

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 119**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2013** **PCT/US2013/043679**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013** **WO13181579**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2013** **E 13729184 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018** **EP 2855476**

54 Título: **Compuestos de tetrahidropirazolopirimidina**

30 Prioridad:

31.05.2012 US 201261654023 P

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

15.04.2019

73 Titular/es:

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP

72 Inventor/es:

BOIVIN, ROCH;
CARLSON, ERIC;
ENDO, ATSUSHI;
HANSEN, HANS;
ISHIZAKA, SALLY;
MACKEY, MATTHEW;
NARAYAN, SRIDHAR;
SATOH, TAKASHI;
SCHILLER, SHAWN y
HAWKINS, LYNN D.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 709 119 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetrahidropirazolopirimidina

Antecedentes

Campo de la divulgación

- 5 Las realizaciones de la divulgación se refieren a compuestos de tetrahidropirazolopirimidina ("THPP") y agentes farmacéuticos que comprenden uno o más de esos compuestos con ingredientes activos. Más particularmente, realizaciones de la divulgación se refieren a un compuesto de THPP que actúa como un antagonista o inhibidos para receptores tipo Toll (TLR) 7 y 8 y a su uso en una composición farmacéutica eficaz para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (SLE) nefritis lúpica.

- 10 Descripción de la técnica relacionada

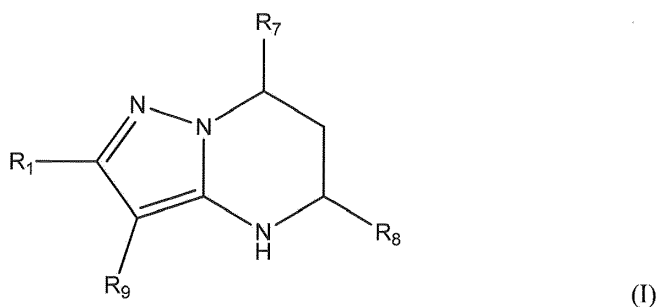
El lupus eritematoso sistémico (SLE) y la nefritis lúpica son enfermedades autoinmunitarias caracterizadas por inflamación y daño tisular. Por ejemplo, la SLE puede provocar daño a la piel, el hígado, los riñones, las articulaciones, los pulmones y el sistema nervioso central. Los enfermos de SLE pueden experimentar síntomas generales tales como fatiga extrema, dolor e hinchazón de las articulaciones, fiebre idiopática, erupción cutánea y disfunción renal. Debido a que la implicación de los órganos difiere entre pacientes, los síntomas pueden variar. Predominantemente, la SLE es una enfermedad de mujeres jóvenes, con un inicio máximo entre 15-40 años de edad y una prevalencia aproximadamente 10 veces superior en mujeres frente a hombres.

Los tratamientos actuales para la SLE implican típicamente fármacos inmunomoduladores tales como hidroxicloroquina, prednisona y ciclofosfamida. Todos estos fármacos pueden tener efectos secundarios limitativos de la dosis.

Breve resumen de la divulgación

Las realizaciones de la divulgación proporcionan compuestos y métodos de uso para prevenir o tratar enfermedades o afecciones caracterizadas por la activación de receptores tipo Toll 7 u 8 en pacientes. Una realización presenta un compuesto de fórmula (I):

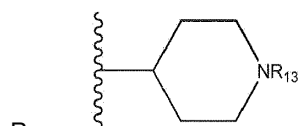
25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros del mismo, en donde

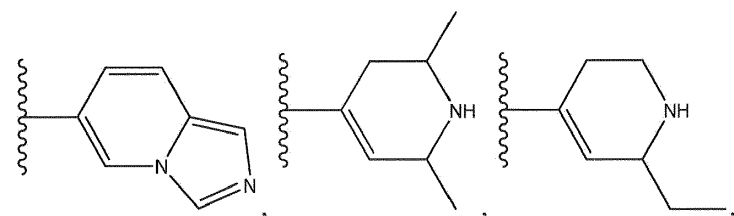
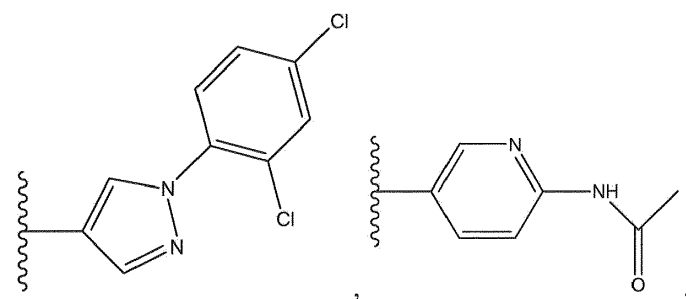
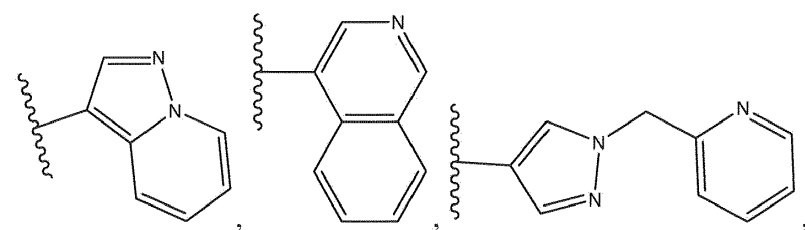
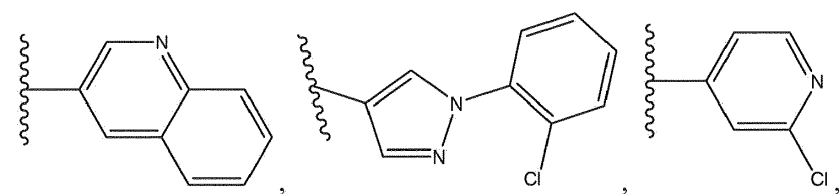
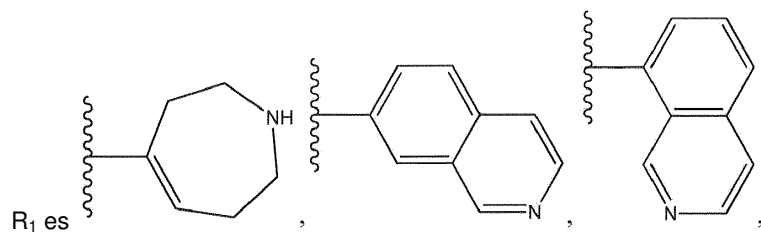
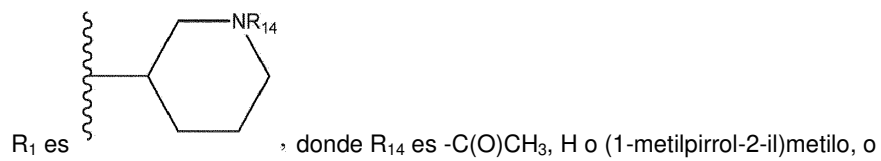
30 R₁ es piperidinilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dimetiltiazolilo, 2-etil-4-metiltiazolilo, 2-isopropiltiazol-5-ilo, tiazolilo, 3-etiltiazol-5-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o

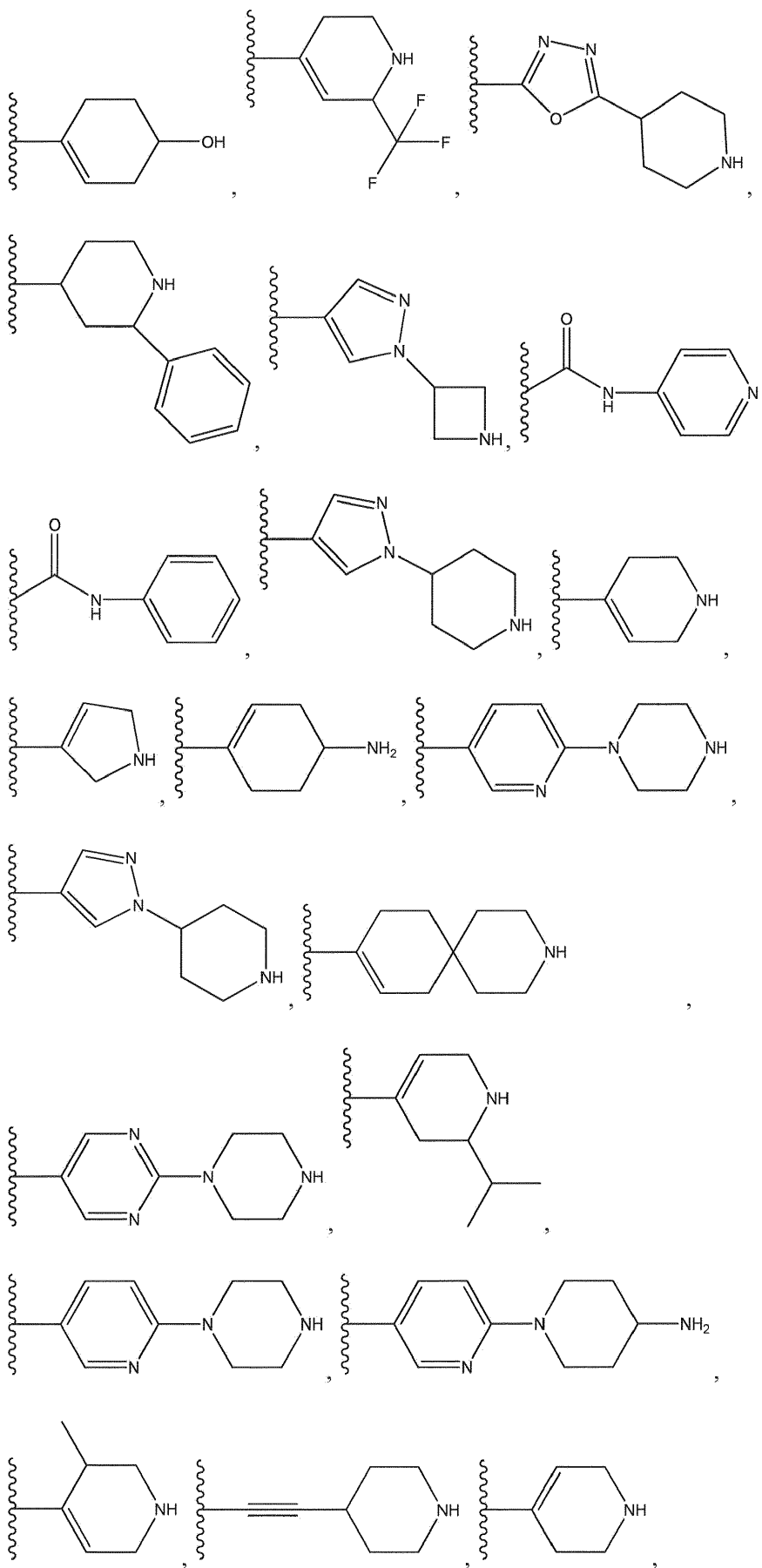
R₁ es -C(O)Z, donde Z es omitir, piperidinilpropilo, (S)-2-(3-etilpiperacina-1-ilo), pirrolopirrolilo opcionalmente sustituido, piperidin-3-ilamino, o

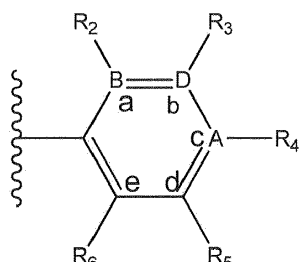
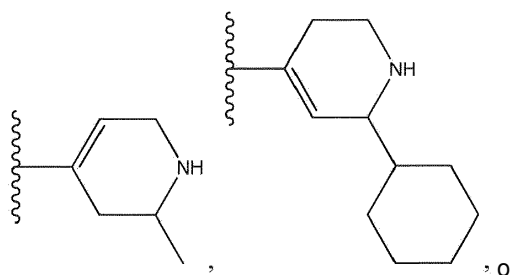


35 R₁ es , donde R₁₃ es H, metilpirazolilo, metilimidazolilo, bencilo, 3-hidroxiutilo, 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo, etilamida, metilpiridilo, metilsulfonilo, (1-metilimidazol-2-il)metilo, (1,5-

dimetilimidazol-4-il)metilo, (1-metilpirrol-2-il)metilo, o donde R_{13} es $C(O)W$, donde W es $-N(CH_3)_2$, piperidinilo, piperacinilo o morfolinilo, o



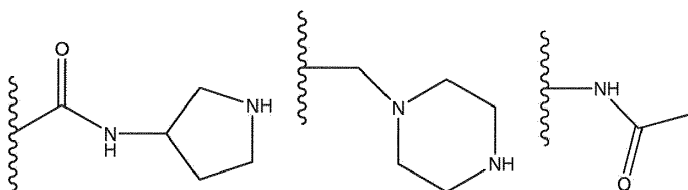
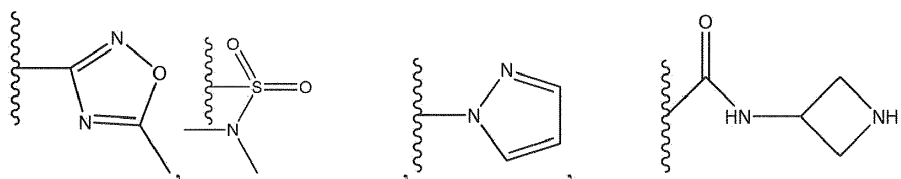




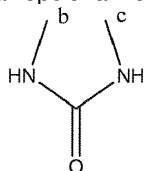
R₁ es donde A, B y D pueden ser todos carbono, o donde dos de A, B y D son carbono y el otro es nitrógeno, o donde uno de A, B y D es carbono y los dos restantes son nitrógeno; y cuando A es nitrógeno R₄ está ausente, cuando B es nitrógeno R₂ está ausente y cuando D es nitrógeno R₃ está ausente; y en donde

R₂ es H, -CH₃ o F, o, con R₃ y los átomos de las posiciones a y b, forma una piridina opcionalmente sustituida o un pirazol; y en donde

R₃ es H, F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OH, -NH₂, metilsulfonilo,

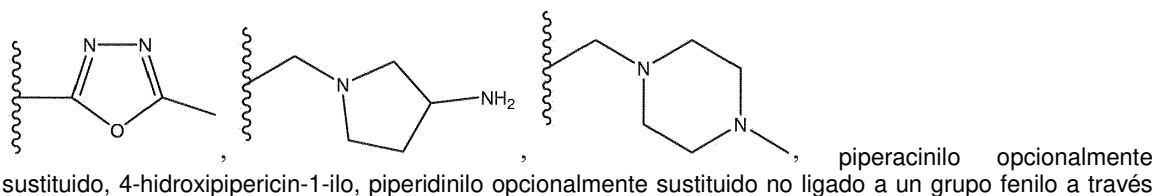


o, con R₄ y los átomos en b y c, forma un benceno opcionalmente sustituido, imidazol opcionalmente sustituido, pirazol opcionalmente sustituido, pirazolidina opcionalmente sustituida, imidazolidina opcionalmente sustituida, isotiazol opcionalmente



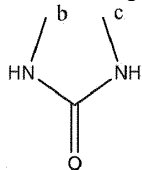
sustituido, o, con R₂ y los átomos en a y b, forma una piridina opcionalmente sustituida o pirazol opcionalmente sustituido; y en donde

R₄ es F, -CN, -OCH₃, -OEt, H, Cl, Br, -NH-C(O)-CH-(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂OH,



piperacinilo opcionalmente sustituido, 4-hidroxipipericin-1-ilo, piperidinilo opcionalmente sustituido no ligado a un grupo fenilo a través

de un nitrógeno, o, con R_3 y los átomos en b y c, forma un anillo de pirazol opcionalmente sustituido o



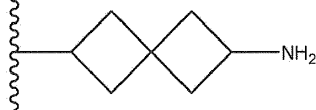
, o, con R_5 y los átomos en c y d, forma un anillo de pirazol opcionalmente sustituido o un anillo de pirrol opcionalmente sustituido, o

R_4 es $-(q)-C(O)X$, donde q es un enlace, es $-NH-$ o es $-CH_2-$, y

5 donde X es $-NR_{11}R_{12}$,

donde R_{11} y R_{12} son ambos H, ambos $-CH_2CH_3$ o ambos $-CH_3$, o donde uno de R_{11} y R_{12} es H y el otro es 1,1-dimetiletilo, ciclobutilo, ciclopropilo, hidrocarburos saturados lineales, ramificados o cíclicos que tienen entre uno y cuatro átomos de carbono, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, ciclobutimetilo; 2,3-dihidroxipropilo, bencilo, azetidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo, piperidinilo, metilazetidinilo, pirrolilo opcionalmente sustituido, $-CH_2-NH-CH_3$, pirazolilo, piperacinilo, alcohol, $-OCH_3$ o

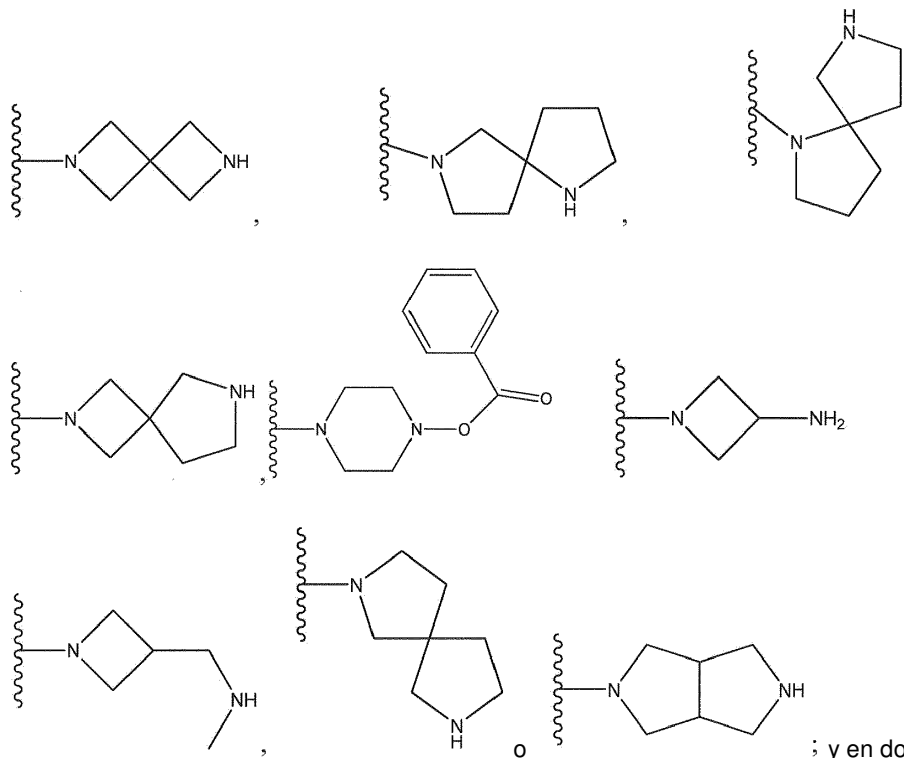
10



, o

donde X es pirrolidinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , piperidinilo opcionalmente sustituido no ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , piperacinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , azetidinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 o morfolinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 ,

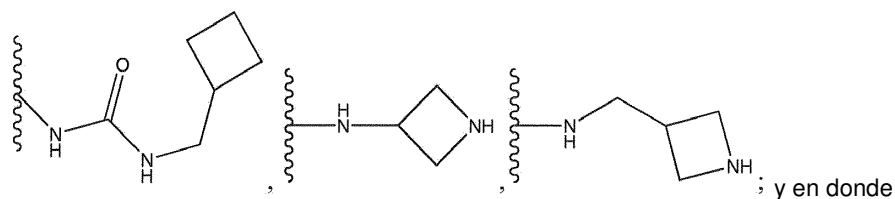
15



R₅ es H, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, pirrolilo, -CH₂OH, -NH₂, -OH, o, con R₄ y los átomos en c y d, forma un benceno opcionalmente sustituido, un pirazol opcionalmente sustituido o un pirrol opcionalmente sustituido, o, con R₆ y los átomos en d y e, forma una piridina opcionalmente sustituida, o R₅ es C(O)Y, donde Y es -NH₂, -N(CH₃)₂, piperacínilo opcionalmente sustituido,

5

piperidinilo opcionalmente sustituido,

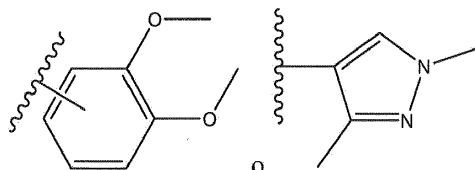


R₆ es H, F, -CH₃, -CF₃ o, con R₅ y los átomos en c y d, forma un benceno opcionalmente sustituido o un pirazol opcionalmente sustituido; y en donde

R₇ es -CF₃ o -CHF₂; y en donde

10

R₈ es



R₉ es Br, Cl, F, I o H;

con las siguientes condiciones:

cuando R₄ sea F: R₂ no sea -CH₃ o F; R₃ no sea -CH₃, -CN, F, Cl o -OCH₃; R₅ no sea -CH₃, F, Cl o -OCH₃; y R₆ no sea -CH₃ o F;

15

cuando R₄ sea Cl: R₂ no sea F; R₃ no sea F o -CN; R₅ no sea F, -CN o -C(O)N(CH₃)₂, R₆ no sea -CF₃ o F; D no sea nitrógeno; y bien R₅ sea -C(O)NH₂ o bien uno de R₂, R₃, R₅ y R₆ sea -CH₃;

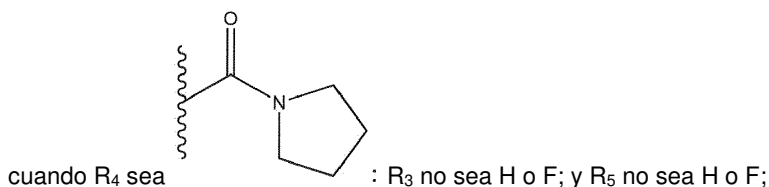
cuando R₄ sea -CH₃: R₃ no sea F; R₅ no sea F; y R₅ y R₆ no formen una pirimidina junto con los átomos en d y e;

cuando R₄ sea -OCH₃: R₂ no sea F; R₃ no sea Cl o -OCH₃, R₅ no sea Cl o -OCH₃ y R₆ no sea F o -CF₃;

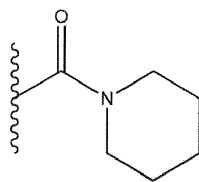
20

cuando R₄ sea -CN: R₂ no sea F; R₃ no sea Cl, F o -OCH₃, R₅ no sea Cl, F o -OCH₃; y R₆ no sea F;

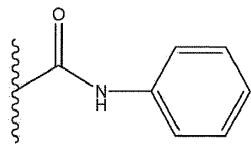
cuando R₄ sea -OCH₂CH₃: R₃ no sea Cl o F; R₅ no sea Cl o F; y R₆ no sea -CF₃;



cuando R₄ sea : R₃ no sea H o F; y R₅ no sea H o F;



cuando R_4 sea : al menos uno de R_2 , R_3 , R_5 y R_6 no sea H;



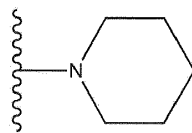
cuando R_4 sea : R_3 no sea F; y R_5 no sea F;

cuando R_2 sea F: R_3 no sea $-OCH_3$ o F; R_5 no sea $-CN$; y al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sea H;

cuando R_2 sea Cl: R_3 no sea F;

5 cuando R_2 sea $-CH_3$: R_3 no sea Cl; al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sea $-CH_3$; y R_4 y R_5 no formen un pirazolilo con los átomos en c y d;

cuando R_3 sea $-OCH_3$: R_2 no sea F; y R_6 no sea F;



cuando R_3 sea F: R_2 no sea $-OCH_3$; y X no sea ;

cuando R_3 sea Cl: R_5 no sea Cl; R_{11} no sea bencilo; y R_{12} no sea bencilo;

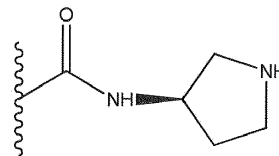
10 cuando R_5 sea Cl, R_6 no sea $-CH_3$; R_{11} no sea bencilo; y R_{12} no sea bencilo;

cuando R_5 sea F o $-OCH_3$: R_6 no sea F;

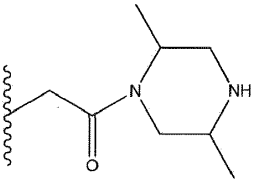
cuando R_6 sea F: al menos uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 no sea H;

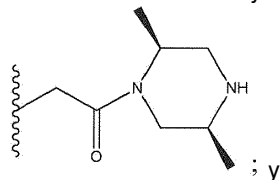
cuando R_3 y R_5 sean H: R_{11} no sea ciclopropilo; y R_{12} no sea ciclopropilo;

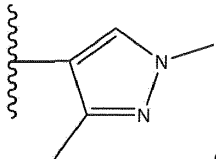
cuando R_9 sea Cl, R_1 no sea un grupo amida;



15 cuando B sea nitrógeno y A y D sean carbono: R_4 no puede ser $-CN$ o ;

cuando R_7 sea $-\text{CHF}_2$ y R_4 sea  , entonces R_4 no tenga la estereoquímica absoluta

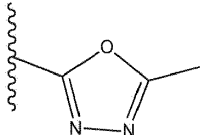


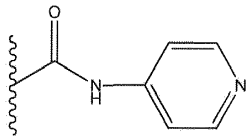
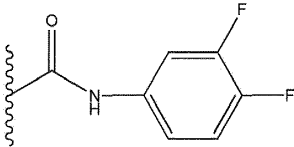
en donde, cuando R_8 sea  entonces tengan efecto las siguientes condiciones:

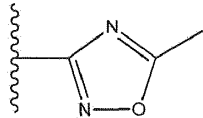
5 cuando R_4 sea F: al menos uno de R_2 , R_3 , R_5 y R_6 no sea H; R_3 no sea $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y R_5 no sea $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

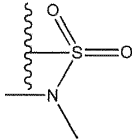
cuando R_4 sea Cl: al menos uno de R_2 , R_3 , R_5 y R_6 no sea H;

cuando R_3 sea F: R_4 no sea $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$;

R_4 no sea $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$ o  ;

10 R_1 no sea  or  ;

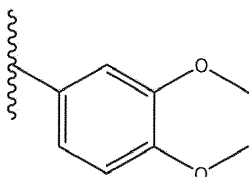
R_5 no sea  ;

R_3 no sea  ;

cuando R_2 sea F: R_5 no sea $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

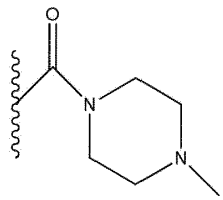
cuando R_2 sea $-\text{CH}_3$, R_4 y R_5 no formen un pirazol con los átomos en c y d; y

15 cuando B sea nitrógeno, R_3 y R_4 no formen un imidazol opcionalmente sustituido con los átomos en b y c; y



en donde, cuando R_8 sea

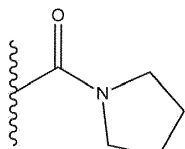
, entonces tengan efecto las siguientes condiciones:



R_4 no sea $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o

cuando R_4 sea $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, al menos uno de R_2 , R_3 , R_5 y R_6 no sea H;

cuando R_4 sea $-\text{OCH}_3$: R_3 no sea F o $-\text{CH}_3$; y R_5 no sea F o $-\text{CH}_3$;



5

cuando R_4 sea : R_3 no sea Cl; y R_5 no sea Cl;

cuando R_4 sea $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$: al menos uno de R_3 y R_5 no sea H;

R_5 no sea $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y

R_6 no sea $-\text{CF}_3$,

10

en donde el término opcionalmente sustituido significa que la estructura en cuestión puede incluir, pero no se requiere que incluya, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrocarburos saturados lineales, ramificados o cíclicos que tienen entre uno y cuatro átomos de carbono, metoxi-, -OH, -NH₂, -CH₂-NH-CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ o OCH(CH₃)₂, y, si el resto opcionalmente sustituido es cíclico, entonces la sustitución opcional puede incluir un puente de metilo entre dos átomos del anillo.

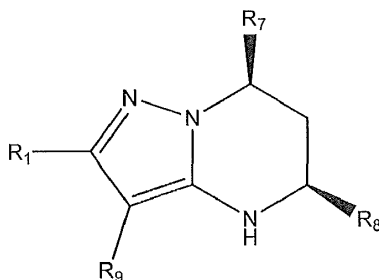
15

En algunas realizaciones de la divulgación, se aplican una o más condiciones. Estas condiciones excluyen típicamente uno o más compuestos que se otro modo podrían estar incluidos dentro de un género indicado. Cuando se revisen las condiciones, se entenderá que la inversa también es cierta. Por ejemplo, si una condición indica que cuando R_4 sea F: entonces R_2 no sea CH₃ o F, entonces también es cierto que cuando R_2 se seleccione para ser -CH₃ o F, entonces R_4 no sea F. También se apuntará que cuando una condición se presente como una serie de afirmaciones, las últimas afirmaciones no estén relacionadas a menos que se presenten directamente como condiciones en cualquier parte del documento. Por ejemplo, si una condición indica que cuando R_4 es F: R_2 no sea -CH₃ o F; y R_3 no sea -CH₃, entonces la consecuencia no se debe sacar a partir de esa afirmación sola de que cuando R_3 sea -CH₃, entonces R_2 no sea -CH₃ o F.

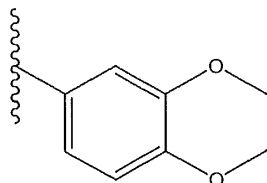
20

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) tiene la estereoquímica absoluta indicada en la fórmula (II):

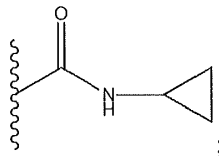
25



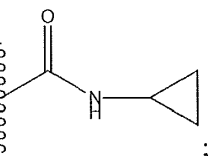
Fórmula (II)



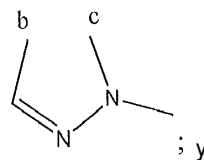
con la condición de que cuando R_8 sea , tengan efecto las siguientes condiciones:



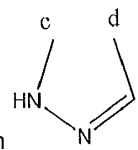
cuando R_3 sea F, R_4 no sea



cuando R_5 sea F, R_4 no sea

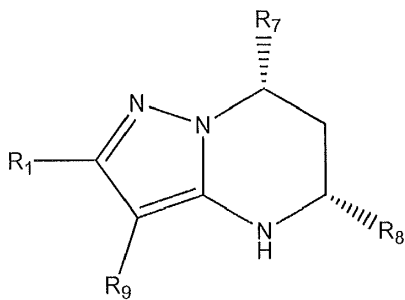


cuando R_5 sea $-CH_3$, R_3 y R_4 , con los átomos en b y c, no formen

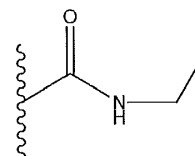
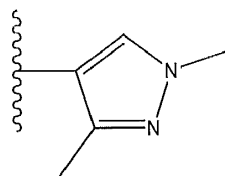


5 cuando R_3 sea $-CH_3$, R_4 y R_5 , con los átomos en c y d, no formen

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) tiene la estereoquímica absoluta indicada en la fórmula (III):



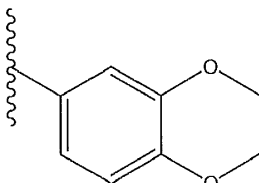
Fórmula (III)



10 con la condición de que cuando R_8 sea

, R_4 no sea

; y

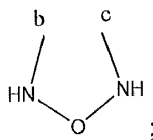


con la condición de que cuando R_8 sea , tengan efecto las siguientes condiciones:

cuando R_2 sea $-\text{CH}_3$: R_3 y R_4 no formen un pirazolilo opcionalmente sustituido con los átomos en b y c;

cuando R_2 sea $-\text{CH}_3$: R_4 y R_5 no formen un pirazolilo opcionalmente sustituido con los átomos en c y d;

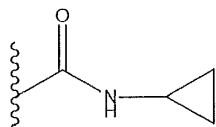
cuando R_2 sea F: R_4 no sea $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;



R_3 y R_4 , con los átomos en b y c, no formen

5 cuando R_3 sea Cl: R_4 no sea $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

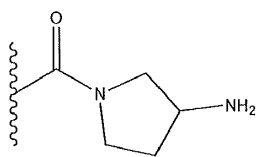
R_3 no sea pirazolilo;



cuando R_3 sea F: R_4 no sea o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

cuando R_3 sea $-\text{CH}_3$: R_4 y R_5 no formen un pirazolilo opcionalmente sustituido con los átomos en c y d;

R_4 no sea $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;



10 R_4 no sea $-\text{CN}$ o ;

cuando R_5 sea $-\text{CH}_3$, R_3 y R_4 no formen un pirazolilo opcionalmente sustituido con los átomos en b y c;

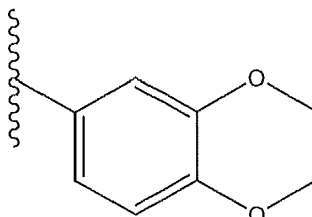
cuando R_5 sea Cl: R_4 no sea $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

cuando R_5 sea F: R_4 no sea $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

R_5 no sea pirazolilo;

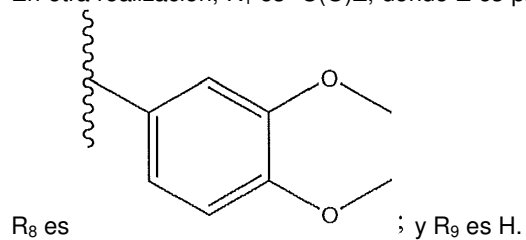
15 cuando R_6 sea $-\text{CH}_3$: R_4 y R_5 no formen un pirazolilo opcionalmente sustituido con los átomos en c y d; y

cuando B sea nitrógeno, R_4 no sea $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$.

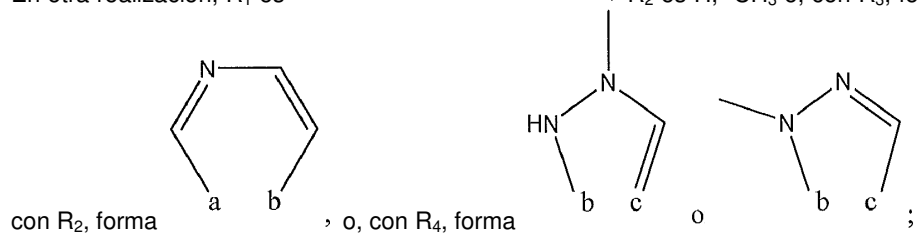
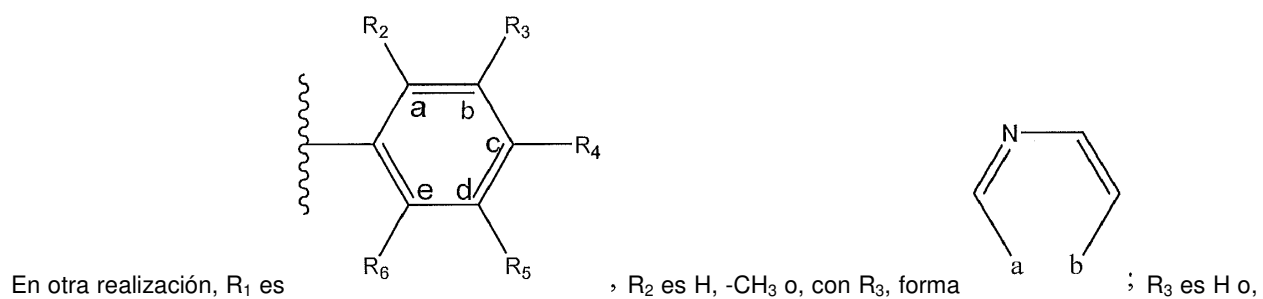
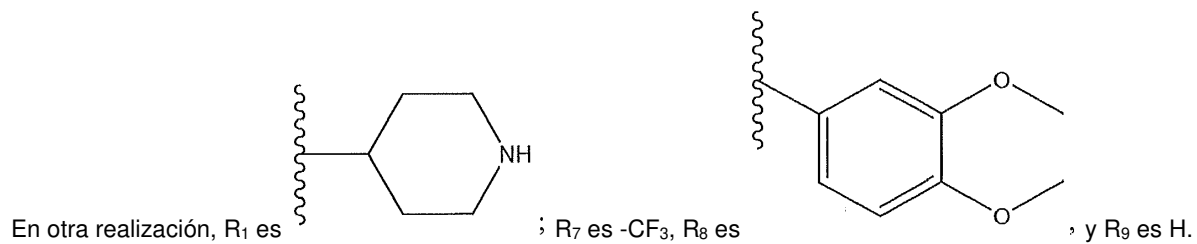


En una realización, R_1 es piperidinilo o piridilo; R_7 es $-\text{CF}_3$; R_8 es ; y R_9 es F, Cl, Br o I.

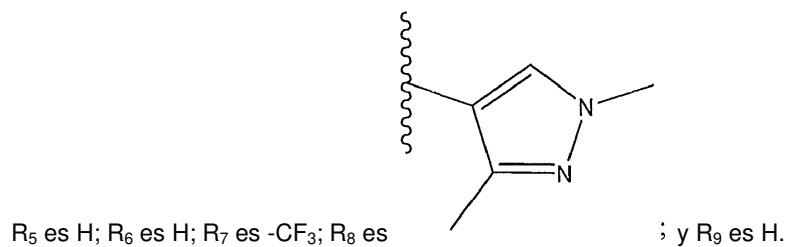
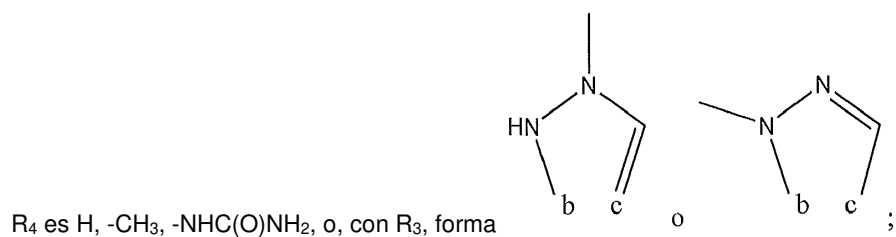
En otra realización, R_1 es $-C(O)Z$, donde Z es piperacínilo, piperidinilo, pirrolopirrolilo o piperidinilpropilo; R_7 es $-CF_3$;

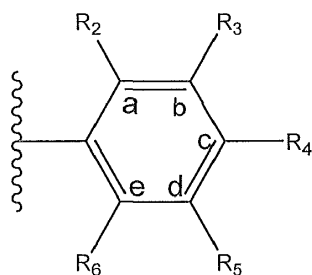


5



10

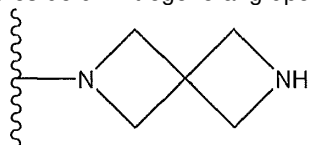




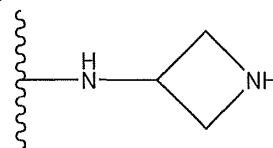
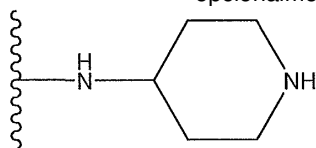
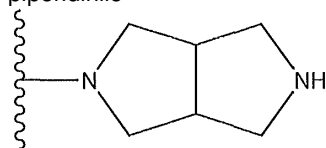
En otra realización, R₁ es

;

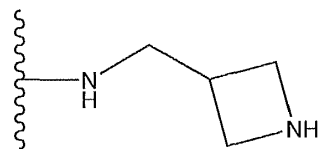
R₂ es H, F o -CH₃, R₃ es H o F; R₄ es -(q)-C(O)X, donde q es un enlace o -CH₂-, y X es piperacínilo ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R₄, pirrolidinilo ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R₄, pirrolopirrolilo ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R₄, azetidínilo ligado a través de un nitrógeno al



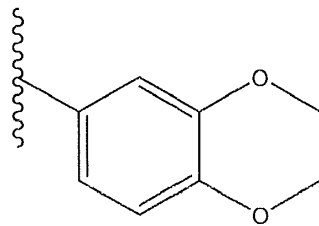
grupo carbonilo de R₄, o , o X es -NR₁₁R₁₂, donde uno de R₁₁ y R₁₂ es H y el otro es pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperacínilo opcionalmente sustituido o azetidínilo opcionalmente sustituido; R₅ es H o C(O)Y, donde Y es -NH(CH₃)₂, piperacínilo opcionalmente sustituido, piperidinilo sustituido,



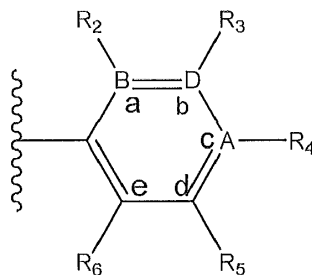
, o



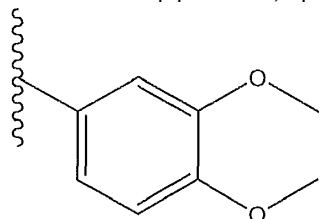
; R₆ es H, R₇ es -CHF₂, R₈ es



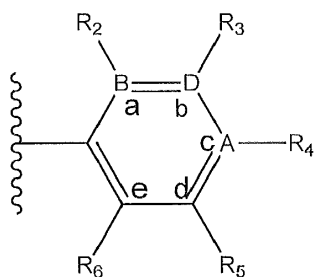
, y R₉ es H.



En una realización adicional, R₁ es , donde A, B y D pueden ser todos carbono, o donde dos de A, B y D son carbono y el otro es nitrógeno, y cuando A es nitrógeno R₄ está ausente, cuando B es nitrógeno R₂ está ausente, y cuando D es nitrógeno R₃ está ausente; R₂ es H; R₃ es H o -CH₃; R₄ es -C(O)X, donde X es piperacínilo opcionalmente sustituido, o X es -NR₁₁R₁₂, donde R₁₁ y R₁₂ son H, o donde uno de R₁₁ o R₁₂ es H y el otro es piperidinilo, pirrolidinilo o -CH₃; R₅ es -OCH₃, H o Cl; R₆ es H, R₇ es -CF₃, R₈ es

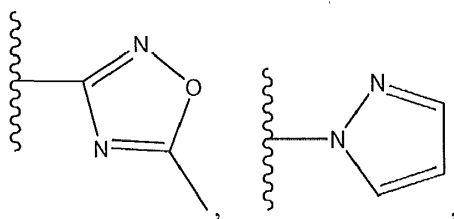


, y R₉ es H.

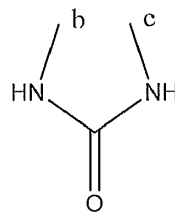
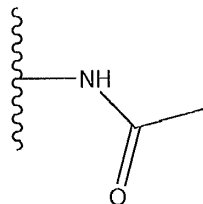
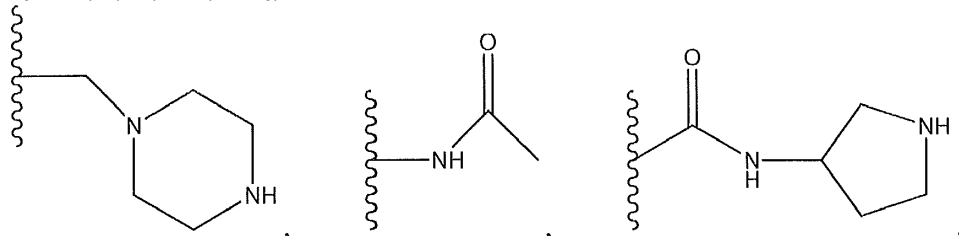


En una realización adicional, R₁ es , donde A, B y D son carbono;

R₂ es H, -CH₃ o F, o, con R₃ y los átomos en las posiciones a y b, forma un pirazol opcionalmente sustituido;



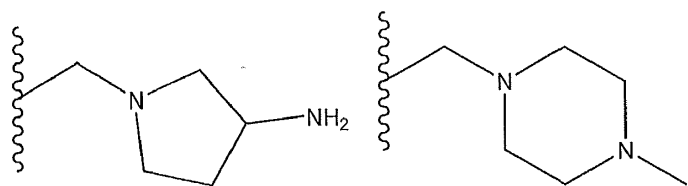
5 R₃ es H, F, Cl, -CN, -CH₃,



, o, con R₄ y los átomos en b y c, forma pirazol opcionalmente sustituido o R₂ y los átomos en a y b, forma un pirazol opcionalmente sustituido;

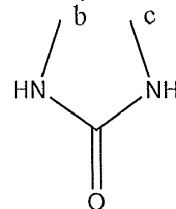
o, con

10



R₄ es -CN, -CH₂OH, H,

, piperacínilo opcionalmente

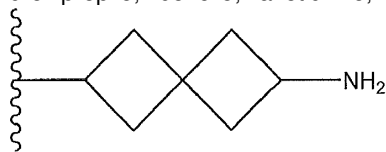


sustituido, o, con R₃ y los átomos en b y c, forma un anillo de pirazol opcionalmente sustituido o con R₅ y los átomos en c y d, forma un anillo de pirazol opcionalmente sustituido, o R₄ es -(q)-C(O)X, donde q es un enlace, y

15

donde X es -NR₁₁R₁₂,

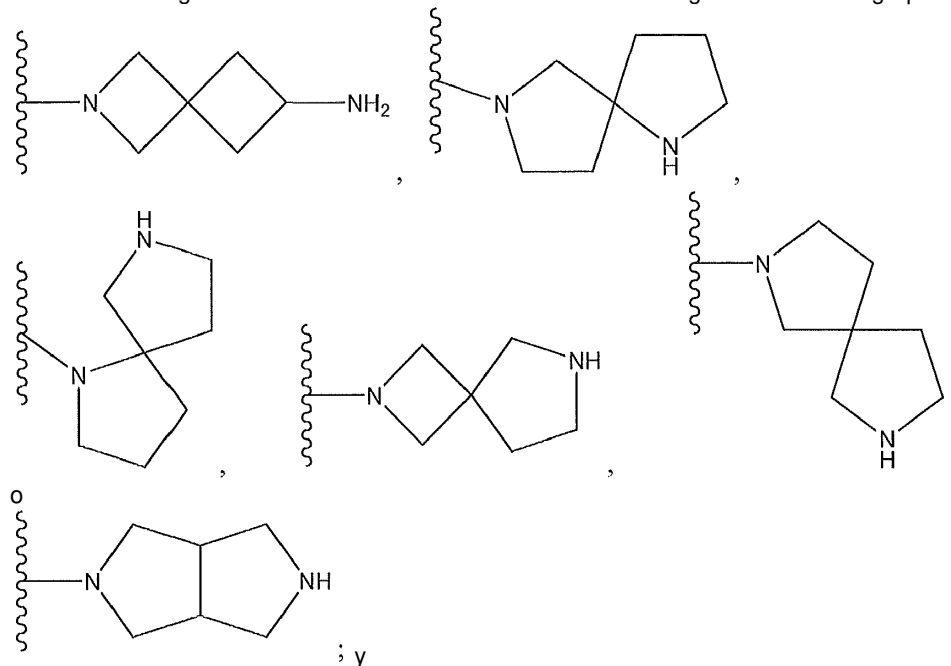
donde R_{11} y R_{12} son ambos H, o donde uno de R_{11} y R_{12} es H y el otro es 1,1-dimetiletilo, ciclobutilo, ciclopropilo, alquilo inferior, alcohol C_{1-3} , ciclobutilmetilo; 2,3-dihidroxipropilo, bencilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo,



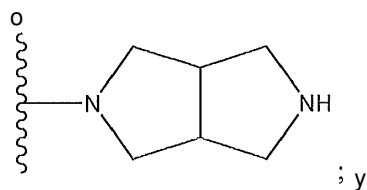
metilazetidino, pirazolilo, piperacino, alcohol, $-OCH_3$ o

o

- 5 donde X es un piperidinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , piperacino opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , pirrolidinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 o azetidino opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 ,



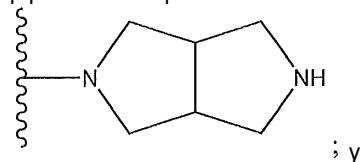
10



; y

15

R_5 es H, o, con R_4 y los átomos en c y d, forma un benceno opcionalmente sustituido, un pirazol opcionalmente sustituido, o, con R_6 y los átomos en d y e, forma una piridina opcionalmente sustituida, o R_5 es $C(O)Y$, donde Y es $-NH_2$, $-NH(CH_3)_2$, piperacino opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_5 , piperidinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_5 ,

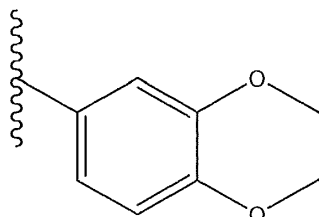


; y

20

R_6 es H, F, $-CH_3$, o, con R_5 y los átomos en c y d, forma un pirazol opcionalmente sustituido;

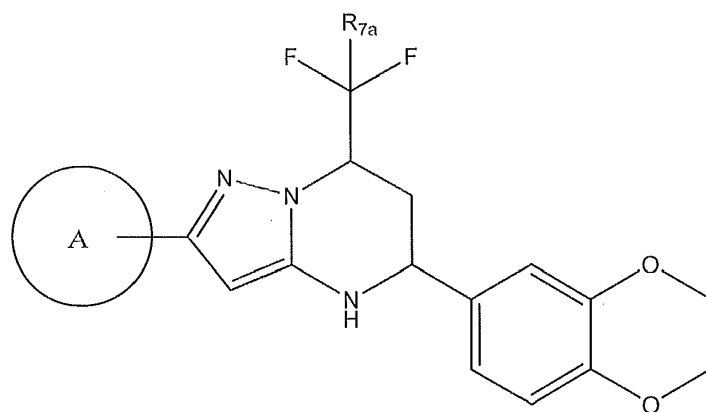
R_7 es $-CF_3$;



R_8 es ; y R_9 es H.

