks Balanced Salt Solution*) al pH deseado calentado hasta $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se incuban las células con HBSS al pH deseado en los compartimentos apical y basolateral durante 40 min para estabilizar los parámetros fisiológicos.

40 Se preparan las soluciones de dosificación diluyendo el compuesto de prueba con tampón de ensayo para dar una concentración final de compuesto de prueba de $10\text{ }\mu\text{M}$ (concentración final de DMSO del 1% v/v). También se incluye el marcador de integridad fluorescente amarillo lucifer en la solución de dosificación. Se preparan los patrones analíticos a partir de diluciones del compuesto de prueba en DMSO y se transfieren a tampón, manteniendo una concentración de DMSO del 1% v/v.

45 Para evaluar la permeabilidad A-B, se retira la HBSS del compartimento apical y se reemplaza con la solución de

dosificación del compuesto de prueba. A continuación, se coloca la inserción del compartimento apical en una placa complementaria que contiene tampón nuevo (que contiene DMSO al 1 % v/v). Para evaluar la permeabilidad B-A, se retira la HBSS de la placa complementaria y se reemplaza por la solución de dosificación del compuesto de prueba. Se añade tampón nuevo (que contiene DMSO al 1 % v/v) a la inserción del compartimento apical, que luego se coloca en la placa complementaria.

A los 60 min, se separan las inserciones del compartimento apical y las placas complementarias, y se diluyen las muestras apical y basolateral para su análisis.

La permeabilidad del compuesto de prueba se evalúa por duplicado. Los compuestos de características de permeabilidad conocidas se procesan como controles en cada placa de ensayo.

Los compuestos de prueba y de control se cuantifican mediante análisis de casete CL-EM/EM utilizando una calibración de 8 puntos con la dilución adecuada de las muestras. Se determina la concentración inicial (C0) a partir de la solución de dosificación y se calcula la recuperación experimental a partir de la C0 y de las concentraciones de los compartimentos apical y basolateral.

La integridad de la monocapa a lo largo del experimento se verifica controlando la permeabilidad del amarillo lucifer mediante análisis fluorimétrico. La permeabilidad del amarillo Lucifer es alta si las monocapas se han dañado.

Determinación de la unión a proteínas: Procedimiento experimental

Se preparan soluciones de compuesto de ensayo (5 µM, concentración final de DMSO al 0,5 %) en tampón (pH 7,4) y 100 % de plasma específico de la especie. El experimento se realiza mediante diálisis de equilibrio con los dos compartimentos separados por una membrana semipermeable. Se añade la solución tampón a un lado de la membrana y se añade la solución de plasma al otro lado. Después del equilibrado, se toman muestras de ambos lados de la membrana. Se preparan los patrones en plasma y tampón, y se incuban a 37 °C. Las incubaciones del compuesto de prueba se realizan por duplicado. Se incluye un compuesto de control en cada experimento.

Se combinan las soluciones para cada lote de compuestos en dos grupos (sin proteínas y que contienen proteínas), luego se analiza el casete mediante CL-EM/EM utilizando dos conjuntos de patrones de calibración para soluciones sin proteínas (7 puntos) y que contienen proteínas (6 puntos).

Determinación de LogD: Procedimiento experimental

Se añade tampón fosfato 0,1 M a pH 7,4 (saturado con octanol) al vial que contiene 1 mg de compuesto de ensayo sólido, y se mezcla la solución y se somete a ultrasonidos durante aproximadamente 15 min. Se transfiere la solución a tubos, se centrifuga y se extrae el sobrenadante de la parte superior, dejando cualquier compuesto sólido en el fondo. A continuación, se filtra este sobrenadante con jeringa a través de filtros de 0,2 µm para producir la solución inicial.

Se preparan tres viales que contienen diferentes proporciones de octanol y compuesto en tampón fosfato para cubrir un intervalo de valores de logD. Se mezclan los viales hasta el equilibrio, luego se centrifugan para garantizar que las dos fases estén completamente separadas antes de eliminar el octanol y analizar las muestras de tampón.

A continuación, se combinan las soluciones acuosas de los viales correspondientes en casetes de cuatro y se analizan utilizando condiciones genéricas de CL-EM/EM. Se cuantifica la cantidad de compuesto de cada vial frente a una curva patrón de 6 puntos que se produce diluyendo en serie la solución inicial. A continuación, se calcula el logD a partir de estas concentraciones.

Determinación de LogP

Se calcularon los valores de LogP con el software disponible en ChemAxon utilizando el método descrito en Viswanadhan *et al.*; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1989; 29:163-172.