25

Otra realización incluye un compuesto de fórmula (IV)

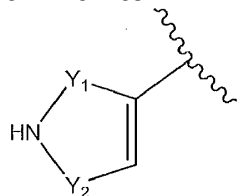


Fórmula (IV)

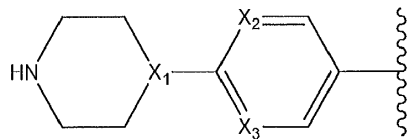
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros del mismo, en donde: R_{7a} es H o F; y en donde

5

el Anillo A es:

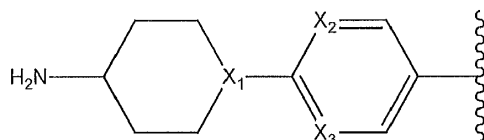


, en donde Y_1 e Y_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-CH_2-$ y $-CH_2CH_2-$, y en donde cada uno de Y_1 e Y_2 está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-3} ;



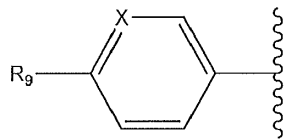
10

, en donde X_1 , X_2 y X_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-CH-$ y N;



15

que consiste en $-CH-$ y N;

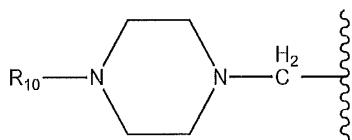


20

, en donde X es N o $-CH-$ opcionalmente sustituido con $-CH_3$, F o Cl y en donde R_9 es $-C(O)Z$, en donde Z es 2,3-dihidroxiopropilamina; una diamina cíclica de cinco a siete miembros que está opcionalmente puenteada o está opcionalmente sustituida en un átomo de carbono con un alquilo inferior; una biciclodiamina de siete a diez miembros; una espirodiamina de siete a once miembros; $-NH$ sustituido con una amina cíclica de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituida con $-NH_2$; $-OH$; $-CH_2NHR$, en donde R es H o alquilo inferior; $-NH$ sustituido con un espiroalcano de siete a once miembros opcionalmente sustituido con $-NH_2$; o

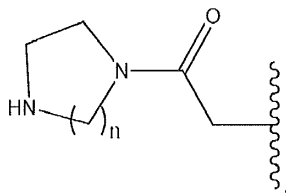
25

R_9 es $CH_3NHC(O)-$, y un átomo de carbono del anillo arílico al que está ligado R_9 está sustituido con uno de $-CH_3$, F, o Cl; R_9 es $(CH_3)_2CHNHC(O)-$, y un átomo de carbono del anillo arílico al que está ligado R_9 está sustituido con uno de $-CH_3$, F, o Cl; o R_9 es $(CH_3)_3CNHC(O)-$ y un átomo de carbono del anillo arílico al que está ligado R_9 está sustituido con uno de $-CH_3$, F o Cl; o



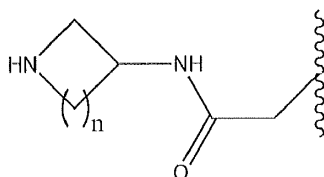
R₉ es
alquilo inferior y R₁₀ es H o -CH₃; o

en donde la piperacina está opcionalmente puenteada o sustituida con



R₉ es
con alquilo inferior; o

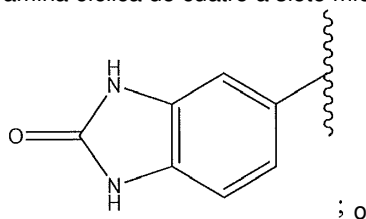
, en donde n es 1-3 y la diamina cíclica está opcionalmente puenteada o sustituido



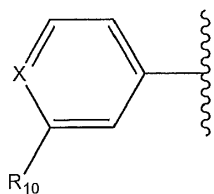
R₉ es

, en donde n es 1-4; o

R₉ es -NHC(O)NH₂, -CH₂C(O)NH- en donde el nitrógeno está sustituido con una amina cíclica de cuatro a siete miembros; -CH₂-C(O)- en donde el carbonilo está sustituido con una biclodiamina de siete a diez miembros; y una amina cíclica de cuatro a siete miembros sustituida con -CH₂C(O)NH₂; o



; o



R₁₀
donde

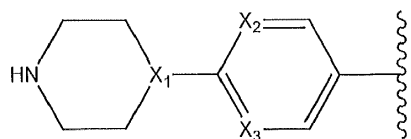
, en donde X es N o -CH- en donde el C está opcionalmente sustituido con -CH₃, F, o Cl y en

R₁₀ es -C(O)NH- en donde el nitrógeno está sustituido con una amina cíclica de cuatro a siete miembros; -C(O)- sustituido con una biclodiamina de siete a diez miembros; -C(O)- sustituido con una espirodiamina de siete a once miembros; pirazol; [1,2,4]oxadiazol opcionalmente sustituido con -CH₃ en un átomo de carbono del oxadiazol; -NHC(O)CH₃; -CH₂- sustituido con una piperacina; -CH₂- sustituido con una piperacina que incluye un sustituyente metilo; -C(O)- sustituido con una diamina cíclica de cinco a siete miembros; -C(O)NHCH₂- en donde el -CH₂- está sustituido con azetidina; o -C(O)- sustituido con una amina cíclica de cinco a siete miembros en donde la amina incluye un sustituyente -NH₂; o

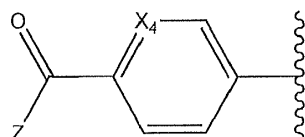
cianofenilo; isoquinolina; ciclohexeno sustituido con -NH₂ en la posición 4'; 1,4-dimetilindazol-5-ilo; 1,6-dimetilindazol-5-ilo; ciclohexeno sustituido con espiropiperidina en la posición 4'; 1-piperidinopirazol; u o-metoxipiridina.

En una realización adicional, un compuesto o una sal farmacéuticamente eficaz del párrafo precedente de esta divulgación tiene una IC₅₀ menor de o igual a 100 nM contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293. En una realización adicional, la IC₅₀ contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 se mide al (1) sembrar células de la línea celular HEK-293 que expresan establemente TLR7 en medio de Eagle modificado de Dulbecco que contiene 10% de suero bovino fetal a una densidad de 2,22X10⁵ células/ml en una placa de 384 pocillos e incubar durante 2 días a 37°C, 5% de CO₂; (2) añadir el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo e incubar las células durante 30 minutos; (3) añadir CL097 (InvivoGen) en 3 ug/ml e incubar las células durante aproximadamente 20 horas; y (4) cuantificar la activación del indicador dependiente de NF-kappaB al medir la luminiscencia.

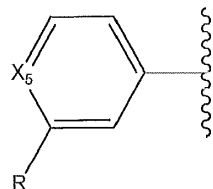
Una realización adicional incluye un compuesto de fórmula IV, o una sal farmacéuticamente eficaz del mismo, en donde el Anillo A es:



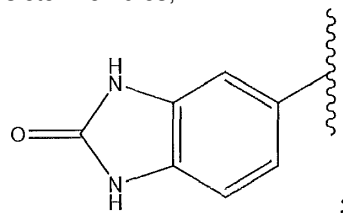
5 , en donde X_1 , X_2 y X_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH- y N;



, en donde X_4 es -CH- o N; y en donde Z es piperacina, opcionalmente puenteada o sustituida en un carbono con -CH₃; hexahidropirrol[3,4]pirrol; una amina cíclica de cuatro a siete miembros sustituida con -OH o -NH₂; o -NH- sustituido con una amina cíclica de cuatro a siete miembros;



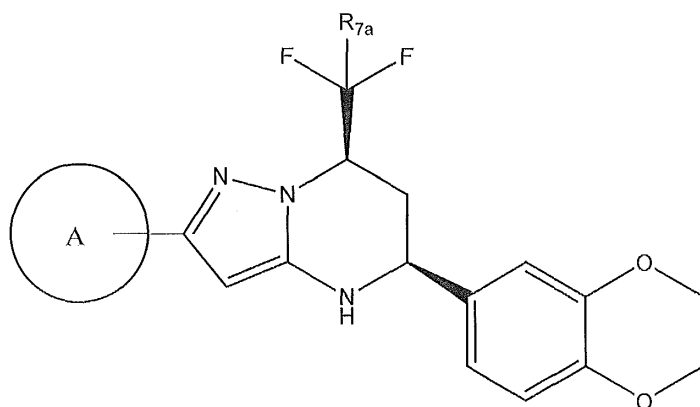
10 , en donde X_5 es -CH- o N; y en donde R es pirazol; [1,2,4]oxadiazol opcionalmente sustituido con un -CH₃ en un carbono del oxadiazol; o -C(O)NH- sustituido en su nitrógeno con una amina cíclica de cuatro a siete miembros;



15 ;
1,4-dimetilindazol-5-ilo; 1,6-dimetilindazol-5-il; 1-piperidinopirazol; ciclohexeno sustituido con -NH₂ en la posición 4'; ciclohexeno sustituido con espiropiperidina en la posición 4'; o 2-metoxipiridin-4-ilo.

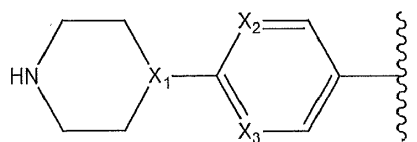
En una realización adicional, el compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz del mismo del párrafo precedente de esta divulgación tiene una IC₅₀ menor de o igual a 20 nM contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293. En una realización adicional, el compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz del mismo del párrafo precedente de esta divulgación tiene una IC₅₀ menor de o igual a 100 nM contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293. En una realización adicional, la IC₅₀ contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 se mide al (1) sembrar células de la línea celular HEK-293 que expresan establemente TLR7 en medio de Eagle modificado de Dulbecco que contiene 10% de suero bovino fetal a una densidad de $2,22 \times 10^5$ células/ml en una placa de 384 pocillos e incubar durante 2 días a 37°C, 5% de CO₂; (2) añadir el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo e incubar las células durante 30 minutos; (3) añadir CL097 (InvivoGen) en 3 ug/ml e incubar las células durante aproximadamente 20 horas; y (4) cuantificar la activación del indicador dependiente de NF-kappaB al medir la luminiscencia.

Una realización adicional incluye un compuesto que tiene la estereoquímica absoluta indicada en la fórmula (V):

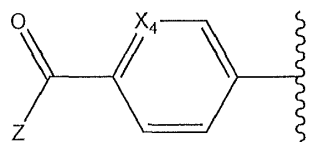


Fórmula (V)

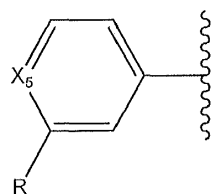
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R_{7a} es H o F; en donde el Anillo A es:



5 consiste en -CH- y N; , en donde X_1 , X_2 y X_3 se seleccionan independientemente del grupo que

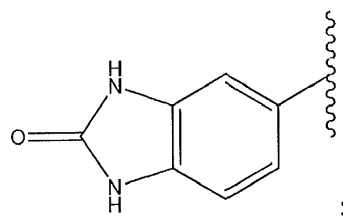


10 , en donde X_4 es -CH- o N; y en donde Z es piperacina, opcionalmente puenteada o sustituida en un carbono con -CH₃; hexahidropirrol[3,4]pirrol; una amina cíclica de cuatro a siete miembros sustituido con -OH o -NH₂; o -NH- sustituido con una amina cíclica de cuatro a siete miembros;



15 , en donde X_5 es -CH- o N; y en donde R es pirazol; [1,2,4]oxadiazol opcionalmente sustituido con un -CH₃ en un carbono del oxadiazol; o -C(O)NH- sustituido en su nitrógeno con una amina cíclica de cuatro a siete miembros;

15 1,4-dimetilindazol-5-il; 1,6-dimetilindazol-5-ilo;



20 1-piperidinopirazol; ciclohexeno sustituido con -NH₂ en la posición 4'; ciclohexeno sustituido con espiropiperidina en la posición 4'; o 2-metoxipiridin-4-ilo.

25 En una realización adicional, el compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz del mismo del párrafo precedente tiene una IC₅₀ menor de o igual a 20 nM contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293. En una realización adicional, el compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz del mismo del párrafo precedente de esta divulgación tiene una IC₅₀ menor de o igual a 100 nM contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293. En una realización adicional, la IC₅₀ contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 se mide al (1) sembrar células de la línea celular HEK-293 que expresan establemente TLR7 en medio de Eagle modificado de Dulbecco que contiene 10% de suero bovino fetal a una

densidad de $2,22 \times 10^5$ células/ml en una placa de 384 pocillos e incubar durante 2 días a 37°C, 5% de CO₂; (2) añadir el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo e incubar las células durante 30 minutos; (3) añadir CL097 (InvivoGen) en 3 ug/ml e incubar las células durante aproximadamente 20 horas; y (4) cuantificar la activación del indicador dependiente de NF-kappaB al medir la luminiscencia.

En realizaciones adicionales de la divulgación, los compuestos tienen una IC50 contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 menor de o igual a 200 nM, menor de o igual a 180 nM, menor de o igual a 160 nM, menor de o igual a 140 nM, menor de o igual a 120 nM, menor de o igual a 100 nM, menor de o igual a 80 nM, menor de o igual a 60 nM, menor de o igual a 40 nM, o menor de o igual a 20 nM. En realizaciones adicionales de la divulgación, los compuestos tienen una IC50 contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 de 10 nM a 30 nM, de 10 nM a 50 nM, de 10 nM a 100 nM, de 30 nM a 50 nM, de 30 nM a 100 nM o de 50 nM a 100 nM. En realizaciones adicionales, la IC50 contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 se mide al (1) sembrar células de la línea celular HEK-293 que expresan establemente TLR7 en medio de Eagle modificado de Dulbecco que contiene 10% de suero bovino fetal a una densidad de $2,22 \times 10^5$ células/ml en una placa de 384 pocillos e incubar durante 2 días a 37°C, 5% de CO₂; (2) añadir el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo e incubar las células durante 30 minutos; (3) añadir CL097 (InvivoGen) en 3 ug/ml e incubar las células durante aproximadamente 20 horas; y (4) cuantificar la activación del indicador dependiente de NF-kappaB al medir la luminiscencia.

Realizaciones adicionales proporcionan compuestos para el uso en el tratamiento de un lupus eritematoso sistémico o lupus que incluye administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la divulgación.

Realizaciones adicionales proporcionan compuestos para el uso en la antagonización de TLR7, que incluye administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la divulgación.

Realizaciones adicionales proporcionan compuestos para el uso en la antagonización de TLR8, que incluye administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la divulgación.

Realizaciones adicionales proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la divulgación y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

El término "opcionalmente sustituido," según se usa en la presente, significa que la estructura en cuestión puede incluir, pero no se requiere que incluya, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, metoxi-, -OH, -NH₂, -CH₂-NH-CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ o -OCH(CH₃)₂. Si el resto opcionalmente sustituido es cíclico, entonces la sustitución opcional puede ser un puente de metilo entre dos átomos del anillo.

El símbolo "C(O)", según se usa en la presente, se refiere a un grupo carbonilo que tiene la fórmula C=O.

A menos que se especifique otra cosa, "un" y "uno(a)", según se usan en esta divulgación, incluyendo las reivindicaciones, significan "uno o más".

Según se usa en la presente, "alquilo inferior" se refiere a hidrocarburos saturados lineales o, en el caso de grupos de tres y cuatro carbonos, lineales, ramificados o cíclicos que tienen entre uno y cuatro átomos de carbono.

Según se usa en la presente, el término "ligado a través de un nitrógeno", cuando se refiere a un resto heterocíclico que incluye nitrógeno, significa que un punto de ligazón del resto a otra estructura es a través de un nitrógeno que es parte del heterociclo.

Según se usa en la presente, el término "TLR7/8" significa "TLR7 y TLR8" o "TLR7 o TLR8" o "TLR7 y/o TLR8". El significado particular puede ser entendido por un experto en la técnica basándose en el contexto en el que aparezca "TLR7/8".

Restos heterocíclicos citados en la presente incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, metilazetidino, pirazolilo, piperacino, morfolino, tiazolilo, pirrolopirrolilo, imidazolidino e isotiazolilo. Cuando se mencione un grupo heterocíclico, a menos que se indique otra cosa, se entenderá que los átomos heterocíclicos del grupo pueden estar en cualquier posición del grupo. Se entenderá además que el imidazolidilo, el pirazolilo, el tiazolilo, y pirrolilo pueden ser insaturados o parcialmente insaturados. Una realización de la divulgación puede incluir una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la divulgación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por activación de TLR7/8 en un paciente, típicamente un paciente humano, que tiene o está predispuesto a tener esta afección o enfermedad. Ejemplos de enfermedades o afecciones caracterizadas por activación de TLR7/8 incluyen lupus eritematoso sistémico (SLE) y nefritis lúpica.

Según se usa en la presente, "cantidad eficaz" de un compuesto de una realización de la divulgación es la cantidad eficaz de los compuestos identificados anteriormente en una cantidad suficiente para tratar o prevenir SLE y nefritis lúpica.

- 5 Las realizaciones presentadas aquí pueden incluir centros asimétricos o quirales. Las realizaciones incluyen los diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de las realizaciones de la divulgación se pueden preparar sintéticamente a partir de materias primas disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas de compuestos enantiómeros seguida por la resolución de esos compuestos. Métodos adecuados de resolución incluyen la ligazón
- 10 de una mezcla racémica de enantiómeros, denominada (+/-), a un adyuvante quiral, separación del diastereoisómero resultante mediante cromatografía o recristalización y separación del producto ópticamente puro del adyuvante; o separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.
- 15 Las realizaciones de la divulgación también incluyen una composición farmacéutica que incluye cualquier compuesto de la divulgación así como un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar o prevenir SLE y nefritis lúpica. Por lo tanto, las realizaciones de la divulgación también pueden presentar un método para tratar o prevenir SLE o nefritis lúpica en un paciente humano que tiene o está predispuesto a tener nefritis lúpica o SLE.
- 20 Las realizaciones de la divulgación incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos presentado aquí. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad. irritación o respuesta alérgica excesivas. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y cols. describe con detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical*
- 25 *Sciences* 66:1-19, 1977. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de un compuesto o separadamente al hacer reaccionar un grupo de base libre con un ácido orgánico adecuado. Sales por adición de ácido representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato,
- 30 hexanoato, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, monomaleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, trifluoroacetato, undecanoato, valerato, y similares. Sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y
- 35 similares, así como cationes atóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, incluyendo, pero no limitados a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. El término "éster farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente, representa ésteres que se hidrolizan in vivo e incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanoicos y alcanodioicos, en los que cada grupo alquilo o alquenoilo tiene típicamente no más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.
- 40 En esta solicitud, los enantiómeros se indican mediante los símbolos "R" o "S" o se dibujan por medios convencionales con una línea continua que define un sustituyente por encima del plano de la página en el espacio tridimensional y una línea de punto o discontinua que define un sustituyente por debajo del plano de la página impresa en el espacio tridimensional. Si no se hace una indicación estereoquímica, entonces la definición de la estructura incluye ambas opciones estereoquímicas.

Breve resumen de las figuras

- 50 La Figura 1 muestra la potencia in vivo a corto plazo contra la ruta de TLR7 en el ratón para el compuesto ER-892887 (que tiene el nombre químico (4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacina-1-il)metanona). **Leyenda de la figura:** Ratones BALB/c hembra fueron dosificados mediante una sonda oral con vehículo solo (metilcelulosa acuosa al 0,5%) o compuesto ER-892887 formulado en vehículo a 100 mg/kg o 300 mg/kg. A las 13 o 24 horas después de la dosificación oral, los ratones fueron
- 55 inyectados subcutáneamente con 15 ug de R848 para estimular TLR7. Se recogió plasma sanguíneo mediante punción cardíaca y a continuación el nivel de IL-6 a las 1,5 horas después de la estimulación de TLR7 se valoró mediante un procedimiento de ELISA estándar. El porcentaje de supresión indicado es relativo a la inducción de IL-6 después de la dosificación de control de vehículo. La significación estadística se determinó mediante la prueba de Mann-Whitney.
- 60 La Figura 2 muestra los resultados de probar el compuesto ER-892887 en el modelo de enfermedad lúpica de la cepa BXSB-Yaa. **Leyenda de la figura:** Ratones BXSB-Yaa de doce semanas de edad se aleatorizaron en grupo con concentraciones de anti-ADNs medianas equivalentes y se trataron una vez al día oralmente con vehículo

(Veh; metilcelulosa al 0,5%) solo o 300 mg/kg de ER-892887 durante un total de 14 semanas. **(A)** Todos los ratones fueron sacrificados a las 26 semanas de edad y los títulos finales de anti-ADNds, anti-Sm/nRNP y anti-RiboP se evaluaron mediante ELISA en comparación con los títulos observados en ratones previamente enfermos de 6 semanas de edad. **(B)** Aproximadamente una semana antes del sacrificio (25 semanas de edad, 13 semanas de tratamiento), los ratones se alojaron 1-2 por jaula en jaulas metabólicas durante 18 horas para recoger orina, y se determinó la relación albúmina-creatinina urinarias (UACR, proteinuria) para cada animal como una medida indirecta de la función renal. **(C)** En el momento del sacrificio, los riñones se recogieron de ratones individuales, se fijaron en formalina al 10% durante 24 horas, se embebieron en parafina y se generaron secciones teñidas con H&E para la valoración de la histopatología de un modo enmascarado. **(D)** Sumario de la mortalidad observada en el estudio de SLE-8. La significación estadística se determinó mediante la prueba de Mann-Whitney para (A).

La Figura 3 muestra los resultados de probar el compuesto ER-892887 en el modelo de enfermedad lúpica de la cepa NZBxNZW. **Leyenda de la figura:** Ratones NZBWF1/J hembra fueron recibidos a las 6 semanas de edad, se realizaron sangrados de referencia y se comprobó la progresión de la enfermedad en los ratones al seguir los títulos de anti-ADNds. A las 20 semanas de edad, los ratones se aleatorizaron en grupos con títulos de anti-ADNds medianos equivalentes y se trataron a las 23 semanas de edad con vehículo (Veh; metilcelulosa al 0,5%) solo o 33, 100 o 300 mg/kg de ER-892887 una vez al día oralmente (QD PO). Todos los ratones fueron sacrificados a las 45 semanas de edad (22 semanas de tratamiento total) y los títulos de anti-ADNds en plasma sanguíneo se determinaron mediante ELISA. **(A)** Impacto del tratamiento con ER-892887 a lo largo del tiempo sobre los títulos de anti-ADNds. **(B)** Gráfico de barras de los datos de tratamiento de +22 semanas para ER-892887 derivados de los datos mostrados en (A). **(C)** Justo antes de la finalización a las 45 semanas de edad (después de 22 semanas de tratamiento), se recogió la orina de ratones individuales y la relación de albúmina a creatinina urinarias (UACR, proteinuria) se determinó para cada animal como una medida indirecta de la función renal. **(D)** Sumario de la mortalidad observada en este estudio. **(E)** En el momento del sacrificio, se recogieron los riñones de ratones individuales, se fijaron en formalina al 10% durante 24 horas, se embebieron en parafina y se generaron secciones teñidas con H&E para la valoración histopatológica de un modo enmascarado. La significación estadística se determinó mediante la prueba de Mann-Whitney para (C).

La Figura 4 muestra los resultados de una prueba adicional del compuesto ER-892887 en el modelo de enfermedad lúpica de la cepa NZBxNZW. **Leyenda de la figura.** Se recibieron ratones NZBWF1/J hembra a las 8 semanas de edad, se realizaron sangrados de referencia y se comprobó el avance de la enfermedad al seguir los títulos de anti-ADNds. A las 24 semanas de edad, los ratones se aleatorizaron en grupos con títulos de anti-ADNds medianos equivalentes y se trataron a las 25 semanas de edad QD PO con vehículo (Veh; metilcelulosa al 0,5%) solo o 33, 100 o 300 mg/kg de ER-892887. Los títulos de anti-ADNds se determinaron mediante ELISA sobre muestras de plasma sanguíneo en los momentos indicados. **(A)** Impacto del tratamiento con compuesto sobre los títulos de anti-ADNds medianos a lo largo del tiempo hasta +17 semanas de tratamiento. **(B)** Impacto del tratamiento con compuesto sobre anti-ADNds mediano a las +13 semanas del momento de tratamiento solamente a partir de los datos mostrados en (A). **(C)** Después de 13 semanas (gráfico superior) o 17 semanas (gráfico inferior) de tratamiento con compuesto, se recogió orina de ratones individuales y la relación de albúmina a creatinina urinarias (UACR, proteinuria) se determinó para cada animal como una medida indirecta de la función renal. Los ratones indicados con el círculo con UACR alta eran los animales que morían entre las +13 semanas y +17 semanas de tratamiento (la significación estadística se determinó mediante la prueba de Mann-Whitney). **(D)** Nitrógeno de urea sanguínea (BUN) medido en el plasma procedente de grupos seleccionados después de 13 semanas de tratamiento. **(E)** Curva de mortalidad para ratones tratados con vehículo frente a compuesto hasta las 17 semanas de tratamiento. El análisis de la curva de mortalidad hasta +17 semanas de tratamiento indicaba que el tratamiento con 33 mg/kg y 100 mg/kg de ER-892887 proporcionaba un beneficio de supervivencia estadísticamente significativo frente al vehículo según se determinaba mediante la prueba de rangos logarítmicos (Mantel-Cox). **(F)** Sumario de la mortalidad observada en este estudio.

La Figura 5 muestra los resultados de probar el compuesto ER-892887 en el modelo de enfermedad lúpica de pristano: cepa DBA/1. **Leyenda de la figura:** A ratones DBA/1 hembra de 10-11 semanas de edad se les administró una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de pristano o PBS. La dosificación oral una vez al día con vehículo (Veh; metilcelulosa al 0,5%) o 300 mg/kg de ER-892887 se comenzó a los 3,5 meses después de la inyección de pristano para un total de 3 meses de tratamiento. **(A)** Los ratones se sometieron a eutanasia después de 3 meses de tratamiento con compuesto y los títulos de anti-ADNds y anti-RiboP se midieron en muestras de plasma sanguíneo mediante ELISA (significación estadística determinada mediante la prueba de Mann-Whitney). **(B)** El desarrollo de artritis se valoró mensualmente mediante puntuación visual. **(C)** La expresión de genes regulados por IFN en sangre entera se midió mediante un grupo de qPCR después de 3 meses de tratamiento y se calculó una puntuación de la forma del gen de IFN (véase la sección Materiales y métodos farmacológicos para detalles relativos al cálculo de la puntuación de IFN). **(D)** Lista completa de 21 genes significativamente regulados al alza mediante tratamiento con pristano frente a controles de PBS y genes individuales que se reducían significativamente mediante ER-892887 (prueba de la t de Student).

La Figura 6 muestra los resultados de una prueba adicional del compuesto ER-892887 en el modelo de enfermedad lúpica de pristano: cepa DBA/1. **Leyenda de la figura:** A ratones DBA/1 hembra de 11-12 semanas de edad se les administró una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de pristano o PBS. La dosificación oral una vez al día con vehículo (Veh; metilcelulosa al 0,5%) o 33, 100 o 300 mg/kg de ER-892887 se comenzó 2 meses después de la inyección de pristano durante un total de 3 meses de tratamiento. Los ratones se sometieron a eutanasia después de 3 meses de tratamiento con compuesto y los títulos de anti-ADNds (**A**), -RiboP (**B**), -Sm/nRNP (**C**) e -histona (**D**) se midieron en muestras de plasma sanguíneo mediante ELISA (significación estadística determinada mediante la prueba de Mann-Whitney). (**E**) Sumario de la mortalidad observada en el estudio durante 3 meses de tratamiento con compuesto. (**F**) La expresión de genes regulados por IFN en sangre entera se midió mediante un grupo de qPCR en el último momento para ratones tratados con vehículo y 300 mg/kg de ER-892887 y se calculó una puntuación de la firma de los genes de IFN (véase la sección Materiales y métodos farmacológicos para detalles relativos al cálculo de la puntuación de IFN). (**G**) Lista completa de 22 genes significativamente regulados al alza mediante tratamiento con pristano frente a controles de PBS y genes individuales que se reducían significativamente mediante ER-892887 (prueba de la t de Student).

La Figura 7 muestra los resultados de probar el compuesto ER-885454 en el modelo de enfermedad lúpica de la cepa BXSB-Yaa. **Leyenda de la figura:** Ratones BXSB-Yaa macho de nueve semanas de edad se trataron oralmente una vez al día con vehículo (Veh; metilcelulosa al 0,5%) solo o 100 mg/kg o 300 mg/kg de ER-885454 durante un total de 15 semanas. Todos los ratones fueron sacrificados a las 24 semanas de edad y los títulos finales de anti-ADNds (**A**) y anti-Sm/RNP (**B**) se evaluaron mediante ELISA. (**C**) Aproximadamente una semana antes del sacrificio, los ratones se alojaron 1-2 por jaula en jaulas metabólicas durante 18 horas para recoger la orina y la relación de albúmina a creatinina urinarias (UACR, proteinuria) se determinó para cada animal como una medida indirecta de la función renal. (**D**) En el momento del sacrificio, se recogieron los riñones de ratones individuales, se fijaron en formalina al 10% durante 24 horas, se embebieron en parafina y se generaron secciones teñidas con H&E para la valoración histopatológica de un modo enmascarado. La significación estadística se determinó mediante la prueba de Mann-Whitney para (A), (B) y (C) anteriores.

La Figura 8 muestra los resultados de una prueba adicional del compuesto ER-885454 en el modelo de enfermedad lúpica de la cepa BXSB-Yaa. **Leyenda de la figura:** Ratones BXSB-Yaa de diecisiete semanas de edad se aleatorizaron en dos grupos con títulos de anti-ADNds medianos equivalentes y se trataron una vez al día oralmente con vehículo (Veh; metilcelulosa al 0,5%) solo o 300 mg/kg de ER-885454 durante un total de 13 semanas. Todos los ratones fueron sacrificados a las 30 semanas de edad y los títulos finales de anti-ADNds (**A**) y anti-Sm/RNP (**B**) se evaluaron mediante ELISA en comparación con los títulos observados en ratones previamente enfermos de 7 semanas de edad. (**C**) Aproximadamente una semana antes del sacrificio, los ratones se alojaron 1-2 por jaula en jaulas metabólicas durante 18 horas para recoger la orina y la relación de albúmina a creatinina urinarias (UACR, proteinuria) se determinó para cada animal como una medida indirecta de la función renal. (**D**) En el momento del sacrificio, se recogieron los riñones de ratones individuales, se fijaron en formalina al 10% durante 24 horas, se embebieron en parafina y se generaron secciones teñidas con H&E para la valoración histopatológica de un modo enmascarado. La significación estadística se determinó mediante la prueba de Mann-Whitney para (A), (B) y (C) anteriores.

La Figura 9 muestra los resultados de probar el compuesto ER-885454 en el modelo de enfermedad lúpica de la cepa NZBxNZW. **Leyenda de la figura:** Se recibieron ratones NZBWF1/J hembra de 6 semanas de edad, se realizaron sangrados de referencia y se comprobó el avance de la enfermedad al seguir los títulos de anti-ADNds. A las 24 semanas de edad, los ratones se aleatorizaron en grupos con títulos de anti-ADNds medianos equivalentes y se trataron con vehículo (Veh; metilcelulosa al 0,5%) solo o 300 mg/kg de ER-885454 una vez al día oralmente (QD PO). Todos los ratones fueron sacrificados a las 47 semanas de edad (23 semanas de tratamiento total) y los títulos de anti-ADNds en plasma sanguíneo se determinaron mediante ELISA (**A**). (**B**) Justo antes de la finalización a las 47 semanas de edad, se recogió orina de ratones individuales y la relación de albúmina a creatinina urinarias (UACR, proteinuria) se determinó para cada animal como una medida indirecta de la función renal. (**C**) En el momento del sacrificio, se recogieron los riñones de ratones individuales, se fijaron en formalina al 10% durante 24 horas, se embebieron en parafina y se generaron secciones teñidas con H&E para la valoración histopatológica de un modo enmascarado. La significación estadística se determinó mediante la prueba de Mann-Whitney para (A) anterior.

La Figura 10 muestra una representación de ORTEP de la estructura por rayos X del compuesto ER-887006.

Las Figuras 11A-11NN muestran las estructuras y los nombres químicos correspondientes según diversas realizaciones presentadas aquí. "Número de ER" es un número de referencia asignado a cada compuesto. Cuando estén disponibles, también se incluyen la actividad contra una línea celular HEK que expresa establemente TLR7 humano, la actividad contra una línea celular HEK que expresa establemente TLR9 humano, los datos de ¹H NMR y los datos de espectrometría de masas.

La Figura 12 muestra el efecto de ER-892887 y dos tratamientos del lupus humano comúnmente usados en el modelo de enfermedad lúpica de la cepa NZBxNZW. **Leyenda de la figura:** Se recibieron ratones NZBWF1/J

hembra a las 4 semanas de edad, se realizaron sangrados de referencia a las 10 y 26 semanas y se comprobó el avance de la enfermedad al seguir los títulos de anti-ADNds y proteinuria. A las 26 semanas de edad, los ratones se aleatorizaron en grupos con títulos de anti-ADNds medianos equivalentes y se trataron con vehículo (Veh; metilcelulosa al 0,5%) solo o 100 mg/kg de ER-892887, 100 mg/kg de hidroxiclороquina, 0,1 mg/kg prednisolona o 0,5 mg/kg de prednisolona, solas o en las combinaciones indicadas, una vez al día oralmente (QD PO). Todos los ratones fueron sacrificados a las 45 semanas de edad (19 semanas de tratamiento farmacológico) y los títulos de anti-ADNds en plasma sanguíneo se determinaron mediante ELISA. **(A)** Impacto del tratamiento con ER-892887 sobre los títulos de anti-ADNds a la finalización. **(B)** A las 41 semanas de edad (después de 15 semanas de tratamiento), se recogió orina de ratones individuales y la relación de albúmina a creatinina urinarias (UACR, proteinuria) se determinó para cada animal como una medida indirecta de la función renal. **(C)** Más tarde, se recogió orina de ratones individuales justo antes de la finalización a las 45 semanas de edad, después de 19 semanas de tratamiento y la relación de albúmina a creatinina urinarias (UACR, proteinuria) se determinó para cada animal. **(D, E, F)** Curvas de supervivencia observadas en este estudio durante el tratamiento con E6887, cada comparador de tratamiento estándar (**D**, hidroxiclороquina; **E**, 0,1 mg/kg de prednisolona; **F**, 0,5 mg/kg de prednisolona) o la combinación de E6887 y uno de los comparadores. Los grupos tratados se probaron frente al vehículo mediante Mantel-Cox.

La Figura 13 muestra los resultados de probar el compuesto ER-892887 y tres tratamientos para el lupus humano comúnmente usados en el modelo de enfermedad lúpica de pristano: cepa DBA/1. **Leyenda de la figura:** A ratones DBA/1 hembra de 11 semanas de edad se les administró una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de pristano o PBS. La dosificación oral una vez al día con vehículo (Veh; metilcelulosa al 0,5%) o 300 mg/kg de ER-892887, 100 mg/kg de hidroxiclороquina, 1 mg/kg de prednisolona o 100 mg/kg de micofenolato se inició 2 meses después de la inyección de pristano y continuó durante 3 meses de tratamiento. **(A)** Al final del tratamiento de 3 meses, el desarrollo de artritis se valoró mediante puntuación visual de la tumefacción y la inflamación. **(B)** Los ratones se sometieron a eutanasia después de 3 meses de tratamiento con compuesto y se midieron los títulos de anti-ADNds, anti-histona, anti-Sm/RNP y anti-RiboP en muestras de plasma sanguíneo mediante ELISA (significación estadística determinada mediante la prueba de Mann-Whitney). A los valores de ELISA que se encontraban por encima o por debajo del intervalo de una curva estándar se les asignó un valor igual a la medida válida más alta o más baja, según fuera apropiado. **(C)** La expresión de genes regulados por IFN en sangre entera se midió mediante un grupo de qPCR después de 3 meses de tratamiento. Se muestra la lista completa de genes regulados por interferón regulados al alza significativamente mediante tratamiento con pristano frente a controles de PBS y los genes individuales que se reducían significativamente mediante ER-892887 (prueba de la t de Student) se marcan en negrita con un asterisco. **(D)** Se muestran las puntuaciones de IFN de genes regulados por pristano en este experimento.

La Figura 14 presenta el efecto del compuesto ER-892887 sobre la artritis y autoanticuerpos en el modelo en enfermedad lúpica de pristano: cepa DBA/1. **Leyenda de la figura:** A ratones DBA/1 hembra de 10 semanas de edad se les administró una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de pristano o PBS. A las 22 semanas de edad, los ratones se aleatorizaron en grupos con títulos de anti-ADNds medianos equivalentes y se trataron con vehículo (Veh; metilcelulosa al 0,5%) solo o 300 mg/kg de ER-892887 una vez al día oralmente (QD PO). Los síntomas de artritis (tumefacción e inflamación) se registraron mensualmente mediante observadores con enmascaramiento. Todos los ratones fueron sacrificados a las 34 semanas de edad (12 semanas de tratamiento) y los títulos de autoanticuerpos en plasma sanguíneo se determinaron mediante ELISA. Antes de la finalización, las patas se sometieron a rayos X y se almacenaron y se puntuaron con respecto al daño óseo y las erosiones mediante dos analistas con enmascaramiento. **(A) Parte superior**-Las puntuaciones de artritis se calcularon mensualmente en grupos dosificados con vehículo y compuesto. **(A) Parte inferior**-Se calcularon las puntuaciones de rayos X después de tres meses de tratamiento. **(B)** Los títulos de autoanticuerpos se midieron en muestras de plasma sanguíneo finales mediante ELISA (significación estadística determinada mediante la prueba de Mann-Whitney).

Descripción detallada de la divulgación

Además de su papel como receptores inmunitarios innatos capaces de detectar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs - es decir, detección de LPS bacteriano mediante TLR4) exógenos ("no internos"), los receptores de tipo Toll (TLRs) de mamífero también son capaces de reconocer estímulos endógenos (DAMPs) liberados después de daño tisular o estrés del hospedador. Kono, H. y K.L. Rock, *How dying cells alert the immune system to danger*. Nat Rev Immunol, 2008. 8(4): p. 279-89. En la última década ha surgido una apreciación de la conexión entre la activación de TLR por patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs) endógenos ("internos") y la etiología de los trastornos autoinmunitarios. Específicamente, el TLR7 se puede activar mediante ARN monocatenario (ARNss) derivado de fuentes tanto de mamífero como de virus, mientras que el TLR9 se puede activar mediante ADN derivado de fuentes de mamífero, virus y bacterias.

El lupus se caracteriza por autoanticuerpos reactivos contra el propio ADN bicatenario (ADNds) y proteínas asociadas (histonas) así como contra una amplia serie de proteínas asociadas a ARN tales como Ro, La, Smith (Sm) y U1 snRNP. Kirou, K.A. y cols., *Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus*

erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. Arthritis Rheum, 2005. 52(5): p. 1491-503. Una segunda marca característica del lupus, que se mostró que se correlacionaba directamente con la gravedad de la enfermedad, es la expresión desregulada de interferones (IFNs) de tipo 1, en particular IFN α , y la elevación correspondiente de un gran grupo de genes regulados por IFN α en PBMC de pacientes con lupus (la llamada "firma del gen de IFN tipo 1"). Kirou, K.A. y cols., anteriormente. Una fuente principal de IFN en la sangre es un inmunocito especializado llamado una célula dendrítica plasmacitoide (pDC), que expresa constitutivamente tanto TLR7 como TLR9.

Se postuló una relación causal entre estas dos características de la enfermedad, los autoanticuerpos y los niveles de IFN, cuando un número de grupos de investigación demostró colectivamente que los complejos de anticuerpos aislados de pacientes con lupus pero no de donantes sanos son capaces de conducir la producción de IFN por pDC de un modo dependiente de TLR7/9 y ARN/ADN. T.K. y cols., *Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9*. J Clin Invest, 2005. 115(2): p. 407-17; Vollmer, J. y cols., *Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8*. J Exp Med, 2005. 202(11): p. 1575-85; Savarese, E. y cols., *U1 small nuclear ribonucleoprotein immune complexes induce type I interferon in plasmacytoid dendritic cells through TLR7*. Blood, 2006. 107(8): p. 3229-34. Por otra parte, el IFN estimula el incremento de expresión de TLR7/9 en células B, potenciando de ese modo la activación de TLR/BCR (receptor de células B) de células B autorreactivas para diferenciarse hasta células plasmáticas productoras de anticuerpos. Banchereau, J. y V. Pascual, *Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases*. Immunity, 2006. 25(3): p. 383-92; De este modo, los niveles de complejos de autoanticuerpos que contienen ligandos de TLR7/9 de ácido nucleico conducen el ciclo proinflamatorio y la progresión de la enfermedad lúpica. Se ha presentado que el IFN tipo 1 solo induce síntomas lúpicos en seres humanos. Ho, V. y cols., *Severe systemic lupus erythematosus induced by antiviral treatment for hepatitis C*. J. Clin Rheumatol, 2008. 14(3): 166-8. Ronnblom L.E. y cols. *Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumor*. J. Internal Med. 1990. 227:207-10. Los presentes inventores creen que es probable que el antagonismo farmacológico de TLR7/8 ofrezca un beneficio terapéutico a pacientes con lupus al interrumpir este ciclo proinflamatorio, disminuir los niveles de IFN y amortiguar el proceso de la enfermedad autoinmunitaria mediado por pDC y células B.

Varias otras líneas de evidencia sugieren un papel para TLR7 en la etiología del lupus humano y apoyan la noción de que los receptores TLR son dianas válidas para la intervención de la enfermedad. Se han identificado polimorfismos específicos en la UTR 3' de TLR7 y se ha mostrado que se correlacionan tanto con la elevación de la expresión de TLR7 como con la potenciación de la forma génica de IFN. Shen, N. y cols., *Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) with male systemic lupus erythematosus*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(36): p. 15838-43. Además, los fármacos antimaláricos para el estándar de cuidado (SOC) de lupus tales como la cloroquina interrumpen la señalización TLR7/9 endosómica e inhiben la producción de IFN α por PBMC y/o pDC inducida por complejos de ARNs-ribonucleoproteína o suero de pacientes con lupus. Por otra parte, las DC mieloides y los monocitos producen IL-12p40, TNF α e IL-6 después de la autoseñalización de ARN/TLR8, sugiriendo la contribución adicional de citocinas proinflamatorias dependientes de TLR8 a la etiología del lupus humano además del IFN conducido por TLR7 mediante pDC. Vollmer, anteriormente; Gorden, K.B. y cols., *Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8*. J Immunol, 2005. 174(3): p. 1259-68.

También existe una evidencia en modelos de ratón para el papel de TLR en el lupus. Estudios publicados han demostrado colectivamente que la eliminación génica individual de TLR7 o doble de TLR7/9 o la inhibición farmacológica de TLR7/9 doble reduce la gravedad de la enfermedad en cuatro modelos de lupus distintos. Nickerson, K.M. y cols., *TLR9 regulates TLR7- and MyD88-dependent autoantibody production and disease in a murine model of lupus*. J Immunol, 2010. 184(4): p. 1840-8; Fairhurst, A.M. y cols., *Yaa autoimmune phenotypes are conferred by overexpression of TLR7*. Eur J Immunol, 2008. 38(7): p. 1971-8; Deane, J.A. y cols., *Control of toll-like receptor 7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell proliferation*. Immunity, 2007. 27(5): p. 801-10; Savarese, E. y cols., *Requirement of Toll-like receptor 7 for pristane-induced production of autoantibodies and development of murine lupus nephritis*. Arthritis Rheum, 2008. 58(4): p. 1107-15. Destacando el papel de TLR7 como un determinante crítico de la autoinmunidad, la sobreexpresión transgénica de TLR7 solo conduce a autorreactividad anti-ARN espontánea y nefritis en la cepa C57BL/6 normalmente resistente a la enfermedad. Deane, anteriormente.

Desde una perspectiva de la seguridad, no existen informes de que ratones deficientes en un solo gen TLR7, 8 o 9 o en dos genes 7/8 y 7/9 estén inmunocomprometidos hasta el punto que se observe una infección por patógenos oportunistas. Asimismo, se cree que con antimaláricos SOC son muy seguros y eficaces para el uso a largo plazo en seres humanos para controlar un brote de enfermedad lúpica a dosis predichas para inhibir al menos parcialmente la señalización de TLR7/9. Lafyatis, R., M. York, y A. Marshak-Rothstein, *Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors?* Arthritis Rheum, 2006. 54(10): p. 3068-70; Costedoat-Chalumeau, N. y cols., *Low blood concentration of hidroxicloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2006. 54(10): p. 3284-90. De hecho, salvo por el incremento de sensibilidad a infecciones bacterianas grampositivas en la infancia en un menor grado en la edad adulta, los seres humanos con rutas de señalización de TLR e IL-1R altamente comprometidas (deficiencia en MyD88 o IRAK-4) son sin embargo sanos y mantienen suficientes mecanismos de defensa del hospedador. Casanova, J.L., L. Abel, y L. Quintana-

Murci, *Human TLRs and IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics*. Annu Rev Immunol, 2010.

Basándose en esta y otra información, los presentes inventores creen que el TLR7 en particular es una diana bien validada en el contexto de modelos preclínicos de SLE en ratones. Los estudios tanto genéticos como funcionales en seres humanos apoyan la hipótesis de que el antagonismo de las rutas de TLR7 y/o TLR8 proporcionará un beneficio terapéutico a pacientes con lupus. Por otra parte, tanto los estudios de eliminación de genes de TLR en ratones como el uso a largo plazo de antimaláricos en seres humanos sugieren que la supresión farmacológica de TLR7, 8 y/o 9 se puede llevar a cabo sin comprometer significativamente la defensa del hospedador.

Por lo tanto, se puede esperar que un compuesto que suprime TLR7, TLR8 o tanto TLR7 como TLR8 actúe como un agente terapéutico o profiláctico para SLE o nefritis lúpica.

Los presentes inventores han encontrado compuestos que suprimen TLR 7 y/u 8 y por lo tanto se espera que tengan un efecto profiláctico o terapéutico sobre el SLE o la nefritis lúpica. Se describen en la presente compuestos y compuestos para el uso en el tratamiento de la divulgación.

El documento WO 2009/076512 A1 analiza compuestos de carboxamida para el supuesto tratamiento terapéutico de un número de indicaciones, incluyendo inflamación y otros trastornos incluyendo los asociados con la acumulación de linfocitos o monocitos tales como aterosclerosis, artritis reumatoide, lupus, enfermedad del injerto contra el hospedador y/o rechazo de trasplantes. Los compuestos de la presente invención difieren de los analizados en el documento WO 2009/076512 en que pertenecen a una familia diferente de compuestos heterocíclicos; son derivados de tetrahidropirazolopirimidina.

II. Uso terapéutico

Los niveles de dosificación de ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden variar para obtener una cantidad del compuesto o los compuestos activos que alcance la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares. El nivel de dosificación seleccionado depende de la actividad del compuesto particular, la vía de administración, la gravedad de la afección que se trate y la afección y los antecedentes médicos previos del paciente que se trate. Las dosis se determinan para cada caso particular usando métodos estándar según factores únicos para el paciente, incluyendo la edad, el peso, el estado de salud general y otros factores que pueden influir en la eficacia del compuesto o los compuestos de la divulgación. En general, en el caso de la administración oral, el compuesto de THPP según la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una dosis de aproximadamente 30 µg a 100 µg, una dosis de 30 µg a 500 µg, una dosis de 30 µg a 10 g, una dosis de 100 µg a 5 g o una dosis de 100 µg a 1 g por adulto al día. En el caso de la administración a través de inyección, se administra en una dosis de aproximadamente 30 µg a 1 g, una dosis de 100 µg a 500 mg o una dosis de 100 µg a 300 mg por adulto al día. En ambos casos, una dosis se administra una vez al día o dividida en varias administraciones. La dosificación se puede simular, por ejemplo, usando el programa Simcyp®.

No se pretende que la administración de un compuesto de la divulgación a un mamífero, incluyendo seres humanos, se limite a un modo de administración, una dosificación o una frecuencia de dosificación particulares. La presente divulgación contempla todos los modos de administración, incluyendo la vía oral, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intralesional, subcutánea o cualquier otra suficiente para proporcionar una dosis adecuada para prevenir o tratar SLE o nefritis lúpica. Uno o más compuestos de la divulgación se pueden administrar a un mamífero en, por ejemplo, una sola dosis o múltiples dosis. Cuando se administran múltiples dosis, las dosis se pueden separar entre sí en, por ejemplo, varias horas, un día, una semana, un mes o un año. Se ha de entender que, para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administre o supervise la administración de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la divulgación.

Para aplicaciones clínicas, un compuesto de la presente divulgación se puede administrar generalmente intravenosamente, subcutáneamente, intramuscularmente, colónicamente, nasalmente, intraperitonealmente, rectalmente, bucalmente u oralmente. Las composiciones que contienen al menos un compuesto de la divulgación que es adecuado para el uso en medicina humana o veterinaria se pueden presentar en formas que permitan la administración mediante una vía adecuada. Estas composiciones se pueden preparar según los métodos habituales, usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otras cosas, diluyentes, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos atóxicos. Portadores o diluyentes aceptables para uso terapéutico son muy conocidos en el campo farmacéutico y se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Philadelphia, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988, 1999, Marcel Dekker, Nueva York. Las composiciones se pueden presentar en forma de comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y las composiciones pueden contener

opcionalmente uno o más agentes elegidos del grupo que comprende edulcorantes, saborizantes, colorantes y estabilizantes para obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables.

La elección del vehículo y el contenido de sustancia activa en el vehículo se determinan generalmente según la solubilidad y las propiedades químicas del producto, el modo de administración particular y las condiciones que se deben observar en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico y agentes desintegrantes tales como almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes (p. ej., estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco) se pueden usar para preparar comprimidos. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se usan suspensiones acuosas, pueden contener agentes emulsionantes que facilitan la suspensión. También se pueden usar diluyentes tales como sacarosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, cloroformo o mezclas de los mismos.

Para la administración parenteral, se usan emulsiones, suspensiones o soluciones de las composiciones de la divulgación en aceite vegetal (p. ej., aceite de sésamo, aceite de cacahuate o aceite de oliva), soluciones acuosoorgánicas (p. ej., agua y propilenglicol), ésteres orgánicos inyectables (p. ej., oleato de etilo), o soluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables. Las soluciones de las sales de las composiciones de la divulgación son especialmente útiles para la administración mediante inyección intramuscular o subcutánea. Soluciones acuosas que incluyen soluciones de las sales en agua destilada pura se pueden usar para la administración intravenosa con la condición de que (i) su pH esté adecuadamente ajustado, (ii) estén apropiadamente tamponadas y se vuelvan isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o cloruro sódico, y (iii) se esterilizan mediante calentamiento, irradiación o microfiltración. Composiciones adecuadas que contienen un compuesto de la divulgación se pueden disolver o suspender en un portador adecuado para el uso en un nebulizador o un aerosol en suspensión o solución, se pueden absorber o adsorber sobre un portador sólido adecuado para el uso en un inhalador de polvo seco. Estas composiciones para la administración rectal incluyen supositorios formulados según métodos conocidos y que contienen al menos un compuesto de la divulgación.

Las formulaciones de dosificación de un compuesto de la divulgación para ser usadas para la administración terapéutica deben ser estériles. La esterilidad se consigue fácilmente mediante filtración a través de membranas estériles (p. ej., membranas de 0,2 micras) o por otros medios convencionales. Típicamente, las formulaciones se almacenan en forma liofilizada o como una solución acuosa. El pH de las composiciones de esta divulgación en algunas realizaciones, por ejemplo, puede estar entre 3 y 11, puede estar entre 5 y 9 o puede estar entre 7 y 8, inclusive.

Aunque una vía de administración es mediante administración por dosificación oral, se pueden usar otros métodos de administración. Por ejemplo, las composiciones se pueden administrar subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, colónicamente, rectalmente, nasalmente o intraperitonealmente en una variedad de formas de dosificación tales como supositorios, pellas o pequeños cilindros implantados, aerosoles, formulaciones de dosificación oral y formulaciones tópicas tales como pomadas, gotas y parches dérmicos. Compuestos de realizaciones de la divulgación se pueden incorporar en artículos conformados tales como implantes, incluyendo pero no limitados a válvulas, resortes intravasculares, tubos y prótesis, que pueden emplear materiales inertes tales como polímeros sintéticos o siliconas, (p. ej., composiciones Silastic®, cauchos silicónicos u otros polímeros disponibles comercialmente). Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxi-etil-aspartamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Por otra parte, un compuesto de la divulgación se puede acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), poliepsiloncaprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Un compuesto de la divulgación se puede administrar en la forma de sistemas de aporte liposómicos, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de lípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Un compuesto de la divulgación también se puede aportar usando anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, factores de crecimiento, hormonas u otros restos de orientación a los que se acoplan las moléculas de compuesto (p. ej., véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, véase anteriormente), incluyendo la conjugación in vivo a componentes sanguíneos de un compuesto de una realización de la divulgación.

III. Síntesis

Se proporcionan vías de síntesis generales y específicas que se encontrarían útiles para la preparación de realizaciones de la divulgación. Los expertos en la técnica pueden reconocer que ciertas variaciones o modificaciones de estos procedimientos también podrían conducir a la síntesis de compuestos según la divulgación. En algunas situaciones, la expresión "tal como" se usa para enumerar diversas alternativas para compuestos o

estructuras más genéricas. Se entenderá que "tal como" no se debe considerar limitativo y que su significado está de acuerdo con "que incluye, por ejemplo, pero no limitado a".

Ciertas condiciones eran comunes a los ejemplos específicos presentados posteriormente. El calentamiento por microondas se realizó usando un reactor de microondas Emrys Liberator o Initiator Biotage®. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando un sistema de cromatografía de desarrollo rápido Biotage® SP4. La retirada de disolvente se llevó a cabo usando bien un evaporador giratorio Büchi o un evaporador centrífugo Genevac®. Los espectros de NMR se registraron a 400 MHz en un espectrómetro Varian Unity® usando disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos se presentan con relación al disolvente protonado residual.

La cromatografía en capa fina se realizó en placas de vidrio Whatman® prerrevestidas con una capa de gel de sílice de 0,25 mm usando diversas relaciones de uno o más de los siguientes disolventes: acetato de etilo, heptano, diclorometano o metanol.

La LC/MS analítica se realizó en un sistema Waters Acquity™ usando una columna XBridge™ C18 de 1,7 µm de 2,1 × 50 mm. Los disolventes A y B son agua con 0,1% de ácido fórmico y acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, respectivamente. Tiempo total del método 5 minutos con 5% de B a 99% de B a lo largo de 4 minutos con un caudal de 0,3 ml/min. Los datos espectrales de masas se adquirieron en un Waters SQD desde 100-2000 amu en el modo positivo de electropulverización. Estas condiciones se denominan posteriormente "Condición I".

Alternativamente, se llevaron a cabo la confirmación de la pureza y la masa en un sistema Waters Autopurification usando una columna XBridge™ C8 de 3,5 µm de 4,6 × 50 mm. Los disolventes A y B son agua con 0,1% de ácido fórmico y acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, respectivamente. Tiempo total del método 6 minutos 10% de B a 95% de B a lo largo de 5 minutos con un caudal de 2,5 ml/min. Los datos espectrales de masas se adquirieron en un Micromass ZQ™ desde 130-1000 amu en el modo positivo de electropulverización. Estas condiciones se denominan posteriormente "Condición II".

La LC/MS en fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema Waters Autopurification usando una columna XBridge™ C8 de 5 µm, de 19 × 100 mm. Los disolventes A y B son agua con 0,1% de ácido fórmico y acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, respectivamente. Tiempo total del método 12 minutos con 30% de B a 95% de B a lo largo de 10 minutos con un caudal de 20 ml/min. Los datos espectrales de masas se adquirieron en un Micromass ZQ™ desde 130-1000 en el modo positivo de electropulverización. Estas condiciones se denominan posteriormente "Condición III".

La resolución de HPLC preparativa de los compuestos racémicos se llevó a cabo usando una de las siguientes columnas quirales: Chiralpak® IA (5 cm × 50 cm o 2 cm × 25 cm), Chiralpak® AD (2 cm × 25 cm) o Chiralcel® OD (2 cm × 25 cm). Las relaciones de enantiómeros de los compuestos purificados se determinaron mediante análisis de HPLC en una columna de 0,45 cm × 25 cm comprendida por la misma fase estacionaria (IA, AD u OD).

Métodos generales y partes experimentales para preparar compuestos de la presente divulgación se indican posteriormente. En ciertos casos, se describe un compuesto particular a modo de ejemplo. Sin embargo, se apreciará que en cada caso se preparó una serie de compuestos de la presente divulgación según los esquemas y las partes experimentales descritos posteriormente. Para los compuestos en los que están disponibles datos de NMR y/o espectrometría de masas, los datos se presentan inmediatamente después de la descripción del compuesto o en la Tabla 11.

Las siguientes abreviaturas se usan en la presente:

Definiciones: Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

HATU: Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio

DIEA: N,N-diisopropiletilamina

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

TEA: trietilamina

DMF: N,N-dimetilformamida

NMP: N-metilpirrolidina

THF: tetrahidrofurano

	DCM: diclorometano
	MTBE: metil- <i>terc</i> -butil-éter
	TFA: ácido trifluoroacético
	EDC: hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
5	NaOH: hidróxido sódico
	NaBH ₄ : borohidruro sódico
	IPA: alcohol isopropílico o isopropanol
	EtOH: etanol
	EtOAc: acetato de etilo
10	TLR: receptor de tipo Toll
	DAMP: Patrón molecular asociado al peligro
	PAMP: Patrón molecular asociado a patógenos
	IFN: interferón
	pDC: célula dendrítica plasmacitoide
15	PBMC: células mononuclear de sangre periférica
	qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
	TLDA: matriz de baja densidad Taqman®
	PBS: solución salina tamponada con fosfato
	ARNss: ARN monocatenario
20	ADNs: ADN bicatenario
	SOC: estándar de cuidado
	R848: resiquimod
	HCQ: hidroxicloroquina
	HCl: ácido clorhídrico
25	ac.: acuoso
	AcOH: ácido acético
	PhNTf ₂ : N-feniltrifluorometanosulfonimida
	Tf: trifluorometanosulfonato

MeOH: metanol

ee: exceso enantiómero

HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperacinoetanosulfónico

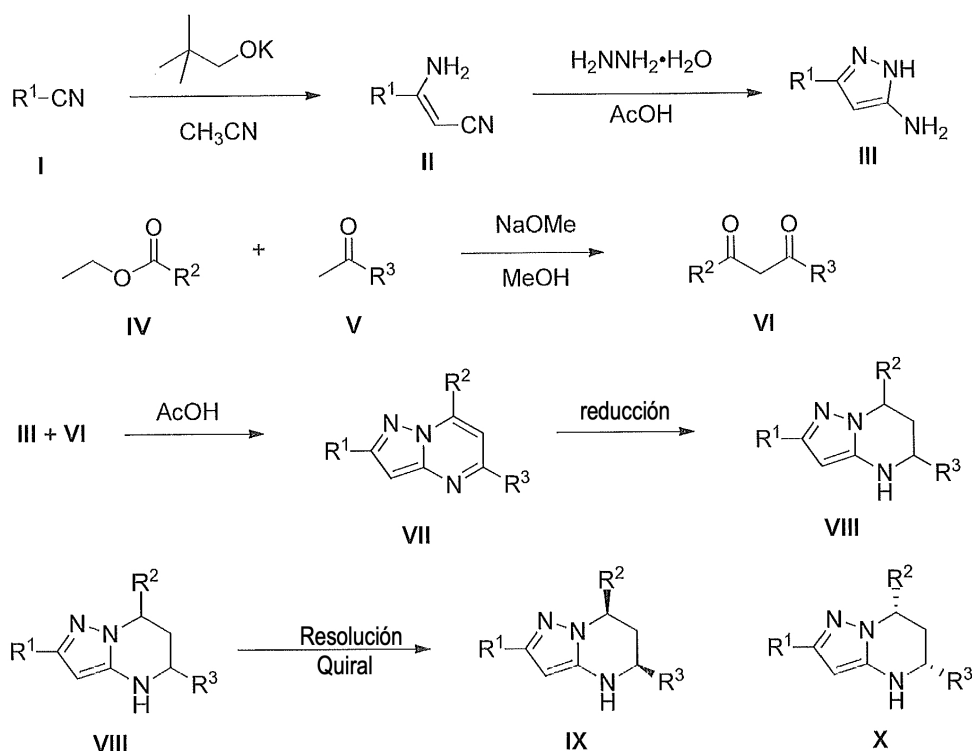
NH₄Cl: cloruro amónico

5 Ejemplo 1

Métodos sintéticos generales

Los compuestos de la divulgación se elaboraron según el esquema sintético general mostrado posteriormente:

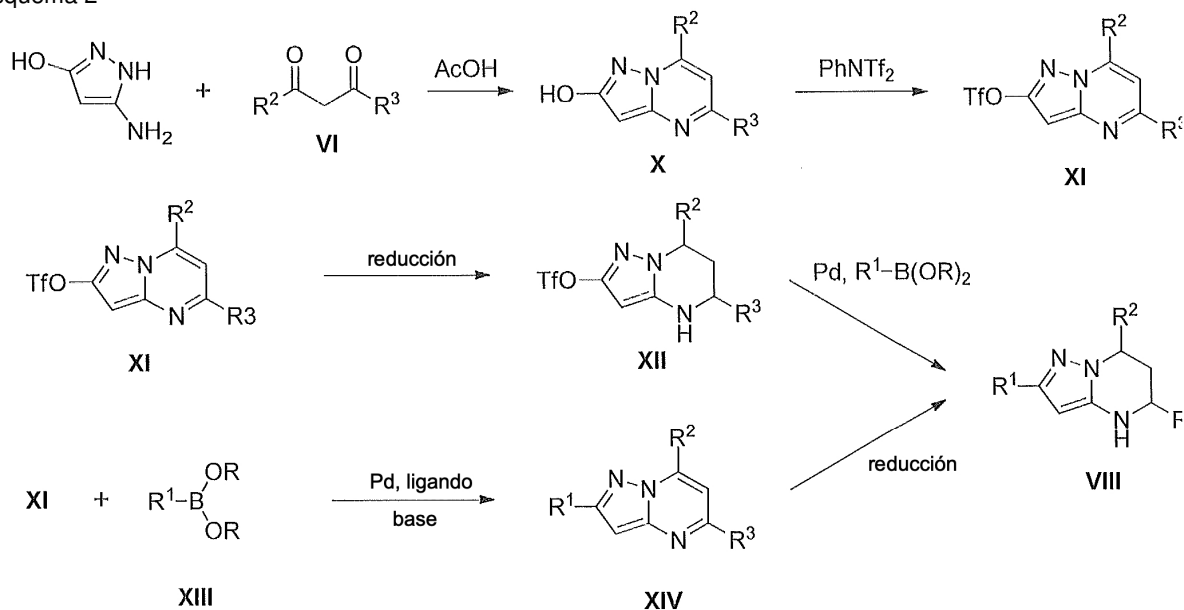
Esquema 1



La preparación de varios de los ejemplos usa la vía representada en el Esquema 1. Típicamente, un nitrilo disponible comercialmente, tal como un nitrilo aromático, heterocíclico, alifático o heteroalifático (I) se somete a acetronitrilo en presencia de una base orgánica prótica fuerte tal como t-amilato potásico en un disolvente neutro tal como tolueno a 0°C o temperatura ambiente para proporcionar la cianoimina (II). La imina resultante se hace reaccionar a continuación con hidracina en presencia de un ácido orgánico tal como ácido acético para proporcionar el producto intermedio clave o 5-aminopirazol sustituido en 3 (III). La mitad derecha de estos ejemplos se prepara por medio de condensación de Claisen usando una acilcetona aromática o heteroaromática (V) con un éster acetílico sustituido tal como éter acetílico trifluorado, difluorado o no sustituido (IV) para formar la dicetona (VI).

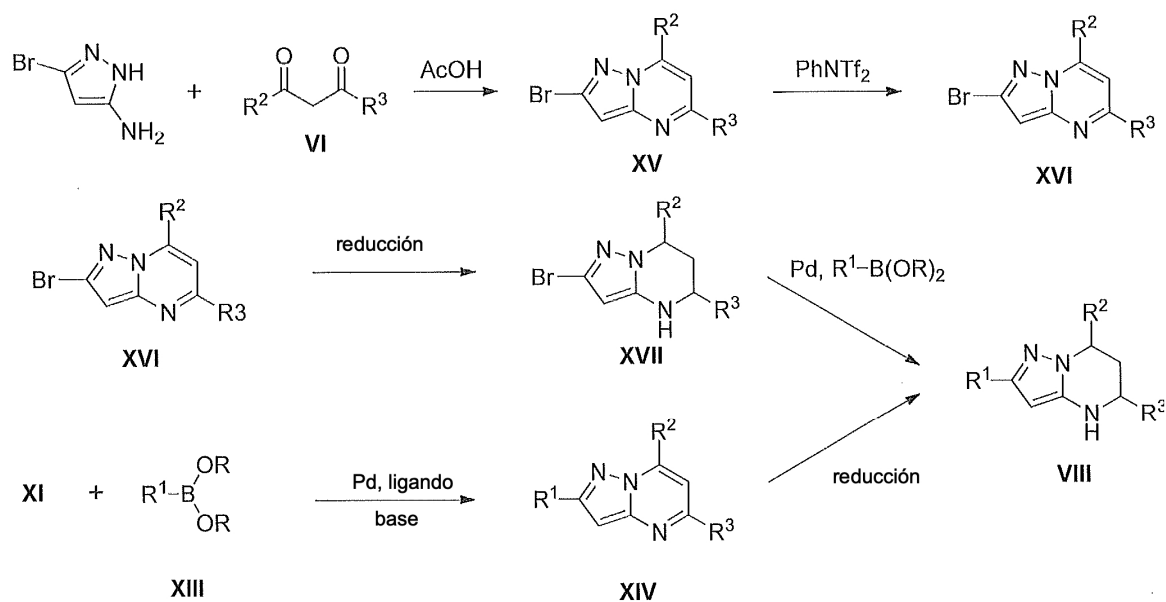
La condensación de los dos productos intermedios III y VI proporciona la 2,3-b-pirazolo-pirimidina en presencia de un ácido orgánico suave tal como ácido acético. En algunos casos, los 3-aminopirazoles sustituidos en 5 (III) están disponibles comercialmente y se usan en esta reacción directamente. La reducción para formar la tetrahidropirazolo-pirimidina 5,7-cis racémica (VIII) se efectúa usando una fuente de hidruro o mediante hidrogenación catalítica. La resolución a través de cromatografía de líquidos de alta resolución quiral o usando cristalización diastereoisómera proporciona los productos finales deseados IX y X. En muchos ejemplos, la mezcla racémica del compuesto VIII se evaluó biológicamente sin purificación adicional a través de resolución quiral.

Esquema 2



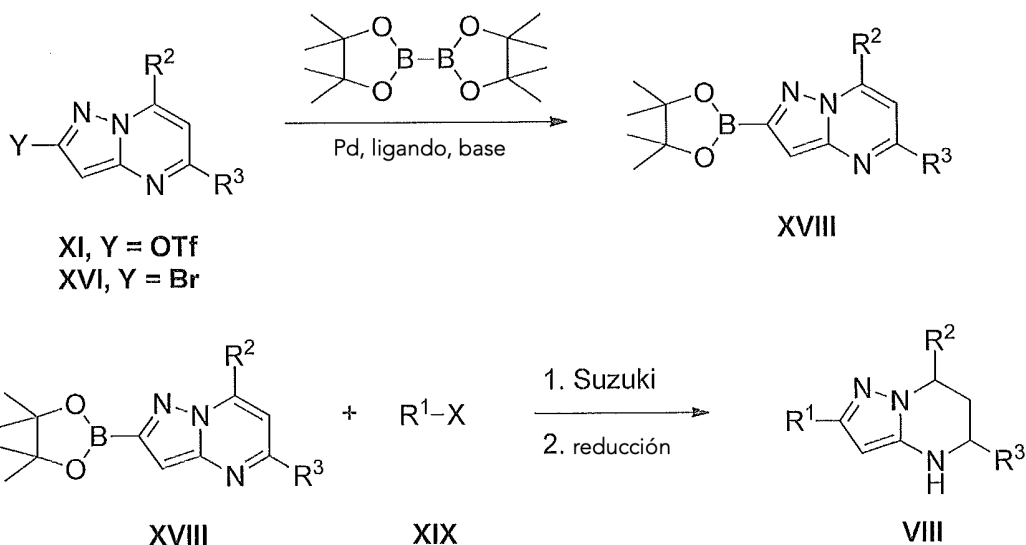
El Esquema 2 ejemplifica una vía alternativa para diversos compuestos de la divulgación partiendo de 3-hidroxi-5-aminopirazol disponible comercialmente condensado con la dicetona **VI** para proporcionar 2-hidroxipirazolopirimidina **X** como un producto intermedio clave. El tratamiento de **X** con un reactivo de trifluorometilsulfonilación adecuado proporciona el producto intermedio de triflato **XI**. La reducción del triflato **XI**, seguida por acoplamiento cruzado de Suzuki con una variedad de boronatos, donde R^1 es aromático, heteroaromático, alílico, heteroalílico o alifático da el producto final racémico **VIII**. Alternativamente, el triflato **XI** se somete a acoplamiento cruzado de Suzuki en primer lugar y el compuesto intermedio **XIV** se reduce a continuación hasta el producto final racémico **VIII**. Como en el Esquema 1, el compuesto racémico **VIII** se resuelve en sus enantiómeros constituyentes por medio de cromatografía quiral o mediante cristalización diastereoisómera.

Esquema 3



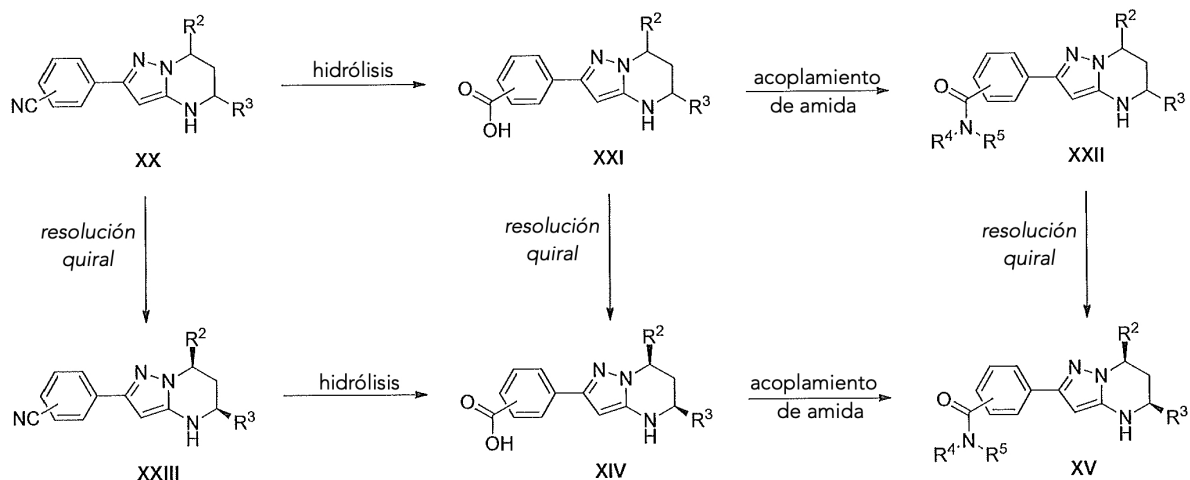
La vía usada en el Esquema 3 es una modificación del Esquema 2 en la que un bromuro reemplaza al triflato, es decir, el grupo triflato en el compuesto **XI** se reemplaza por bromuro según se muestra en **XVI**. Se sintetizó 3-bromo-5-aminopirazol según métodos bibliográficos (Moy y cols. J. Med. Chem. 2010, 53, 1238). Las condiciones para el acoplamiento cruzado de Suzuki son esencialmente las mismas que las del Esquema 2.

Esquema 4



La vía del Esquema 4 invierte las materias primas del acoplamiento cruzado de Suzuki mediante la generación del éster de boronato sobre la pirazolopirimidina clave seguido por un electrófilo adecuado (**XIX**, $\text{X} = \text{OTf}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) para generar **VIII** después de la reducción.

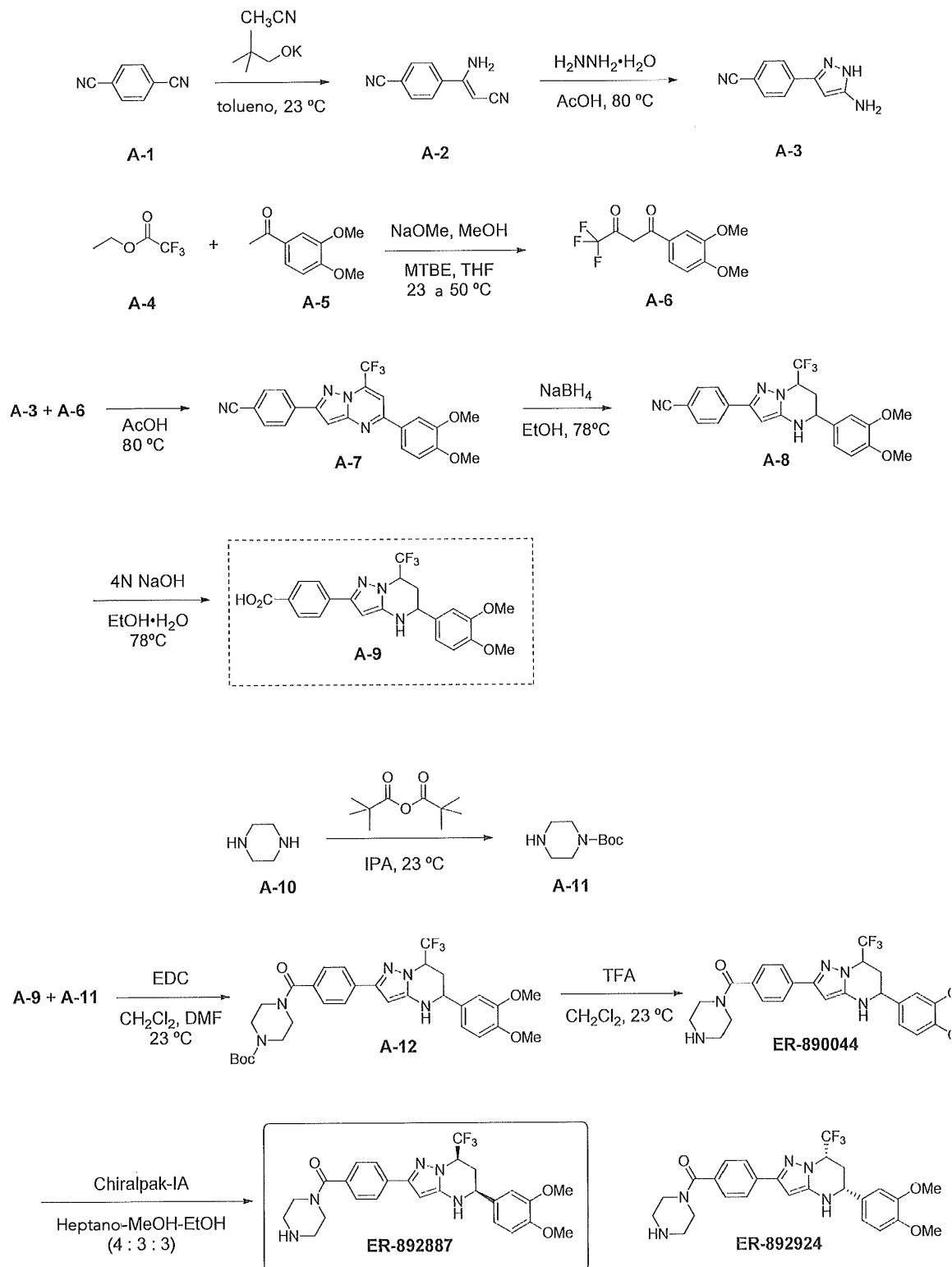
Esquema 5



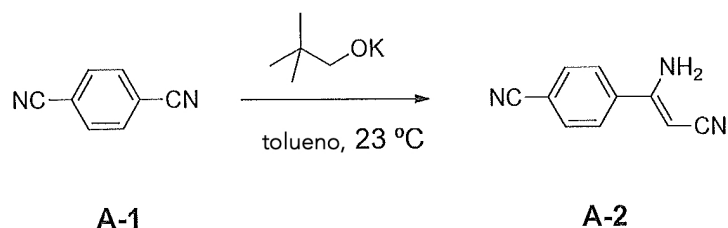
El Esquema 5 representa las etapas finales en la síntesis de varios de los ejemplos de estructura general **XV** presentado aquí. Según esto, el producto intermedio común usado es el benzonitrilo **XX**, típicamente sustituido en la posición 3 o 4 con respecto al resto de pirazolopirimidina, que se convierte en el ácido benzoico **XXI** a través de hidrólisis ácida o básica. El acoplamiento de **XXI** con una amina adecuada ($\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}$) proporciona la amida racémica **XXII**, que se resuelve en su enantiómero puro **XV**. Alternativamente, la resolución quiral se puede llevar a cabo bien en la fase del benzonitrilo (**XX** $\rightarrow$ **XXIII**) o bien de ácido benzoico (**XXI** $\rightarrow$ **XXIV**) y los materiales enantiopuros se transforman de un modo similar al producto final **XV**.

Ejemplos sintéticos - Sección A

Ejemplo 1 (Síntesis de ER-892887)



Compuesto 2:



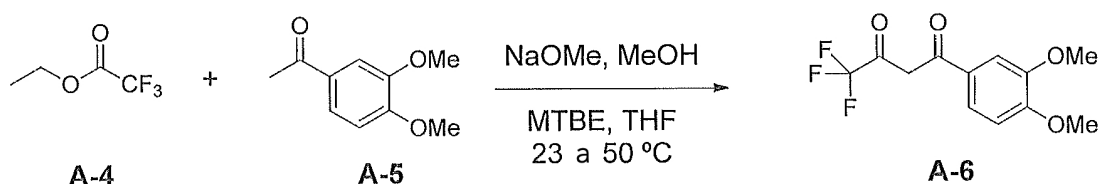
Se añadió tolueno (1,80 l, seguido por acetonitrilo (245 ml) a temperatura ambiente a un matraz de 5 l cargado con tereftalonitrilo (300,0 g, 2,34 mol). Se añadió t-amilato potásico al 24,2% en peso (1,672 l, 1,338 kg, 2,58 mol) mientras se controlaba la temperatura hasta < 30°C a lo largo de un período de 1 hora.

La mezcla (pasta espesa amarilla) se dejó enfriar hasta 20°C y se agitó durante 16 horas, tiempo después del cual se añadió agua (0,9 l) a la mezcla vigorosamente agitada hasta que los sólidos amarillos se volvían sólidos de color canela claro. La mezcla se filtró a través un filtro de vidrio, el sólido resultante se enjuagó con agua (1,8 l) seguida por IPA (1,8 l), se recogió y se secó bajo vacío a 40°C durante 46 h. se obtuvieron 374,1 g del Compuesto **A-2** (2,21 mol, 94% de rendimiento) como un polvo de color canela claro.

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 4.26 (s, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 2 H) 7.77 - 7.82 (m, 2 H).

MS (M+H⁺) 170.1.

Compuesto 6



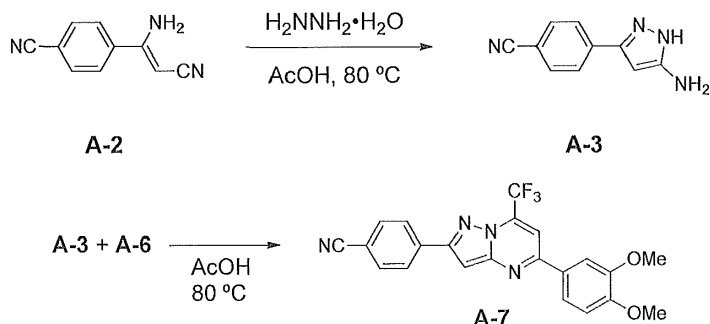
Se añadió THF (487 ml) seguido por MTBE (1,46 l) a un matraz de 5 l cargado con 1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (487 g, 2,70 mol). Se añadió trifluoroacetato de etilo (516 ml, 4,33 mol) seguido por una solución al 25% en peso de metóxido sódico (701 g, 3,24 mol) en metanol a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 40°C y se agitó a 40-43°C durante 16 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C y se vertió en una mezcla preenfriada (10°C) de MTBE (2,44 l) y ácido cítrico al 20% en peso (1,217 g, 1,279 mol) mientras se mantenía una T interna < 20°C. Después de 30 min de agitación vigorosa, la capa orgánica se separó u se lavó secuencialmente con dos veces con cloruro sódico al 20% en peso (1,46 l) y a continuación se concentró hasta aproximadamente 1/3° del volumen.

El residuo resultante se diluyó con MTBE (3,90 l), se lavó con agua (1,95 l) y se concentró hasta aproximadamente 1/3° del volumen, tiempo durante el cual una cantidad significativa de sólidos de producto precipitaba en la solución. La mezcla resultante se azeotropizó dos veces hasta sequedad con n-heptano (1,95 l). Se añadieron n-heptano (877 ml) y MTBE (97 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta 50°C, se dejó enfriar hasta 15°C a lo largo de un período de 2 h y a continuación el precipitado se filtró. El sólido de color canela resultante se secó bajo un horno de vacío (40°C durante 16 h y a continuación 20°C durante 48 h) para proporcionar 714,3 g del Compuesto **A-6** (2,59 mol, 96% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.97 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=2.10 Hz, 1 H) 7.60 (dd, *J*=8.51, 2.10 Hz, 1 H).

MS (M+H⁺) 277.2.

Compuestos A-3 y A-7



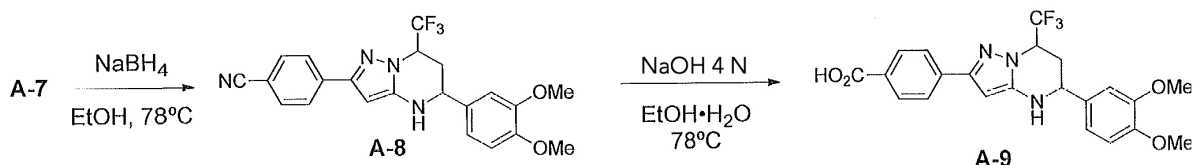
El compuesto **A-2** (250 g, 1,478 mol) se suspendió en ácido acético (1,0 l) con agitación a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió hidracina (72,5 ml, 1,478 mol) en agua (75 ml) con la temperatura interna incrementándose hasta 42°C . La suspensión resultante se calentó hasta 70°C y se mantuvo a esa temperatura durante 5 min, momento en el cual la suspensión de volvía una mezcla casi transparente y a continuación se enturbiaba de nuevo para proporcionar el compuesto **A-3** in situ.

Se añadió rápidamente tolueno (1,50 l) a la mezcla anterior (la temperatura caía hasta 48°C) seguido por el compuesto **A-6** (408 g, 1,478 mol). La mezcla resultante se calentó hasta 80°C , tiempo durante el cual se acumulaba una cantidad significativa de sólidos amarillos generando una pasta muy espesa. Después de mantener la reacción a 80°C durante 30 min, la mezcla se enfrió hasta 50°C y se añadió agua de hielo (1,50 l) con agitación vigorosa. El precipitado amarillo se recogió mediante filtración y se lavó con agua (3,75 l), agua (2,5 l) e IPA (2,50 l). El sólido amarillo resultante se secó bajo vacío (40°C) durante 3 días para proporcionar 464 g de Compuesto **A-7** (1,09 mol, 74% de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 3.90 (s, 4 H) 3.95 (s, 4 H) 7.10 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.83 (d, $J=8.01$ Hz, 2 H) 7.89 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.23 (d, $J=8.66$ Hz, 2 H).

MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 425.4.

Compuesto 9



El compuesto **A-7** (326 g, 768,2 mmol) se suspendió en etanol (3,26 l) y agua (815 ml) seguido por calentamiento hasta $68-70^\circ\text{C}$. Se añadió a temperatura ambiente a lo largo de 1,5 horas una solución de reserva de borohidruro sódico [previamente preparada separadamente al añadir borohidruro sódico (96 g, 2,54 mol) a una solución acuosa de hidróxido sódico 0,1 M (815 ml, 81,50 mmol) a temperatura ambiente seguido por agitación durante 30 min] con lo que la temperatura de reacción ascendía hasta $68-71^\circ\text{C}$. Al completar la adición la mezcla se calentó a $68-71^\circ\text{C}$ durante 4 h, tiempo después del cual la mezcla se enfrió hasta 40°C y se añadió acetona (564 ml) a lo largo de 30 min (T interna $40-42^\circ\text{C}$) seguido por agitación 30 min adicionales a $40-42^\circ\text{C}$ para proporcionar el compuesto **A-8** in situ.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 2.33 - 2.44 (m, 1 H) 2.51 (d, $J=6.09$ Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.33 (s, 1 H) 4.45 (dd, $J=11.80, 2.08$ Hz, 1 H) 4.87 - 4.97 (m, 1 H) 5.81 (s, 1 H) 6.87 - 6.91 (m, 1 H) 6.96 - 7.01 (m, 2 H) 7.64 - 7.68 (m, 2 H) 7.85 - 7.90 (m, 2 H).

MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 428.9.

Se añadió hidróxido sódico (461 g, 11,52 mol) a la mezcla anterior, tiempo después del cual la reacción exotérmica se calentó hasta $70-73^\circ\text{C}$ y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua de hielo (3,260 l) a la mezcla para enfriarla hasta 10°C seguido por una adición lenta de HCl acuoso al 10% (4,75 l) mientras se mantenía la temperatura hasta $<25^\circ\text{C}$ con agitación vigorosa. La agitación vigorosa continuaba

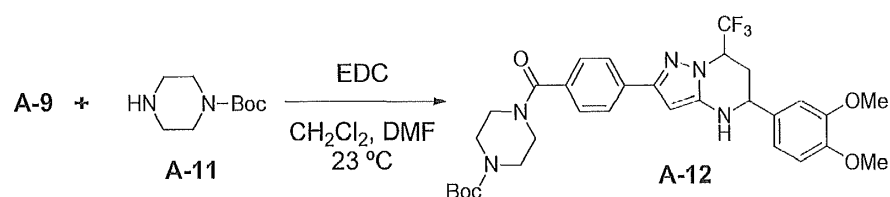
durante 30 min. La mezcla de reacción final se decantó sobre un filtro de vidrio para recuperar cualquier producto pardo en bruto dentro del disolvente.

El sólido que quedaba en el recipiente de reacción se suspendió en agua (3,26 l) y se agitó vigorosamente durante 30 min y se decantó como anteriormente. Este procedimiento se repitió una vez adicional. Los sólidos recuperados finales se enjuagaron con agua (3,26 l) seguido por IPA (2,61 l) y se secaron bajo aire/vacío durante 1 h y a continuación bajo vacío a 45°C durante 20 h para proporcionar 226,7 g del Compuesto **A-9** (0,507 mol, 66% de rendimiento) como un sólido de color canela claro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.76 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 5.86 (s, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.92 - 7.04 (m, 2 H) 7.08 (d, $J=1.50$ Hz, 1 H) 7.84 (m, $J=8.33$ Hz, 2 H) 7.95 (m, $J=8.23$ Hz, 2 H).

MS ($M+H^+$) 448.4.

Compuesto 12



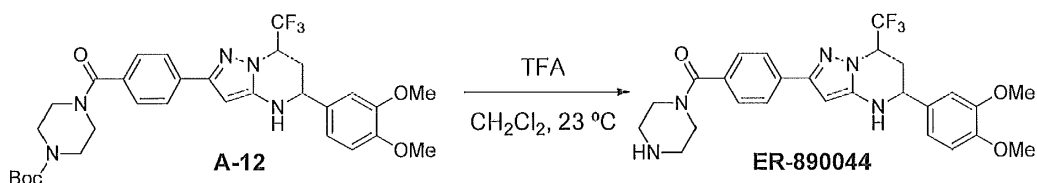
El compuesto **A-9** (333,8 g, 746,1 mmol) se disolvió en DMF (1,335 l) y a continuación se diluyó con DCM (1,00 l) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Se añadió piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (139 g, 746,1 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 min adicionales. Se añadió EDC (143 g, 746,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió n-heptano (4,01 l) a la mezcla vigorosamente agitada seguido por agua (5,34 l) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min adicionales, tiempo después del cual los sólidos se filtraron, seguido por lavado con agua (4,0 l) y a continuación n-heptano (2,0 l). El sólido se secó bajo vacío a 50°C durante 18 h para proporcionar 478,5 g de compuesto **A-12** en bruto.

Se suspendieron 473 g del compuesto **A-12** en bruto en una mezcla de disolventes de n-heptano (1,0 l) e IPA (1,0 l) seguido por calentamiento hasta 50°C y se agitó a 50°C durante 10 min adicionales. La suspensión se enfrió hasta 20°C a lo largo de un período de 30 min seguido por agitación durante 30 min adicionales. El sólido se filtró, se lavó con una mezcla de disolventes de IPA (500 ml) y n-heptano (500 ml) y a continuación se secó bajo vacío a 50°C durante 5 h. Este procedimiento de suspensión y filtración anterior se repitió una vez adicional. Se obtuvieron 403 g del compuesto **A-12** (0,655 mol, ¿88% de rendimiento?) como un polvo de color canela.

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 0.94 - 1.14 (m, 1 H) 1.45 - 1.51 (m, 9 H) 1.57 - 1.75 (m, 1 H) 2.17 - 2.29 (m, 1 H) 2.49 - 2.58 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.45 (d, $J=11.44$ Hz, 1 H) 5.03 - 5.15 (m, 1 H) 6.96 - 7.01 (m, 1 H) 7.03 - 7.08 (m, 1 H) 7.11 (d, $J=1.79$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.52 (m, 1 H) 7.85 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 7.99 - 8.08 (m, 1 H).

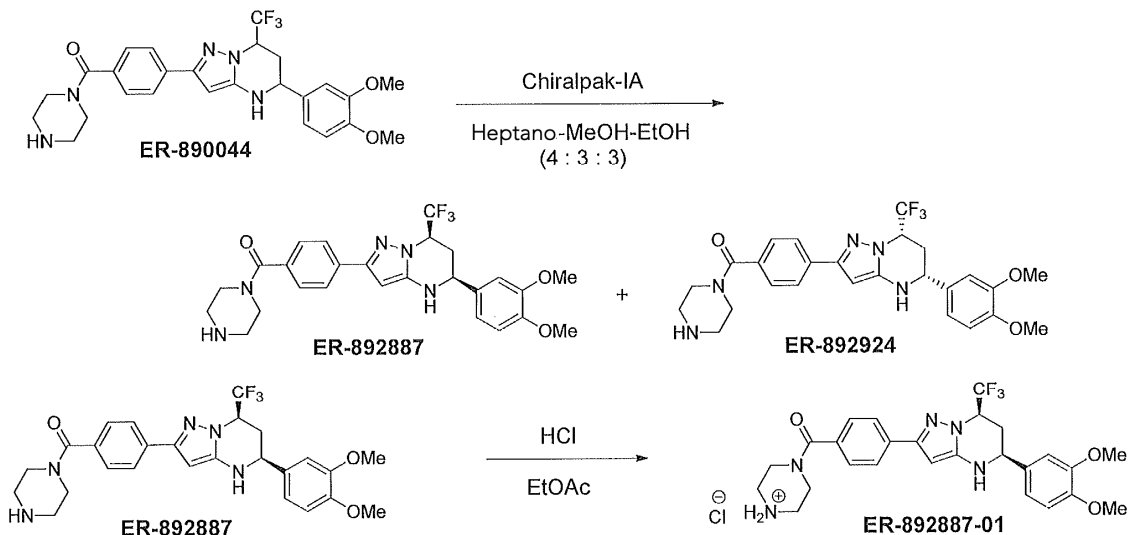
MS ($M+H^+$) 616.3

Compuesto ER-890044



El compuesto **A-12** (340 g, 0,552 mol) se suspendió en DCM (510 ml, 7,926 mol) y se añadió TFA (510 ml, 6,619 mol) a la suspensión a lo largo de 10 min. La mezcla se agitó a 23-27°C durante 3 h, después de lo cual la mezcla se enfrió hasta 15°C y se diluyó con agua (1700 ml, 9,436 mol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20°C. La mezcla se diluyó con n-heptano (3,4 l, 23,209 mol) y a continuación se enfrió hasta 15°C. Se añadió hidróxido sódico (2,872 Kg, 7,179 mol) a lo largo de 30 min mientras se controlaba la T interna <25°C. La mezcla resultante se agitó a 20-25°C durante 20 min y a continuación se filtró para recoger precipitados de color canela claro. En primer lugar, el precipitado se enjuagó con agua (3,4 l) y a continuación una mezcla de n-heptano

(1,36 l) y DCM (204 ml). La torta húmeda se transfirió a una bandeja y se secó a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar 248,8 g (0,483 mol, 87% de rendimiento) de ER-890044 como un sólido de color canela claro.

ER-892887

Se disolvió ER-890044 (30,3 g, 58,8 mmol) en una solución 1: 1 de diclorometano y metanol (120 ml) y la solución turbia se filtró a través de un embudo de Buchner de porosidad media. El filtrado transparente se usó directamente para la purificación quiral por HPLC. Se cargaron 4 ml de esta solución a una columna Chiralpak IA de 5 cm × 50 cm y se eluyeron con una fase móvil que comprendía heptano, metanol y etanol (relación 4 : 3 : 3; modificada con 0,06% de dietilamina) a un caudal de 75 ml/min. Se recogió ER-892887 entre los 18,5 min y los 23,2 min, mientras que ER-892924 se recogía entre los 24,2 min y los 32 min. Se llevaron a cabo 30 de estas inyecciones y las fracciones reunidas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar los productos enantiómeros puros ER-892887 (10,5 g, 20,3 mmol, > 95% de ee) y ER-892924 (9,8 g, 19,0 mmol, > 95% de ee).

Se añadió HCl 4 M en dioxano (4,53 ml, 18,1 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min a una solución de ER-892887 (8,50 g, 16,5 mmol) en acetato de etilo seco (500 ml). Se obtuvo un precipitado blanco. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se filtró bajo presión reducida. El sólido recogido se lavó con acetato de etilo (2 × 100 ml) y éter (2 × 100 ml) y se secó bajo vacío para proporcionar 8,29 g de sal de hidrocloreuro de ER-892887 (15,0 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido blanco.

ER-892930

Se añadieron compuesto A-9 ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (21,7 mg, 0,049 mmol), 3-amino-1,2-propanodiol (13,2 mg, 0,145 mmol), HATU (1,10 eq, 24,8 mg, 0,065 mmol), NMP (0,500 ml) y base de Hünig (6,00 ul, 0,044 mmol) a un tubo de reacción de 5 ml con tapón de rosca. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante la noche. El material se purificó mediante LC/MS usando la condición de HPLC III. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto ER-892930 como un sólido blancuzco (13,3 mg, 53% de rendimiento).

ER-894463

Se añadieron compuesto A-9 ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (30,0 mg, 0,067 mmol), 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de terc-butilo (74,9 mg, 0,402 mmol), HATU (50,9 mg, 0,134 mmol), NMP (0,500 ml) y base de Hünig (6,00 ul, 0,044 mmol) a un tubo de reacción de 5 ml con tapón de rosca. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante la noche. El material se purificó mediante LC/MS usando la condición de HPLC III. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. A continuación, el material se recogió en etanol (1,0 ml) y HCl 4,0 M en dioxano (1,0 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto ER-894463 como un sólido amarillo (22,1 mg, 60% de rendimiento).

ER-895080

Se añadieron compuesto **A-9** ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (20,0 mg, 0,045 mmol), 2,6-diazaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo (18,98 mg, 0,089 mmol), HATU (18,7 mg, 0,049 mmol), NMP (0,500 ml) y base de Hünig (6,00 ul, 0,044 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante la noche. El material se purificó mediante LC/MS usando la condición de HPLC III. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío. A continuación, el material resultante se recogió en etanol (1,0 ml) y ácido trifluoroacético al 50% en DCM (1,0 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto ER-895080 como un sólido amarillo (2,40 mg, 8% de rendimiento).

El ejemplo ER-894462-00 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (30,0 mg, 0,067 mmol) y azetidín-3-ol disponible comercialmente (29,4 mg, 0,402 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-895080. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (8,1 mg, 24%).

El ejemplo ER-894465-00 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (30,0 mg, 0,067 mmol) y pirrolidin-3-ol disponible comercialmente (35,0 mg, 0,402 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-895080. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (18,5 mg, 53%).

El ejemplo ER-894464-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (30,0 mg, 0,067 mmol) y pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo disponible comercialmente (74,9 mg, 0,402 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (32,6 mg, 88%).

El ejemplo ER-895077-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (30,0 mg, 0,067 mmol) y 3-aminoazetidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (69,3 mg, 0,402 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (8,6 mg, 24%).

El ejemplo ER-895078-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (30,0 mg, 0,067 mmol) y azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo disponible comercialmente (69,3 mg, 0,402 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (29,7 mg, 82%).

El ejemplo ER-895746-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (7,8 mg, 0,062 mmol) y hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (37,0 mg, 0,174 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (27,5 mg, 77%).

El ejemplo ER-895748-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (35,5 mg, 0,177 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (31,3 mg, 99%).

El ejemplo ER-895749-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (36,6 mg, 0,183 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (29,5 mg, 93%).

El ejemplo ER-895750-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-metilpiperacino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (31,7 mg, 0,158 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (30,6 mg, 97%).

El ejemplo ER-895751-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-metilpiperacino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (43,5 mg, 0,217 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (31,2 mg, 98%).

El ejemplo ER-895752-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-dimetilpiperacino-1-carboxilato de (2S,5R)-terc-butilo (30,3 mg, 0,141 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (30,6 mg, 94%).

El ejemplo ER-895753-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-dimetilpiperacino-1-carboxilato de (2R,5R)-terc-butilo disponible comercialmente (37,6 mg, 0,175 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (19,5 mg, 60%).

El ejemplo ER-895754-01 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo disponible comercialmente (33,5 mg, 0,169 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (26,7 mg, 85%).

El ejemplo ER-895083-15 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (24,5 mg, 0,055 mmol) y (azetidin-3-ilmetil)(metil)carbamato de terc-butilo disponible comercialmente (22,4 mg, 0,112 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-895080. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (0,6 mg, 2%).

El ejemplo ER-895081-15 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (20,6 mg, 0,046 mmol) y (6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de terc-butilo disponible comercialmente (23,4 mg, 0,103 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-895080. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (13,3 mg, 43%).

El ejemplo ER-895082-15 se preparó a partir del compuesto ER-886619 (23,5 mg, 0,053 mmol) y 2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (25,1 mg, 0,111 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-895080. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (5,3 mg, 15%).

Se preparó el ejemplo ER-898416. Se preparó ácido 3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico a partir de ácido (3-cianofenil)borónico (93 mg, 0,631 mmol) y trifluorometanosulfonato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo (100,0 mg, 0,21 mmol) y de un modo similar al de la 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (sección G, preparación de ER893393) para dar 3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzonitrilo (46 mg, 51% de rendimiento). La hidrólisis del material (75 mg, 0,175 mmol) así preparado de un modo similar al del compuesto A-9 proporcionaba el compuesto deseado (42 mg, 54% de rendimiento).

El ejemplo ER-895811 se preparó en dos etapas a partir de ácido 3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (24 mg, 0,054 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (40 mg, 0,215 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el 3-(3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamido)pirrolidino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (7 mg, 0,011 mmol, 21% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (6 mg, 0,0097 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-895811 (4,4 mg, 82% de rendimiento).

El ejemplo ER-896386 se preparó en dos etapas a partir de ácido 3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (119 mg, 0,266 mmol) y hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (226 mg, 1,06 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio 5-(3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (94 mg, 0,146 mmol, 55% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio se resolvió en sus enantiómeros constituyentes de un modo similar al del ER-890044 (Sección A) para proporcionar 5-(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,051 mmol) y 5-(3-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,051 mmol). A continuación, el producto intermedio 5-(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 0,034 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto secado ER-896386 (19 mg, 96% de rendimiento).

El ejemplo ER-896387 se preparó a partir del producto intermedio 5-(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el ejemplo ER-896386. A continuación, este producto intermedio (16 mg, 0,025 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-896387 (14 mg, 99% de rendimiento).

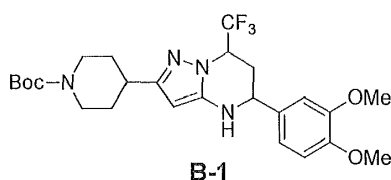
El ejemplo ER-896388 se preparó en dos etapas a partir de ácido 3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (25 mg, 0,056 mmol) y piperacino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (42 mg, 0,224 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto

intermedio 4-(3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoi)l)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 0,029 mmol, 52% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (16 mg, 0,026 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-896388 (14 mg, 98% de rendimiento).

El ejemplo ER-896389 se preparó en dos etapas a partir del compuesto ácido 3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (25 mg, 0,056 mmol) y ((3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo disponible comercialmente (48 mg, 0,224 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio ((3R,5S)-1-(3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoi)-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (22 mg, 0,034 mmol, 61% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (20 mg, 0,031 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-896389 (17,5 mg, 97% de rendimiento).

Ejemplos sintéticos - Sección B

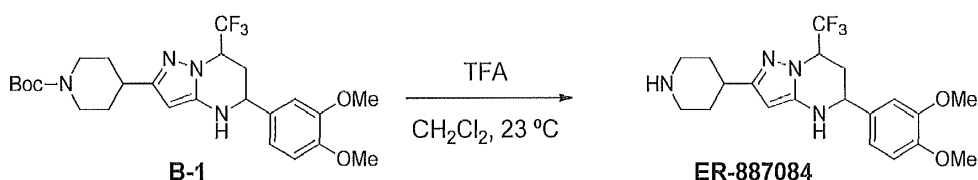
Ejemplo 2 (Preparación de ER-885681)



El compuesto **B-1** se preparó a partir del 4-cianopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente de modo similar al compuesto **A-8** (56 g, 70% de rendimiento para la etapa final).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.44 - 1.49 (m, 10 H) 1.50 - 1.62 (m, 6 H) 1.89 (d, *J*=12.05 Hz, 2 H) 2.31 (dt, *J*=13.69, 11.51 Hz, 1 H) 2.41 - 2.49 (m, 1 H) 2.69 - 2.88 (m, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.06 - 4.21 (m, 3 H) 4.38 (dd, *J*=11.71, 1.95 Hz, 1 H) 4.81 (dt, *J*=11.29, 5.80 Hz, 1 H) 5.28 (s, 1 H) 6.84 - 6.89 (m, 1 H) 6.93 - 6.98 (m, 2 H).

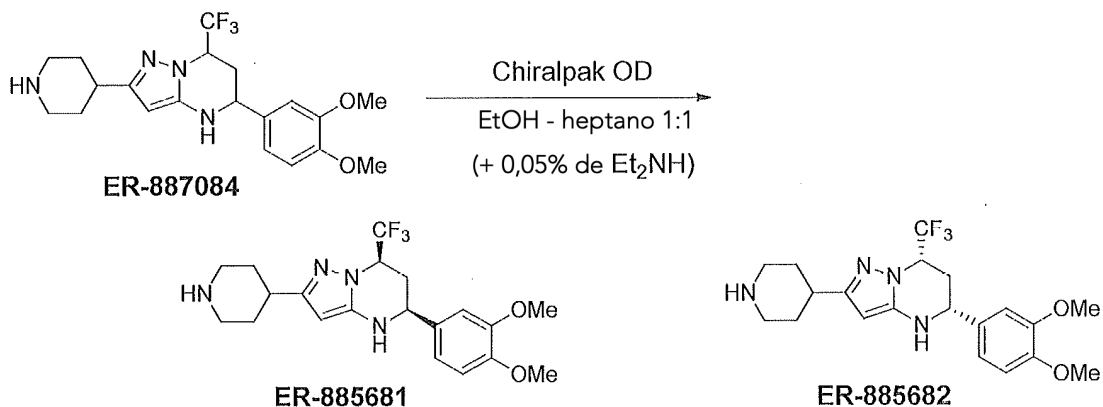
MS (M+H⁺) 511.0.



Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución del compuesto B-1 (7,86 g, 15,4 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) y la mezcla se agitó a ta. Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre MTBE y NaHCO₃ sat. Las capas se separaron y la solución ac. se extrajo adicionalmente con diclorometano (2x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ER-887084 como un sólido blanco (4,28 g. 68%).

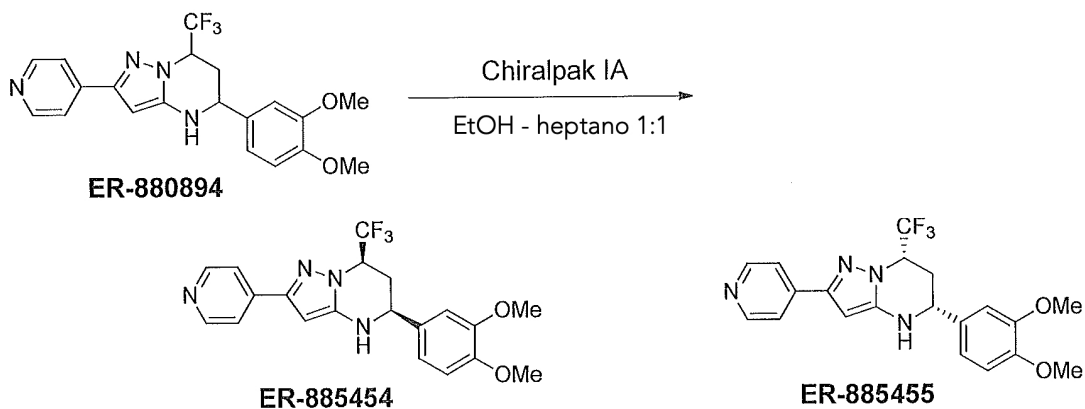
¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 1.52 - 1.64 (m, 3 H) 1.84 (br. s., 1 H) 2.06 - 2.17 (m, 1 H) 2.40 - 2.47 (m, 1 H) 2.59 - 2.70 (m, 5 H) 3.01 - 3.09 (m, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.33 (dd, *J*=11.59, 2.25 Hz, 1 H) 4.87 - 4.95 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 6.93 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 6.96 - 7.00 (m, 1 H) 7.04 (d, *J*=1.90 Hz, 1 H).

MS (M+H⁺) 411.5.



Compuestos ER-885681 y ER-885682

El compuesto ER-887084 (1,19 g, 2,91 mmol) se disolvió en metanol (11 ml) y la solución se diluyó adicionalmente con 19 ml de solución de etanol - heptano 1 : 1 modificada con 0,05% de dietilamina. Se cargó 1 ml de esta solución en una columna Chiracel OD de 2 cm x 25 cm y se eluyó con una fase móvil que comprendía heptano - etanol 1 : 1 (que contenía 0,05% de dietilamina) a un caudal de 15 ml/min. El compuesto ER-885681 se recogió entre 7,3 min y 9,6 min, mientras que el compuesto ER-885682 se recogió entre 9,8 min y 14,5 min. Se llevaron a cabo 33 de estas inyecciones y las fracciones reunidas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar los productos enantiómeros puros compuesto ER-885681 (571 mg, 96% de rendimiento, > 95% de ee) y compuesto ER-885682 (574 mg, 96% de rendimiento, > 95% de ee).



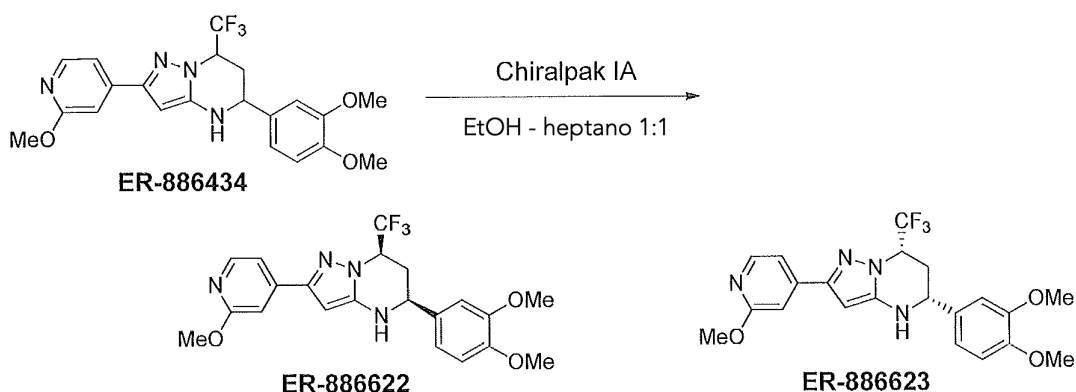
Ejemplos ER-885454 y ER-885455

El compuesto ER-880894 se preparó a partir de la 4-cianopiridina disponible comercialmente (450 g, 4,32 mol) usando la secuencia general esbozada en el Esquema I y ejemplificada por la preparación del compuesto **A-8** (ER-890044) para dar ER-880894 (205 g, mmol 12% de rendimiento global).

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 2.29 - 2.46 (m, 2 H) 2.47 - 2.60 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.36 (s, 1 H) 4.45 (d, $J=9.96$ Hz, 1 H) 4.93 (dt, $J=11.28, 5.79$ Hz, 2 H) 5.85 (s, 1 H) 6.85 - 6.93 (m, 1 H) 6.93 - 7.04 (m, 2 H) 7.59 - 7.70 (m, 2 H) 8.56 - 8.66 (m, 2 H).

MS ($M+H^+$) 405.2.

La resolución de ER-880894 (200 mg, 0,495 mmol) mediante HPLC quiral de un modo similar al de ER-890044 (con la excepción de que se usaba etanol-heptano 1 : 1 como la fase móvil) daba ER-885454 (96 mg, 48% de rendimiento) y ER-885455 (91,2 mg, 46% de rendimiento).



Ejemplos ER-886622 y ER-886623

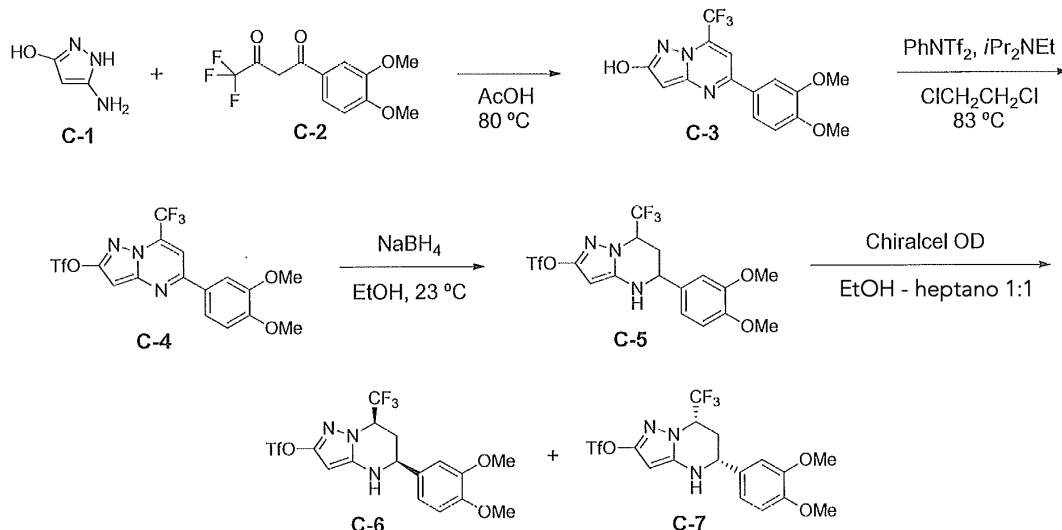
El ejemplo ER-886434 se preparó a partir de la 4-ciano-2-metoxipiridina disponible comercialmente (mg, mmol) de un modo similar al del compuesto ER-880894 para dar ER-886434 (127 mg, 62% de rendimiento) .

MS (M+H⁺) 435.6.

La resolución mediante HPLC quiral de un modo similar al de ER-880894 daba ER-886622 (21,5 mg, 44% de rendimiento, > 95% de ee) y ER-886623 (20,2 mg, 41% de rendimiento, > 95% de ee).

10 Ejemplos sintéticos - Sección C

Preparación de ER-890035



Compuesto C-3

Una solución de compuesto **C-1** (9,91 g, 100 mmol) y compuesto **C-2** (27,6 g, 100 mmol) en ácido acético (60 ml) se calentó a 80°C. La mezcla de reacción naranja oscuro transparente se volvía progresivamente más clara a medida que se empezaba a formar un precipitado amarillo. En 30 min, la mezcla de reacción se había convertido en una suspensión amarilla espesa. La mezcla se mantuvo a 80°C durante otros 15 min. La mezcla se enfrió hasta ta y se añadió IPA. La suspensión se calentó hasta aproximadamente 75°C y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado amarillo se filtró y los sólidos se lavaron con IPA adicional y se secaron bajo presión reducida. El compuesto **C-3** se obtuvo como un sólido amarillo claro (30,9 g, 91% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 3.92 - 3.92 (m, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 7.10 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.75 (dd, *J*=8.47, 2.21 Hz, 1 H) 7.83 - 7.86 (m, 1 H) (major tautomer).

MS (M+H⁺) 340.5.

Compuesto C-4

5 El compuesto **C-3** (9,9 g, 29,2 mmol) se disolvió en N,N-diisopropiletilamina (25,4 ml) y 1,2-dicloroetano (100 ml) y la mezcla se agitó a ta. Se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (20,8 g, 58,2 mmol) a esta solución y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 45 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo pardo anaranjado. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando elución en gradiente (EtOAc del 10 al 40% en heptano) para proporcionar el compuesto **C-4** como un sólido amarillo (7,10 g, 52% de rendimiento). Una pequeña cantidad del regioisómero N-sulfonilado se formaba en la
10 reacción, pero no se aislaba.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.87 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 7.15 (d, J=8.65 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.85 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H).

15 MS (M+H⁺) 472.3.

Compuesto C-5

Se añadió borohidruro sódico (360 mg, 9,50 mol) a una solución del compuesto **C-4** (2,24 g, 0,00475 mol) en etanol (29,9 ml) y la mezcla se agitó a ta. Después de 30 min, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una
20 mezcla 1 : 1 de solución saturada de NH₄Cl y agua. La solución acuosa se extrajo con diclorometano (3x); los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando elución en gradiente (EtOAc de 0 a 50% en heptano) para proporcionar el compuesto **C-5** como un sólido blanco (1,94 g, 86% de rendimiento).

25 ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 2.18 (dt, J=13.35, 11.43 Hz, 1 H) 2.47 (ddd, J=13.43, 5.95, 2.59 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.44 (dd, J=11.63, 2.44 Hz, 1 H) 4.92 - 5.03 (m, 1 H) 5.32 (s, 1 H) 6.94 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=8.41, 1.89 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=1.95 Hz, 1 H). MS (M+H⁺) 472.3.

Compuestos C-6 y C-7

El compuesto **C-5** (900 mg, 1,91 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y la solución se diluyó adicionalmente con etanol (5 ml) y heptano (5 ml). Se cargó 1 ml de esta solución a una columna Chiralcel® OD de 2 cm x 25 cm y se
30 eluyó con una fase móvil que comprende heptano - etanol 1 : 1 a un caudal de 15 ml/min. El compuesto **C-6** (ER-887274) se recogió entre 6,0 min y 7,7 min, mientras que el compuesto **C-7** (ER-887275) se recogió entre 8,75 min y 11,5 min. Se llevaron a cabo 17 de estas inyecciones y las fracciones reunidas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar los productos enantiómeros puros compuesto **C-6** (ER-887274) (683 mg, 1,44 mmol, > 95% de ee) y compuesto **C-7** (ER-887275) (671 mg, 1,41 mmol, > 95% de ee).

35 Ejemplo ER-890035. Se añadieron ácido (3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)borónico (36,1 mg, 0,177 mmol), 0,0750 M de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en 1,4-dioxano (80,0 ul, 0,006 mmol), 0,150 M de trifluorometanosulfonato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo (**C-5**) en 1,4-dioxano (420,0 ul, 0,0631 mmol) y 2,00 M de carbonato sódico en agua (60,0 ul, 120 mmol) a un tubo con tapón roscado de 15 mm x 75 mm. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se cerró herméticamente. El vial se batió y se calentó en un bloque de aluminio a 85°C durante la noche. Se añadió a la mezcla 1,0 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 2,0 ml). Las
40 capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo restante se disolvió en 500 µl de DMSO. El material se purificó mediante LC/MS en una columna XTerra C8 de 19x100 mm con un gradiente de acetonitrilo:agua (ácido fórmico). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto ER-890035 como un sólido amarillo, 2,9 mg (9,5% de rendimiento).

El ejemplo ER-893972 se preparó a partir del compuesto C-6 (250 mg, 0,526 mmol) y ácido (1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)borónico disponible comercialmente (200 mg, 1,05 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el producto deseado (159 mg, 64% de
50 rendimiento).

El ejemplo ER-892893 se preparó a partir del compuesto C-6 (250 mg, 0,526 mmol) y ácido (4-((3-hidroxipropil)carbamoil)fenil)borónico disponible comercialmente (235 mg, 1,05 mmol) de un modo similar al del
55 ejemplo ER-890035. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el producto deseado (166 mg, 63% de rendimiento).

El ejemplo ER-892892 se preparó a partir del compuesto C-6 (250 mg, 0,526 mmol) y ácido (4-carbamoil-2-fluorofenil)borónico disponible comercialmente (192 mg, 1,05 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el producto deseado (179 mg, 73% de rendimiento).

El ejemplo ER-892892 se preparó a partir del compuesto **C-6** (250 mg, 0,526 mmol) y ácido (4-carbamoil-2-fluorofenil)borónico disponible comercialmente (192 mg, 1,05 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el producto deseado (179 mg, 73% de rendimiento).

El ejemplo ER-894680 se preparó a partir del compuesto C-6 (250 mg, 0,526 mmol) y ácido (4-metil-1H-indazol-5-il)borónico disponible comercialmente (185 mg, 1,05 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el producto deseado (90 mg, 37% de rendimiento).

El ejemplo ER-887734 se preparó a partir del compuesto C-6 (20 mg, 0,042 mmol) y ácido (3-acetamidofenil)borónico disponible comercialmente (22,6 mg, 0,126 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS (Rt 7,45 min, condición II) proporcionaba el producto deseado (9,7 mg, 50% de rendimiento).

El ejemplo ER-887738 se preparó a partir del compuesto **C-6** (20 mg, 0,042 mmol) y ácido (3-acetamidofenil)borónico disponible comercialmente (20,3 mg, 0,126 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS (Rt 8,58 min, condición II) proporcionaba el producto deseado (6,5 mg, 35% de rendimiento).

El ejemplo ER-892889 se preparó a partir del compuesto **C-6** (200 mg, 0,421 mmol) y ácido (3-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)borónico disponible comercialmente (180 mg, 0,843 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el producto deseado (88 mg, 42% de rendimiento).

El ejemplo ER-892890 se preparó a partir del compuesto **C-6** (250 mg, 0,526 mmol) y ácido (4-carbamoil-3-clorofenil)borónico disponible comercialmente (210 mg, 1,05 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el producto deseado (138 mg, 55% de rendimiento).

El ejemplo ER-893961 se preparó a partir del compuesto **C-6** (40 mg, 0,084 mmol) y ácido (1,6-dimetil-1H-indazol-5-il)borónico disponible comercialmente (51 mg, 0,268 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS proporcionaba el producto deseado (8,9 mg, 22% de rendimiento).

El ejemplo ER-893961 se preparó a partir del compuesto **C-6** (40 mg, 0,084 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona disponible comercialmente (80,55 mg, 0,309 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS proporcionaba el producto deseado (4,3 mg, 11% de rendimiento).

El ejemplo ER-889871 se preparó a partir del compuesto C-5 (50,0 mg, 0,105 mmol) y ácido (4-carbamoilfenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (12,8 mg, 27%).

El ejemplo ER-889874 se preparó a partir del compuesto **C-5** (50,0 mg, 0,105 mmol) y ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (7,8 mg, 17%).

El ejemplo ER-890017 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (4-carbamoil-2-fluorofenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (13,4 mg, 46%).

El ejemplo ER-890019 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (4-carbamoil-3-fluorofenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (11,7 mg, 40%).

El ejemplo ER-890020 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (4-carbamoil-3-clorofenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (14 mg, 46%).

El ejemplo ER-890024 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (4-((3-hidroxipropil)carbamoil)fenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-

890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (11,5 mg, 36%).

El ejemplo ER-890027 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (4-(bencilcarbamoil)-3-clorofenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (12,3 mg, 34%).

El ejemplo ER-890028 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (3-cloro-4-(isopropilcarbamoil)fenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (18,1 mg, 55%).

El ejemplo ER-890029 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (3-cloro-4-(metilcarbamoil)fenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (15,4 mg, 49%).

El ejemplo ER-890035 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (2,9 mg, 9%).

El ejemplo ER-890043 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (5,6 mg, 19%).

El ejemplo ER-890044 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (4-(piperacino-1-carbonil)fenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (13,7 mg, 42%).

El ejemplo ER-890050-00 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (3-(1H-pirazol-1-il)fenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (15,4 mg, 52%).

El ejemplo ER-891029-00 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (9 mg, 31%).

El ejemplo ER-891043 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (18 mg, 61%).

El ejemplo ER-891044 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (14,3 mg, 48%).

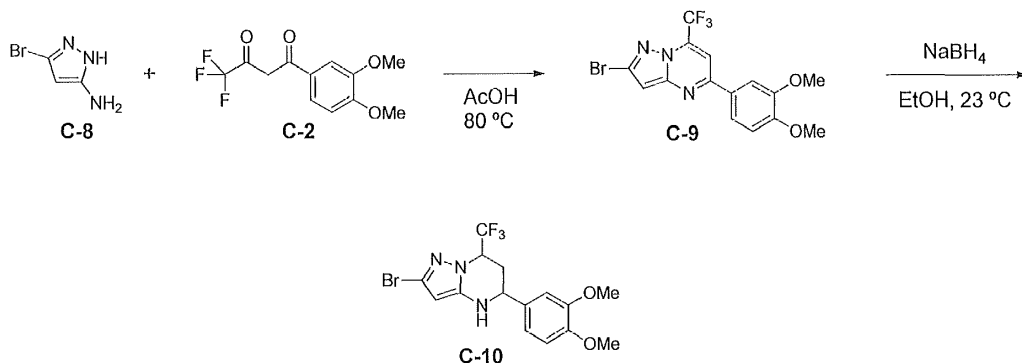
El ejemplo ER-891047 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (1,6-dimetil-1H-indazol-5-il)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (18,1 mg, 61%).

El ejemplo ER-891058 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (4-(ciclopropilcarbamoil)-3-fluorofenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (13,8 mg, 43%).

El ejemplo ER-892908 se preparó a partir del compuesto **C-5** (30,0 mg, 0,063 mmol) y ácido (4-(terc-butilcarbamoil)-3-fluorofenil)borónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (7 mg, 21%).

El ejemplo ER-892931 se preparó a partir del compuesto **C-5** (32,6 mg, 0,069 mmol) y ácido (1H-indazol-4-il)borónico disponible comercialmente (2,70 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (5,5 mg, 18%).

Sección C.1 (Compuestos preparados mediante acoplamiento cruzado a partir de bromuro)

Compuesto **C-9**

Una mezcla de 3-amino-5-bromopirazol **C-8** (3,24 g, 20 mmol) y dicetona **C-2** (5,52 g, 20 mmol) en ácido acético (20 ml) se calentó hasta 80°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con IPA. Se formaba un precipitado amarillo en la mezcla, que se recogía mediante filtración. Al reposar, se formaba precipitado adicional en las aguas madres. Las fracciones combinadas se recogieron y se secaron bajo vacío para proporcionar 3,89 g del compuesto **C-9** como un sólido amarillo (9,67 mmol, 48% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 3.99 (s, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 6.85 (s, 1 H) 7.00 (d, *J*=8.47 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.62 (dd, *J*=8.45, 2.16 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H)

MS (M+H⁺) 402.2

Compuesto **C-10**

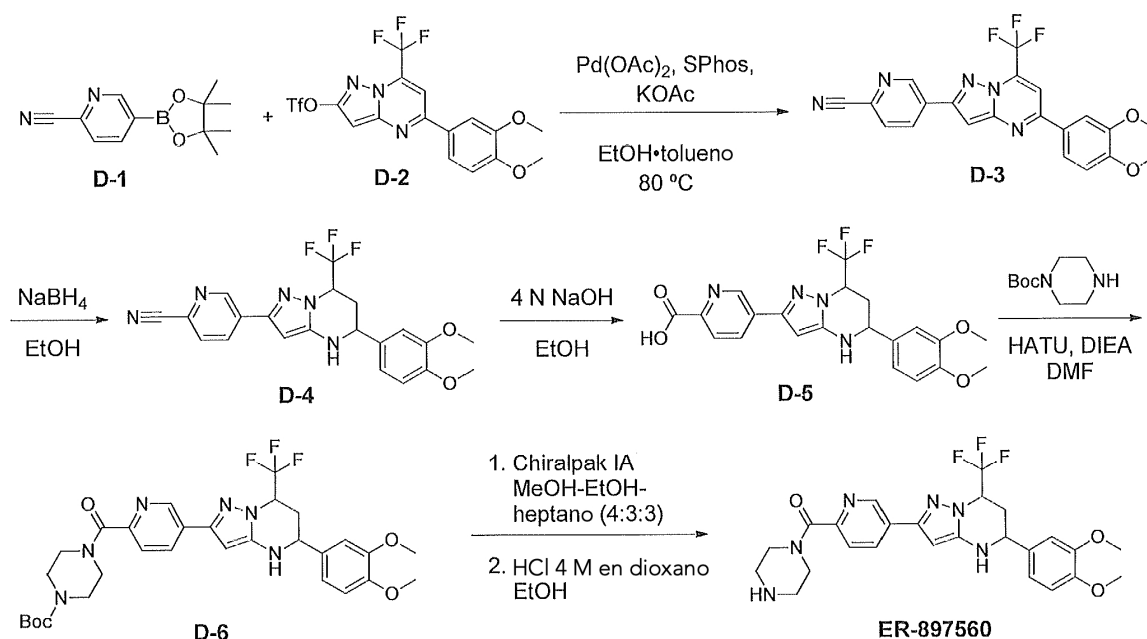
El compuesto **C-9** (1,1 g, 2,74 mmol) se suspendió en etanol (5 ml) y se añadió borohidruro sódico (155 mg, 4,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. En este momento, se añadió borohidruro sódico adicional (155 mg) y la mezcla se agitó a ta durante otras 2 h. Se añadió ácido acético (1,56 ml) para desactivar la reacción y la solución ac. resultante se vertió en solución sat. de NaHCO₃. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para proporcionar 667 mg del compuesto **C-10** como un sólido blancuzco (1,64 g, 60% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 2.34 - 2.37 (m, 1 H) 2.49 (m, 1 H) 3.86 (s, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.40 (dd, *J*=11.75, 2.44 Hz, 1 H) 4.82 (dt, *J*=11.32, 5.73 Hz, 1 H) 5.51 (s, 1 H) 6.80 - 6.91 (m, 2 H) 6.93 - 7.00 (m, 1 H)

MS (M+H⁺) 406.4

El ejemplo ER-889925 se preparó a partir del compuesto **C-10** (37,0 mg, 0,091 mmol) y ácido isoquinolin-5-ilborónico disponible comercialmente (2,50 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-890035. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (9,9 mg, 24%).

Ejemplos sintéticos - Sección D



5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinonitrilo (D-3)

Se añadieron a un vial 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (1,95 g, 8,48 mmol),
 5 diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,261 g, 0,636 mmol), trifluorometanosulfonato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo (2,00 g, 4,24 mmol), acetato potásico (0,833 g, 8,49 mmol) y acetato de paladio(II) (0,095 g, 0,424 mmol). Después de barrer el vial y el contenido con nitrógeno, se añadió una solución desgasificada de tolueno/etanol 1:1 (20 ml), el vial se cerró herméticamente y se calentó hasta 80°C durante 2 días. Se añadió acetato de etilo al precipitado amarillo claro resultante, se recogió mediante filtración y se secó bajo alto vacío (1,13 g, 63%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm 4.00 (3 H), 4.06 (3 H), 7.02 (2 H), 7.21 (1 H), 7.66 (2 H), 7.84 (2 H), 8.5 (1 H), 9.33 (1 H).

MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 426.0.

5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinonitrilo (D-4)

Se añadió borohidruro sódico (0,276 g, 7,29 mmol) a una mezcla de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinonitrilo (1,03 g, 2,43 mmol) en etanol (23,0 ml); la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 h, después de lo cual la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y agitar durante la noche. Se añadió ácido acético (1,40 ml) seguido por solución de ácido clorhídrico 1,0 N (48,6 ml) y la mezcla se concentró usando evaporación giratoria. Se añadió diclorometano al residuo y se filtró. La concentración del filtrado mediante evaporación giratoria proporcionaba el producto en bruto como una espuma parda clara (0,694 g, 66%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H NMR (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.13 (1 H), 2.46 (1 H), 3.77 (6 H), 4.48 (1 H), 5.36 (1 H), 5.97 (1 H), 6.98 (3 H), 7.08 (1 H), 8.08 (1 H), 8.28 (1 H), 9.05 (1 H).

MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 430.0.

ácido 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolínico (**D-5**)

Se añadió solución de hidróxido sódico 4,00 M en agua (2,02 ml) a una suspensión de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinonitrilo (0,694 g, 1,62 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió solución de ácido clorhídrico 1,0 N (11,3 ml) y el precipitado pardo claro se filtró, se enjuagó con cantidades copiosas de agua, se secó bajo aire/vacío durante 30 min y a continuación bajo alto vacío 48 h para dar un sólido pardo claro (0,535 g, 74%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ ppm 2.13 (1 H), 2.46 (1 H), 3.76 (3 H), 3.79 (3 H), 4.48 (1 H), 5.35 (1 H), 6.00 (1 H), 6.99 (3 H), 7.08 (1 H), 8.11 (1 H), 8.32 (1 H), 9.04 (1 H).

MS (M+H⁺) 449.01

4-(5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinoil)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (**D-6**)

Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (535 µl, 3,06 mmol) y HATU (427 mg, 1,12 mmol) a una solución de ácido 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolínico (458 mg, 1,02 mmol) en DMF (4,0 ml). Después de agitar 1 h a ta, se añadió piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (209 mg, 1,12 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado pardo claro resultante se recogió mediante filtración (0,5385 g). La purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 15% a 100%/heptano proporcionaba 4-(5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinoil)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (332 mg, 54%) como un sólido amarillo claro.

¹H NMR (400 MHz CD₃OD) δ ppm 1.46 (9 H), 2.2 (1 H), 2.5 (1 H), 3.50 (8 H), 3.73 (1 H), 3.82 (6 H), 4.45 (1 H), 5.08 (1 H), 5.91 (1 H), 7.02 (3 H), 7.62 (1 H), 8.23 (1 H), 8.92 (1 H).

MS (M+H⁺) 617.2.

(5-(5-(3,4-Dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)(piperacin-1-il)metanona (ER-897560)

El compuesto **D-6** (66 mg, 0,107 mmol) se resolvió en sus enantiómeros constituyentes de un modo similar al de ER-890044 (Sección A) para proporcionar 4-(5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinoil)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (9,2 mg, 14% de rendimiento) y 4-(5-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinoil)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (9,2 mg, 14% de rendimiento).

Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (1,84 ml) a una solución de 4-(5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinoil)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (90,0 mg, 0,146 mmol) en etanol (4 ml). La reacción se calentó hasta 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró mediante evaporación giratoria y se azeotropizó con tolueno para dar ER-897560 como un sólido amarillo claro (91 mg, 106% de rendimiento).

El ejemplo ER-897097 se preparó a partir del compuesto **C-9** (500 mg, 1,243 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (461 mg, 1,492 mmol) de un modo similar al del ejemplo **D-4**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el ER-897097 protegido con Boc (460 mg, 73% de rendimiento). La desprotección de este producto protegido con Boc (100 mg, 0,197 mmol) se llevó a cabo de un modo similar al de ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897097 (80 mg, 99% de rendimiento). (LC-MS: Rt 1,49 min, (M+1)⁺ 409,08 bajo la condición II)

Ejemplo ER-897269

El compuesto ER-897097 (94 mg, 0,229 mmol) se resolvió en sus enantiómeros constituyentes de un modo similar al de ER-890044 (Sección A) para proporcionar uno de los isómeros ER-897269 (15 mg, 16% de rendimiento, > 95% de ee).

El ejemplo ER-897105 se preparó a partir del compuesto **C-9** (500 mg, 1,243 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (563 mg, 1,492 mmol) de un modo similar al del ejemplo **D-4**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el ER-897105 protegido con Boc (312 mg, 44% de rendimiento). La desprotección de este producto protegido con

Boc (100 mg, 0,173 mmol) se llevó a cabo de un modo similar al del ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897105 (71 mg, 86% de rendimiento).

LC-MS: Rt 1,48 min, (M+1)⁺ 477,09 bajo la condición II.

5 Ejemplos ER-897214 y ER-897215

El compuesto ER-897105 (50 mg, 0,105 mmol) se resolvió en sus enantiómeros constituyentes de un modo similar al de ER-890044 (Sección A) para proporcionar ER-897214 (19 mg, 39% de rendimiento, > 95% de ee) y ER-897215 (19 mg, 39% de rendimiento, > 95% de ee).

- 10 El ejemplo ER-897381 se preparó a partir del compuesto **C-4** (500 mg, 1,061 mmol) y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (621 mg, 1,591 mmol) de un modo similar al del ejemplo **D-4**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el ER-897381 protegido con Boc (311 mg, 50% de rendimiento). La desprotección de este producto protegido con Boc (100 mg, 0,17 mmol) se llevó a cabo de un modo similar al de ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897381 (75 mg, 90% de rendimiento). LC-MS: Rt 1,52 min, (M+1)⁺ 489,21 bajo la condición II.

Ejemplo ER-897714 y ER-897715

El compuesto ER-897381 (71 mg, 0,134 mmol) se resolvió en sus enantiómeros constituyentes de un modo similar al de ER-890044 (Sección A) para proporcionar ER-897714 (27 mg, 38% de rendimiento, > 95% de ee) y ER-897716 (30 mg, 42% de rendimiento, > 95% de ee).

- 20 El ejemplo ER-897405 se preparó a partir del compuesto **C-4** (500 mg, 1,061 mmol) y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (619 mg, 1,591 mmol) de un modo similar al del ejemplo **D-4**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el ER-897405 protegido con Boc (311 mg, 65% de rendimiento). La desprotección de este producto protegido con Boc (100 mg, 0,17 mmol) se llevó a cabo de un modo similar al de ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897405 (72 mg, 87% de rendimiento). LC-MS: Rt 1,45 min, (M+1)⁺ 489,04 bajo la condición II.

Ejemplo ER-897716 y ER-897717

El compuesto ER-897405 (70 mg, 0,143 mmol) se resolvió en sus enantiómeros constituyentes de un modo similar al del ER-890044 (Sección A) para proporcionar ER-897716 (23 mg, 33% de rendimiento) y ER-897717 (23 mg, 33% de rendimiento).

- 30 El ejemplo ER-897765 se preparó a partir del compuesto **C-4** (438 mg, 0,93 mmol) y (1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo disponible comercialmente (250 mg, 0,62 mmol) de un modo similar al del ejemplo **D-4**. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el ER-897765 protegido con Boc (161 mg, 43% de rendimiento). La desprotección de este producto protegido con Boc (161 mg, 0,267 mmol) se llevó a cabo de un modo similar al de ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897765 (131 mg, 98% de rendimiento).

- 40 El ejemplo ER-895809 se preparó en dos etapas a partir del compuesto **D-5** (19 mg, 0,042 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (32 mg, 0,169 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio 3-(5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinamido)pirrolidino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (19 mg, 0,031 mmol, 72% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (17 mg, 0,028 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-895809 (16 mg, 98% de rendimiento).

- 45 El ejemplo ER-895810 se preparó en dos etapas a partir del compuesto **D-5** (19 mg, 0,042 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (32 mg, 0,169 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio 3-(5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinamido)pirrolidino-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo (24 mg, 0,039 mmol, 92% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (22 mg, 0,036 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-895810 (21 mg, 100% de rendimiento). Masa exacta calculada: 516,21. Observada: 517,5.

- 50 El ejemplo ER-896133 se preparó en dos etapas a partir de compuesto **D-5** (15 mg, 0,033 mmol) y piperacino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (25 mg, 0,134 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio 4-(5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinolil)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (6 mg, 0,009 mmol, 29% de rendimiento). A

continuación, este producto intermedio (6 mg, 0,009 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-896133 (5,3 mg, 92% de rendimiento).

El ejemplo ER-896134 se preparó en dos etapas a partir de compuesto **D-5** (15 mg, 0,033 mmol) y 4-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (27 mg, 0,134 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio 4-(5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinamido)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (7 mg, 0,011 mmol, 33% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (7 mg, 0,011 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-896134 (5,8 mg, 87% de rendimiento).

El ejemplo ER-896135 se preparó en dos etapas a partir de compuesto **D-5** (15 mg, 0,033 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (27 mg, 0,134 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio 3-(5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinamido)piperidino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (7 mg, 0,011 mmol, 33% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (7 mg, 0,011 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-896135 (6,5 mg, 97% de rendimiento).

El ejemplo ER-896136 se preparó en dos etapas a partir de compuesto **D-5** (15 mg, 0,033 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (27 mg, 0,134 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio 3-(5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinamido)piperidino-1-carboxilato de (3R)-terc-butilo (7 mg, 0,011 mmol, 33% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (7 mg, 0,011 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-896136 (6,1 mg, 91% de rendimiento).

El ejemplo ER-896137 se preparó a partir del compuesto **D-5** (15 mg, 0,033 mmol) y propan-2-amina disponible comercialmente (8 mg, 0,134 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto deseado ER-896137 (5 mg, 31% de rendimiento).

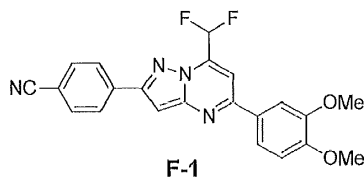
Se preparó ácido 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolínico de un modo similar al del ejemplo D-5 (101 mg, 29% de rendimiento).

El ejemplo ER-897034 se preparó en dos etapas a partir de ácido 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolínico (25 mg, 0,056 mmol) y piperacino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (31 mg, 0,167 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio 4-(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinolil)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0,024 mmol, 44% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (13 mg, 0,021 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-897034 (12,2 mg, 98% de rendimiento).

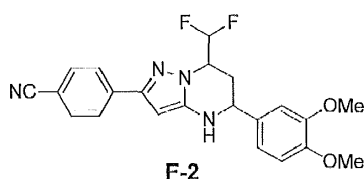
El ejemplo ER-897036 se preparó en dos etapas a partir de ácido 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolínico (25 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (33 mg, 0,167 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio 3-(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinamido)piperidino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (15 mg, 0,024 mmol, 43% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (13 mg, 0,021 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-897036 (12 mg, 96% de rendimiento).

El ejemplo ER-897037 se preparó en dos etapas a partir de ácido 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolínico (25 mg, 0,056 mmol) y 4-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (33 mg, 0,167 mmol) de un modo similar al del ejemplo D-6 para proporcionar el producto intermedio 4-(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)picolinamido)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (14 mg, 0,022 mmol, 40% de rendimiento). A continuación, este producto intermedio (13 mg, 0,021 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-897560 para proporcionar el producto deseado ER-897037 (11 mg, 90% de rendimiento).

Ejemplos sintéticos - Sección F

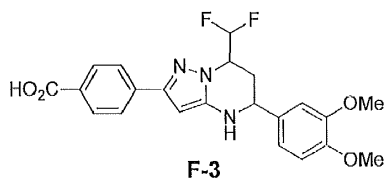


- 5 4-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (compuesto **A-2**; 5,31 g, 31,4 mmol) y 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-difluorobutano-1,3-diona disponible comercialmente (8,1 g, 31,4 mmol) de un modo similar al del compuesto **A-7** proporcionaban el compuesto **F-1** (9,84 g, 77% de rendimiento). MS ($M+H^+$) 407.3.



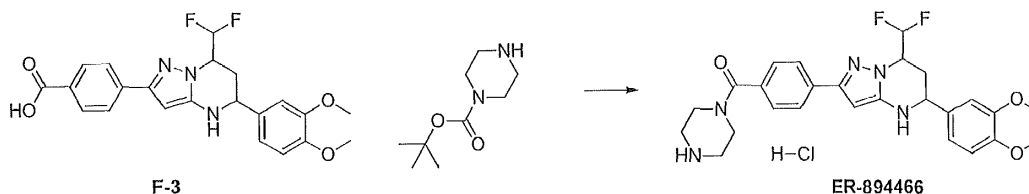
- 10 El compuesto **F-2** (9,8 g, 99% de rendimiento) se obtuvo mediante la reducción con $NaBH_4$ de **F-1** (9,8 g, 24,1 mmol) de un modo similar al del compuesto **A-8**.

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 2.17 - 2.39 (m, 2 H) 3.83 - 3.85 (m, 3 H) 3.85 - 3.88 (m, 3 H) 4.47 (dd, $J=10.87$, 2.29 Hz, 1 H) 4.66 - 4.81 (m, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 6.60 (t, $J=55.00$ Hz, 1 H) 6.97 (d, $J=7.97$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.07 (m, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.91 (d, $J=8.13$ Hz, 2 H). MS ($M+H^+$) 411.7.

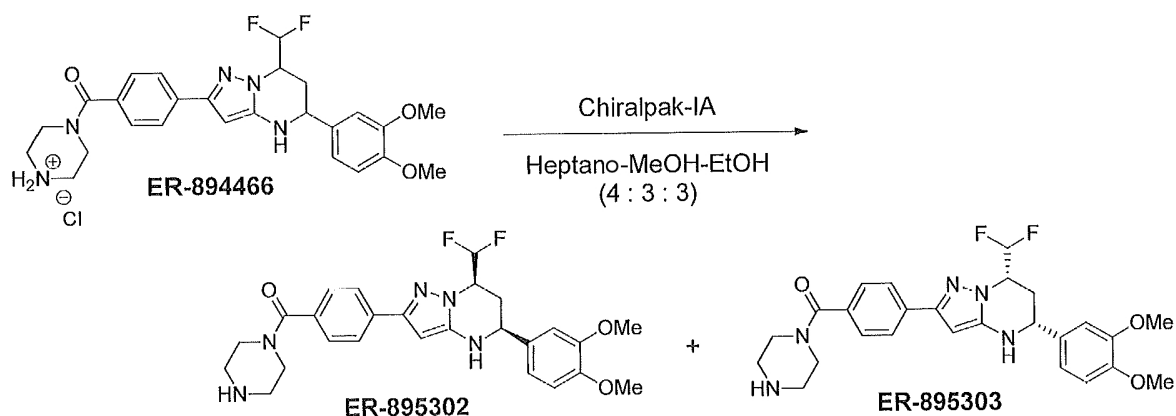


- 15 El compuesto **F-3** (9,4 g, 100% de rendimiento) se obtuvo mediante la hidrólisis de **F-1** (8,94 g, 21,8 mmol) usando NaOH ac. de un modo similar al del compuesto **A-9**.

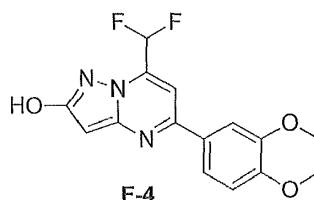
- 20 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 2.21 - 2.37 (m, 2 H) 3.80 - 3.82 (m, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 4.46 (dd, $J=10.83$, 2.56 Hz, 1 H) 6.60 (t, $J=55.00$ Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.00 - 7.04 (m, 1 H) 7.08 (d, $J=1.91$ Hz, 1 H) 7.81 (m, $J=8.35$ Hz, 2 H) 8.00 (m, $J=8.39$ Hz, 2 H). MS ($M+H^+$) 431.4.



- 25 Se añadieron compuesto **F-3** ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (1,99 g, 4,64 mmol), piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (1,05 g, 5,61 mmol), HATU (2,14 g, 5,62 mmol), DMF (10,0 ml) y base de Hünig (0,815 ml, 4,67 mmol) a un tubo de reacción de 5 ml con tapón de rosca. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N, se lavó con bicarbonato sódico acuoso, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido pardo. El material se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido con un gradiente de heptano:acetato de etilo 0-90%. Las fracciones que
- 30 contenían producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar un sólido blancuzco. A continuación, el sólido resultante se recogió en etanol (10,0 ml) y HCl 4,0 M en dioxano (10,0 ml, 40,00 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto ER-894466 como un sólido amarillo (1,91 g, 77% de rendimiento).

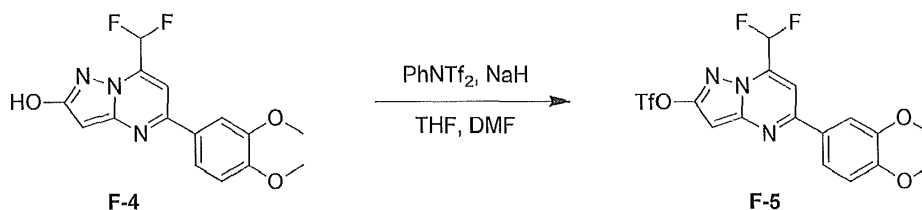


La resolución quiral de ER-894466 (1,91 g, 3,59 mmol) mediante HPLC de un modo similar a ER-890044 proporcionaba ER-895302 (538 mg, 56% de rendimiento, > 95% de ee) y ER-895303 (671 mg, 70% de rendimiento, > 95% de ee).



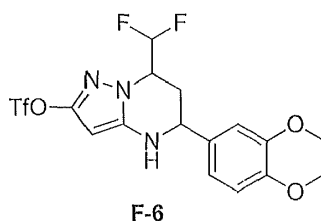
5-amino-1H-pirazol-3-ol (9,91 g, 100 mmol) y 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-difluorobutano-1,3-diona (25,8 g, 100 mmol) de un modo similar al del compuesto **A-14** daban el compuesto **F-4** 7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol (30,6 g, 95 mmol, 95% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 3.87 - 3.90 (m, 3 H) 3.90 - 3.93 (m, 3 H) 5.94 (s, 1 H) 7.06 (d, *J*=8.39 Hz, 1 H) 7.29 (t, *J*=53.00 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.67 (dd, *J*=8.43, 1.45 Hz, 1 H) 7.77 (d, *J*=1.75 Hz, 1 H). MS (*M*+*H*⁺) 323.3.



Se añadió hidruro sódico (0,480 g, 11,99 mmol) en pequeñas porciones a una suspensión del compuesto **F-4** 7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ol (3,21 g, 9,99 mmol) en DMF (5,00 ml) y THF (25,0 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió en pequeñas porciones 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonilmetanosulfonamida (4,28 g, 11,99 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en solución de HCl 0,1 N dando lugar a un precipitado blanco, que se filtró y se lavó con agua. El producto en bruto se suspendió en IPA, se calentó hasta ~70°C y se enfrió hasta. El precipitado blanco obtenido se lavó con IPA adicional y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **F-5** trifluorometanosulfonato de 7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo como un sólido blanco (2,85 g, 6,29 mmol, 62,9% de rendimiento)

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 3.89 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.70 (s, 1 H) 7.07 (d, *J*=8.50 Hz, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 1 H) 7.78 (dd, *J*=8.51, 2.14 Hz, 1 H) 7.82 - 7.89 (m, 2 H). MS (*M*+*H*⁺) 454.4.



El compuesto **F-6** (27,2 g, 77% de rendimiento) se obtuvo mediante reducción con NaBH₄ del compuesto **F-5** (35,0 g, 77,2 mmol) de un modo similar al del compuesto **A-16**.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 2.14 - 2.32 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.44 (dd, *J*=11.06, 2.67 Hz, 1 H) 4.53 - 4.66 (m, 1 H) 5.28 (s, 1 H) 6.40 (t, *J*=2.49 Hz, 1 H) 6.91 - 6.94 (m, 1 H) 6.96 - 7.00 (m, 1 H) 7.03 (d, *J*=1.94 Hz, 1 H). MS (M+H⁺) 458.1.
- 10 El ejemplo ER-895088-01 se preparó a partir del compuesto ER-895305 (25,0 mg, 0,058 mmol) y 3-metilpiperacino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (35,2 mg, 0,177 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (9,3 mg, 29%).
- 15 El ejemplo ER-895116 se preparó a partir del compuesto ER-895305 (25,0 mg, 0,058 mmol) y pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (36,5 mg, 0,196 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (16 mg, 52%).
- 20 El ejemplo ER-895089 se preparó a partir del compuesto ER-895305 (25,0 mg, 0,058 mmol) y pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (36,7 mg, 0,197 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (7,1 mg, 23%).
- 25 El ejemplo ER-895090 se preparó a partir del compuesto ER-895305 (25,0 mg, 0,058 mmol) y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo disponible comercialmente (38,6 mg, 0,196 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (18,1 mg, 57%).
- 30 El ejemplo ER-895115 se preparó a partir del compuesto ER-895305 (25,6 mg, 0,060 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (31,5 mg, 0,169 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (3,5 mg, 11%).
- 35 El ejemplo ER-895745 se preparó a partir del compuesto ER-895305 (26,2 mg, 0,061 mmol) y hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (32,9 mg, 0,155 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (18,1 mg, 53%).
- 40 El ejemplo ER-895091-01 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y piperacino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (21,0 mg, 0,113 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (2,5 mg, 8%).
- 45 El ejemplo ER-895092 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 4-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (22,0 mg, 0,110 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (5,2 mg, 16%).
- 50 El ejemplo ER-895093 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (22,0 mg, 0,110 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (10,3 mg, 32%).
- 55 El ejemplo ER-895094 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (22,0 mg, 0,110 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (7,4 mg, 23%).

El ejemplo ER-895096 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-dimetilpiperacino-1-carboxilato de (2S,5R)-terc-butilo disponible comercialmente (24,0 mg, 0,113 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (13,9 mg, 43%).

El ejemplo ER-895097 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (21,0 mg, 0,113 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (17,3 mg, 56%).

El ejemplo ER-895098 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (21,0 mg, 0,113 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (18,5 mg, 60%).

El ejemplo ER-895101 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo (22,0 mg, 0,112 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (9 mg, 28%).

El ejemplo ER-895099 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminoazetidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (19,0 mg, 0,110 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-895080. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (14,1 mg, 41%).

El ejemplo ER-895102 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y piperacino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (21,0 mg, 0,113 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (17,2 mg, 56%).

El ejemplo ER-895104 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (22,0 mg, 0,110 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (17,1 mg, 54%).

El ejemplo ER-89510 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (22,0 mg, 0,110 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (15,8 mg, 50%).

El ejemplo ER-895106 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-metilpiperacino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (22,0 mg, 0,110 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (14,9 mg, 47%).

El ejemplo ER-895107 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-dimetilpiperacino-1-carboxilato de (2S,5R)-terc-butilo disponible comercialmente (24,0 mg, 0,112 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (14,2 mg, 44%).

El ejemplo ER-895109 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (21,0 mg, 0,113 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (17,7 mg, 57%).

El ejemplo ER-895112 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo disponible comercialmente (22,0 mg, 0,111 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (14,4 mg, 46%).

El ejemplo ER-895111 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-

carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (22,0 mg, 0,111 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-895080. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (22,7 mg, 63%).

- 5 El ejemplo ER-895731 se preparó a partir del compuesto ácido 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (25,0 mg, 0,058 mmol) y piperacino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (32,8 mg, 0,176 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (22,1 mg, 70%).
- 10 El ejemplo ER-895732 se preparó a partir del compuesto ácido 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (25,0 mg, 0,058 mmol) y 4-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (31,0 mg, 0,155 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (22 mg, 70%).
- 15 El ejemplo ER-895733 se preparó a partir del compuesto ácido 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (25,0 mg, 0,058 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (34,0 mg, 0,170 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (26,5 mg, 85%).
- 20 El ejemplo ER-895734 se preparó a partir del compuesto ácido 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (25,0 mg, 0,058 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (36,3 mg, 0,181 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (23,4 mg, 75%).
- 25 El ejemplo ER-895739 se preparó a partir del compuesto ácido 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (25,0 mg, 0,058 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (37,7 mg, 0,202 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (22,9 mg, 73%).
- 30 El ejemplo ER-895740 se preparó a partir del compuesto ácido 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (25,0 mg, 0,058 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (34,8 mg, 0,187 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (23,1 mg, 73%).
- 35 El ejemplo ER-895744 se preparó a partir del compuesto ácido 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (25,0 mg, 0,058 mmol) y hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (26,9 mg, 0,127 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (26,5 mg, 82%).
- 40 El ejemplo ER-895741 se preparó a partir del compuesto ácido 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoico (25,0 mg, 0,058 mmol) y 3-aminoazetidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (30,1 mg, 0,175 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-895080. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (5,5 mg, 16%).
- 45 El ejemplo ER-895718 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 4-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (45,4 mg, 0,227 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (21,4 mg, 68%).
- 50 El ejemplo ER-895719 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (29,8 mg, 0,149 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (21,6 mg, 69%).
- 55 El ejemplo ER-895720 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (28,6 mg, 0,143 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (21,7 mg, 69%).
- 60 El ejemplo ER-895721 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-metilpiperacino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (31,1 mg, 0,155 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (20,2 mg, 64%).
- 65 El ejemplo ER-895722 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-metilpiperacino-1-carboxilato de

(R)-terc-butilo disponible comercialmente (41,2 mg, 0,206 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (21 mg, 67%).

- 5 El ejemplo ER-895723 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-dimetilpiperacino-1-carboxilato de (2S,5R)-terc-butilo disponible comercialmente (34,1 mg, 0,159 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (20,5 mg, 64%).
- 10 El ejemplo ER-895725 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (43,7 mg, 0,235 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (19,8 mg, 65%).
- 15 El ejemplo ER-895726- se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (31,0 mg, 0,167 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (20,6 mg, 67%).
- 20 El ejemplo ER-895729 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo disponible comercialmente (29,9 mg, 0,151 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (19,6 mg, 62%).
- 25 El ejemplo ER-895730 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (28,9 mg, 0,136 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (23,9 mg, 74%).
- 30 El ejemplo ER-895755 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,5 mg, 0,058 mmol) y piperacino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (27,9 mg, 0,150 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (28,3 mg, 89%).
- 35 El ejemplo ER-895727 se preparó a partir del compuesto ácido 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzoico (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminoazetidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (37,0 mg, 0,215 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-895080. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (22,3 mg, 65%).
- 40 El ejemplo ER-896059 se preparó a partir del compuesto ER-895435 (10,0 mg, 0,023 mmol) y 4-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (17,8 mg, 0,089 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (11,2 mg, 87%).
- 45 El ejemplo ER-896060 se preparó a partir del compuesto ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (19,3 mg, 0,096 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (12,3 mg, 95%).
- 50 El ejemplo ER-896061 se preparó a partir del compuesto ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (16,9 mg, 0,084 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (12,2 mg, 94%).
- 55 El ejemplo ER-896062 se preparó a partir del compuesto ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-metilpiperacino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (23,9 mg, 0,119 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (10,7 mg, 83%).
- 60 El ejemplo ER-896063 se preparó a partir del compuesto ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 3-metilpiperacino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo disponible comercialmente (20,5 mg, 0,102 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (10,9 mg, 84%).
- 65

El ejemplo ER-896064 se preparó a partir del compuesto ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-dimetilpiperacino-1-carboxilato de (2S,5R)-terc-butilo disponible comercialmente (17,2 mg, 0,080 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (10,3 mg, 78%).

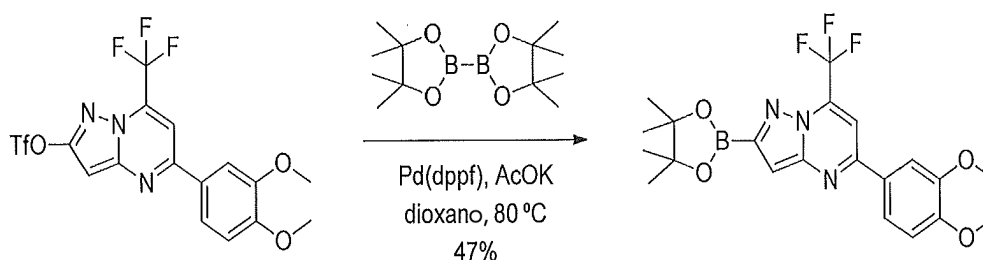
El ejemplo ER-896067 se preparó a partir del compuesto ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo disponible comercialmente (15,2 mg, 0,077 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (9,9 mg, 77%).

El ejemplo ER-896068 se preparó a partir del compuesto ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) y hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (17,3 mg, 0,081 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-894463. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (12,3 mg, 93%).

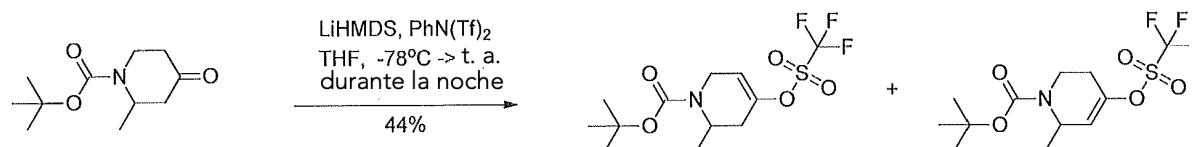
El ejemplo ER-896071 se preparó a partir del compuesto ER-895435 (25,9 mg, 0,060 mmol) y 3-(aminometil)azetidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (30,4 mg, 0,163 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-895080. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el producto deseado (18,6 mg, 51%).

Ejemplos sintéticos - Sección G

Preparación de ER-893993

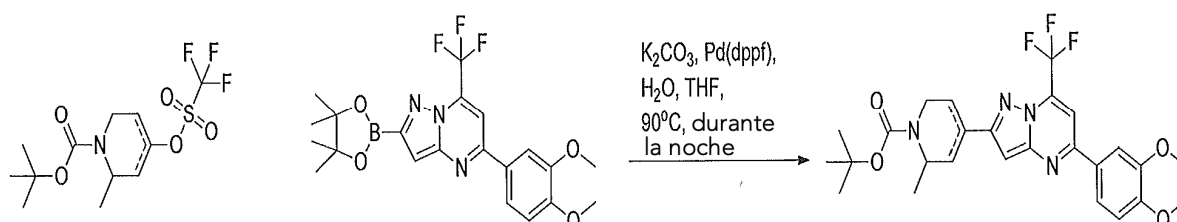


Un matraz de 500 ml se cargó con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10,78 g, 42 mmol), trifluorometanosulfonato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo (10,0 g, 21 mmol), acetato potásico (10,41 g, 106 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (4,33 g, 5,3 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se agitó durante 3 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (1000 ml) y solución sat. de NaHCO₃ (200 ml). Las fases se separaron y la acuosa se reextrajo 2x con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se disolvió en EtOAc (500 ml), se añadió heptano (500 ml) y la impureza sólida negra se retiró mediante filtración. El filtrado que contenía el producto deseado se concentró bajo presión reducida, se suspendió en 150 ml de IPA, se calentó a 70°C durante 30 minutos y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado verde se separó por filtración, se enjuagó con IPA y se secó en una bomba de vacío. 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (4,50 g, 10,02 mmol, 47,2% de rendimiento)



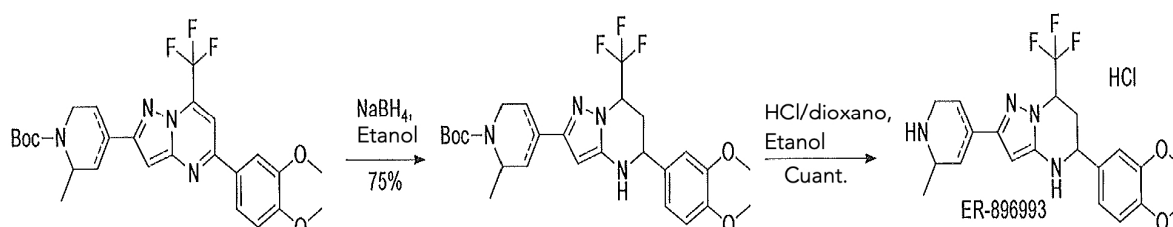
En un matraz de 25 ml y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió LiHMDS 1,0 M en THF (5,23 ml, 5,2 mmol) a una solución de 2-metil-4-oxopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (558 mg, 2,6 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-

(trifluorometil)sulfonilmetanosulfonamida (1869 mg, 5,2 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba que se calentara lentamente a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con NaHCO₃ saturado. A continuación, la mezcla se extrajo 3x con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvo una mezcla de regioisómeros (6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo y 2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo) como un aceite amarillo claro (397 mg, 44% de rendimiento).



Un vial de microondas de 5-10 ml se cargó con 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (650 mg, 1,45 mmol), 2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (mezcla con 6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, el total es 396 mg, 1,15 mmol), carbonato potásico (792 mg, 5,7 mmol), agua (2,0 ml) y THF (4,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (234 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se pesó y se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (columna Interchim 40 g, 30 µm) eluyendo con EtOAc al 12-100% / heptano. Se obtuvo una mezcla de regioisómeros (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metil-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo y 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-metil-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo) como un sólido amarillo (142 mg, 24% de rendimiento).

Síntesis de ER-896993



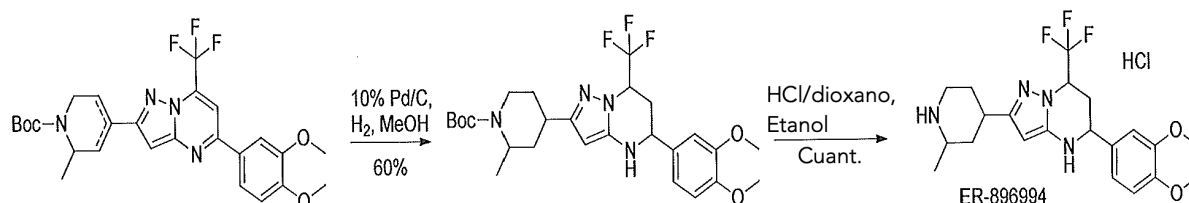
Se añadió lentamente tetrahidrobórato sódico (10,94 mg, 0,29 mmol) a una suspensión de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metil-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (mezcla con el regioisómero 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-metil-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, el total es 50 mg, 0,096 mmol) en etanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 80°C durante 60 minutos. Se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y a continuación salmuera.

La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (columna Interchim 25 g, 30 µm) eluyendo con EtOAc al 12-100% / heptano. Se obtuvo una mezcla de regioisómeros (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metil-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo y 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-metil-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo) como un sólido blanco (38 mg, 75% de rendimiento).

Se disolvió 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metil-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (mezcla con el regioisómero 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-metil-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, el total es 34 mg, 0,065 mmol) en etanol (0,5 ml) y HCl 4,00 M en dioxano (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Se añadió 1 ml de tolueno. La mezcla de reacción se concentró.

El producto se secó en una bomba de vacío para proporcionar 29 mg del producto final con sal de HCl (mezcla de los regioisómeros hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(6-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina e hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina) (ER-896993).

Síntesis de ER-896994



Se disolvió 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (mezcla con el regioisómero 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-6-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, el total es 60 mg, 0,116 mmol) en metanol (2,5 ml). La solución se trató con hidrógeno durante 2,5 h a temperatura ambiente usando H-Cube (Full H₂, 1 ml/min, tamaño pequeño (30 mm) paladio al 10% sobre carbono CatCart). Se añadió 1 ml de tolueno. El disolvente se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (columna Interchim 25 g, 30 µm) eluyendo con EtOAc al 12-100% / heptano para proporcionar 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metilpiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 0,069 mmol, 59% de rendimiento) como un sólido blanco.

Se disolvió 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-metilpiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (29 mg, 0,055 mmol) en etanol (0,5 ml) y HCl 4,00 M en dioxano (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Se añadió 1 ml de tolueno. La mezcla de reacción se concentró. El producto se secó en una bomba de vacío para proporcionar 25 mg del producto final como sal de HCl (hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-metilpiperidin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina, ER-896994).

Ejemplo ER-897090

El ejemplo ER-897090 se preparó a partir de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (507 mg, 1,129 mmol) y 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepino-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,869 mmol) preparado a partir de 4-oxoazepano-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente de un modo similar al de ER-896993 (Sección G) excepto que la etapa de desprotección se llevó a cabo de un modo similar al de ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897090 (96 mg, 26% de rendimiento). LC-MS: Rt 1,49 min, (M+1)⁺ 423,06 bajo la condición II.

El compuesto ER-897090 (94 mg, 0,224 mmol) se resolvió en sus enantiómeros constituyentes de un modo similar al de ER-890044 (Sección A) para proporcionar uno del isómero ER-897212. (17 mg, 18% de rendimiento).

El ejemplo ER-897130 se preparó a partir de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (493 mg, 1,097 mmol) y 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (174 mg, 0,548 mmol) preparado a partir de 3-oxopirrolidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente de un modo similar al de ER-896993 (Sección G) excepto que la etapa de desprotección se llevó a cabo de un modo similar al de ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897130 (68 mg, 31% de rendimiento).

El ejemplo ER-897142 se preparó a partir de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (489 mg, 1,089 mmol) y trifluorometanosulfonato de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohex-1-en-1-ilo (188 mg, 0,544 mmol) preparado a partir de (4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo disponible comercialmente de un modo similar al de ER-896993 (Sección G) excepto que la etapa de desprotección se llevó a cabo de un modo similar al de ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897142 (111 mg, 48% de rendimiento). (LC-MS: Rt 1,57 min, (M+1)⁺ 423,06 bajo la condición II)

Ejemplo ER-897364 y ER-897365

El compuesto ER-897090 (100 mg, 0,237 mmol) se resolvió en sus enantiómeros constituyentes de un modo similar al de ER-890044 (Sección A) para proporcionar ER-897364 (4 mg, 4% de rendimiento, > 95% de ee) y ER-897365 (6,4 mg, 6% de rendimiento, > 95% de ee).

5 Ejemplo ER-897547

Preparación de 3-metil-4-oxopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (1,63 g, 8,018 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,925 g, 8,82 mmol) en 50 ml de metanol se hidrogenó usando H-Cube (H₂ controlado a 50 bar, caudal 1,0 ml/min) con un cartucho de Pd-C. La mezcla de reacción se recirculó durante 12 horas. Después de lavar el H-Cube a fondo con metanol, el disolvente se evaporó y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,5 g, 88%).

El ejemplo ER-897547 se preparó a partir de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (488 mg, 1,086 mmol) y 5-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,724 mmol) preparado a partir de 3-metil-4-oxopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo de un modo similar al de ER-896993 (Sección G) excepto que la etapa de desprotección se llevó a cabo de un modo similar al del ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897547 (68 mg, 31% de rendimiento).

El ejemplo ER-897597 se preparó a partir del 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (475 mg, 1,058 mmol) y 4-(4-bromofenil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente (240 mg, 0,705 mmol) de un modo similar al del ER-896993 (Sección G) excepto que la etapa de desprotección se llevó a cabo de un modo similar al del ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897597 (32 mg, 9% de rendimiento). LC-MS: Rt 1,72 min, (M+1)⁺ 486,95 bajo la condición II.

25 Ejemplo ER-897814 y ER-897815

El compuesto ER-897597 (20 mg, 0,041 mmol) se resolvió en sus enantiómeros constituyentes de un modo similar al de ER-890044 (Sección A) para proporcionar ER-897814 (7 mg, 35% de rendimiento, > 95% ee) y ER-897815 (3 mg, 15% de rendimiento, > 95% ee).

30 Ejemplo ER-897728

Preparación de 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo

Se agitaron 4-formilpiperidino-1-carboxilato de bencilo (5,17 g, 20,907 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,398 g, 2,091 mmol) en benceno (30,0 ml, 334,136 mmol) a 70°C. Se añadió but-3-en-2-ona (3,76 ml, 41,813 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo mientras se retiraba el agua con una trampa de Dean-Stark. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta t_a, se añadió solución sat. de NaHCO₃ y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El aceite resultante se purificó mediante Biotage (SiO₂, 250 g, EtOAc/Hep 10% a 50%) para proporcionar el compuesto del epígrafe (3,58 g, 11,96 mmol, 57,2% de rendimiento).

Preparación de 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo (1,26 g, 4,209 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (1,01 g, 4,63 mmol) y TEA (1,47 ml, 10,522 mmol) en 50 ml de metanol se hidrogenó usando H-Cube (H₂ completo, caudal 1,0 ml/min) con un cartucho de Pd-C. La mezcla de reacción se recirculó durante 5 horas. Después de lavar el H-Cube a fondo con metanol, el disolvente se evaporó y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe (681 mg, 61%).

El ejemplo ER-897728 se preparó a partir de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (489 mg, 1,089 mmol) y 9-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3-azaespiro[5.5]undec-8-eno-3-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 0,726 mmol) preparado a partir de 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo de un modo similar al de ER-896993 (Sección G) excepto que la etapa de desprotección se llevó a cabo de un modo similar al de ER-887084 (Sección B) para proporcionar ER-897728 (91 mg, 26% de rendimiento). LC-MS: Rt 1,67 min, (M+1)⁺ 477,13 bajo la condición II.

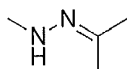
Ejemplo ER-897851

El compuesto ER-897728 (85 mg, 0,178 mmol) se resolvió en sus enantiómeros constituyentes de un modo similar al de ER-890044 (Sección A) para proporcionar uno del isómero ER-897851 (28 mg, 33% de rendimiento).

- 5 El ejemplo ER-890978 se preparó a partir del compuesto G2 (600 mg, 1,34 mmol) y 4-bromo-2-cloropiridina disponible comercialmente de un modo similar al del ejemplo ER-896993 para proporcionar 2-(2-cloropiridin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (311 mg, 54% de rendimiento), seguido por reducción con NaBH₄ (llevada a cabo sobre 300 mg de este material). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionaba el producto deseado (277 mg, 92% de rendimiento).

10 Ejemplos sintéticos - Sección H

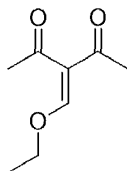
Preparación 1: 1-metil-2-(propan-2-ilideno)hidracina



- 15 Se trató acetona (100 ml) gota a gota (bomba de jeringa) a lo largo de 45 minutos con N-metilhidracina (20 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, la solución de reacción se calentó a 55°C durante 15 minutos adicionales, se enfrió hasta temperatura ambiente, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a través de un evaporador giratorio a 40°C o menos. A continuación, el producto en bruto se purificó mediante destilación a 110 - 122°C para proporcionar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (14,2 g, 43,9%).

- 20 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.58 (s, 3H), 1.72, (s, 3H), 2.63, (s, 3H), 5.21, (br s, 1H).

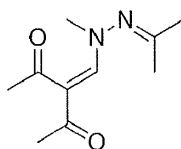
Preparación 2: 3-(etoximetileno)pentano-2,4-diona



- 25 Una solución de acetilacetona (40 ml), ortoformiato de etilo (95,4 ml) y anhídrido acético (54,2 ml) se calentó hasta reflujo (150°C) durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía en columna de desarrollo rápido (gel de sílice E.Merck (~120 g); eluyente: EtOAc al 100% seguido por EtOH al 5% en EtOAc). La concentración de las fracciones que contienen el producto puro usando un evaporador giratorio a 40°C proporcionaba el compuesto del epígrafe como un aceite rojo oscuro viscoso (10,4 g, 17,0%).

- 30 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.36, (t, 3H), 2.28, (s, 3H), 2.35, (s, 3H), 4.22, (q, 2H), 7.67, s, 1H).

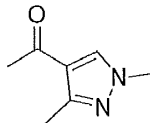
Preparación 3: 3-((1-metil-2-(propan-2-ilideno)hidracinil)metileno)pentano-2,4-diona



- 35 Se disolvió 3-(etoximetileno)pentano-2,4-diona (Preparación 2, 8,6 g) en éter (30 ml) y se enfrió hasta 0°C. A continuación, la solución de reacción se trató lentamente con 1-metil-2-(propan-2-ilideno)hidracina (Preparación 1, 4,8 g) gota a gota a lo largo de 5 minutos y a continuación se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage Quad 25; eluyente: EtOH al 20% en EtOAc) para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido rojo claro (9,1 g, 84,0%).

- 40 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.82, (s, 3H), 1.89, (s, 3H), 2.05, (s, 6H), 3.07, (s, 3H), 7.40, (s, III).

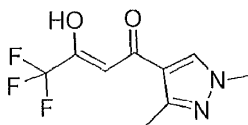
Preparación 4: 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanona



Se disolvió 3-((1-metil-2-(propan-2-ilideno)hidracinil)metileno)pentano-2,4-diona (Preparación 3, 9,1 g) en etanol (20 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1 M en agua (20 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, la solución de reacción se concentró bajo vacío con un evaporador giratorio hasta un volumen total de aproximadamente 20 ml. A continuación, la solución de reacción se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado (45 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido naranja claro (6,2 g, 97%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.37, (s, 3H), 2.45, (s, 3H), 3.84, (s, 3H), 7.75, (s, 1H)

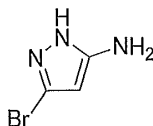
Preparación 5: 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibut-2-en-1-ona



Se disolvió 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanona (Preparación 4, 4,46 g) en metanol (21 ml) y se añadió metóxido sódico al 25% en metanol (11,07 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió éster etílico de ácido trifluoroacético (7,701 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo a 75°C y se agitó durante 19 horas. La solución de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage Quad 25; eluyente: EtOAc al 100% seguido por EtOH al 5% en EtOAc y a continuación EtOH al 20% en EtOAc) proporcionando el compuesto del epígrafe (tautómero) como un sólido rojo claro espumoso (7,0 g, 92,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (s, 3H), 3.76, (s, 3H), 6.10, (s, 1H), 7.84, (s, 1H)

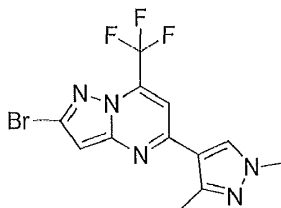
Preparación 6: 3-bromo-1H-pirazol-5-amina



Se añadió ácido nítrico (21 ml) (90%, fumante) a una solución de 3,4,5-tribromopirazol (60 g) en ácido acético (900 ml) a 10°C. A continuación, se añadió anhídrido acético (300 ml) a lo largo de 20 minutos. La solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo dando como resultado un precipitado blanco. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (200 ml). A continuación, el precipitado filtrado se disolvió en tolueno (750 ml), se lavó con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. A continuación, se añadió 3,5-dimetil-1H-pirazol (20 g) a la solución de tolueno y la solución se calentó a reflujo durante 20 minutos. La solución de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El producto en bruto se trituró con heptano y el precipitado resultante que contenía principalmente producto mediante TLC se filtró y se secó a vacío. El compuesto del epígrafe en bruto continuó sin purificación adicional (71,7 mg, 67,6%).

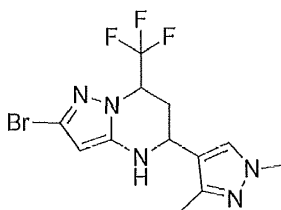
Este producto intermedio, 3,4-dibromo-5-nitro-1H-pirazol (69 g), se redujo al someter a reflujo con dihidrato de cloruro estannoso (135 g) en acetato de etilo (600 ml) y etanol (300 ml) a 110°C durante 45 minutos. La solución de reacción homogénea amarilla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre una solución vigorosamente agitada de bicarbonato sódico (33 g) en agua (200 ml) y acetato de etilo (800 ml). Se añadió Celite (30 g) a la suspensión resultante y esta suspensión se filtró a través de un lecho de Celite. La torta filtrante se lavó con acetato de etilo adicional (600 ml). A continuación, la solución orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto en bruto como un aceite naranja. A continuación, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage, Quad 25; eluyente: EtOH al 6% en cloruro de metileno). Esto proporcionaba el compuesto del epígrafe como un sólido beige claro (13,2 g, 32%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.20, (m, 3H), 11.60, (br s, 1H).

Preparación 7: 2-bromo-5-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina



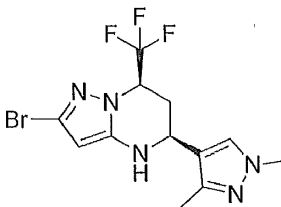
Se calentaron a 120°C 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-buteno-1-ona (Preparación 5, 1,7 g) y 3-bromo-1H-pirazol-5-amina (Preparación 6, 1,18 g) en ácido acético (52,61 ml) en un tubo cerrado herméticamente durante la noche. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua de hielo (500 ml) dando como resultado un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se lavó con cantidades copiosas de agua. A continuación, el precipitado se recogió y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe como un polvo blanco (1,9 g, 73,1%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.47 (s, 3H), 3.79, (s, 3H), 6.95, (s, 1H), 7.73, (s, 1H), 8.67, (s, 1H).

Preparación 8: 2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina



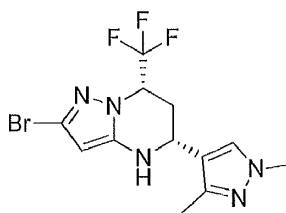
Se añadió lentamente tetrahidroborato sódico (472 mg) a una suspensión de 2-bromo-5-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (Preparación 7, 1,8 g) en etanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la solución de reacción se añadió muy lentamente a HCl 1 N enfriado con hielo hasta que se alcanzaba un pH = 2,0 para desactivar cualquier tetrahidroborato sódico restante. A continuación, la solución se concentró bajo alto vacío para retirar la mayoría del etanol. A continuación, se añadió lentamente solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución ácida hasta que se alcanzaba un pH neutro (7,0) y se forma un precipitado blanco. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (200 ml) y éter (20 ml). El precipitado blanco se recogió y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe como un polvo blanco (1,36 g, 74,7%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.00, (m, 1H), 2.09, (s, 3H), 2.30, (m, 1H), 3.67, (s, 3H), 4.34, (m, 1H), 5.15, (m, 1H), 5.31, (s, 1H), 6.69, (s, 1H), 7.63, (s, 1H).

Preparación 9: (5S,7R)-2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina



La 2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina racémica (1,5 g, 4,1 mmol, Preparación 8) se disolvió en metanol (35 ml) y la solución turbia se calentó suavemente proporcionando una solución transparente. A continuación, la solución se filtró a través de un embudo Buchner de porosidad media. El filtrado transparente se usó directamente para la purificación mediante HPLC quiral. Se cargó 1 ml de esta solución en una columna Chiralcel OD de 2,1 cm x 25 cm y se eluyó con una fase móvil que comprendía alcohol isopropílico y metanol (relación 1:1) a un caudal de 15 ml/min. Los dos enantiómeros (*R* y *S*) se recogieron separadamente. Se llevaron a cabo 27 de estas inyecciones y las fracciones reunidas de enantiómeros (*R* y *S*) puros se concentraron bajo presión reducida. El compuesto del epígrafe se aisló como un polvo blanco (0,71 g, 1,95 mmol, > 95% de ee).

Preparación 10: (5R,7S)-2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina



La 2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina racémica (1,5 g, 4,1 mmol, Preparación 8) se disolvió en metanol (35 ml) y la solución turbia se calentó suavemente proporcionando una solución transparente. A continuación, la solución se filtró a través de un embudo Buchner de porosidad media. El filtrado transparente se usó directamente para la purificación mediante HPLC quiral. Se cargó 1 ml de esta solución en una columna Chiralcel OD de 2,1 cm x 25 cm y se eluyó con una fase móvil que comprendía alcohol isopropílico y metanol (relación 1:1) a un caudal de 15 ml/min. Los dos enantiómeros (*R* y *S*) se recogieron separadamente. Se llevaron a cabo 27 de estas inyecciones y las fracciones reunidas de enantiómeros (*R* y *S*) puros se concentraron bajo presión reducida. El compuesto del epígrafe se aisló como un polvo blanco (0,71 g, 1,95 mmol, > 95% de ee).

Ejemplo ER-889996:

Se añadieron éster pinacólico de ácido 4-(piperacino-1-carbonil)fenilborónico (51,0 mg, 0,161 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en 1,4-dioxano (0,075 M, 90 ul), una solución de 2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (25,0 mg, 0,069 mmol, Preparación 8) en 1,4-dioxano (450 ul) y carbonato sódico 2 M en agua (70 ul) a un vial con tapón de rosca de 5 ml. El recipiente reactor se purgó con nitrógeno y se selló. El vial se batió y se calentó en un bloque de aluminio a 85°C durante 40 h. Se añadió a la mezcla 1,0 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 2,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo restante se purificó mediante LC/MS según el método. Esto proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo blanco (7,8 mg, 24,0%).

El ejemplo ER-889862 se preparó a partir de 2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (40,1 mg, 0,11 mmol, Preparación 8) y ácido isoquinolin-5-ilborónico disponible comercialmente (2,5 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-889996. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo blanco (7,5 mg, 17%).

El ejemplo ER-890007 se preparó a partir de 2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (25,0 mg, 0,069 mmol, Preparación 8) y ácido 8-metilquinolin-5-ilborónico disponible comercialmente (2,5 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-889996. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo blanco (12,2 mg, 42%).

El ejemplo ER-892900 se preparó a partir de 2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (23,0 mg, 0,063 mmol, Preparación 8) y ácido 1,4-dimetil-1H-indazol-5-il borónico disponible comercialmente (2,5 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-889996. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo blanco (7,7 mg, 28%).

El ejemplo ER-890066 se preparó a partir de 2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (25,0 mg, 0,069 mmol, Preparación 8) y ácido 2-metil-2H-indazol-5-ilborónico disponible comercialmente (2,5 eq) de un modo similar al del ejemplo ER-889996. La purificación mediante LCMS, usando la condición de HPLC III, proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo blanco (0,2 mg, 1%).

Ejemplo ER-889550

Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 2-bromo-5-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (40 mg, 0,11 mmol, Preparación 7), ácido 4-(N-etilaminocarbonil)fenilborónico (73,2 mg, 0,38 mmol), carbonato potásico (76,8 mg, 0,56 mmol), agua (0,559 ml) y tetrahidrofurano (0,838 ml). La mezcla de reacción se agitó mientras que se desgasificaba con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (22,7 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente a 95°C durante 16 horas. La mezcla de reacción en bruto se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se purificó directamente mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage Quad 25; eluyente: EtOAc al 100%). Esto proporcionaba 4-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-etilbenzamida como un sólido amarillo claro (41,1 mg, 86,4%).

Se añadió tetrahidrobórato sódico (6,62 mg) a una suspensión de 4-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-etilbenzamida (30 mg, 0,07 mmol) en etanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno. A continuación, se añadió muy lentamente HCl 1 N hasta que el borohidruro se consumía totalmente (~2 ml) dando como resultado un precipitado pardo. La solución acuosa se separó por decantación y se neutralizó lentamente con bicarbonato sódico saturado hasta que se alcanzaba un pH = 7,0. A continuación, la solución neutralizada se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. Esto proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo blanco (18,8 mg, 62,1%).

10 Ejemplo ER-893888

Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (30 mg, 0,08 mmol, Preparación 8), éster pinacólico de ácido 4-(ureido)fenilborónico (73,8 mg, 0,28 mmol), carbonato potásico (56,9 mg, 0,41 mmol), agua (0,414 ml) y tetrahidrofurano (0,621 ml). La mezcla de reacción se agitó mientras que se desgasificaba con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (16,8 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 95°C durante 16 horas. La mezcla de reacción en bruto se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se purificó directamente mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage Quad 25; eluyente: EtOH al 10% en EtOAc). Esto proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo claro (31,1 mg, 90,0%).

El ejemplo ER-894595 se preparó a partir de (5S,7R)-2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (150,0 mg, 0,41 mmol, Preparación 9) y éster pinacólico de ácido 4-(ureido)fenilborónico disponible comercialmente (368,8 mg, 1,4 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-893888. La purificación mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage Quad 25; eluyente: EtOH al 10% en EtOAc) proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo claro (141,6 mg, 82,0%).

El ejemplo ER-894596 se preparó a partir de (5R,7S)-2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (150,0 mg, 0,41 mmol, Preparación 10) y éster pinacólico de ácido 4-(Ureido)fenilborónico disponible comercialmente (368,8 mg, 1,4 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-893888. La purificación mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage Quad 25; eluyente: EtOH al 10% en EtOAc) proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo claro (144,6 mg, 83,7%).

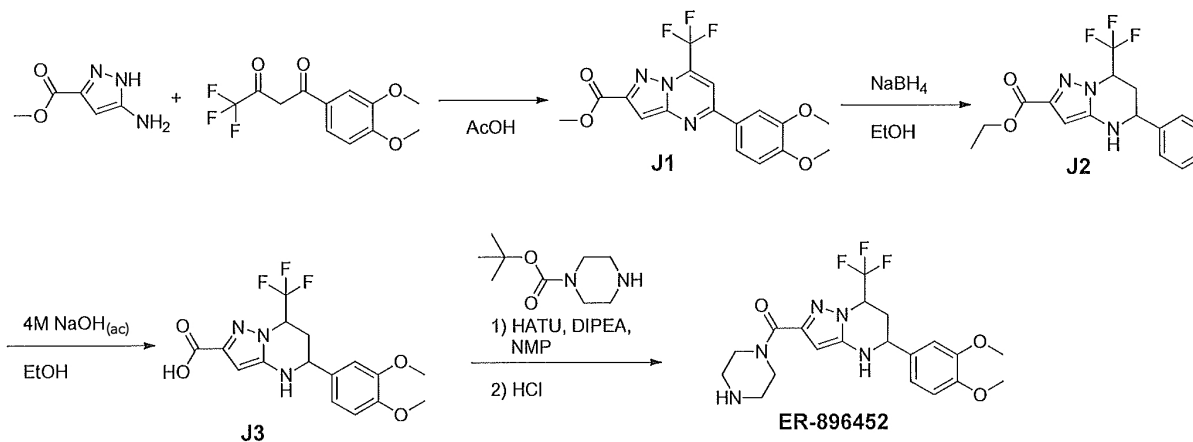
El ejemplo ER-893986 se preparó a partir de (5S,7R)-2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (50,0 mg, 0,14 mmol, Preparación 9) y ácido 1,4-dimetil-1H-indazol-5-borónico disponible comercialmente (89,1 mg, 0,47 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-893888. La purificación mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage Quad 25; eluyente: EtOH al 10% en EtOAc) proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo claro (42,7 mg, 72,4%).

El ejemplo ER-893987 se preparó a partir de (5R,7S)-2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (150,0 mg, 0,41 mmol, Preparación 10) y ácido 1,4-dimetil-1H-indazol-5-borónico disponible comercialmente (267,3 mg, 1,41 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-893888. La purificación mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage Quad 25; eluyente: EtOH al 10% en EtOAc) proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo claro (155,7 mg, 88,0%).

El ejemplo ER-893990 se preparó a partir del (5S,7R)-2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (40,0 mg, 0,11 mmol, Preparación 9) y éster pinacólico de ácido 2-metilindazol-5-borónico disponible comercialmente (96,8 mg, 0,38 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-893888. La purificación mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage Quad 25; eluyente: EtOH al 10% en EtOAc) proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo claro (36,9 mg, 80,9%).

El ejemplo ER-893991 se preparó a partir del (5R,7S)-2-bromo-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (30,0 mg, 0,082 mmol, Preparación 10) y éster pinacólico de ácido 2-metilindazol-5-borónico disponible comercialmente (72,6 mg, 0,28 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-893888. La purificación mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (Biotage Quad 25; eluyente: EtOH al 10% en EtOAc) proporcionaba el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo claro (22,0 mg, 64,3%).

Ejemplos sintéticos - Sección J



Una suspensión de 5-amino-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 7,086 mmol) y 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona (2,153 g, 7,794 mmol) en ácido acético (10 ml, 174,682 mmol) se calentó hasta reflujo (a 100°C) durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar **J1** como un sólido verde, 2,33 g (86% de rendimiento).

Se añadió lentamente borohidruro sódico (0,446 g, 11,802 mmol) a una suspensión de 5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidino-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 2,623 mmol) en etanol (25 ml, 428,167 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta reflujo (80°C) durante 60 minutos y la reacción se siguió mediante UPLC/MS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El exceso de borohidruro sódico se descompuso con ácido acético (1,501 ml, 26,226 mmol). La reacción se vertió en HCl 1,00 M en agua (52,5 ml, 52,451 mmol) y se agitó durante 5 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire. El material se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido usando una columna de sílice de 25 g con un gradiente de heptano:acetato de etilo para dar **J2** como un sólido blanco, 507 mg (48% de rendimiento).

Se añadió hidróxido sódico 4,00 M en agua (1,574 ml, 6,298 mmol) a una suspensión de 5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidino-2-carboxilato de etilo (503 mg, 1,26 mmol) en etanol (5,0 ml, 85,633 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 1,00 M en agua (12,60 ml, 12,595 mmol), se añadió agua y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar **J3** como un sólido blanco, 422 mg (95% de rendimiento).

Un vial de microondas de 5 ml se cargó con ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidino-2-carboxílico (50 mg, 0,135 mmol), piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,404 mmol), HATU (205 mg, 0,539 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,059 ml, 0,337 mmol) y DMF (1,0 ml, 12,915 mmol). El vial se tapó y la mezcla se agitó durante 6 horas a 40°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (5 ml), se lavó 2 x con agua (2 ml), se lavó con HCl acuoso 0,1 N (2 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml), se lavó con salmuera (2 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El compuesto se purificó mediante cromatografía en Biotage SP4 (columna Interchim 25 g, 30 µm) usando EtOAc al 12-100% / heptano como eluyente para proporcionar el producto intermedio 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidino-2-carbonil)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (38 mg, 0,070 mmol, 52,3% de rendimiento).

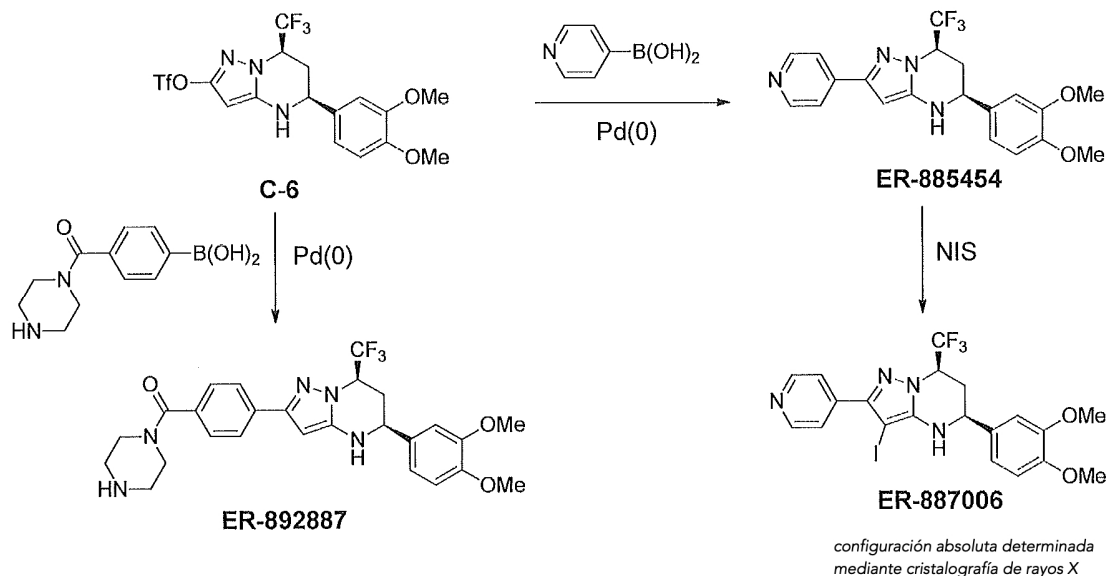
El producto intermedio 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidino-2-carbonil)piperacino-1-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 0,067 mmol) se disolvió en etanol (0,5 ml, 8,563 mmol) y HCl 4,00 M en dioxano (0,5 ml, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el producto se secó en una bomba de vacío para proporcionar ER-896452 como la sal de HCl (31,0 mg, 0,065 mmol, 98% de rendimiento).

ER-896453

El ejemplo ER-896453 se preparó en dos etapas a partir del ácido **J3** (50 mg, 0,135 mmol) y 3-aminopiperidino-1-carboxilato de (S)-terc-butilo disponible comercialmente (81 mg, 0,404 mmol) de un modo similar al del ejemplo ER-896452 para proporcionar el producto intermedio 3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidino-2-carboxamido)piperidino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (67 mg, 0,121 mmol,

90% de rendimiento). Este producto intermedio (49 mg, 0,089 mmol) se trató con HCl de un modo similar al del ejemplo ER-896452 para proporcionar el producto deseado ER-896453 (42 mg, 97% de rendimiento).

Determinación de la configuración absoluta de ER-885454 y su correlación con ER-892887



La configuración absoluta de ER-885454 se estableció al convertirlo en el derivado yodado en 3 ER-887006 según se muestra anteriormente. La estructura de ER-887006 se determinó mediante difracción de rayos X de un solo cristal. Los resultados se muestran en la Figura 10. Puesto que esta transformación no afecta a los centros quirales de la molécula, la configuración absoluta de ER-885454 es como se muestra. Por otra parte, la configuración absoluta de ER-892887 se estableció a través de su correlación con el compuesto C-6, que a su vez estaba correlacionado con ER-885454.

Ensayo de cribado general y estrategia farmacológica

Para identificar compuestos para TLR7/8 potentes y selectivos, los análogos se cribaron inicialmente a través de un grupo basado en células de líneas indicadoras de TLR4, TLR7 y TLR9 humanas (véase Materiales y métodos para más detalles). Un subgrupo de compuestos que eran potentes y selectivos para TLR7 también se probó con respecto a la actividad para TLR8 (véase la Tabla 2 posteriormente) y con respecto a la potencia para TLR7/8 en el ensayo de PBMC humanas primarias (véase Materiales y métodos para más detalles). Se avanzaron ciertos compuestos en el ensayo in vivo a corto plazo (STIV) para determinar la actividad dependiente de la dosis y la duración de acción contra TLR7 de ratón (véase Materiales y métodos para más detalles). Los compuestos seleccionados se evaluaron a continuación con respecto al impacto en uno o más de los siguientes modelos de enfermedad lúpica en ratones: BXS^B-Yaa, NZBxNZW y pristano:DBA/1.

Muchos compuestos presentados como realizaciones en la presente demuestran una potencia nanomolar contra TLR7 tanto humano como de ratón y TLR8 humano cuando estos receptores, expresados bien en líneas celulares o bien en células primarias, se estimulan mediante ligandos de molécula pequeña sintéticos (CL097, R848) o de ácido nucleico (ARN). A la inversa, la mayoría de los compuestos presentados como realizaciones en la presente son inactivos contra la ruta de TLR9.

Fármacos SOC para el lupus actuales incluyen antimaláricos tales como cloroquina e hidroxicloroquina (HCQ) que se ha mostrado que inhiben la señalización de TLR7/9 in vitro. Esto puede explicar al menos parcialmente su eficacia para controlar un brote de lupus. Sin embargo, se ha mostrado que realizaciones de la divulgación ofrecen una inhibición significativamente más potente. Por ejemplo, se encontró que el compuesto ER-892887 (mostrado y analizado anteriormente) era aproximadamente 100 veces más potentes contra el estímulo de TLR7/8 ARN-Ig frente a HCQ (IC₅₀ de ER-892887 = 0,015 μM, IC₅₀ de HCQ ~1,5 μM). Esto sugiere que ER-892887 ofrecería una inhibición de la ruta de TLR7/8 mucho más eficaz frente a los tratamientos actuales para el lupus. Esto se demuestra mediante los resultados mostrados en la Tabla 1 posteriormente.

TABLA 1. Potencia y selectividad del compuesto ER-892887 en comparación con la hidroxiclороquina (Plaquenil®).

Formato celular:	Ligando:	Receptor(es):	Analito:	IC50 de ER-892887 (uM)	IC50 de HCQ ² (uM)
HEK-293	LPS	TLR4 humano	NFkB-luciferasa	>10	N.D.
HEK-293	CL097	TLR7 humano	NFkB-luciferasa	0.010	N.D.
HEK-293	CL097	TLR7 de ratón	NFkB-luciferasa	0.276	N.D.
HEK-293	CL097	TLR8 humano	NFkB-luciferasa	0.080	N.D.
HEK-293	CpG-ODN	TLR9 humano	NFkB-luciferasa	>10	N.D.
PBMC Hu	¹ ARN-Ig	TLR7/8 humano	IL-6	0.015	1-2
PBMC Hu	¹ ARN-Ig	TLR7/8 humano	TNFα	0.013	N.D.
PBMC Hu	¹ ARN-Ig	TLR7/8 humano	IP-10	0.045	N.D.
PBMC Hu	R848	TLR7/8 humano	IL-6	0.016	N.D.
Bazo Mu	R848	TLR7 de ratón	IL-6	0.070	N.D.
Hu PBMC	Pam3CSK4	TLR1/2 humano	IL-6	>10	N.D.
Hu PBMC	LPS	TLR4 humano	IL-6	>10	>10
Hu PBMC	CpG-ODN	TLR9 humano	IL-6	>10	0.15-0.30

CLAVE DE LA TABLA:
¹ARN-Ig = ARNss derivado de la secuencia del tallo-bucle IV de U1ARNsn en el complejo con anticuerpo (véase Materiales y métodos para más detalles)
²HCQ = Hidroxiclороquina

- 5 TABLA 2. Potencia de compuestos seleccionados contra TLR8 humano en el formato de ensayo de HEK-293 (véase Materiales y métodos para más detalles).

Número de ER	IC50 de HEK/TLR8 (μM)
ER-885454-00	0.28
ER-885484-00	> 10
ER-885690-00	1.49
ER-886434-00	0.30
ER-886622-00	0.07
ER-887534-00	0.41
ER-887734-00	0.14
ER-887738-00	> 10
ER-892887-00	0.08
ER-892889-00	0.15
ER-892890-00	1.47
ER-892892-00	0.14
ER-892900-00	0.33
ER-892924-00	0.22
ER-893888-00	0.46
ER-893961-00	0.16
ER-893969-00	0.25

ER-893972-00	0.30
ER-893987-00	0.22
ER-894595-00	0.32
ER-894596-00	0.54

Ensayo in vivo a corto plazo (STIV): Para valorar la potencia de los compuestos in vivo contra TLR7 de ratón, se utilizó un ensayo in vivo a corto plazo (STIV). En resumen, los ratones fueron dosificados oralmente con los compuestos y en diversos momentos posteriores fueron inyectados subcutáneamente con el agonista R848 para estimular TLR7. A continuación, el nivel plasmático de IL-6 después de la estimulación con R848 se midió ELISA para valorar la potencia de los compuestos y la duración de acción. De forma importante, se mostraba que la producción de citocinas después de la estimulación in vitro o in vivo con R848 era completamente dependiente de TLR7 utilizando ratones deficientes en TLR7. Por lo tanto, la actividad de los compuestos en el ensayo STIV se puede atribuir con confianza a su modulación de la ruta de TLR7. Una sola dosis oral de ER-892887 en 300 mg/kg suprime la ruta de R848/TLR7/IL-6 in vivo en 80-90% durante al menos 24 horas (véase la Figura 1). Un resumen de la potencia del ensayo STIV para un grupo de compuestos aparece en la Tabla 3 posteriormente.

TABLA 3. Resumen de datos del ensayo in vivo a corto plazo (STIV) para compuestos seleccionados.

Resumen de datos del ensayo in vivo a corto plazo (STIV)																			
		% de Supresión frente a Vehículo																	
		ER-892887	ER-892893	ER-889549	ER-892889	ER-892890	ER-889904	ER-893972	ER-892892	ER-885681	ER-893971	ER-895676	ER-895678	ER-895498	ER-895496	ER-895302	ER-895303	ER-894680	ER-885454
Momento	Dosis (mg/kg)																		
3h	11																		
	33								90										
	100		30	93	98	64	98	83	96	98	99							98	
	300									99									
6h	11																		
	33	83	23	43	48	68	77	83	86	42	99	0	0	35	71	93	92	98	
	100	100	0	84	99	84	100	96	94	81	99					99		98	
	300									96						99			
13h	11	27																	
	33	12				18		78		0	10	0	0	34	33	14	0	4	
	100	49				6		92		7	99	28	28	56	43	16	18	95	
	300	90								50		0	8	81	96	91	90		
19h	11																		
	33			7	53				49										
	100		0	0	45		24		52										56
	300																		100
24h	11																		
	33	0											0	25	35	30			
	100	12										0	0	39	13	0	0		
	300	86										27	3	70	45	37	60		

Modelos de enfermedad lúpica en ratones. Se eligieron tres modelos distintos de enfermedad lúpica en ratones (BXSB-Yaa, NZBxNZW y pristano) para la evaluación POC de los compuestos debido a (1) las cepas BXSB-Yaa y NZB/W desarrollan enfermedad espontánea etiología poligénica, demostrando muchos rasgos característicos del lupus humano tales como autorreactividad asociada a ADN y ARN, proteinuria y nefritis mediada por complejo inmunitario, y (2) se han presentado resultados positivos de validación de la diana de TLR7 y/o TLR9 para los tres modelos de enfermedad.

Hallazgos clave para ER-892887 en los modelos de enfermedad de SLE son como sigue (véanse las Figuras 1-6 y 12-14):

1) ER-892887 reducía significativamente los títulos de anti-ADNds en el modelo de BXSB-Yaa conducido por TLR7, correspondiente a una tendencia a la reducción de la proteinuria y la previsión completa del comienzo de la nefritis de grado 3/4.

2) ER-892887 reducía los títulos de anti-ADNds en el modelo de NZB/W. Las dosis inferiores (33-100 mg/kg) de ER-892887 proporcionaban un beneficio de supervivencia en este modelo, correspondiente a una reducción de la proteinuria y signos histológicos de glomerulonefritis. ER-892887 retrasaba el desarrollo de la proteinuria en el modelo de NZB/W más eficazmente que dos fármacos usados comúnmente en el tratamiento del lupus humano y era eficaz en combinación con hidroxicloroquina y prednisolona.

3) ER-892887 suprimía diversos autoanticuerpos en el modelo del pristano, con un impacto particularmente fuerte sobre la reactividad relacionada con ARN tal como los títulos de anti-RiboP. Estos cambios correspondían a una reducción de la expresión génica conducida por interferón en sangre entera y la puntuación de la firma génica de IFN mediante ER-892887 en este modelo. ER-892887 reducía la gravedad de la artritis en el modelo del pristano y suprimía la firma génica de interferón significativamente, mientras que tres tratamientos del lupus usados comúnmente no lo hacían. ER-892887 también suprimía los autoanticuerpos mejor que la hidroxicloroquina o la prednisolona a la dosis probada.

Hallazgos clave para ER-885454 en los modelos de enfermedad de SLE son como sigue (véase la Figura 7-9):

1) ER-885454 reducía significativamente los títulos de anti-ADNds y anti-Sm/nRNP en el modelo de BXSB-Yaa conducido por TLR7, correspondiente a una reducción significativa de la proteinuria y una prevención completa del comienzo de la nefritis de grado 3/4.

2) ER-885454 reducía anti-ADNds, proteinuria signos histológicos de glomerulonefritis en el modelo de NZB/W.

Resumen de los hallazgos: Estos datos muestran un efecto moderador de los compuestos descritos sobre procesos implicados en aspectos importantes del lupus humano. Los complejos inmunitarios que contienen ácidos nucleicos pueden conducir la producción de interferón tipo 1 por células dendríticas y la "firma de interferón", que refleja la presencia de interferón y la expresión posterior de genes regulados por interferón, está asociada con la gravedad de la enfermedad. ER-892887 bloquea respuestas de citocinas a complejos de ARN-Ig in vitro y suprimía la regulación al alza de genes conducidos por interferón en el modelo del pristano. Tanto ER-892887 como ER-885454 limitaban la producción de varias especificidades de autoanticuerpos y suprimían la enfermedad renal según se manifiesta por la proteinuria y los cambios histológicos. El tratamiento con ER-892887 potenciaba significativamente la supervivencia en estudios de dosificación a largo plazo en el modelo espontáneo de NZB/W. Los resultados indican que estos compuestos tienen el potencial de controlar los síntomas y la progresión del lupus en pacientes humanos.

Materiales y métodos farmacológicos

Farmacología in vitro: se manipularon células HEK-293(ATCC) para expresar establemente un indicador de luciferasa de selectina E (ELAM-1) inducible por factor de transcripción de NF-kappaB derivado del plásmido pGL3 (Promega) que contiene los pares de bases -2241 pb a -254 pb desde el promotor del gen de selectina E humano (Nº de Registro NM_000450). A continuación, estas células se manipularon para expresar establemente e individualmente ADNc de OFR de longitud completa de TLR4, TLR7 o TLR9 humanos. Se clonó ADNc de TLR4 humano (Nº de Registro NM_138554) en el vector de expresión pcDNA 3.0 (Invitrogen). Las células transfectadas con TLR4 también se manipularon para expresar correceptor de MD-2 humano [ADNc de MD-2 (Nº de Registro NM_015364) se clonó en el vector pEF-BOS] y se complementaron con CD14 soluble 10 nM (R&D Systems) en el medio para optimizar la sensibilidad a LPS. Se clonó ADNc de TLR9 humano (Nº de Registro NM_017442) en el vector pBluescript II KS (Agilent). Se obtuvo ADNc de TLR7 humano (Nº de Registro NM_016562) de OriGene. Células HEK-293 que expresan establemente TLR8 humano (Nº de Registro NM_138636) o TLR7 de ratón (Nº de Registro NM_133211) se adquirieron de InvivoGen y a continuación se transfectaron establemente con plásmido indicador de pNiFty2(NF-kappaB)-luciferasa (InvivoGen). Cada tipo de célula se sembró en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía 10% de suero bovino fetal (FBS) a una densidad de $2,22 \times 10^5$ células/ml en una placa de 384 pocillos y se incubó durante 2 días a 37°C, 5% de CO₂. A continuación, se añadieron concentraciones variables de compuestos antagonistas. A continuación, las células se incubaron durante otros 30 minutos antes de añadir el agonista de TLR apropiado como sigue (concentraciones finales indicadas): lipopolisacárido (LPS; Sigma) en 10 ng/ml para TLR4, CL097 (InvivoGen) en 3 ug/ml para TLR7 y TLR8 humanos y TLR7 de ratón y CpG-2006-2A [secuencia: TCGTCGTTAAGTCGTTAAGTCGTT (SEQ ID NO: 1) con esqueleto de fosforotioato, sintetizado por Sigma-Aldrich] en 0,6 uM para TLR9. A continuación, las células se incubaron durante

la noche y la activación del indicador de luciferasa dependiente de NF-kappaB se cuantificó al medir la luminiscencia con reactivo SteadyGlo® (Promega) o Steadylite™ (Perkin Elmer) como para el protocolo sugerido por el fabricante.

Ensayo basado en células PBMC humanas. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas de sangre entera de donantes sanos heparinizada recientemente extraída (10 unidades USP/ml, Hospira, Lakeforest, IL) mediante gradiente de densidad (Histopaque® 1077, Sigma, Inc., St. Louis, MO). En resumen, 25 ml de sangre se diluyeron con 15 ml de PBS (sin Ca^{2+} , Mg^{2+}) en un tubo cónico de 50 ml y se dispusieron en la parte inferior 12 ml de Histopaque usando una aguja espinal. Los tubos se centrifugaron durante 45 minutos a 1200 rpm (350xg) y las PBMC se recogieron de la capa leucocítica. A continuación, las células se lavaron dos veces con PBS y los glóbulos rojos se sometieron a lisis mediante la suspensión en 5 ml de solución de cloruro amónico (1X Red Blood Cell Lysis Buffer, eBioscience) durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de un lavado final en PBS, las PBMC se resuspendieron a una concentración final de 2×10^6 /ml en medio RPMI-1640 con L-glutamina (Invitrogen) y se complementaron con HEPES 25 mM (Mediatech, Inc, Manassas VA), 10% de suero bovino fetal (HyClone, Logan, UT) y penicilina-estreptomicina-glutamina (Mediatech) y se sembraron en 100 ul/pocillo (2×10^5 células/pocillo) en placas de 96 pocillos tratadas con cultivo tisular (Falcon).

Los compuestos antagonistas solubilizados y diluidos en serie en DMSO al 100% se añadieron por triplicado a células para dar una concentración final de DMSO al 0,1% (v/v). Se añadió por triplicado a las células hidroxiquina (Acros Organics) solubilizada y diluida en serie en PBS. Las PBMC se incubaron con compuestos antagonistas o HCQ durante 30 minutos a 37°C, 5% de CO_2 , antes de añadir diversos reactivos agonistas de TLR en 100 ul de medio completo por pocillo como sigue (concentraciones finales indicadas): R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) en 1 uM para TLR7 y TLR8, Pam3CSK4 (InvivoGen) en 50 ng/ml para TLR1/2, LPS (Sigma) en 10 ng/ml para TLR4 y CpG-2216 (InvivoGen) en 5 ug/ml para TLR9. Para preparar un agonista de TLR7/8 que imita complejos inmunitarios de autoanticuerpo que contienen ARN en pacientes con lupus, se sintetizó un ARN 26-mero con una secuencia derivada del tallo-bucle IV de ARNsn de U1 humano [(secuencia: GGGGGACUGCGU-UCGCGCUUCCCC (SEQ ID NO: 2) con esqueleto de fosforotioato] (Dharmacon, Inc., Lafayette, CO), que se ha mostrado previamente que es un potente agonista de TLR7 y TLR8. Esta molécula de ARN se diluyó hasta 2,5 uM en RPMI libre de suero y se añadió anticuerpo monoclonal anti-ADN monocatenario humano (MAB3034, Millipore, Inc., Billerica, MA), que también reacciona cruzadamente con ARN, en una dilución o de 1:25 o en 1 ug/ml. El estímulo de "ARN-Ig" resultante se incubó a temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de añadir a las células. Las PBMC se incubaron con los diversos antagonistas de TLR durante 20 horas a 37°C, 5% de CO_2 . Los sobrenadantes de cultivo celular se recogieron y los niveles de diversas citocinas humanas se valoraron según se indica mediante el procedimiento de ELISA estándar de acuerdo con el procedimiento recomendado por el fabricante (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). La Tabla 4 muestra los resultados de estudios de la inhibición de IL-6 de PBMC humanas para compuestos seleccionados.

TABLA 4. Inhibición de IL-6 de PBMC humanas (Ligando SL4-Ig)

Número de ER	IC ₅₀ de PBMC humanas (uM)	Número de ER	IC ₅₀ de PBMC humanas (uM)
ER-880269	0.034	ER-887736	0.562
ER-880898	1.761	ER-887968	0.085
ER-885454	0.676	ER-887969	0.108
ER-885681	0.173	ER-889537	0.527
ER-885682	0.357	ER-889538	0.566
ER-885690	9.846	ER-889540	0.248
ER-886161	8.091	ER-889542	0.729
ER-886163	1.059	ER-889544	6.780
ER-886164	0.567	ER-889545	2.403
ER-886166	1.171	ER-889546	0.851
ER-886167	0.402	ER-889549	0.215
ER-886367	5.929	ER-889552	7.329
ER-886434	0.414	ER-889576	1.580
ER-887084	0.101	ER-889826	10.000
ER-887193	0.415	ER-889827	1.020
ER-887238	0.253	ER-889828	0.007

ES 2 709 119 T3

ER-887240	0.559	ER-889829	0.008
ER-887343	0.136	ER-889830	1.767
ER-887532	0.514	ER-889831	0.359
ER-887534	0.274	ER-889833	0.154
ER-887735	0.230	ER-889834	0.858
ER-889904	1.280	ER-892896	1.284
ER-892267	3.235	ER-892900	0.744
ER-892268	3.454	ER-892911	0.875
ER-892269	2.851	ER-892912	1.640
ER-892270	11.002	ER-892913	2.365
ER-892271	7.538	ER-892914	0.757
ER-892272	6.305	ER-892915	0.937
ER-892273	6.248	ER-892916	0.561
ER-892274	8.614	ER-892917	1.082
ER-892275	4.091	ER-892918	0.701
ER-892276	2.215	ER-892919	0.839
ER-892886	0.686	ER-892920	0.711
ER-892887	0.040	ER-892922	2.446
ER-892887	0.051	ER-892923	2.461
ER-892888	0.484	ER-892924	0.160
RR-892889	0.350	ER-892925	0.937
ER-892890	1.712	ER-893774	3.232
ER-892891	0.296	ER-893775	2.059
ER-892892	0.879	ER-893776	2.912
ER-892893	0.164	ER-893777	2.748
ER-892894	0.371	ER-893888	1.949
ER-892895	0.495	ER-893961	0.572
ER-893968	0.436	ER-895091	0.071
ER-893969	0.545	ER-895102	0.029
ER-893970	0.968	ER-895302	0.025
ER-893971	1.144	ER-895303	0.023
ER-893972	0.698	ER-895396	0.027
ER-893973	0.126	ER-895397	0.131
ER-893987	2.112	ER-895436	0.026
ER-893990	4.463	ER-895437	0.334
ER-894462	0.784	ER-895438	0.121
ER-894463	0.048	ER-895440	0.255
ER-894464	0.020	ER-895441	0.277
ER-894466	0.043	ER-895442	0.293
ER-894467	0.406	ER-895484	0.804
ER-894468	0.049	ER-895496	0.017

ER-894595	2.160	ER-895497	0.970
ER-894596	1.750	ER-895676	0.072
ER-895077	0.094	ER-895678	0.071
ER-895078	0.014	ER-895716	0.658
ER-895079	0.229	ER-895718	0.098
ER-895080	0.248	ER-895719	0.031
ER-895081	0.072	ER-895725	0.065
ER-895082	0.058	ER-895727	0.185
ER-895731	0.833	ER-895811	0.111
ER-895732	0.240	ER-896060	0.020
ER-895734	0.021	ER-896064	0.007
ER-895739	0.116	ER-896133	0.064
ER-895746	0.204	ER-896134	0.012
ER-895748	0.027	ER-896135	0.018
ER-895752	0.103	ER-896136	0.019
ER-895755	0.069	ER-896388	0.122
ER-895809	0.021	ER-896452	0.049
ER-895810	0.027	ER-896993	0.038

5 Ensayo basado en células de bazo de ratón. Se recogieron los bazos de ratones BALB/c hembra (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) sometidos a eutanasia mediante CO₂. Se obtuvo una suspensión monocelular al hacer pasar los bazos a través de un cedazo celular de nailon de 40 µm. Las células se lavaron dos veces con 50 ml de PBS (Mediatech, Inc., Manassas, VA) y los glóbulos rojos se sometieron a lisis en 5 ml de tampón de lisis para RBC (eBioscience, Inc., San Diego, CA) durante 5 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron dos veces más en PBS y finalmente se resuspendieron en RPMI-1640 complementado en 2,5X10⁵ células/ml. Las células se sembraron en 100 µl/pocillo (2,5X10⁵ células/pocillo) en placas tratadas con cultivo celular de 96 pocillos (Falcon). Se añadieron por triplicado a las células diluciones en serie de los compuestos solubilizados en DMSO al 100% para dar una concentración final de 0,1% de DMSO. Las células se incubaron con compuesto durante 30 minutos a 37°C, 5% de CO₂, antes de añadir 100 µl/pocillo de R848 740 nM (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) en medio completo para una concentración final de 370 nM de R848. Las células se incubaron durante 20 horas a 37°C, 5% de CO₂. Los sobrenadantes de cultivo se recogieron y los niveles de IL-6 se valoraron mediante un procedimiento de ELISA estándar según el protocolo recomendado por el fabricante (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). Los resultados de los estudios para compuestos seleccionados están en la Tabla 5.

TABLA 5. Inhibición de IL-6 de esplenocitos de ratón (Ligando R848)

Número de ER	IC ₅₀ de esplenocitos de ratón (µM)	Número de ER	IC ₅₀ de esplenocitos de ratón (µM)
ER-885454	0.680	ER-894466	0.420
ER-889549	2.700	ER-894468	0.930
ER-889904	1.720	ER-894595	3.110
ER-891029	0.630	ER-894596	3.020
ER-892887	0.070	ER-894646	0.448
ER-892887	0.330	ER-894647	0.718
ER-892889	0.630	ER-894680	0.230
ER-892890	1.750	ER-895302	0.120
ER-892892	0.280	ER-895303	0.270
ER-892893	0.290	ER-895396	0.200

ER-892895	0.300	ER-895496	0.182
ER-893888	3.940	ER-895498	0.306
ER-893990	3.920	ER-895499	0.632
ER-894463	0.116	ER-895676	0.297
ER-894464	0.290	ER-895678	0.175

Farmacología in vivo:

- 5 Ensayo in vivo a corto plazo (STIV). Ratones BALB/c hembra de seis a ocho semanas de edad (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) fueron dosificados mediante sonda oral en un volumen de 200 μ l con compuestos antagonistas formulados en metilcelulosa acuosa al 0,5% (Sigma, St. Louis, MO). En diversos momentos posteriores, los ratones fueron inyectados subcutáneamente (s.c.) en un volumen de 100 μ l con 15 μ g de R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) para estimular TLR7. El plasma sanguíneo se recogió mediante punción cardíaca y a continuación los niveles de IL-6 a las 1,5 horas después de la estimulación con TLR7 se valoraron mediante un procedimiento de ELISA estándar según el protocolo recomendado por el fabricante (R&D Systems).

- 15 Cepas del modelo de enfermedad lúpica en ratones. Se adquirieron ratones BXSb-Yaa macho y NZBWF1/J hembra de Jackson Labs (Bar Harbor, ME), ambos de los cuales manifiestan enfermedad lúpica espontánea. Se adquirieron ratones DBA/1 hembra de Harlan Laboratories (Indianápolis, IN) y a las edades indicadas se les administró una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de pristano (2,6,10,14-tetrametilpentadecano; Sigma, St. Louis, MO) para inducir químicamente enfermedad lúpica o de 0,5 ml de PBS para generar ratones de control sin enfermedad de la misma edad. Los ratones fueron dosificados diariamente mediante la administración oral de compuesto o fármaco en metilcelulosa al 0,5%, durante el período indicado.

- 20 Valoración de títulos de autoanticuerpos mediante ELISA. Se evaluaron los títulos de anti-ADNds, -Sm/nRNP, -RiboP e histona mediante el enfoque de ELISA estándar. En resumen, placas de ELISA de EIA/RIA de 96 pocillos (Corning) se revistieron con 100 μ l de antígeno diluido en PBS durante 90 minutos a temperatura ambiente como sigue (concentraciones finales indicadas): 10 U/ml de complejo Sm/nRNP (Immunovision), 10 μ g/ml de ADNds de timo de ternero (Sigma), 5 U/ml de RiboP (Immunovision) y 5 μ g/ml de histona (Immunovision). Las placas se lavaron con PBS/Tween20 al 0,05% (tampón de lavado) y se bloquearon durante la noche con PBS/BSA al 1% (tampón de bloqueo) a 4°C. Las placas se lavaron, se añadieron a los pocillos en un volumen de 100 μ l por pocillo muestras de plasma de ratón diluidas en tampón de bloqueo (que varían de 1:25 - 1:10.000 dependiendo del modelo y el antígeno) y las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las placas se lavaron, se añadieron a cada pocillo 100 μ l de anti-IgG de ratón-HRPO (Southern Biotech) diluido 1:50.000 en PBS/BSA al 1%/Tween al 0,05% y las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y se añadieron a los pocillos 100 μ l de una mezcla 1:1 de componentes de sustrato procedentes del OptEIA TMB substrate kit (BD Biosciences). Las placas se incubaron a temperatura ambiente y después de un desarrollo de color suficiente la reacción se detuvo al añadir 100 μ l de solución de ácido sulfúrico 0,18 M. Las placas se leyeron mediante espectrofotometría a 450 nm.

- 40 Valoración de la proteinuria. Se recogió orina manualmente de ratones individuales o al alojar 1-2 ratones por jaula metabólica durante 18 horas y se determinó la relación de albúmina a creatinina urinarias (UACR) para cada animal como una medida indirecta de la función renal (UACR calculada como la relación de mg de albúmina/g de creatinina por dl de orina). Los niveles de albúmina en las muestras de orina se determinaron usando un protocolo de ELISA de tipo sándwich habitual usando un conjunto de anticuerpos anti-albúmina de ratón (Bethyl Labs), que incluía un anticuerpo de revestimiento y un anticuerpo secundario etiquetado con un conjugado de HRP para la detección. Los niveles de creatinina se determinaron usando un estuche de ensayo de creatinina comercial (Cayman).

- 45 Valoración histológica de la nefritis. Se recogieron los riñones de ratones individuales, se fijaron en formalina al 10% durante 24 horas, se embebieron en parafina y se generaron secciones teñidas con H&E para la valoración histopatológica de un modo enmascarado. Las características de las puntuaciones de la enfermedad nefrítica son como sigue: Grado 0 - límites normales; Grado 1 - engrosamiento de la pared capilar de tipo cinta; Grado 2 - hiperplasia, segmentación, formación creciente; Grado 3 - véase el Grado 2, gravedad nivel incrementados (% de glomérulos afectados) de lesiones glomerulares; Grado 4 - esclerosis; enfermedad glomerular grave (órgano disfuncional).

- 55 Estadística: Las diferencias en UACR, título de citocinas o anticuerpos entre los grupos tratados con fármaco y tratados con vehículo se calcularon usando valores procedentes de animales individuales del grupo. Se probaron mediante ANOVA unidireccional con la prueba a posteriori de Dunn para comparar cada grupo experimental con el vehículo. Los valores de p se indican en las figuras, o por convención un solo asterisco indica $p < 0,05$, dos asteriscos indican $p < 0,01$ y tres asteriscos indican $p < 0,001$. Se compararon conjuntos de curvas de mortalidad mediante

Mantel-Cox y, cuando se encontraba significación, los pares de curvas se probaron con respecto a la diferencia usando análisis de Wilcoxon.

Valoración de la expresión de genes de interferón en sangre entera. La expresión de genes regulados por IFN se midió mediante qPCR. En resumen, los ratones se sometieron a eutanasia, la sangre se recogió a través de la vena cava y se conservaron 100 µl en tubos que contenían RNAlater (Ambion, Austin TX). El ARN total se aisló usando el Mouse RiboPure Blood RNA Isolation Kit (Ambion). Las concentraciones de ARN se determinaron usando un espectrofotómetro NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, Waltham MA). El ADNc de la primera hebra se sintetizó a partir de 100 ng de ARN total usando High Capacity RNA-to-cDNA Master Mix (Applied Biosystems, Foster City CA). Después de la transcripción inversa, el ADNc se diluyó con agua libre de nucleasas y se mezcló con Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems). A continuación, la mezcla se aplicó a una micromatriz de baja densidad TaqMan® (TLDA) habitual fabricada por Applied Biosystems y se realizó qPCR en el sistema de PCR rápido en tiempo real ABI 7900HT (Applied Biosystems). Los datos brutos se recogieron usando RQ Manager 1.2.1 (Applied Biosystems) y se analizaron usando el software GeneData Analyst 2.2 (GeneData).

El grupo de TLDA contenía tantos como 45 genes diana elegidos de la Tabla 6 posterior y 3 genes constitutivos para la normalización. El gen constitutivo Hprt1 se eligió para la normalización basándose en el coeficiente de variación. Se determinaron cantidades relativas para los genes diana y se usaron para calcular un cambio en número de veces para dar ratón enfermo con relación al grupo de control no enfermo que recibía solamente inyección intraperitoneal de PBS. Se realizó una prueba de la t de Student estándar para determinar qué genes diana se incrementaban significativamente entre el grupo no enfermo (tratado con PBS) y el grupo enfermo tratado con vehículo (tratado con pristano), representando de ese modo el conjunto de genes regulados por la enfermedad. Posteriormente, se calculó una "puntuación de IFN" para cada ratón como el cambio mediano en número de veces de todos los genes regulados por la enfermedad identificados en la prueba de la t.

TABLA 6.

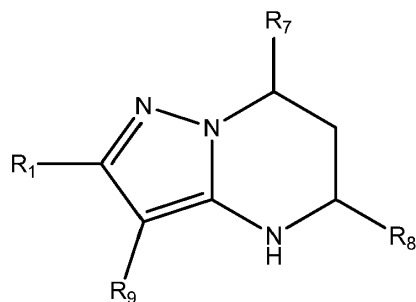
Símbolo del gen	ID de Taqman	Nombre del gen
18S	Hs99999901_s1	ARNr de 18S eucariótico
Bst2	Mm01609165_g1	antígeno 2 de células estromáticas e médula ósea
C1qa	Mm00432142_m1	componente 1 del complemento, subcomponente q, alfa-polipéptido
C3	Mm00437858_m1	componente 3 del complemento
C3ar1	Mm02620006_s1	receptor 1 del componente 3a del complemento
Ccl2	Mm00441243_g1	ligando 2 de quimiocina (motivo C-C)
Ccl15	Mm01302427_m1	ligando 5 de quimiocina (motivo C-C)
Ccr2	Mm00438270_m1	receptor 2 de quimiocina (motivo C-C)
Cd274	Mm00452054_m1	antígeno CD274
Cd300e	Mm00468131_m1	antígeno CD300e
Cd38	Mm01220906_m1	antígeno CD38
Cd40	Mm00441891_m1	antígeno CD40
Cdkn2c	Mm00483243_m1	inhibidor 2C de cinasa dependiente de ciclina (p18, inhibe CDK4)
Cmpk2	Mm00469582_m1	citidina monofosfato (UMP-CMP) cinasa 2
Cxcl10	Mm00445235_m1	ligando 10 de quimiocina (motivo C-X-C)
Cxcl11	Mm00444662_m1	ligando 11 de quimiocina (motivo C-X-C)
Ddx60	Mm00460708_m1	polipéptido 60 de la secuencia DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)
Elane	Mm00469310_m1	elastasa, expresada en neutrófilos
Epsti1	Mm00712734_m1	interacción estromática epitelial 1 (mama)
Fcgr1	Mm00438874_m1	receptor de Fc, IgG, alta afinidad 1
Fpr1	Mm00442803_s1	receptor 1 de péptido formilado
Gapdh	Mm99999915_g1	gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
Herc6	Mm01341950_m1	dominio hect y RLD 6

ES 2 709 119 T3

Hprt	Mm00446968_m1	hipoxantina guanina fosforribosil transferasa
Ifi202b	Mm00839397_m1	gen 202B activado por interferón
Ifi204	Mm00492602_m1	gen 204 activado por interferón
Tfi2712a	Mm01329883_gH	interferón, proteína alfa-inducible 27 como 2A
Ifi35	Mm00510329_m1	proteína 35 inducida por interferón
Ifi44	Mm00505670_m1	proteína 44 inducida por interferón
Ifih1	Mm00459183_m1	interferón inducido con el dominio 1 de helicasa C
Ifit1	Mm00515153_m1	proteína inducida con interferón con repeticiones 1 de tetratricopéptido
Tfit2	Mm00492606_m1	proteína inducida con interferón con repeticiones 2 de tetratricopéptido
Ifit3	Mm01704846_s1	proteína inducida con interferón con repeticiones 3 de tetratricopéptido
Il3ra	Mm00434273_m1	receptor de interleucina 3, cadena alfa
Il6	Mm00446190_m1	interleucina 6
Il6ra	Mm00439653_m1	receptor de interleucina 6, alfa
Irf5	Mm00496477_m1	factor 5 regulador de interferón
Irf7	Mm00516788_m1	factor 7 regulador de interferón
Isg15	Mm01705338_s1	modificador de tipo ubiquitina ISG15
Isg20	Mm00469585_m1	proteína estimulada por interferón
Lta	Mm00440228_gH	linfotóxina A
Ly6e	Mm01200460_g1	complejo de antígeno 6 linfocítico, locus E
Mmp8	Mm00439509_m1	metalopectidasa 8 de matriz
Mmp9	Mm00442991_m1	metalopectidasa 9 de matriz
Mpo	Mm00447886_m1	mieloperoxidasa
Ms4a6c	Mm00459296_m1	4 dominios que abarcan la membrana, subfamilia A, miembro 6C
Mx1	Mm00487796_m1	resistencia 1 a mixovirus (virus de la gripe)
Oas3	Mm00460944_m1	2-5 oligoadenilato sintetasa 3
Oas12	Mm00496187_m1	2-5 oligoadenilato sintetasa tipo 2
Ppia	Mm02342430_g1	peptidilprolil isomerasa A (ciclofilina A)
Prf1	Mm00812512_m1	perforina 1 (proteína formadora de poros)
Rsad2	Mm00491265_m1	dominio de S-adenosilmetionina radicalico que contiene 2
Siglec1	Mm00488332_m1	lectina 1 tipo Ig que se une a ácido siálico, sialoadhesina
Stat1	Mm00439531_m1	transductor de señales y activador de la transcripción 1
Tlr7	Mm00446590_m1	receptor 7 tipo Toll
Tlr9	Mm00446193_m1	receptor 9 tipo Toll
Tnf	Mm00443258_m1	factor de necrosis tumoral
Tnfsf10	Mm01283606_m1	superfamilia de factores de necrosis tumoral (ligandos), miembro 10
Tnfsf13b	Mm00446347_m1	superfamilia de factores de necrosis tumoral (ligandos), miembro 13b
Trem14	Mm00553947_m1	receptor activador expresado en células mieloides tipo 4
Trex1	Mm00810120_s1	exonucleasa 1 reparadora 3'
Usp18	Mm00449455_m1	peptidasa 18 específica de ubiquitina
Xaf1	Mm01248390_m1	factor 1 asociado a XIAP

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

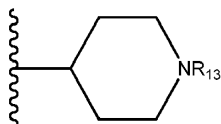


(I)

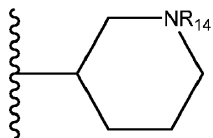
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros del mismo, en donde

R₁ es piperidinilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, 1,4-dimetiltiazolilo, 2-etil-4-metiltiazolilo, 2-isopropiltiazol-5-ilo, tiazolilo, 3-etiltiazol-5-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, o

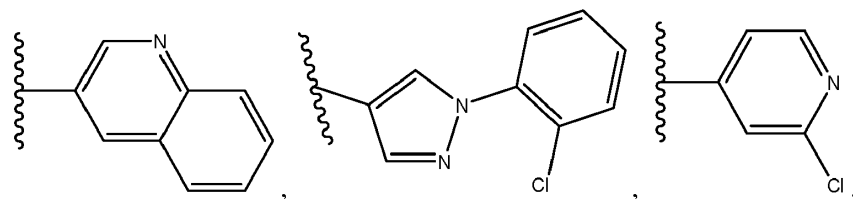
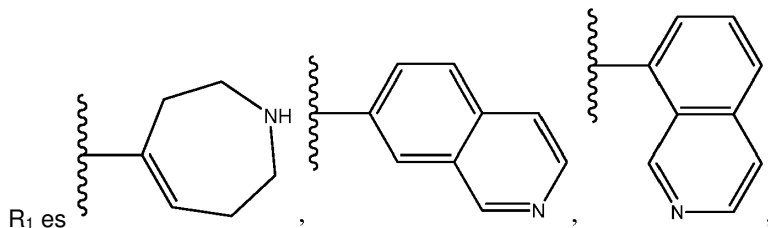
R₁ es -C(O)Z, donde Z es piperacínilo, piperidinilpropilo, (S)-2-(3-etilpiperacín-1-ilo), pirrolopirrolilo opcionalmente sustituido, piperidin-3-ilamino, o

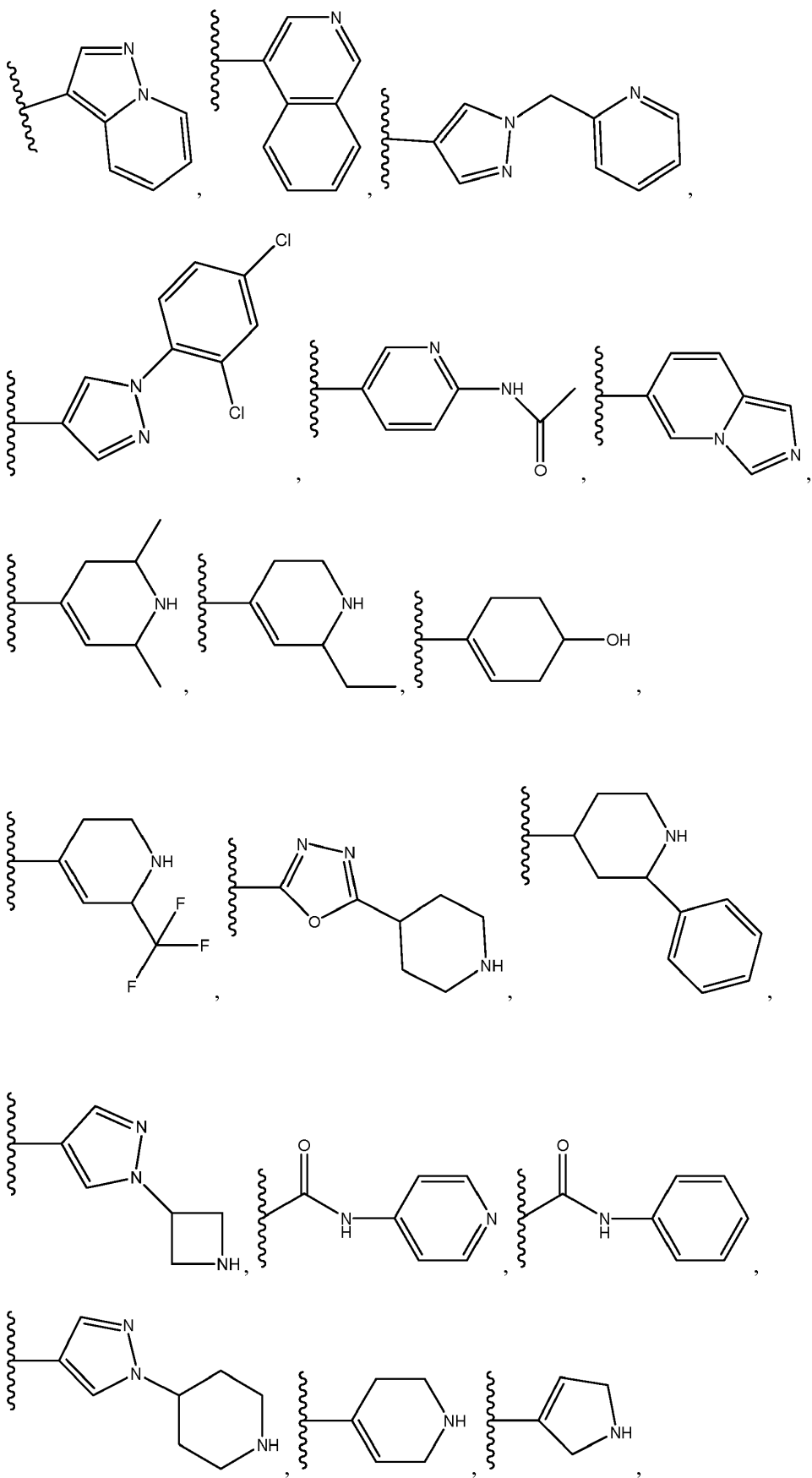


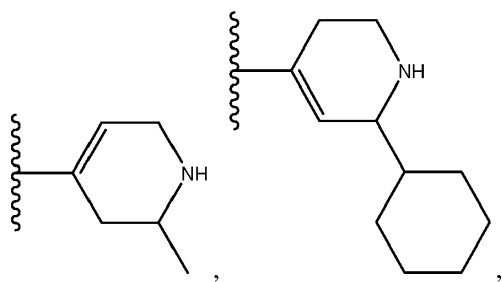
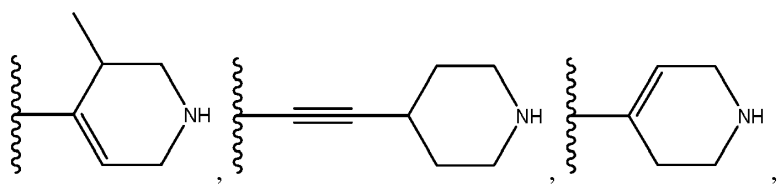
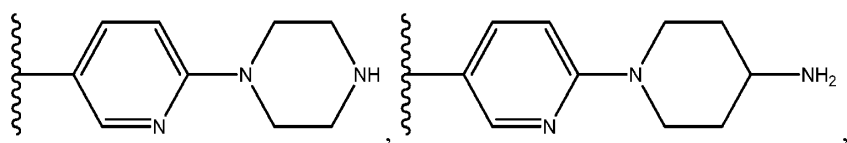
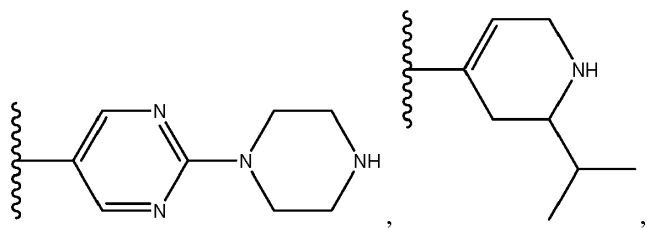
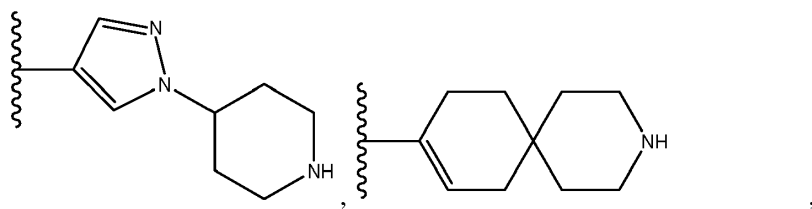
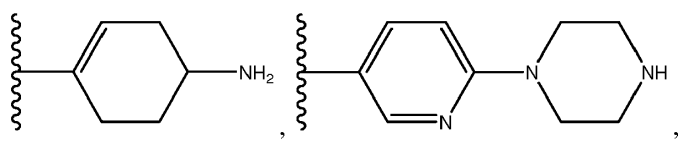
R₁ es , donde R₁₃ es H, metilpirazolilo, metilimidazolilo, bencilo, 3-hidroxibutilo, 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo, etilamida, metilpiridilo, metilsulfonilo, (1-metilimidazol-2-il)metilo, (1,5-dimetilimidazol-4-il)metilo, (1-metilpirrol-2-il)metilo, o donde R₁₃ es C(O)W, donde W es -N(CH₃)₂, piperidinilo, piperacínilo, o morfolinilo, o



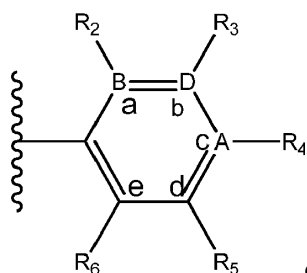
R₁ es , donde R₁₄ es -C(O)CH₃, H, o (1-metilpirrol-2-il)metilo, o







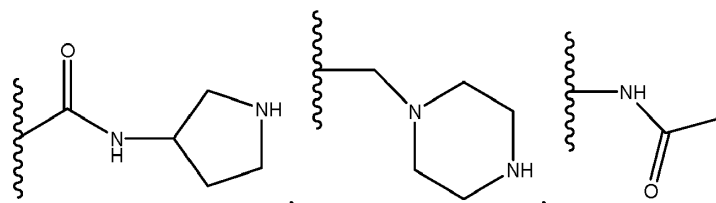
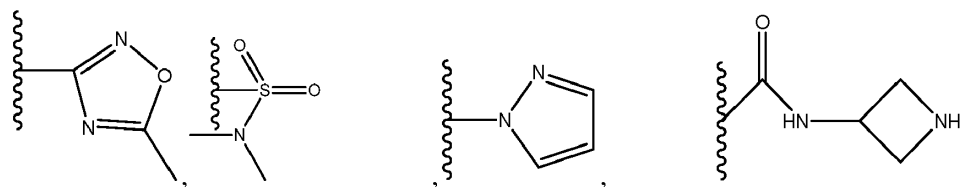
0



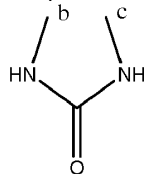
R₁ es donde A, B y D pueden ser todos carbono, o donde dos de A, B y D son carbono y el otro es nitrógeno, o donde uno de A, B y D es carbono y los dos restantes son nitrógeno; y cuando A es nitrógeno R₄ está ausente, cuando B es nitrógeno R₂ está ausente y cuando D es nitrógeno R₃ está ausente; y en donde

5 R₂ es H, -CH₃ o F o, con R₃ y los átomos en las posiciones a y b, forma una piridina opcionalmente sustituida o un pirazol; y en donde

R₃ es H, F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OH, -NH₂, metilsulfonilo,

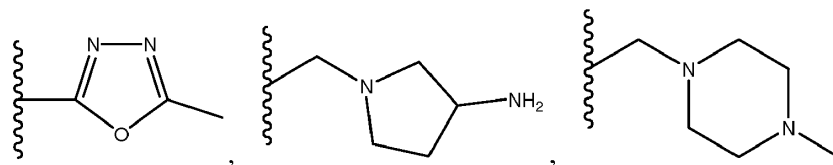


10 o, con R₄ y los átomos en b y c, forma un benceno opcionalmente sustituido, imidazol opcionalmente sustituido, pirazol opcionalmente sustituido, pirazolidina opcionalmente sustituida, imidazolidina opcionalmente sustituida, isotiazol opcionalmente

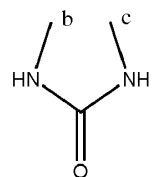


sustituido, o, con R₂ y los átomos en a y b, forma una piridina opcionalmente sustituida o pirazol opcionalmente sustituido; y en donde

R₄ es F, -CN, -OCH₃, -OEt, H, Cl, Br, -NH-C(O)-CH-(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂OH,



15 sustituido, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, piperidinilo opcionalmente sustituido no ligado a un grupo fenilo a través de un nitrógeno, o, con R₃ y los átomos en b y c, forma un anillo de pirazol opcionalmente sustituido o

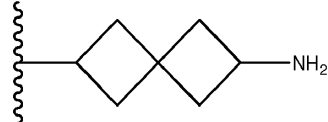


, o, con R₅ y los átomos en c y d, forma un anillo de pirazol opcionalmente sustituido o un anillo de pirrol opcionalmente sustituido, o

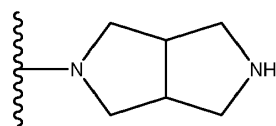
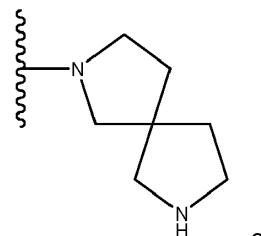
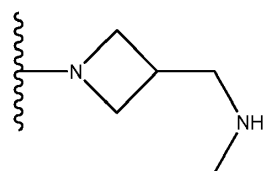
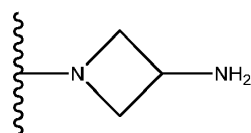
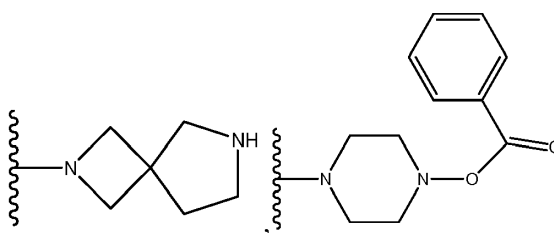
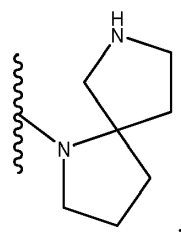
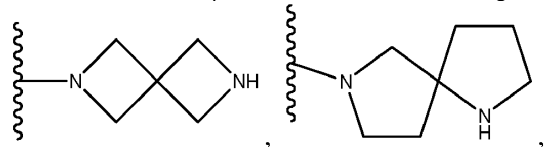
R₄ es -(q)-C(O)X, donde q es un enlace, es -NH- o es -CH₂-, y

donde X es -NR₁₁R₁₂,

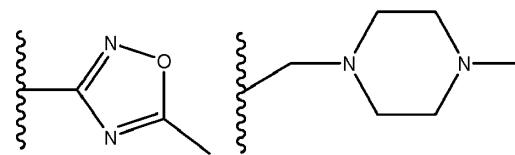
donde R₁₁ y R₁₂ son ambos H, ambos -CH₂CH₃ o ambos -CH₃, o donde uno de R₁₁ y R₁₂ es H y el otro es 1,1-dimetiletilo, ciclobutilo, ciclopropilo, hidrocarburos saturados lineales, ramificados o cíclicos que tienen entre uno y cuatro átomos de carbono, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, ciclobutilmétilo; 2,3-dihidroxipropilo, bencilo, azetidino opcionalmente sustituido, pirrolidinilo, piperidinilo, metilazetidino, pirrolilo opcionalmente sustituido, -CH₂-NH-CH₃, pirazolilo, piperacino, alcohol, -OCH₃ o



, o, cuando X es pirrolidinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R₄, piperidinilo opcionalmente sustituido no ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R₄, piperacino opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R₄, azetidino opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R₄ o morfolinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R₄,



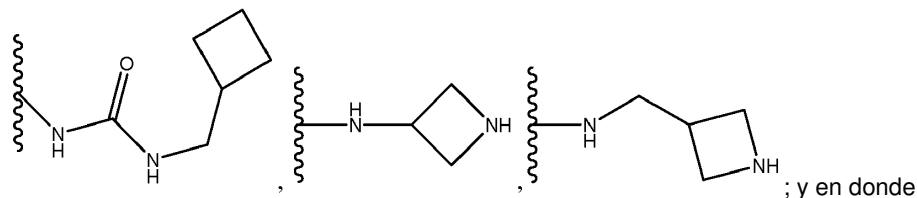
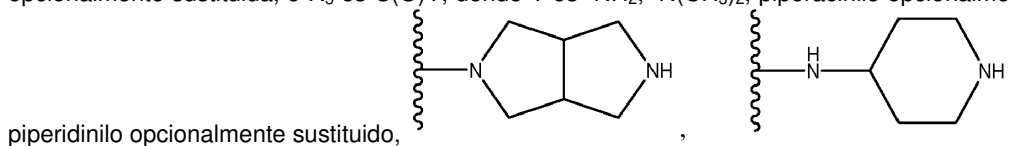
; y en donde



R₅ es H, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, pirrolilo, -CH₂OH, -NH₂, -OH,

o, con R₄ y los átomos en c y d, forma un benceno opcionalmente sustituido, un pirazol opcionalmente sustituido o un pirrol opcionalmente sustituido, o, con R₆ y los átomos en d y e, forma una piridina

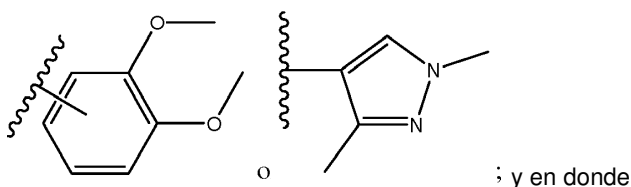
opcionalmente sustituida, o R_5 es $C(O)Y$, donde Y es $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, piperacínilo opcionalmente sustituido,



5 R_6 es H, F, $-CH_3$, $-CF_3$, o, con R_5 y los átomos en c y d, forma un benceno o un pirazol opcionalmente sustituido; y en donde

R_7 es $-CF_3$ o $-CHF_2$; y en donde

R_8 es



R_9 es Br, Cl, F, I, o H;

10 con las siguientes condiciones:

cuando R_4 sea F: R_2 no sea $-CH_3$ o F; R_3 no sea $-CH_3$, $-CN$, F, Cl o $-OCH_3$; R_5 no sea $-CH_3$, F, Cl o $-OCH_3$; y R_6 no sea $-CH_3$ o F;

cuando R_4 sea Cl: R_2 no sea F; R_3 no sea F o $-CN$; R_5 no sea F, $-CN$ o $-C(O)N(CH_3)_2$; R_6 no sea $-CF_3$ o F; D no sea nitrógeno; y R_5 bien sea $-C(O)NH_2$ o bien uno de R_2 , R_3 , R_5 , y R_6 sea $-CH_3$;

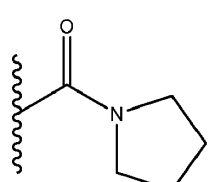
15 cuando R_4 sea $-CH_3$: R_3 no sea F; R_5 no sea F; y R_5 y R_6 no formen una pirimidina junto con los átomos en d y e;

cuando R_4 sea $-OCH_3$: R_2 no sea F; R_3 no sea Cl o $-OCH_3$, R_5 no sea Cl o $-OCH_3$; y R_6 no sea F o $-CF_3$;

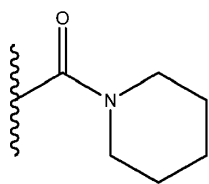
cuando R_4 sea $-CN$: R_2 no sea F; R_3 no sea Cl, F o $-OCH_3$, R_5 no sea Cl, F o $-OCH_3$; y R_6 no sea F;

cuando R_4 sea $-OCH_2CH_3$: R_3 no sea Cl o F; R_5 no sea Cl o F; y R_6 no sea $-CF_3$;

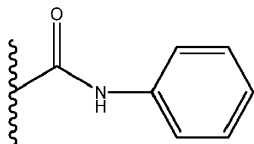
20 cuando R_4 sea



: R_3 no sea H o F; y R_5 no sea H o F;



cuando R_4 sea : al menos uno de R_2 , R_3 , R_5 y R_6 no sea H;



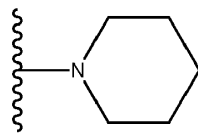
cuando R_4 sea : R_3 no sea F; y R_5 no sea F;

cuando R_2 sea F: R_3 no sea $-OCH_3$ o F; R_5 no sea $-CN$; y al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sea H;

cuando R_2 sea Cl: R_3 no sea F;

5 cuando R_2 sea $-CH_3$: R_3 no sea Cl; al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sea $-CH_3$; y R_4 y R_5 no formen un pirazolilo con los átomos en c y d;

cuando R_3 sea $-OCH_3$: R_2 no sea F; y R_6 no sea F;



cuando R_3 sea F: R_2 no sea $-OCH_3$; y X no sea ;

cuando R_3 sea Cl: R_5 no sea Cl; R_{11} no sea bencilo; y R_{12} no sea bencilo;

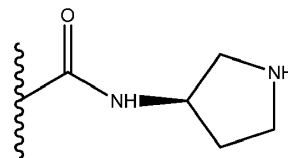
10 cuando R_5 sea Cl, R_6 no sea $-CH_3$; R_{11} no sea bencilo; y R_{12} no sea bencilo;

cuando R_5 sea F o $-OCH_3$: R_6 no sea F;

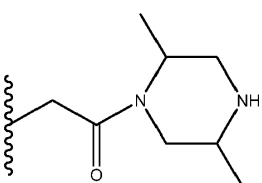
cuando R_6 sea F: al menos uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 no sea H;

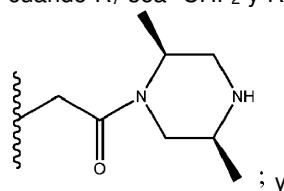
cuando R_3 y R_5 sean H: R_{11} no sea ciclopropilo; y R_{12} no sea ciclopropilo;

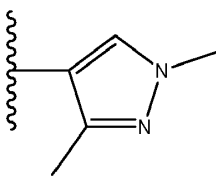
cuando R_9 sea Cl, R_1 no sea un grupo amida;



15 cuando B sea nitrógeno y A y D sean carbono: R_4 no pueda ser $-CN$ o ;

cuando R_7 sea $-\text{CHF}_2$ y R_4 sea  , entonces R_4 no tenga la estereoquímica absoluta

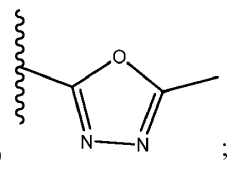


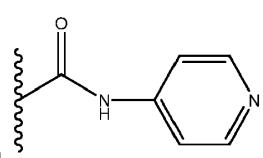
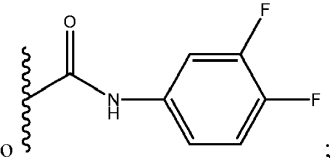
en donde, cuando R_8 sea  entonces tengan efecto las siguientes condiciones:

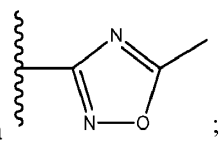
5 cuando R_4 sea F: al menos uno de R_2 , R_3 , R_5 y R_6 no sea H; R_3 no sea $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y R_5 no sea $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

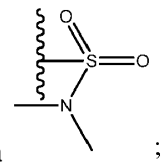
cuando R_4 sea Cl: al menos uno de R_2 , R_3 , R_5 y R_6 no sea H;

cuando R_3 sea F: R_4 no sea $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$;

R_4 no sea $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$ o  ;

10 R_1 no sea  o  ;

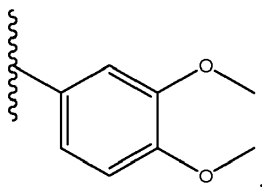
R_5 no sea  ;

R_3 no sea  ;

cuando R_2 sea F: R_5 no sea $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

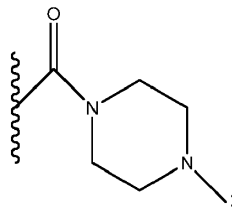
cuando R_2 sea $-\text{CH}_3$, R_4 y R_5 no formen un pirazol con los átomos en c y d; y

15 cuando B sea nitrógeno, R_3 y R_4 no formen un imidazol opcionalmente sustituido con los átomos en b y c; y



en donde, cuando R_8 sea

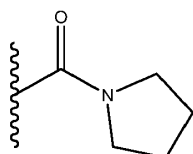
entonces tengan efecto las siguientes condiciones:



R_4 no sea $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o

cuando R_4 sea $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, al menos uno de R_2 , R_3 , R_5 y R_6 no sea H;

5 cuando R_4 sea $-\text{OCH}_3$: R_3 no sea F o $-\text{CH}_3$; y R_5 no sea F o $-\text{CH}_3$;



cuando R_4 sea : R_3 no sea Cl; y R_5 no sea Cl;

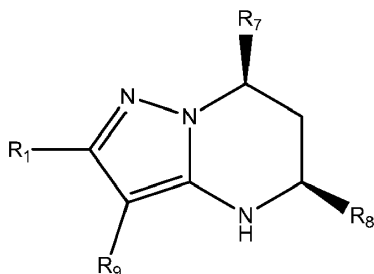
cuando R_4 sea $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$: al menos uno de R_3 y R_5 no sea H;

R_5 no sea $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y

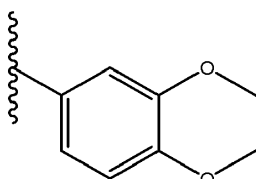
R_6 no sea $-\text{CF}_3$,

10 en donde el término opcionalmente sustituido significa que la estructura en cuestión puede incluir, pero no se requiere que incluya, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrocarburos saturados lineales, ramificados o cíclicos que tienen entre uno y cuatro átomos de carbono, metoxi-, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ y, si el resto opcionalmente sustituido es cíclico, entonces la sustitución opcional puede incluir un puente de metilo entre dos átomos del anillo.

15 2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estereoquímica absoluta indicada en la Fórmula (II):

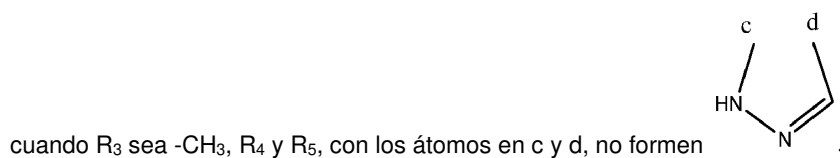
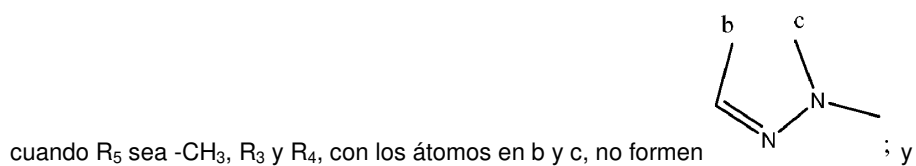
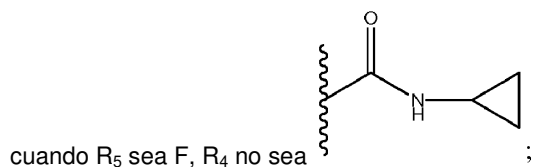
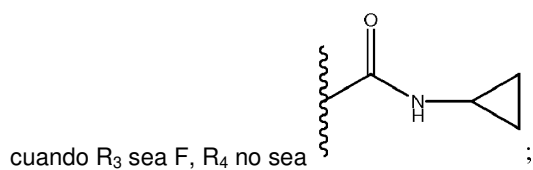


Fórmula (II)

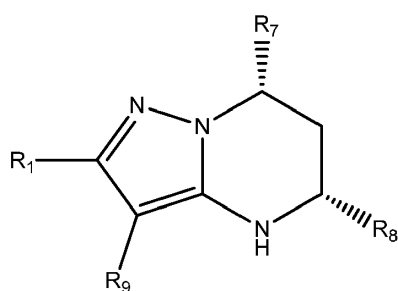


con la condición de que cuando R_8 sea

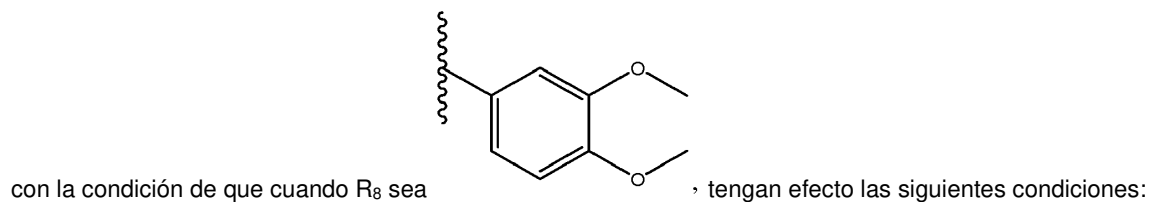
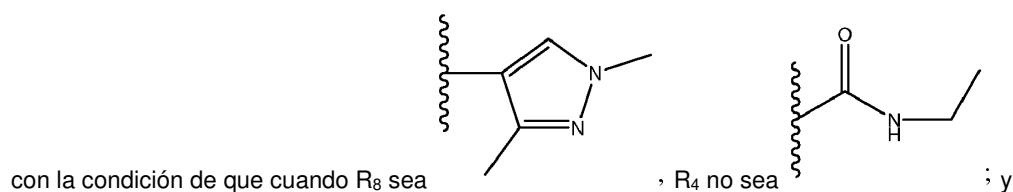
, tengan efecto las siguientes condiciones:



5 3. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estereoquímica absoluta indicada en la Fórmula (III):



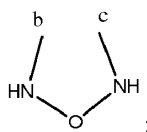
Fórmula (III)



cuando R_2 sea $-\text{CH}_3$: R_3 y R_4 no formen un pirazolilo opcionalmente sustituido con los átomos en b y c;

cuando R_2 sea $-\text{CH}_3$: R_4 y R_5 no formen un pirazolilo opcionalmente sustituido con los átomos en c y d;

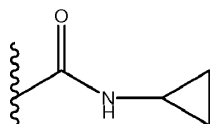
cuando R_2 sea F: R_4 no sea $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;



R₃ y R₄, con los átomos en b y c, no formen

cuando R₃ sea Cl: R₄ no sea -C(O)NHCH₃ o -C(O)NH₂;

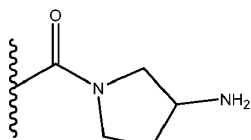
R₃ no sea pirazolilo;



cuando R₃ sea F: R₄ no sea o -C(O)NH₂;

5 cuando R₃ sea -CH₃: R₄ y R₅ no formen un pirazolilo opcionalmente sustituido con los átomos en c y d;

R₄ no sea -C(O)NHCH₂CH₂CH₂OH;



R₄ no sea -CN o

cuando R₅ sea -CH₃, R₃ y R₄ no formen un pirazolilo opcionalmente sustituido con los átomos en b y c;

cuando R₅ sea Cl: R₄ no sea -C(O)NH₂;

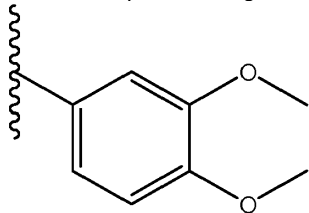
10 cuando R₅ sea F: R₄ no sea C(O)NH₂;

R₅ no sea pirazolilo;

cuando R₆ sea -CH₃: R₄ y R₅ no formen un pirazolilo opcionalmente sustituido con los átomos en c y d; y

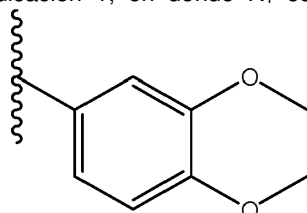
cuando B sea nitrógeno, R₄ no sea -C(O)NHCH₃.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₁ es piperidinilo o piridilo; R₇ es -CF₃; R₈ es

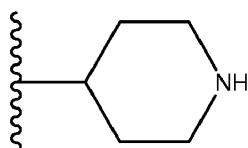


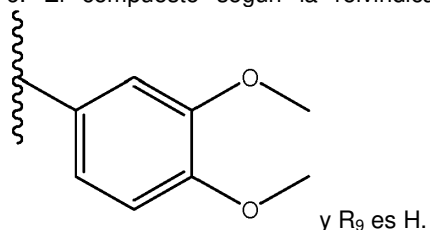
15 ; y R₉ es F, Cl, Br o I.

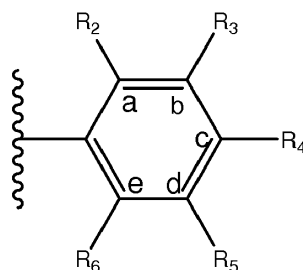
5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₁ es -C(O)Z, donde Z es piperacínilo, pirrolopirrolilo o

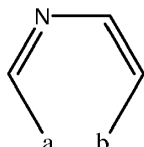
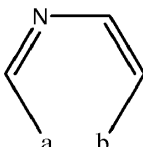
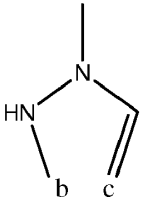
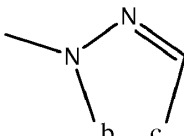


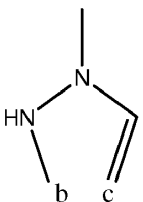
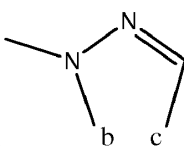
piperidinilpropilo; R₇ es -CF₃; R₈ es ; y R₉ es H.

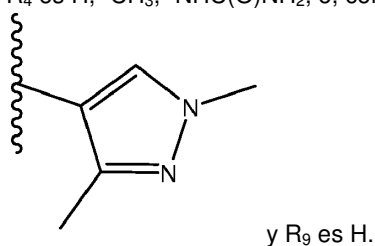
6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 es  ; R_7 es $-\text{CF}_3$, R_8 es

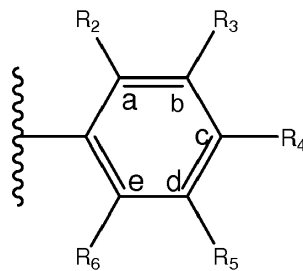


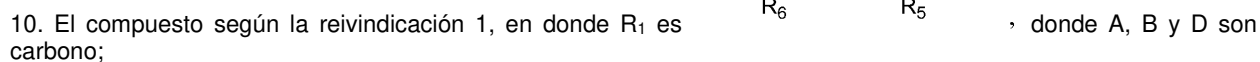
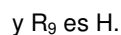
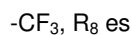
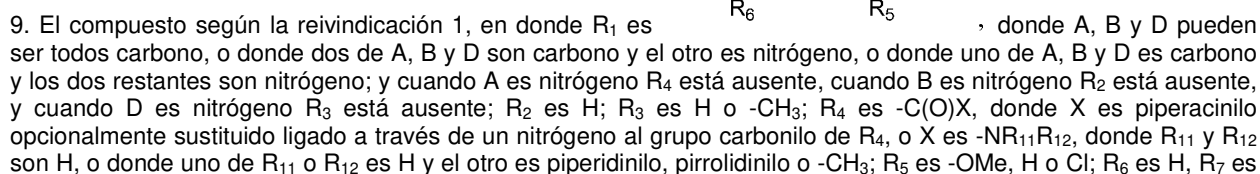
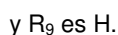
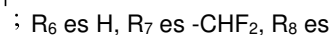
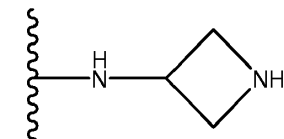
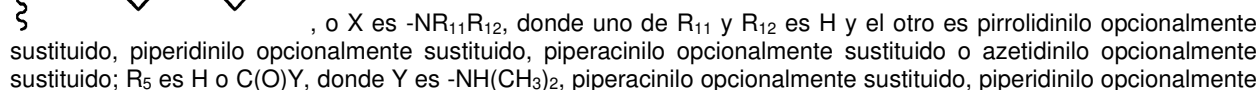
7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 es  , R_2 es H, $-\text{CH}_3$ o, con R_3 ,

5 forma  ; R_3 es H o, con R_2 , forma  , o, con R_4 , forma  o  ;

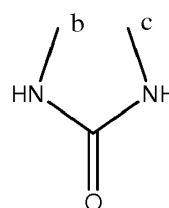
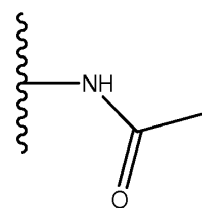
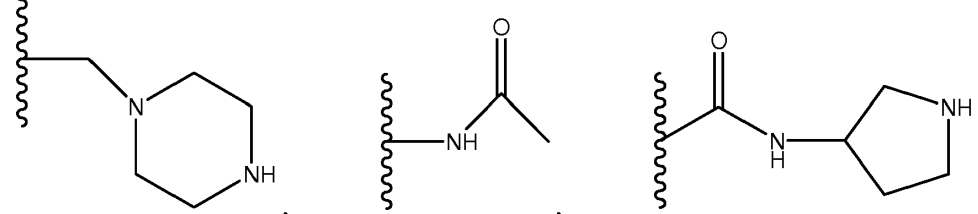
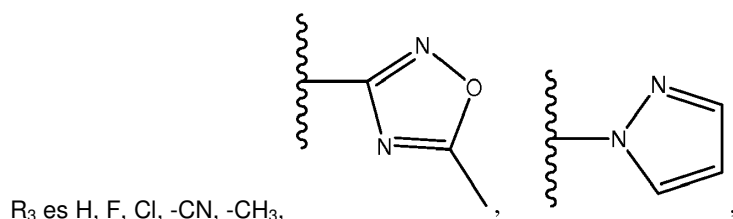
R_4 es H, $-\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, o, con R_3 , forma  o  ; R_5 es H; R_6 es H; R_7 es $-\text{CF}_3$; R_8 es



10 8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 es  ; R_2 es H, F o $-\text{CH}_3$, R_3 es H o F; R_4 es $-(q)-\text{C}(\text{O})\text{X}$, donde q es un enlace o $-\text{CH}_2-$, y X es piperacínilo ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , pirrolidinilo ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , pirrolopirrolilo ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , azetidínilo ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , o

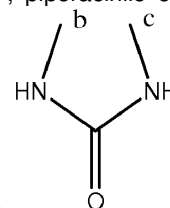
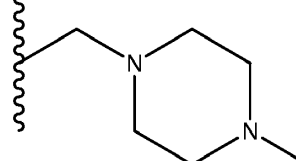
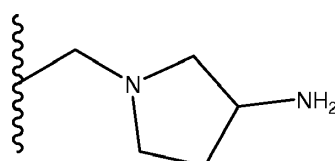


90



, o, con R_4 y los átomos en b y c, forma pirazol opcionalmente sustituido o R_2 y los átomos en a y b, forma un pirazol opcionalmente sustituido;

5 R_4 es -CN, -CH₂OH, H,



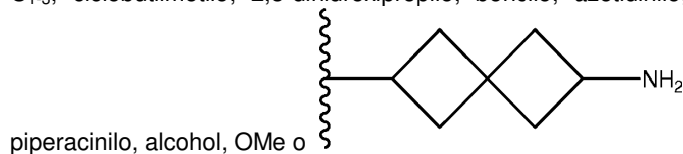
sustituido, o, con R_3 y los átomos en b y c, forma un pirazol opcionalmente sustituido o los átomos en c y d, forma un pirazol opcionalmente sustituido pirazol, o

, o, con R_5 y

10 R_4 es -(q)-C(O)X, donde q es un enlace, y

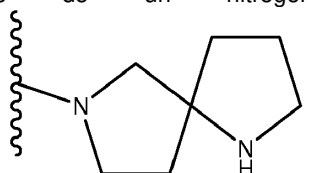
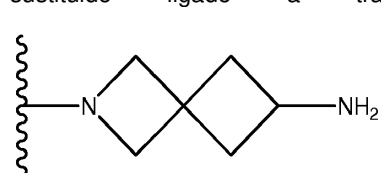
donde X es -NR₁₁R₁₂,

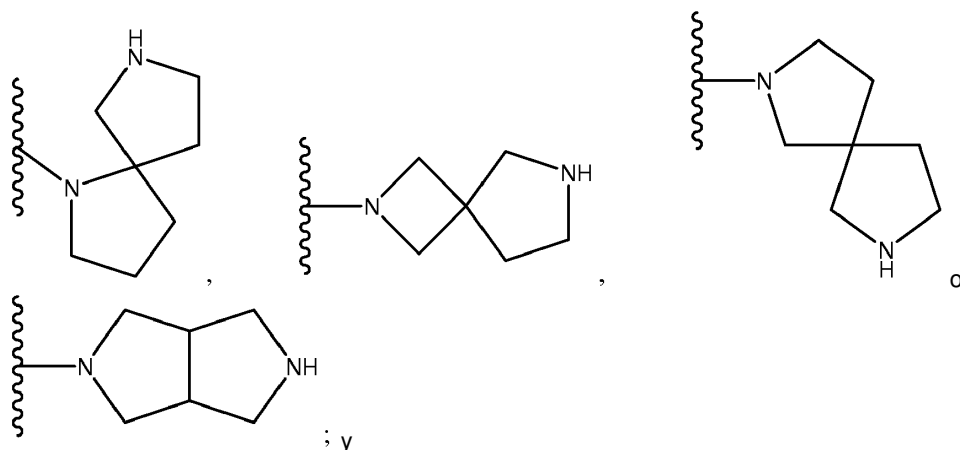
15 donde R_{11} y R_{12} son ambos H, o donde uno de R_{11} y R_{12} es H y el otro es 1,1-dimetiletilo, ciclobutilo, ciclopropilo, hidrocarburos saturados lineales, ramificados o cíclicos que tienen entre uno y cuatro átomos de carbono, alcohol C₁₋₃, ciclobutilmetilo; 2,3-dihidroxipropilo, bencilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, metilazetidino, pirazolilo,



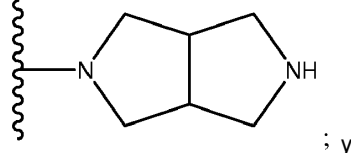
piperacinilo, alcohol, OMe o

20 donde X es un piperidinilo opcionalmente sustituido no ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , piperacinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 , pirrolidinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 o azetidino opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_4 ,



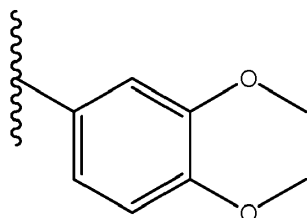


- 5 R_5 es H, o, con R_4 y los átomos en c y d, forma un benceno opcionalmente sustituido, un pirazol opcionalmente sustituido, o, con R_6 y los átomos en d y e, forma una piridina opcionalmente sustituida, o R_5 es $C(O)Y$, donde Y es $-NH_2$, $-NH(CH_3)_2$, piperacínilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_5 , piperidinilo opcionalmente sustituido ligado a través de un nitrógeno al grupo carbonilo de R_5 ,



- 10 R_6 es H, F, $-CH_3$ o, con R_5 y los átomos en c y d, forma un pirazol opcionalmente sustituido;

R_7 es $-CF_3$;



15 R_8 es y R_9 es H.

11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacín-1-il)metanona;

- 20 (4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacín-1-il)metanona;

hidrocloruro de (3-aminopirrolidin-1-il)(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;

- 25 (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;

hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacín-1-il)metanona;

cloruro de 4-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoi)l)piperacín-1-io;

- hidrocloruro de (3-aminoazetidin-1-il)(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- cloruro de 1-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-3-aminio;
- 5 3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamido)azetidin-1-io;
- cloruro de (S)-3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamido)pirrolidin-1-io;
- 10 hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;
- hidrocloruro de (1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida;
- 15 cloruro de 1-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoil)azetidin-3-aminio;
- cloruro de (R)-3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamido)pirrolidin-1-io;
- 20 hidrocloruro de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)benzamida;
- hidrocloruro de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida;
- hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((R)-2-metilpiperacin-1-il)metanona;
- 25 hidrocloruro de (3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;
- hidrocloruro de (3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacin-1-il)metanona;
- 30 hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((S)-2-metilpiperacin-1-il)metanona;
- hidrocloruro de 3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-pirrolidin-3-il)benzamida;
- 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-(3-hidroxipropil)benzamida;
- 35 hidrocloruro de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)benzamida;
- hidrocloruro de N-(azetidin-3-il)-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida;
- 40 2,2,2-trifluoroacetato de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(2,6-diaespiro[3.4]octan-2-il)metanona;

- 2,2,2-trifluoroacetato de N-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida;
- (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;
- 5 2,2,2-trifluoroacetato de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)metanona;
- 2,2,2-trifluoroacetato de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(3-((metilamino)metil)azetidin-1-il)metanona;
- 10 hidrocioruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((2R,5R)-2,5-dimetilpiperacin-1-il)metanona;
- hidrocioruro de (3-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;
- hidrocioruro de ((3R,5S)-3-amino-5-metilpiperidin-1-il)(3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- 15 4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzonitrilo;
- 3-(3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 20 2-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,6-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 25 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida;
- 30 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzamida;
- 2-cloro-4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-metilbenzamida;
- 5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 35 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)isoquinolina;
- 2-cloro-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida;

- N-bencil-2-cloro-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida;
- 2-cloro-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-isopropilbenzamida;
- 5 2-cloro-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-metilbenzamida;
- (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(6-metil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 10 2-cloro-4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida;
- 4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzamida;
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1H-indazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 15 (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,6-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- N-ciclopropil-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzamida;
- 20 N-(terc-butil)-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzamida;
- (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(5-metil-1H-indazol-6-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanol;
- 25 3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzonitrilo;
- 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzamida;
- (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1H-indol-6-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- N-(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida;
- 30 dihidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-((4-metilpiperacina-1-il)metil)fenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- dihidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3-(piperacina-1-il)metil)fenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 35 dihidrocloruro de 4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-(piperidin-4-il)benzamida;
- dihidrocloruro de 4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil(piperacina-1-il)metanona;

(3-((5S,7R)-7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona; y

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-(piperidin-4-il)fenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina.

5 12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

10 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-metilpicolinamida;

dihidrocloruro de (5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)(piperacina-1-il)metanona;

dihidrocloruro de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-(piperidin-4-il)picolinamida;

15 hidroccloruro de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-pirrolidin-3-il)picolinamida;

hidroccloruro de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((R)-pirrolidin-3-il)picolinamida;

20 dihidrocloruro de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)picolinamida;

dihidrocloruro de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)picolinamida;

2-(2-cloropiridin-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

25 (4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)(piperacina-1-il)metanona;

dihidrocloruro de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)picolinamida;

dihidrocloruro de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-(piperidin-4-il)picolinamida;

30 dihidrocloruro de (5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)(piperacina-1-il)metanona;

dihidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)(piperacina-1-il)metanona;

35 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(6-(piperacina-1-il)piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina; y

(5R,7S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(6-(piperacina-1-il)piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina.

13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina.

5 14. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacina-1-il)metanona.

15. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

10 hidrocloreto de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacina-1-il)metanona;

hidrocloreto de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida;

15 (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacina-1-il)metanona;

hidrocloreto de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;

hidrocloreto de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-(piperidin-4-il)benzamida;

20 hidrocloreto de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)benzamida;

hidrocloreto de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-pirrolidin-3-il)benzamida;

25 hidrocloreto de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((S)-2-metilpiperacina-1-il)metanona;

hidrocloreto de ((S)-3-aminopirrolidin-1-il)(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;

hidrocloreto de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-pirrolidin-3-il)benzamida;

30 hidrocloreto de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacina-1-il)metanona;

(4-((5S,7R)-7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacina-1-il)metanona;

35 hidrocloreto de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-1-(piperacina-1-il)metanona;

hidrocloreto de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)benzamida;

hidrocloreto de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilfenil)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;

40 hidrocloreto de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-(piperidin-4-il)benzamida;

hidrocloreto de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((R)-pirrolidin-3-il)benzamida;

- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida;
- hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacin-1-il)metanona;
- 5 2,2,2-trifluoroacetato de N-(azetidin-3-il)-4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzamida;
- hidrocloruro de (1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)metanona;
- 10 hidrocloruro de ((R)-3-aminopirrolidin-1-il)(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- (4-((5R,7S)-7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacin-1-il)metanona;
- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida;
- 15 hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metil-N-((S)-piperidin-3-il)benzamida;
- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metil-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida;
- 20 hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilfenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacin-1-il)metanona;
- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metil-N-((S)-pirrolidin-3-il)benzamida;
- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metil-N-((R)-pirrolidin-3-il)benzamida;
- 25 2,2,2-trifluoroacetato de N-(azetidin-3-il)-4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzamida;
- hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-N-((S)-piperidin-3-il)acetamida;
- 30 hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-N-((R)-piperidin-3-il)acetamida;
- hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-1-((S)-2-metilpiperacin-1-il)etanona;
- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-piperidin-3-il)benzamida;
- 35 hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metil-N-(piperidin-4-il)benzamida;
- hidrocloruro de (1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilfenil)metanona;
- 40 hidrocloruro de (3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;

- hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilfenil)(piperacin-1-il)metanona;
- hidrocloruro de 1-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)etanona;
- 5 hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-1-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etanona;
- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-((R)-pirrolidin-3-il)benzamida;
- 10 hidrocloruro de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)metanona;
- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-pirrolidin-3-il)benzamida;
- hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilfenil)((S)-2-metilpiperacin-1-il)metanona;
- 15 hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacin-1-il)etanona;
- hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)((S)-2-metilpiperacin-1-il)metanona;
- 20 hidrocloruro de (3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacin-1-il)metanona;
- hidrocloruro de 1-(3-aminoazetidin-1-il)-2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)etanona;
- hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilfenil)((R)-2-metilpiperacin-1-il)metanona;
- 25 2,2,2-trifluoroacetato de N-(azetidin-3-il)-3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida;
- hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-1-((R)-2-metilpiperacin-1-il)etanona;
- 30 hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorofenil)(piperacin-1-il)metanona;
- hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)(piperacin-1-il)metanona;
- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluoro-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida;
- 35 hidrocloruro de N-(azetidin-3-il)-2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida;
- hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;
- 40 hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluoro-N-((S)-piperidin-3-il)benzamida;

2,2,2-trifluoroacetato de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)metanona;

hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-N-(piperidin-4-il)acetamida;

5 2,2,2-trifluoroacetato de N-(azetidin-3-ilmetil)-3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida; e

hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluoro-N-((S)-pirrolidin-3-il)benzamida .

10 16. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1-(4-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)urea;

5-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)isoquinolina;

5-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-8-metilquinolina;

15 1-(4-((5S,7R)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)urea;

(5S,7R)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

20 (5R,7S)-2-(1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina; y

2-(1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina.

17. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

25 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-4-ilethynil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

30 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)ciclohex-3-enamina;

35 (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(6-(piperacina-1-il)piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

- 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3-azaespiro[5.5]undec-8-en-9-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-(piperidin-4-il)fenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 5 (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-(piperacina-1-il)pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 10 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-(piperacina-1-il)pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)ciclohex-3-enamina;
- 15 4-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)ciclohex-3-enamina;
- hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (5R,7S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 20 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (5R,7S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-(piperacina-1-il)pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 25 (5R,7S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(6-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (5R,7S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina; e
- 30 hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(6-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina .

18. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(6-(piperacina-1-il)piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)ciclohex-3-enamina;
- (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;

- dihidrocloruro de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)picolinamida;
- dihidrocloruro de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-(piperidin-4-il)picolinamida;
- 5 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3-azaespiro[5.5]undec-8-en-9-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-(piperidin-4-il)fenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 10 (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-(piperacin-1-il)pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 3-(3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol;
- 15 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 2-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacin-1-il)metanona;
- 20 (4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacin-1-il)metanona;
- hidrocloruro de (3-aminopirrolidin-1-il)(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,6-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 25 (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;
- hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacin-1-il)metanona;
- 30 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- cloruro de 4-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoil)piperacin-1-io;
- 35 (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida;
- 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzamida;

- 2-cloro-4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-metilbenzamida;
- 5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5 hidrocloruro de (3-aminoazetidin-1-il)(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- cloruro de 1-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-3-amino;
- 10 cloruro de 3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamido)azetidin-1-io;
- cloruro de (S)-3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamido)pirrolidin-1-io;
- hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;
- 15 hidrocloruro de (1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina;
- 20 hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacin-1-il)metanona;
- hidrocloruro de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida;
- (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacin-1-il)metanona;
- 25 hidrocloruro de (1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-(piperidin-4-il)benzamida;
- 30 hidrocloruro de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)benzamida;
- hidrocloruro de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-pirrolidin-3-il)benzamida;
- hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((S)-2-metilpiperacin-1-il)metanona;
- 35 hidrocloruro de ((S)-3-aminopirrolidin-1-il)(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona;
- hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-((S)-pirrolidin-3-il)benzamida;
- 40 hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacin-1-il)metanona;

(4-((5S,7R)-7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacin-1-il)metanona;

hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-1-(piperacin-1-il)etanona;

5 hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((S)-piperidin-3-il)benzamida;

hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilfenil)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;

10 hidrocloruro de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-(piperidin-4-il)benzamida;

hidrocloruro de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-((R)-pirrolidin-3-il)benzamida; y

1-(4-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)urea.

15 19. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina.

20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de un lupus eritematoso sistémico o un lupus.

20 21. Una sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de un lupus eritematoso sistémico o un lupus.

22. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 para el uso en una terapia que antagoniza TLR7.

25 23. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 para el uso en una terapia que antagoniza TLR8.

30 24. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

35 25. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es (4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacin-1-il)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

26. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es (4-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacin-1-il)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40 27. Una mezcla racémica del compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(piperacin-1-il)metanona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 28. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una de las reivindicaciones 25-27 para el uso en una terapia que antagoniza TLR7.

29. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una de las reivindicaciones 25-27 para el uso en el tratamiento de un lupus eritematoso sistémico o un lupus.

50 30. Una sal farmacéuticamente aceptable de una de las reivindicaciones 25-27 para el uso en el tratamiento de un a lupus eritematoso sistémico o un lupus.

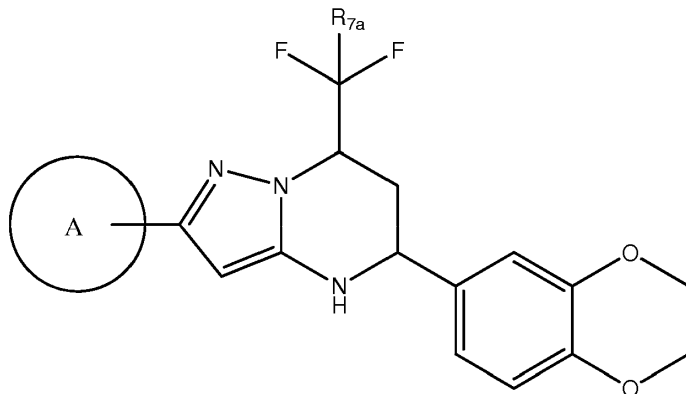
31. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una de las reivindicaciones 25-27 para el uso en una terapia que antagoniza TLR8.

55

32. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una de las reivindicaciones 25-27 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

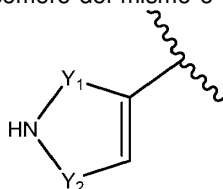
33. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (IV)

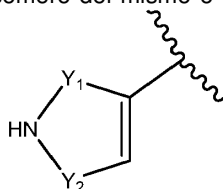
5



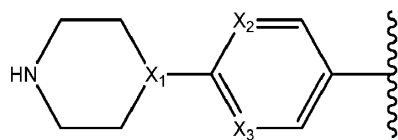
Fórmula (IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros del



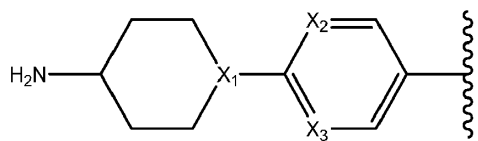
mismo, en donde: R_{7a} es H o F; y en donde el anillo A es: , en donde Y₁ e Y₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH₂- y -CH₂CH₂-, y en donde cada uno de Y₁ y Y₂ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

10

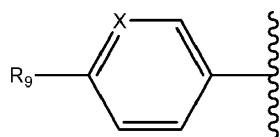


, en donde X₁, X₂ y X₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH- y N;

15



que consiste en -CH- y N; , en donde X₁, X₂ y X₃ se seleccionan independientemente del grupo



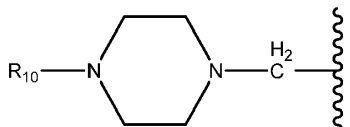
, en donde X es N o -CH- opcionalmente sustituido con -CH₃, F o Cl, y

20

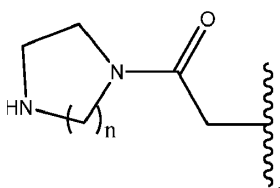
en donde R₉ es -C(O)Z, en donde Z es 2, 3-dihidroxiopropilamina; una diamina cíclica de cinco a siete miembros que está opcionalmente puentada u opcionalmente sustituida en un átomo de carbono con un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico de alquilo inferior que tiene entre uno y cuatro átomos de carbono; una biclodiamina de siete a diez miembros; una espirodiamina de siete a once miembros; -NH sustituido con una amina cíclica de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituida con -NH₂; -OH; -CH₂NHR, en donde R es H o hidrocarburos saturados lineales, ramificados o cíclicos de alquilo inferior que tienen entre uno y cuatro átomos de carbono; -NH sustituido con un espiroalcano de siete a once miembros opcionalmente sustituido con -NH₂; o

25

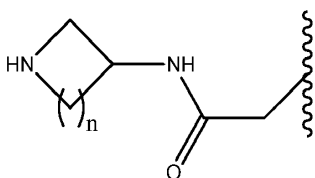
R_9 es $\text{CH}_3\text{NHC(O)-}$, y un átomo de carbono del anillo arílico al que está ligado R_9 está sustituido con uno de $-\text{CH}_3$, F o Cl; R_9 es $(\text{CH}_3)_2\text{CHNHC(O)-}$, y un átomo de carbono del anillo arílico al que está ligado R_9 está sustituido con uno de $-\text{CH}_3$, F o Cl; o R_9 es $(\text{CH}_3)_3\text{CNHC(O)-}$ y un átomo de carbono del anillo arílico al que está ligado R_9 está sustituido con uno de $-\text{CH}_3$, F o Cl; o



5 R_9 es en donde la piperacina está opcionalmente puenteada o sustituida con hidrocarburos saturados lineales, ramificados o cíclicos de alquilo inferior que tienen entre uno y cuatro átomos de carbono y R_{10} es H o $-\text{CH}_3$; o

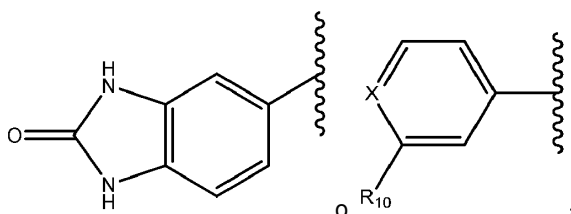


10 R_9 es en donde n es 1-3 y la diamina cíclica está opcionalmente puenteada o sustituida con hidrocarburos saturados lineales, ramificados o cíclicos de alquilo inferior que tienen entre uno y cuatro átomos de carbono; o



R_9 es en donde n es 1-4; o

R_9 es $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C(O)NH-}$ en donde el nitrógeno está sustituido con una amina cíclica de cuatro a siete miembros; $-\text{CH}_2-\text{C(O)-}$ en donde el carbonilo está sustituido con una biciclodiamina de siete a diez miembros; y una amina cíclica de cuatro a siete miembros sustituida con $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$; o



15 en donde X es N o $-\text{CH-}$ en donde el C está opcionalmente sustituido con $-\text{CH}_3$, F o Cl, y en donde

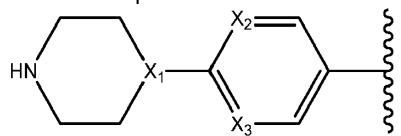
20 R_{10} es $-\text{C(O)NH-}$ en donde el nitrógeno está sustituido con una amina cíclica de cuatro a siete miembros; $-\text{C(O)-}$ sustituido con una biciclodiamina de siete a diez miembros; $-\text{C(O)-}$ sustituido con una espirodiamina de siete a once miembros; pirazol; [1,2,4]oxadiazol opcionalmente sustituido con $-\text{CH}_3$ en un átomo de carbono del oxadiazol; $-\text{NHC(O)CH}_3$; $-\text{CH}_2-$ sustituido con una piperacina; $-\text{CH}_2-$ sustituido con una piperacina que incluye un sustituyente metilo; $-\text{C(O)-}$ sustituido con una diamina cíclica de cinco a siete miembros; $-\text{C(O)NHCH}_2-$ en donde el $-\text{CH}_2-$ está sustituido con azetidina; o $-\text{C(O)-}$ sustituido con una amina cíclica de cinco a siete miembros en donde la amina incluye un sustituyente $-\text{NH}_2$; o cianofenilo; isoquinolina; ciclohexeno sustituido con $-\text{NH}_2$ en la posición 4'; 1,4-dimetilindazol-5-ilo; 1,6-dimetilindazol-5-ilo; ciclohexeno sustituido con espiropiperidina en la posición 4'; 1-piperidinopirazol; o o-metoxipiridina.

34. El compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz según la reivindicación 33, en donde dicho compuesto o sal farmacéuticamente eficaz del mismo tiene una IC_{50} menor de o igual a 100 nM contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293.

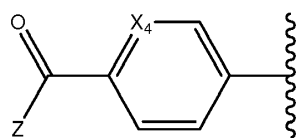
30 35. El compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz según la reivindicación 34, en donde la IC_{50} contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 se mide al (1) sembrar células de la línea celular HEK-293 que expresan establemente TLR7 en medio de Eagle modificado de Dulbecco que contiene 10% de suero bovino

fetal a una densidad de $2,22 \times 10^5$ células/ml en una placa de 384 pocillos e incubar durante 2 días a 37°C, 5% de CO₂; (2) añadir el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo e incubar las células durante 30 minutos; (3) añadir CL097 (InvivoGen) en 3 ug/ml e incubar las células durante aproximadamente 20 horas; y (4) calificar la activación del indicador dependiente de NF-kappaB al medir la luminiscencia.

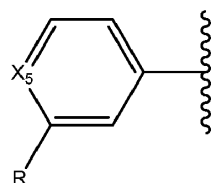
5 36. El compuesto o las sal farmacéuticamente eficaz según la reivindicación 33, en donde el anillo A es:



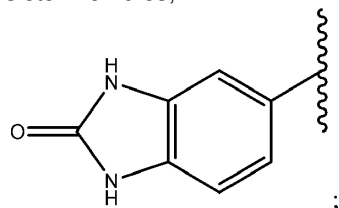
, en donde X₁, X₂ y X₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH- y N;



10 , en donde X₄ es -CH- o N; y en donde Z es piperacina, opcionalmente puenteada o sustituida en un carbono con -CH₃; hexahidropirrol[3,4]pirrol; una diamina cíclica de cinco a siete miembros; o -NH- sustituido con una amina cíclica de cuatro a siete miembros;



15 , en donde X₅ es -CH- o N; y en donde R es pirazol; [1,2,4]oxadiazol opcionalmente sustituido con un -CH₃ en un carbono del oxadiazol; o -C(O)NH- sustituido en su nitrógeno con una amina cíclica de cuatro a siete miembros;



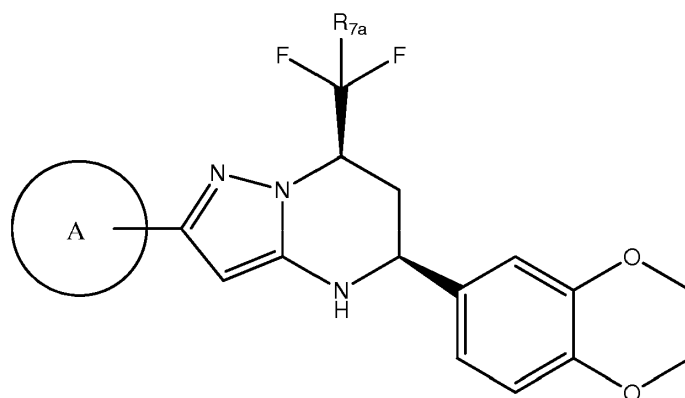
20 1,4-dimetilindazol-5-ilo; 1,6-dimetilindazol-5-ilo; 1-piperidinopirazol; ciclohexeno sustituido con -NH₂ en la posición 4'; ciclohexeno sustituido con espiropiperidina en la 4'; o 2-metoxipiridin-4-ilo.

37. El compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz según la reivindicación 36, en donde dicho compuesto o sal farmacéuticamente eficaz del mismo tiene una IC₅₀ menor de o igual a 100 nM contra receptores TLR7 humanos.

25 38. El compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz según la reivindicación 36, en donde dicho compuesto o sal farmacéuticamente eficaz del mismo tiene una IC₅₀ menor de o igual a 20 nM contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293.

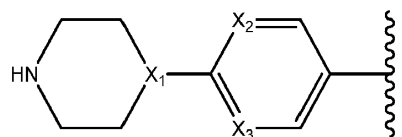
30 39. El compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz según la reivindicación 37 o la reivindicación 38, en donde la IC₅₀ contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 se mide al (1) sembrar células de la línea celular HEK-293 que expresan establemente TLR7 en medio de Eagle modificado de Dulbecco que contiene 10% de suero bovino fetal a una densidad de $2,22 \times 10^5$ células/ml en una placa de 384 pocillos e incubar durante 2 días a 37°C, 5% de CO₂; (2) añadir el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo e incubar las células durante 30 minutos; (3) añadir CL097 (InvivoGen) en 3 ug/ml e incubar las células durante aproximadamente 20 horas; y (4) cuantificar la activación del indicador dependiente de NF-kappaB al medir la luminiscencia.

40. El compuesto según la reivindicación 33, que tiene la estereoquímica absoluta indicada en la fórmula (V):

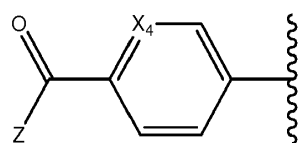


Fórmula (V)

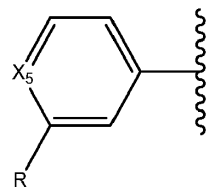
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R_{7a} es H o F; en donde el Anillo A es:



5 , en donde X_1 , X_2 , y X_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CH- y N;

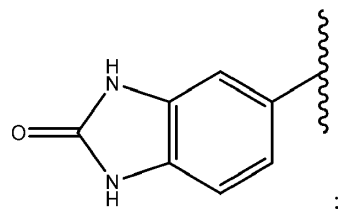


10 , en donde X_4 es -CH- o N; y en donde Z es piperacina, opcionalmente puenteada o sustituida en un carbono con -CH₃; hexahidropirrol[3,4]pirrol; una diamina cíclica de cinco a siete miembros; o -NH- sustituido con una amina cíclica de cuatro a siete miembros;



15 , en donde X_5 es -CH- o N; y en donde R es pirazol; [1,2,4]oxadiazol opcionalmente sustituido con un -CH₃ en un carbono del oxadiazol; o -C(O)NH- sustituido en su nitrógeno con una amina cíclica de cuatro a siete miembros;

1,4-dimetilindazol-5-il; 1,6-dimetilindazol-5-ilo;



20 1-piperidinopirazol; ciclohexeno sustituido con -NH₂ en la posición 4'; ciclohexeno sustituido con espiropiperidina en la posición 4'; o 2-metoxipiridin-4-ilo.

41. El compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz según la reivindicación 40, en donde dicho compuesto o sal farmacéuticamente eficaz del mismo tiene una IC₅₀ menor de o igual a 100 nM contra receptores TLR7 humanos en una línea celular HEK-293.

42. El compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz según la reivindicación 40, en donde dicho compuesto o sal farmacéuticamente eficaz del mismo tiene una IC₅₀ menor de o igual a 20 nM contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293.

43. El compuesto o la sal farmacéuticamente eficaz según la reivindicación 41 o la reivindicación 42, en donde la IC50 contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 se mide al (1) sembrar células de la línea celular HEK-293 que expresan establemente TLR7 en medio de Eagle modificado de Dulbecco que contiene 10% de suero bovino fetal a una densidad de $2,22 \times 10^5$ células/ml en una placa de 384 pocillos e incubar durante 2 días a 37°C, 5% de CO₂; (2) añadir el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo e incubar las células durante 30 minutos; (3) añadir CL097 (InvivoGen) en 3 ug/ml e incubar las células durante aproximadamente 20 horas; y (4) cuantificar la activación del indicador dependiente de NF-kappaB al medir la luminiscencia.
44. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 33-43 para el uso en el tratamiento de un lupus eritematoso sistémico o un lupus.
45. Una sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 33-43 para el uso en el tratamiento de un lupus eritematoso sistémico o un lupus.
46. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 33-34 para el uso en una terapia que antagoniza TLR7.
47. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 33-43 para el uso en una terapia que antagoniza TLR8.
48. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 33-43 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

FIGURA 1

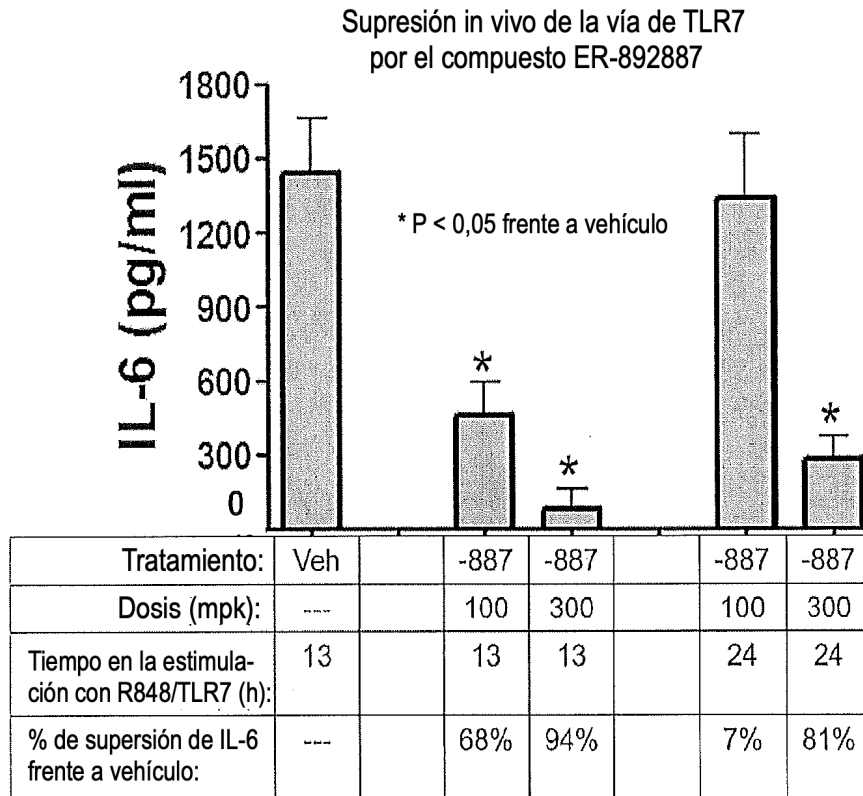


FIGURA 2

FIG. 2A. * P < 0,05 frente a vehículo

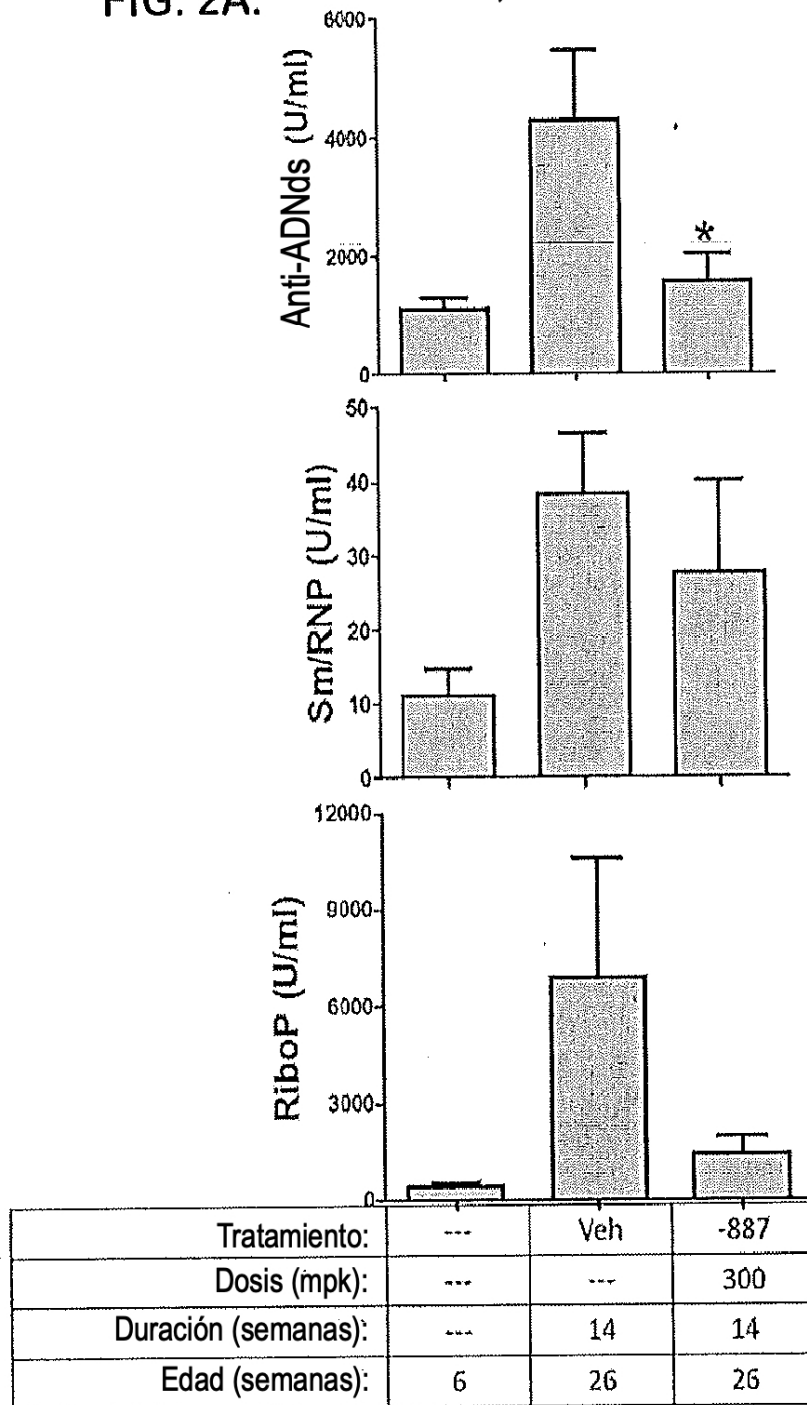


FIGURA 2

FIG. 2B.

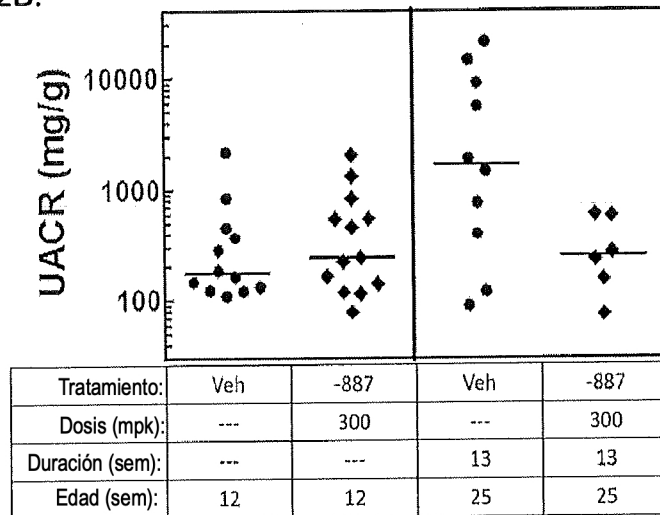


FIG. 2C.

Evaluación de glomerulonefritis (GN) en la cepa BXSB-Yaa			
		Vehículo	ER-892887 (300mpk)
Ratones totales examinados:		10	7
	Puntuación de GN:		
	0/1	1	2
	2	1	5
	3	6	0
	4	2	0
Porcentaje de incidencia combinada de Grado 3 y 4		80%	0%
Grado 0/1: dentro de límites normales; Grado 2: LEVE; Grado 3: MODERADO; Grado 4: MARCADO			

FIG. 2D.

Tratamiento de estudio de BXSB-Yaa:	Vehículo	ER-892887
Mortalidad (nº muertes/nº grupo total):	3/13	6/13
Duración de dosificación en la muerte (días):	24, 31, 56	4, 10, 14, 32, 47, >81d

FIGURA 3

FIG. 3A.

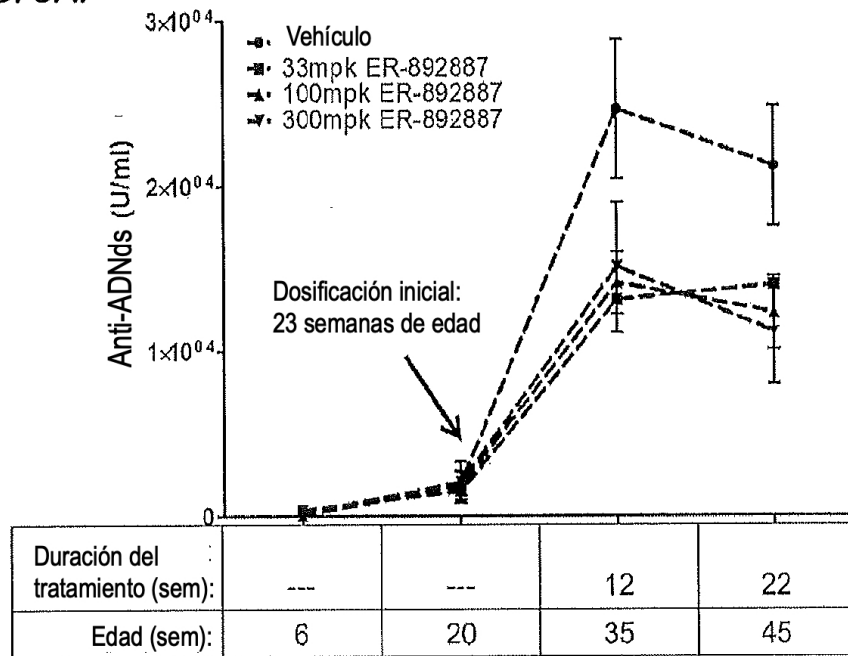


FIG. 3B.

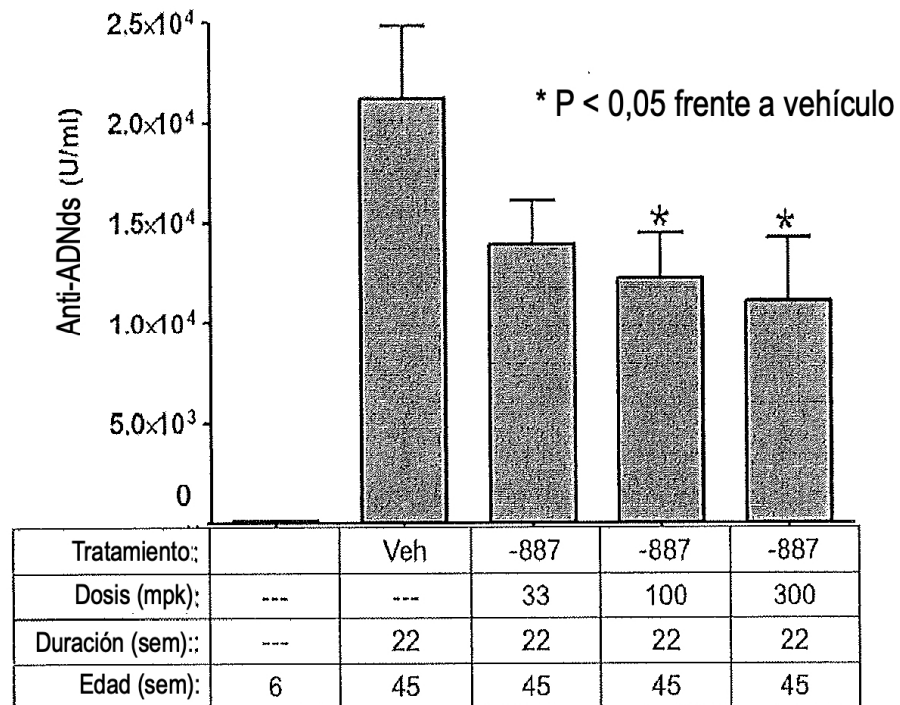


FIGURA 3

FIG. 3C.

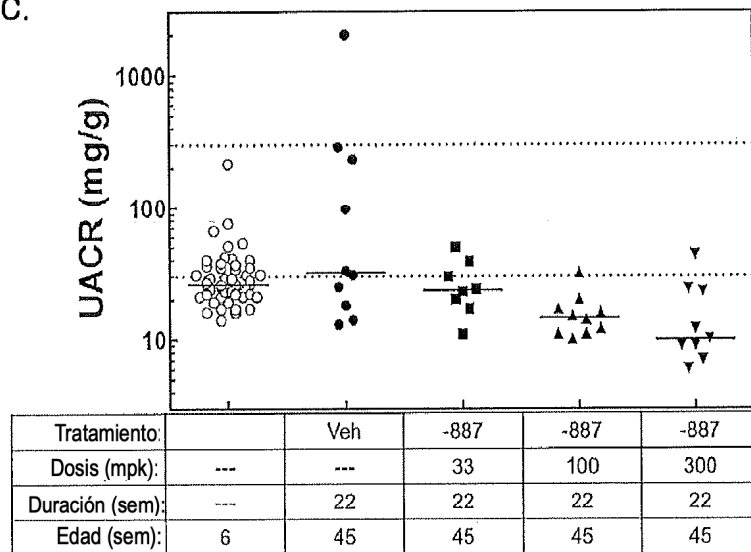


FIG. 3D.

Tratamiento:	Vehículo	ER-892887		
Dosis (mpk):		33	100	300
Mortalidad (n° muertes/n° grupo total):	1/12	0/11	1/12	2/12
Duración de dosificación en la muerte (días):	54		85	17, 53

FIG. 3E.

Evaluación de glomerulonefritis (GN) en NZB/W - Experimento n° 1				
	Vehículo	ER-892887		
Dosis:	----	33mpk	100mpk	300mpk
Ratones totales examinados:	10	12	10	9
Puntuación de GN				
0/1+	4	8	9	5
2+	1	4	1	4
3+	1	0	0	0
4+	4	0	0	0
Porcentaje de incidencia combinada de Grado 3 y 4	50%	0%	0%	0%
Grado 0/1: dentro de límites normales; Grado 2: LEVE; Grado 3: MODERADO; Grado 4: MARCADO				

FIGURA 4

FIG. 4A.

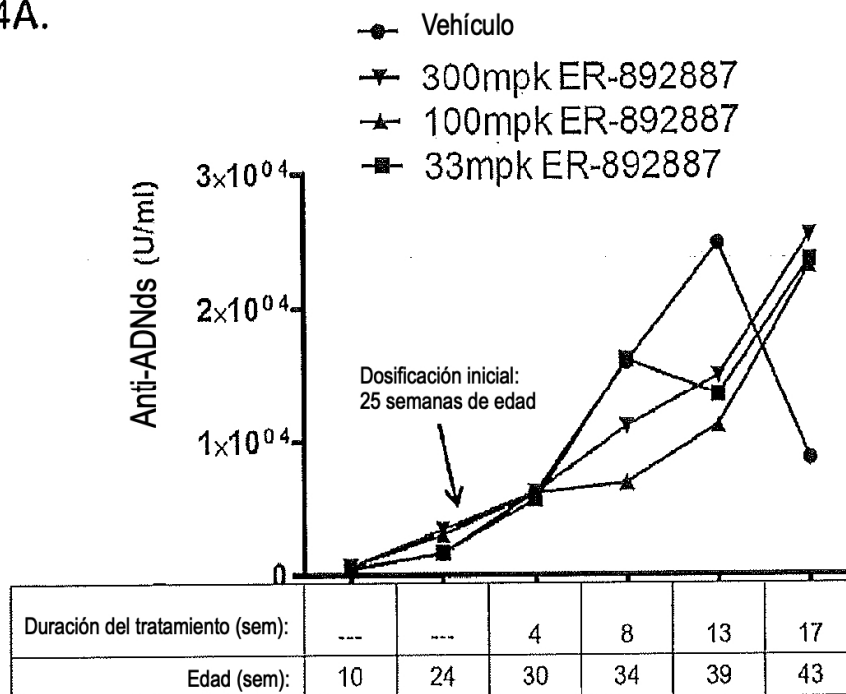


FIG. 4B.

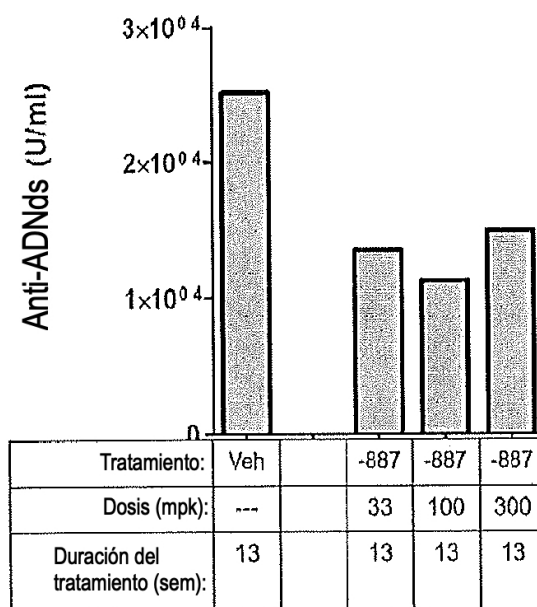


FIGURA 4

FIG. 4C.

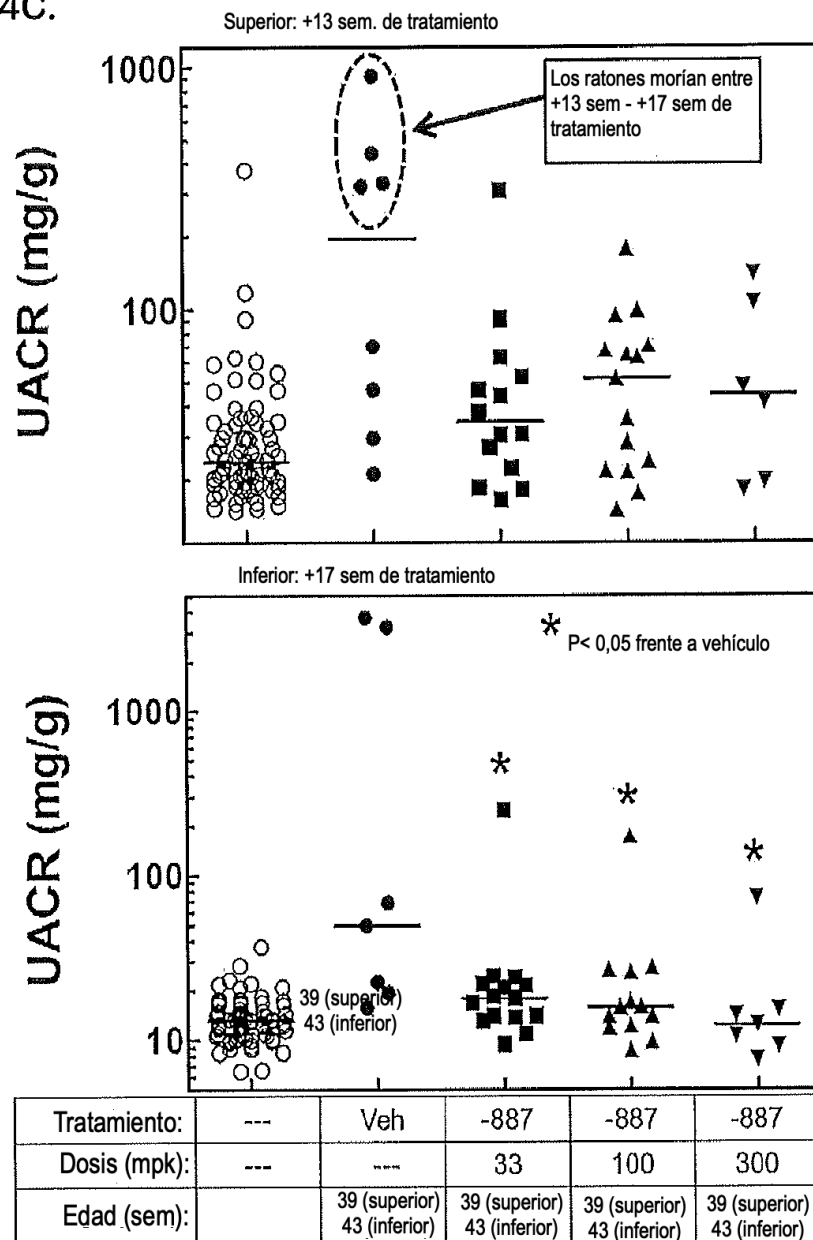


FIGURA 4

FIG. 4D.

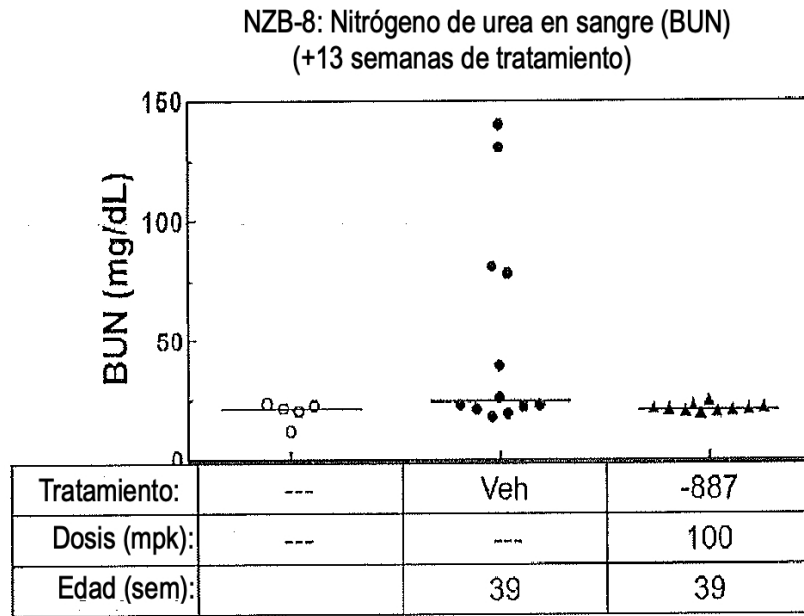


FIG. 4E.

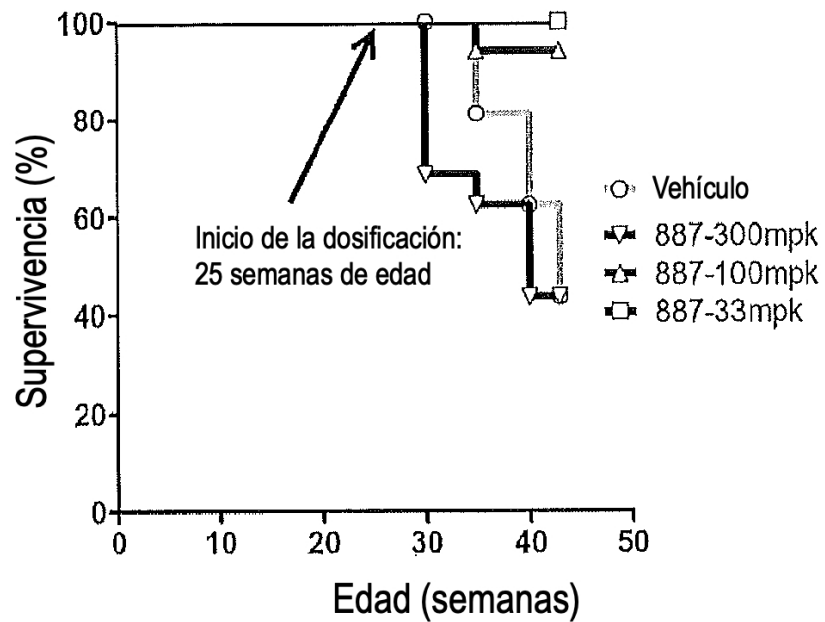


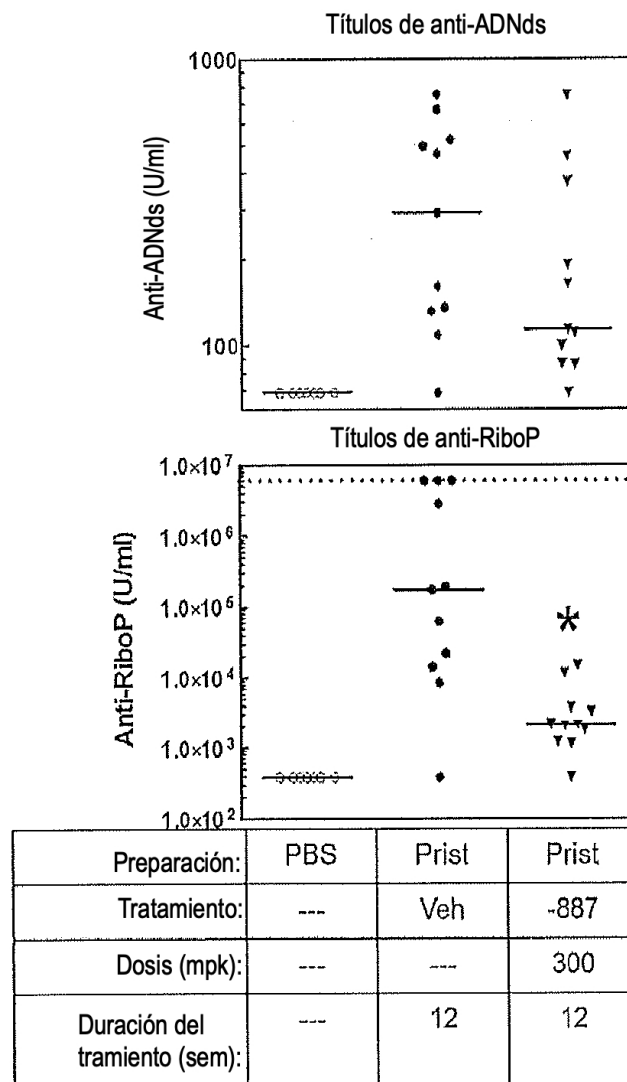
FIGURA 4

FIG. 4F.

Tratamiento:	Vehículo	ER-892887		
Dosis (mpk):		33	100	300
Mortalidad: (nº muertes/nº grupo total)	9/16	0/16	1/16	9/16
Duración de la dosificación en la muerte (días)	67, 67, 82, 84, 96, 102, 104, 104, 113		63	8, 19, 25, 26, 29, 60, 92, 92, 96

FIGURA 5

FIG. 5A.



*
P < 0,05 frente a vehículo

FIGURA 5

FIG. 5B.

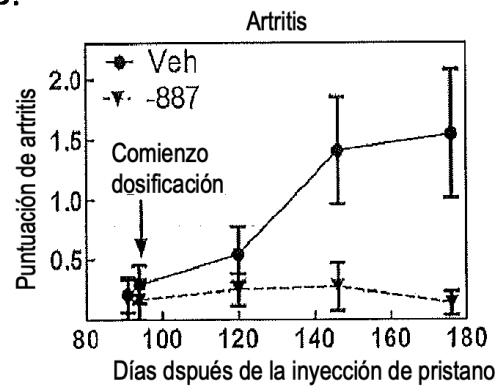


FIG. 5C.

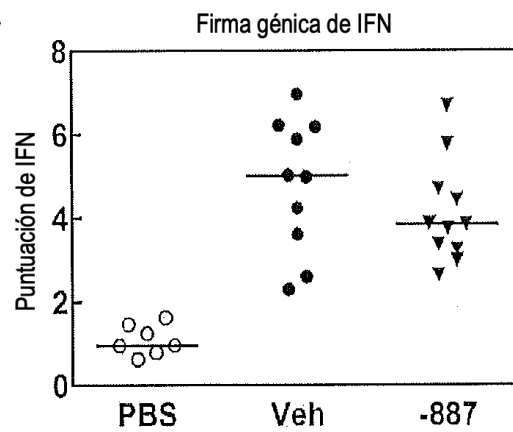


FIG. 5D.

Gen nº:	Nombre del gen:
1	<i>Mx1</i> *
2	<i>Ifi44</i> *
3	<i>Irf7</i>
4	<i>Ifit1</i>
5	<i>Isg15</i>
6	<i>Usp18</i>
7	<i>Ifi204</i>
8	<i>Oas3</i>
9	<i>Fcgr1</i>
10	<i>Oasl2</i>
11	<i>Xaf1</i>
12	<i>Mmp8</i>
13	<i>Ifi202b</i>
14	<i>Mmp9</i>
15	<i>Fpr1</i>
16	<i>C3</i>
17	<i>Ms4a6c</i>
18	<i>Stat1</i>
19	<i>Epsti1</i>
20	<i>Ifi35</i>
21	<i>Bst2</i>
Veintiún (21) genes regulados al alza significativamente entre vehículo + pristano frente al control de PBS	
*Reducido significativamente por ER-892887 (2 genes)	

FIGURA 6

FIG. 6A.

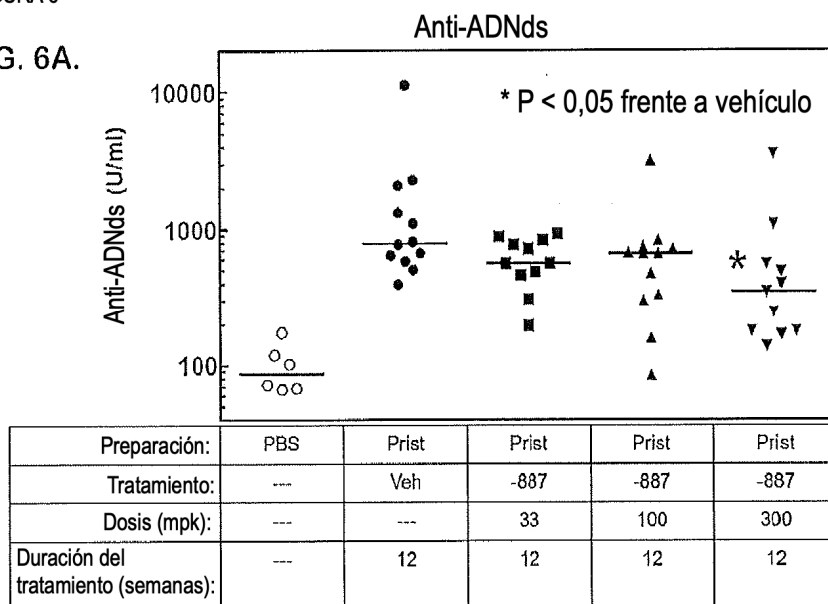


FIG. 6B.

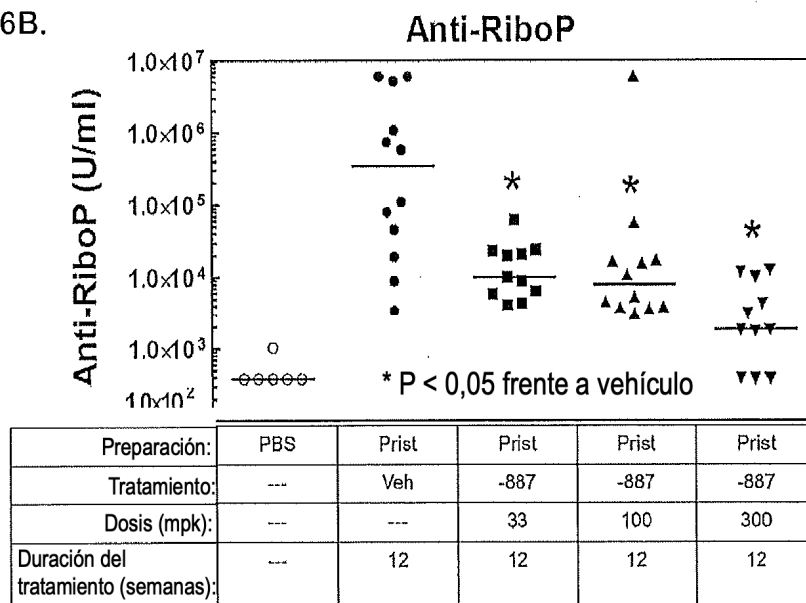


FIGURA 6

FIG. 6C.

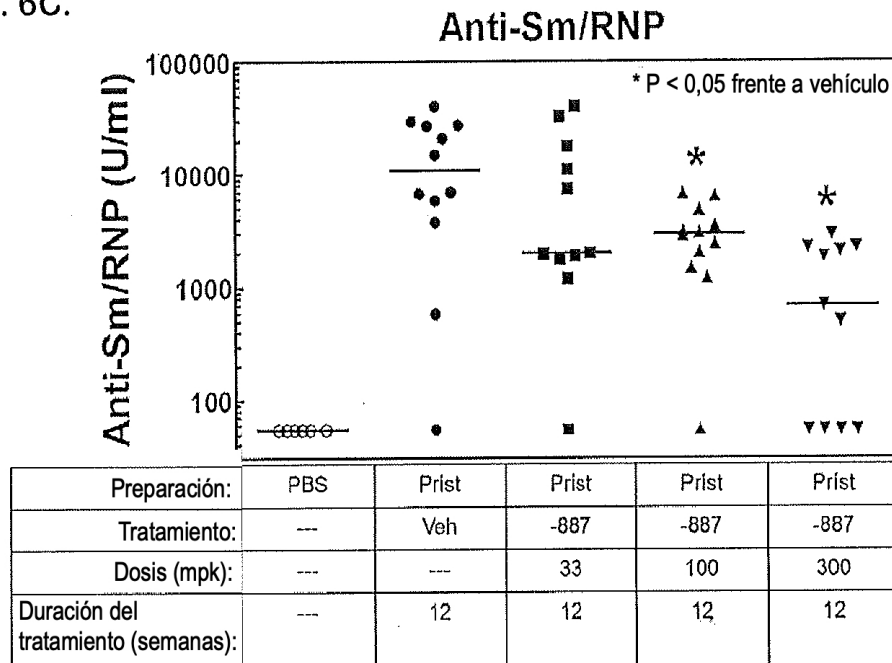


FIGURA 6

FIG. 6D.

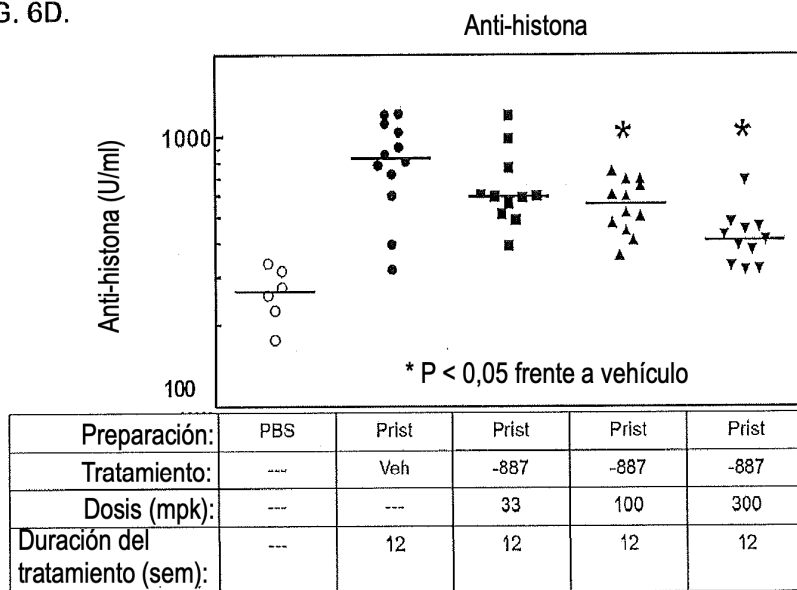


FIG. 6E.

Tratamiento:		ER-892887		
Dosis (mpk):		33	100	300
Mortalidad: (nº muertes/ nº grupo total):	0/12	1/12	0/12	1/12
Duración de la dosificación en la muerte (días):		1		51

FIGURA 6

FIG. 6F.

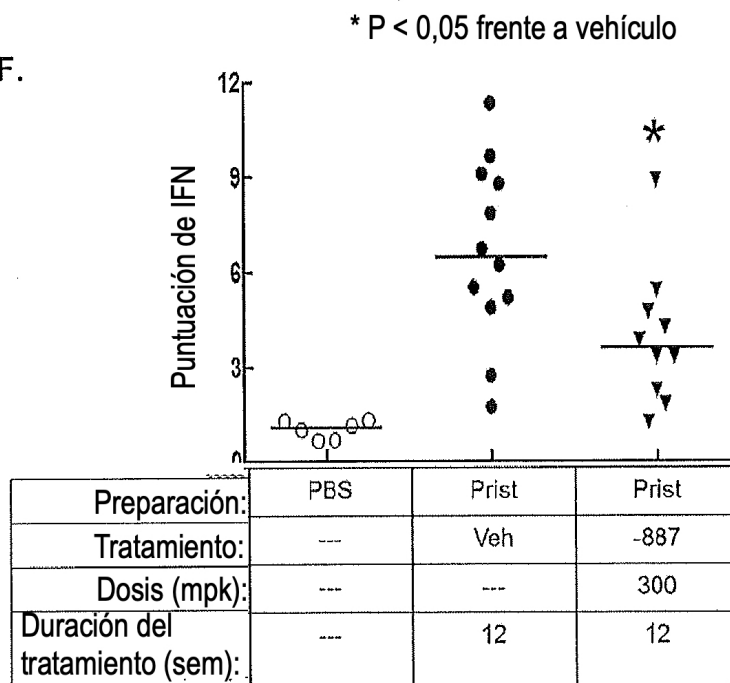


FIGURA 6

FIG. 6G.

Gen nº:	Nombre del gen:
1	Bst2 *
2	Herc6 *
3	Ifi204 *
4	Ifi44 *
5	Irf7
6	Ifi2712a
7	Oas3
8	Oasl2
9	Usp18
10	Mmp8
11	Fcgr1
12	Ifit3
13	Isg15
14	Xaf1
15	Ifit1
16	Ifih1
17	Tnfsf13b
18	Cmpk2
19	Ms4a6c
20	Ccr2
21	Fpr1
22	Mmp9
Veintidos (22) genes regulados al alza significativamente entre vehículo + pristano frente al control de PBS	
Reducido significativamente por ER-892887 (4 genes)	

FIGURA 7

FIG. 7A.

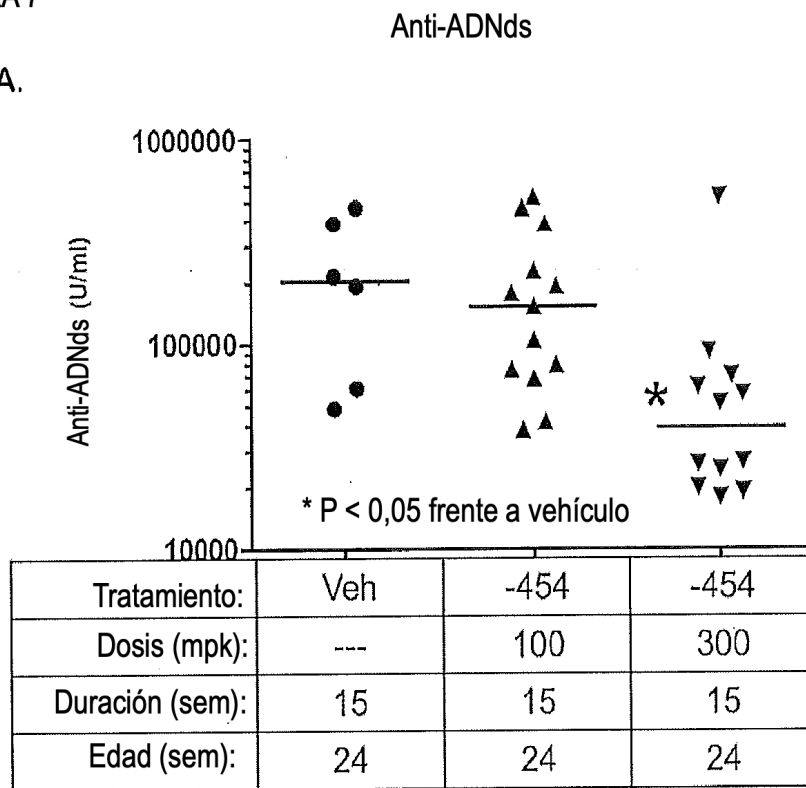


FIGURA 7

FIG. 7B.

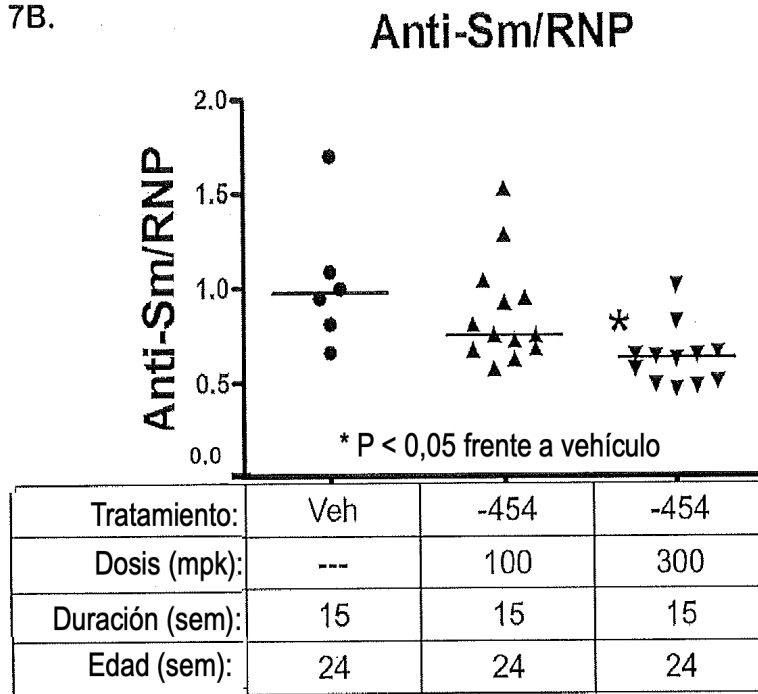


FIGURA 7

FIG. 7C.

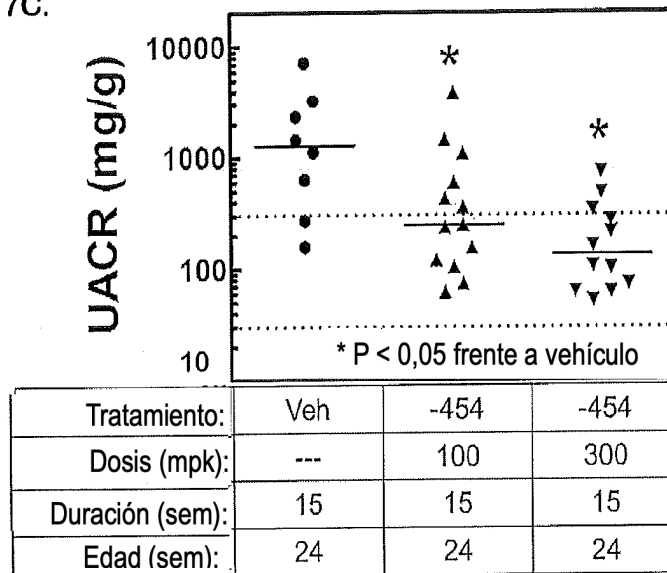


FIG. 7D.

Evaluación de glomerulonefritis (GN) en la cepa BXSB-Yaa				
		Vehículo	ER-885454 (100mpk)	ER-885454 (300mpk)
Ratones totales examinados:		6	12	13
	Puntuación de GN:			
	0/1	2	11	10
	2	1	1	3
	3	2	0	0
	4	1	0	0
Porcentaje de incidencia combinada de Grado 3 y 4		50%	0%	0%
Grado 0/1: dentro de límites normales; Grado 2: LEVE; Grado 3: MODERADO; Grado 4: MARCADO				

FIGURA 8

FIG. 8A.

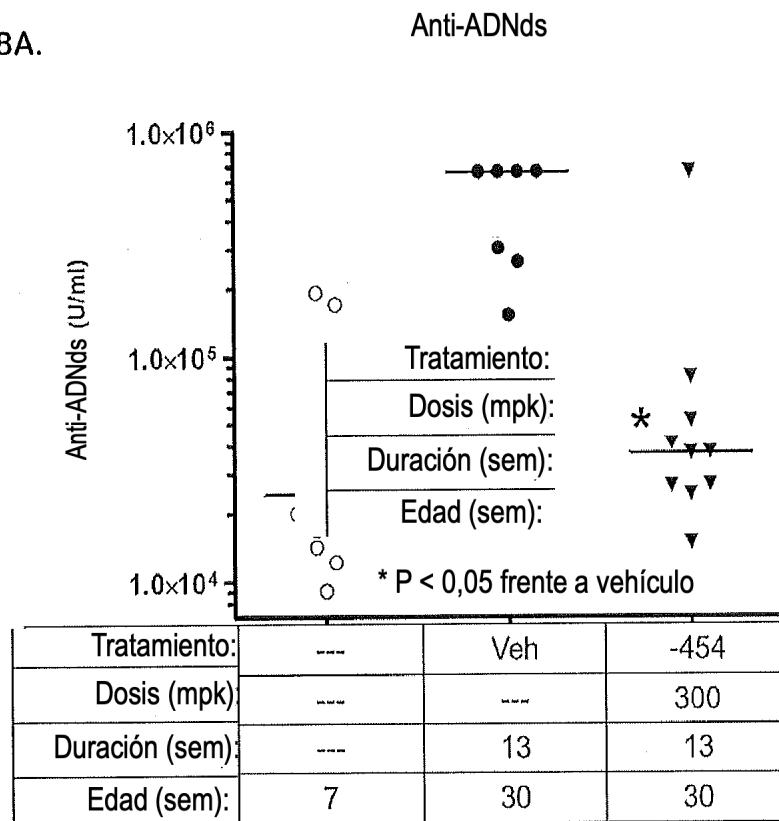


FIGURA 8

FIG. 8B.

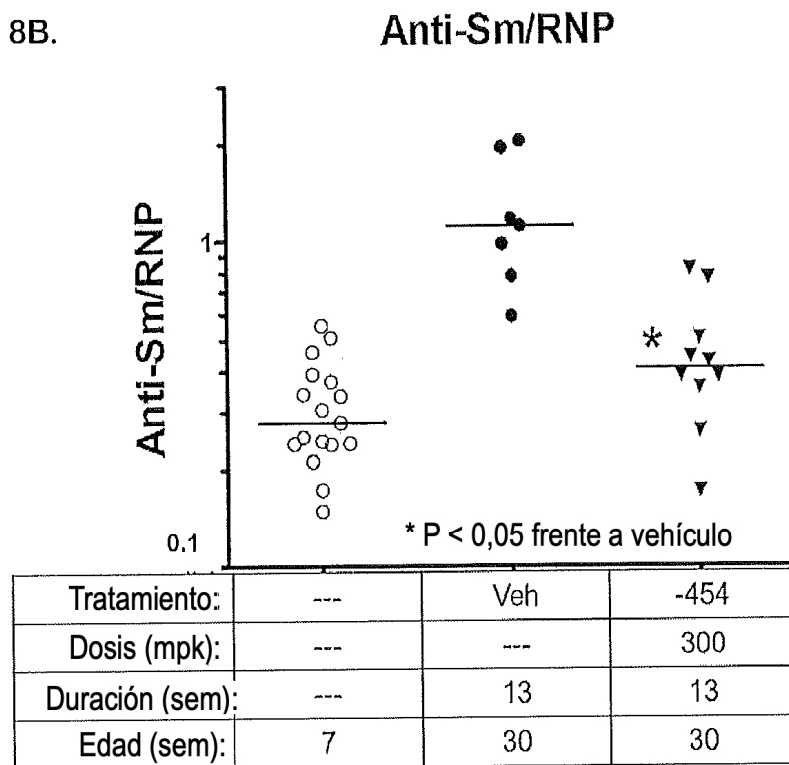


FIGURA 8

FIG. 8C.

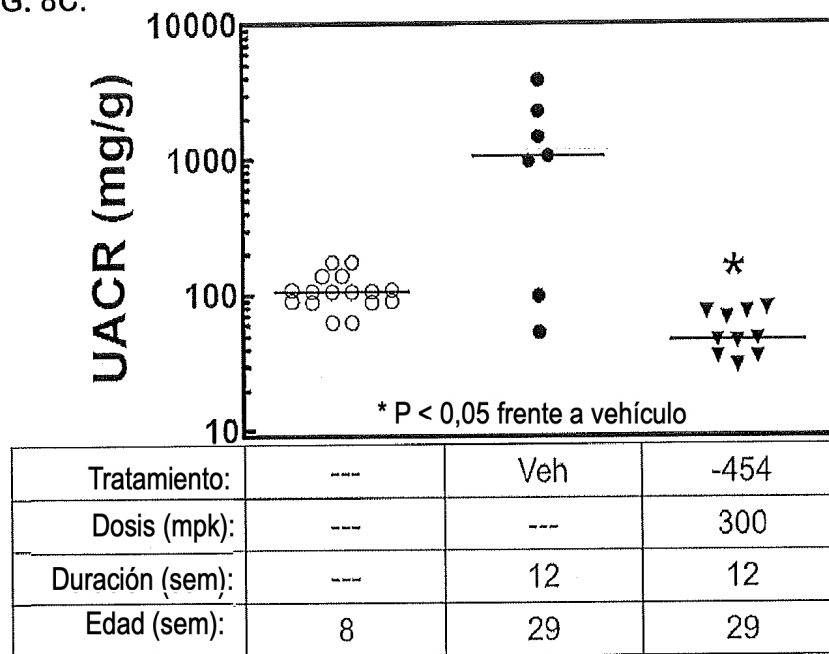


FIGURA 8

FIG. 8D.

Evaluación de glomerulonefritis (GN) en la cepa BXSB-Yaa			
		Vehículo	ER-885454 (300mpk)
Ratones totales examinados:		7	10
	0/1	2	10
	2	0	0
	3	3	0
	4	2	0
Porcentaje de incidencia combinada de Grado 3 y 4		71%	0%
Grado 0/1: dentro de límites normales; Grado 2: LEVE; Grado 3: MODERADO; Grado 4: MARCADO			

FIGURA 9

FIG. 9A.

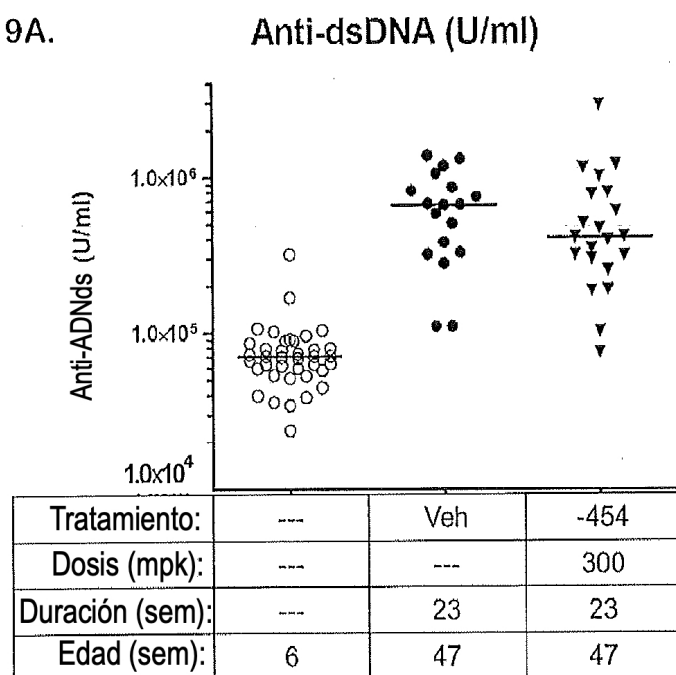


FIGURA 9

FIG. 9B.

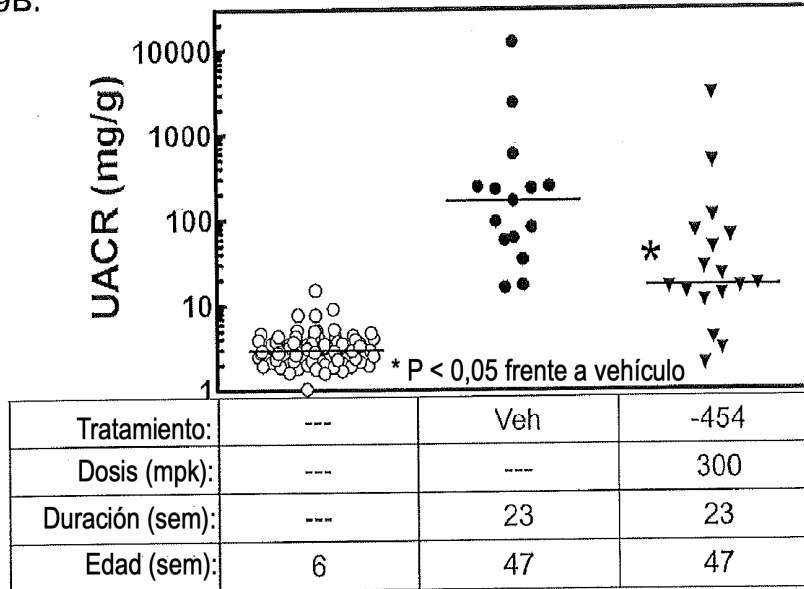


FIG. 9C.

Evaluación de glomerulonefritis (GN) en la cepa NZBxNZW			
		Vehículo	ER-885454 (300mpk)
Ratones totales examinados:		17	21
	0	12/17	21
	1	4/17	0
	2	0	0
	3	1/17	0
	4	0	0
Porcentaje de incidencia combinada de Grado 3 y 4		6%	0%
Grado 0/1: dentro de los límites normales; grado 2: LEVE; Grado 3: MODERADO; Grado 3: MARCADO			

FIGURA 10

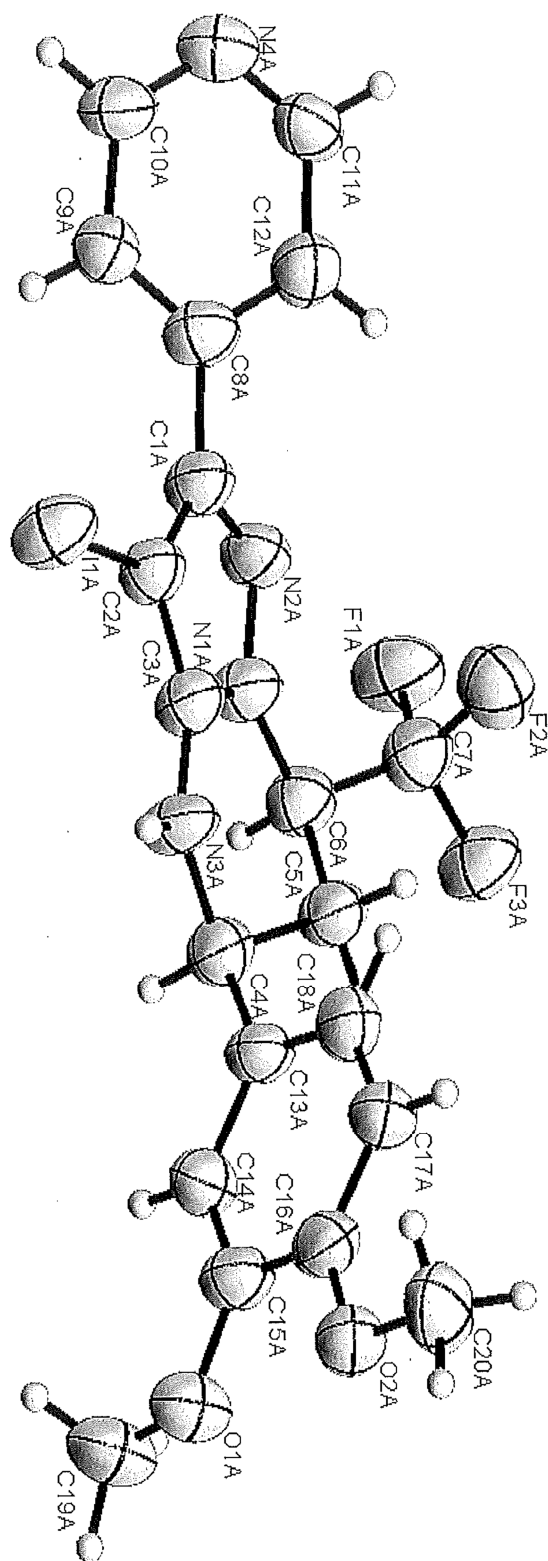


FIG. 11A

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (µM)	IC50 de HEKTLR9 (µM)	¹ H NMR	MS
ER-885454		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(piridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.050	> 10	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.29 - 2.46 (m, 2 H) 2.47 - 2.60 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.36 (s, 1 H) 4.45 (d, J=9.96 Hz, 1 H) 4.93 (dt, J=11.28, 5.79 Hz, 2 H) 5.85 (s, 1 H) 6.85 - 6.93 (m, 1 H) 6.93 - 7.04 (m, 2 H) 7.59 - 7.70 (m, 2 H) 8.56 - 8.66 (m, 2 H)	405.2
ER-885690		4-((5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzotriolo	0.050	> 10	véase ER-885454	
ER-886434		5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.090	> 10	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.36 - 2.47 (m, 1 H) 2.54 (d, J=6.14 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 4.34 (s, 1 H) 4.47 (dd, J=11.73, 2.08 Hz, 1 H) 4.89 - 5.01 (m, 1 H) 5.84 (s, 1 H) 6.89 - 6.95 (m, 1 H) 6.99 - 7.04 (m, 2 H) 7.09 - 7.13 (m, 1 H) 7.35 (dd, J=5.36, 1.39 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=5.36, 0.51 Hz, 1 H)	435.6
ER-886622		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)pirimidina	0.020	> 10	véase ER-886434	
ER-887238		3-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzotriolo	0.070	> 10		

FIG. 11B

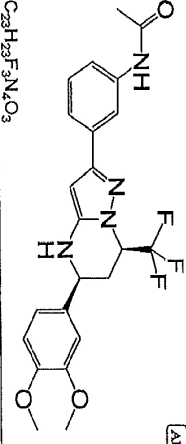
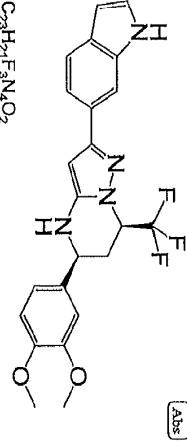
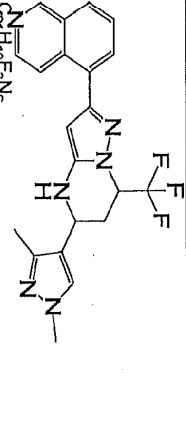
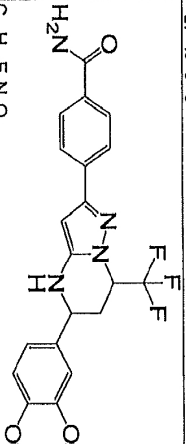
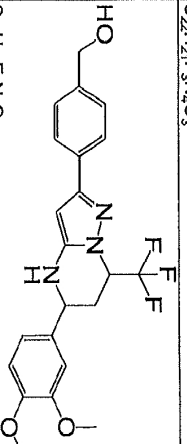
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-887734		N-3-((5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida	0.100	> 10		461.3
ER-887738		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(1H-indol-6-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.090	> 10		443
ER-889862		5-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)soquinolina	0.040	> 10		413
ER-889871		4-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzanamida	0.020	> 10		447.5
ER-889874		(4-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanol	0.060	> 10		434

FIG. 11C