Resultados

Para el Ejemplo 2.

Propiedad farmacocinética	Valor
Estabilidad microsomal hepática (T _{1/2} /min; ser humano/rata/perro)	169
	130
Permeabilidad MDCK (transfectadas con Pgp humana) P _{ap} (x 10 ⁻⁶ cm/s) A-B/B-A	0,32/7,99

(continuación)

Propiedad farmacocinética	Valor
Fracción de PPB sin unir Rata/perro/ser humano	
clogP/clogD	1,93/

Tabla 4

Ejemplo 32: Farmacocinética *in vivo*

5 Se estudiaron las farmacocinéticas de los compuestos *in vivo* en RATONES a dosis de 1 mg/kg (iv) y 10 mg/kg (vo).

Métodos

10 Se trataron ratas Sprague Dawley con compuestos experimentales mediante administración intravenosa y oral. Se utilizaron tres animales para cada vía de administración con muestras de sangre en serie en diez puntos de tiempo después de la dosificación del compuesto.

15 Se administró un bolo intravenoso a una dosis de 1 mg/kg y a una concentración de 1 mg/ml en dimetilacetamida/solución salina (40:60) (solución salina al 0,9 % p/v). Se pesaron los animales y se utilizaron los que tenían entre 200 y 250 g. Se recogieron muestras de sangre en serie a las 0,02, 0,08, 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas tras la dosificación. Se observó en los animales cualquier signo o síntoma clínico evidente. Se colocaron las muestras de sangre en un anticoagulante (heparina sódica) y se centrifugaron a 4 °C. Posteriormente, se almacenaron las muestras de plasma congeladas a menos de -20 °C antes del análisis.

20 Tras la precipitación de las proteínas con acetonitrilo, se analizaron las muestras con cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem utilizando ionización por electropulverización. Se empleó una curva de matriz completa con patrones internos y se calcularon los parámetros farmacocinéticos.

25 De manera similar, se realizó la administración oral por sonda a dosis de 5 o 10 mg/kg a una concentración de 5 mg/ml en metilcelulosa al 1 % (Sigma M7140), Tween 80 al 0,1 % en agua. Se tomaron muestras en serie como se ha descrito anteriormente.

Resultados

30

Propiedad farmacocinética	Valor
Volumen de distribución (l/kg)	8,1
vo de C _{máx} (ng/ml)	52,4
Biodisponibilidad (%)	7,6

Tabla 5

Ejemplo 33: Formulación acuosa

35 Se formula el compuesto del Ejemplo 1 como una solución en captisol al 30 % p/v (es decir, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina) a pH 4 de acuerdo con el siguiente procedimiento.

40 Se prepara un vehículo de captisol al 30 % p/v (es decir, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina) pesando la cantidad requerida de captisol en un recipiente adecuado, añadiendo aproximadamente el 80 % del volumen final de agua y agitando magnéticamente hasta que se forme una solución. A continuación, se completa el volumen del vehículo con agua.

45 Se prepara una solución acuosa de un compuesto del Ejemplo 1 pesando 175 mg del compuesto en un recipiente adecuado y añadiendo aproximadamente el 80 % del volumen requerido del vehículo. Utilizando una solución acuosa de ácido clorhídrico, se ajusta el pH a pH 2 y se agita la mezcla resultante magnéticamente hasta que se forma una solución. A continuación, se completa el volumen de la formulación con un vehículo y se ajusta el pH a pH 4 utilizando una solución acuosa de hidróxido de sodio.

Ejemplo 34 Composición en comprimidos

50 Se fabrican comprimidos, pesando cada uno 0,15 g y conteniendo 25 mg de un compuesto de la invención, como se indica a continuación:

55 Composición para 10000 comprimidos

Compuesto de la invención (250 g)

Lactosa (800 g)
 Almidón de maíz (415 g)
 Polvo de talco (30 g)
 Estearato de magnesio (5 g)

- 5 Se mezclan el compuesto de la invención, la lactosa y la mitad del almidón de maíz. Después, se fuerza la mezcla a través de un tamiz con tamaño de malla de 0,5 mm. Se suspende el almidón de maíz (10 g) en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se utiliza para granular el polvo. Se seca el granulado y se divide en pequeños fragmentos en un tamiz con tamaño de malla de 1,4 mm. Se añade la cantidad restante de almidón, talco y magnesio, se mezcla cuidadosamente y se procesa en comprimidos.

Ejemplo 35 Formulación inyectable

Compuesto de la invención	Solución de ácido clorhídrico 0,1 M o	200 mg
	Solución de hidróxido de sodio 0,1 M c. s. hasta pH	de 4,0 a 7,0
	Agua estéril c. s. hasta	10 ml

- 15 Se disuelve el compuesto de la invención en la mayor parte del agua (35 °C-40 °C) y se ajusta el pH entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido sódico, según sea apropiado. Después, se completa el volumen del lote con agua y se filtra a través de un filtro microporoso estéril en un vial de vidrio ámbar estéril de 10 ml (tipo 1) y se cierra herméticamente con cierres y sellos estériles.

Ejemplo 36 Inyección intramuscular

Compuesto de la invención	200 mg
Alcohol bencílico	0,10 g
Glicofurol 75	1,45 g
Agua para inyección c. s. hasta	3,00 ml

- 25 Se disuelve al compuesto de la invención en el glicofurol. Después, se añade el alcohol bencílico, se disuelve y se añade agua hasta 3 ml. Después, se filtra la mezcla a través de un filtro microporoso estéril y se cierra herméticamente en viales de vidrio estériles de 3 ml (tipo 1).

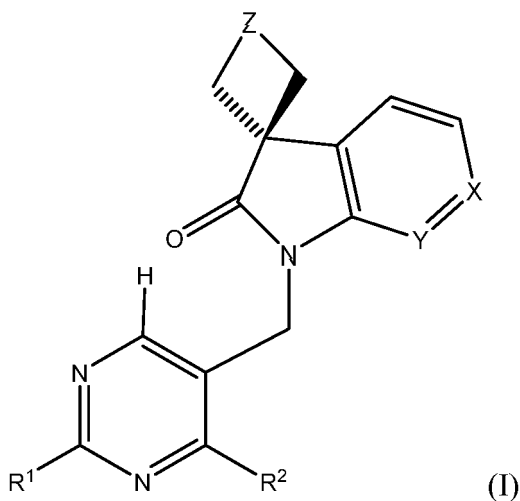
Ejemplo 37 Formulación de jarabe

Compuesto de la invención	250 mg
Solución de sorbitol	1,50 g
Glicerol	2,00 g
Benzoato sódico	0,005 g
Aroma	0,0125 ml
Agua purificada c. s. hasta	5,00 ml

- 30 Se disuelve el compuesto de la invención en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. A continuación, se añade una solución acuosa del benzoato de sodio a la solución, seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente del aroma. Se completa el volumen con agua purificada y se mezcla bien.

REIVINDICACIONES

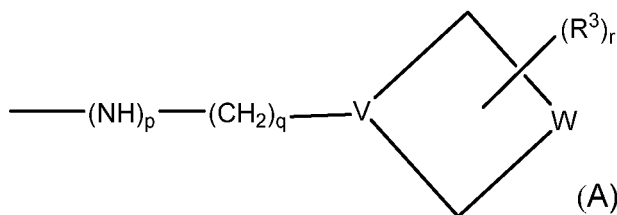
1. Un compuesto que es un derivado de pirimidina de fórmula (I):



5

en donde:

10 Z es un enlace directo o $-(CH_2)_n-$, en donde n es 1 o 2;
 uno de X e Y es N, CH o CF, y el otro de X e Y es CH;
 uno de R^1 y R^2 se selecciona entre -NHR, $-NR_2$, -OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$ y un grupo de la siguiente fórmula (A):



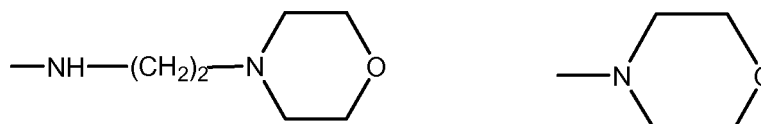
15 y el otro de R^1 y R^2 se selecciona entre -NHR', -OH, -OR' y un grupo de la anterior fórmula (A);
 R es alquilo C_1-C_6 sin sustituir;
 R' es un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , arilo de 6 a 12 miembros y cicloalquilo C_3-C_6 , grupo que está sin
 sustituir o sustituido con R, -OH, -OR, $-CF_3$, $-S(O)_2R$, -CN, $-NH_2$, -NHR o NR_2 , en donde R es como se ha definido
 anteriormente; W es $-(CH_2)_m-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$ o $-CH_2-S(O)_2-CH_2-$;
 20 m es un número entero de 1 a 4;
 p es 1, q es un número entero de 1-6 y V es N; o p es 1, q es 0 y V es CH; o p es 0, q es 0 y V es N;
 r es 0 o 1; y
 R^3 es $-(CH_2)_s-NH_2$ o $-(CH_2)_s-OH$, en donde s es 0 o un número entero de 1 a 4;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

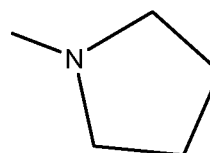
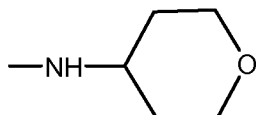
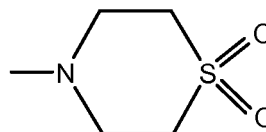
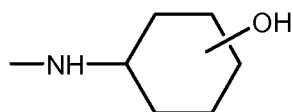
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es un enlace directo.

30 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo de fórmula (A).

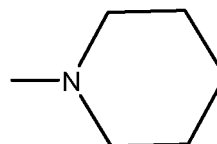
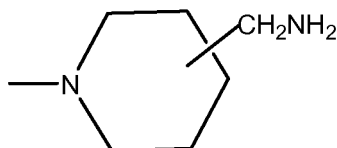
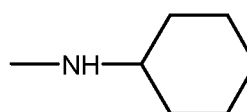
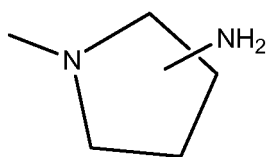
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el grupo de fórmula (A) se selecciona entre las siguientes estructuras:



35



5



10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

- 1'-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(isopentilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 15 1'-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-((2-morfolinoetil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-((4-hidroxi-butil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 20 1'-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(isobutilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-((2-(4-aminometil)piperidin-1-il)-4-(isobutilamino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 6'-fluoro-1'-((4-(isopentilamino)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 6'-fluoro-1'-((4-(isobutilamino)-2-morfolinopirimidin-5-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 25 1'-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-morfolinopirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 30 1'-((4-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-((4-hidroxi-butil)amino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(1,1-dioxidoti-morfolino)pirimidin-5-il)metil)-6'-fluoro-espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-{[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 35 1-[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-({6'-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-1'-il})metil]pirimidin-4-il]pirrolidina-2-carboxamida;
 1'-{[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-[(4-hidroxi-butil)sulfanil]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 1'-{[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 40 1'-{[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-[(2-metanosulfonilet)amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-1',2'-dihidro-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 1'-{[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-[(5-hidroxi-pentil)amino]pirimidin-5-il]metil}-6'-fluoro-r,2'-dihidro-espiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;

- 1'-[[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'-ona;
 1'-[[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(5-hidroxipent-1-in-1-il)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 5 1'-[[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-fluoropropoxi)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 1'-[[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-[[oxan-4-il]metil]amino]pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 10 1'-[[2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-[(4-hidroxibutil)amino]pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 1'-[[2-(2-aminoetil)amino]-4-[(4-hidroxibutil)amino]pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 1'-[[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-[(2-hidroxi)etil]amino]pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 15 1'-[[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-[(3-hidroxi)propil]amino]pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;
 1'-[[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona; y
 20 1'-[[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(etilamino)pirimidin-5-il]metil]-6'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

8. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en el tratamiento o la prevención de una infección por VRS.

9. Un producto que contiene:

- (a) un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y
 (b) uno o más agentes terapéuticos adicionales;

para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a una infección por VRS.

10. Un producto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente terapéutico adicional es:

- (i) un inhibidor de la proteína de la nucleocápside (N) del VRS;
 (ii) otro inhibidor de proteínas;
 (iii) un anticuerpo monoclonal anti-VRS;
 (iv) un compuesto receptor inmunomodulador de tipo Toll;
 (v) otro agente antivírico de virus respiratorios; y/o
 (vi) un compuesto antiinflamatorio.

11. Un producto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente terapéutico adicional es:

- (i) un inhibidor de proteínas que inhibe la proteína fosfoproteína (P) y/o la proteína grande (L);
 (ii) un anticuerpo de proteína F; o
 (iii) un compuesto antigripal y/o anti-rinovirus.

12. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y (b) uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se ha definido en la reivindicación 10 u 11, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Un proceso para producir una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en la reivindicación 1, proceso que comprende tratar un derivado de pirimidina de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 con un ácido adecuado en un disolvente adecuado.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el ácido se selecciona entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico,

ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico.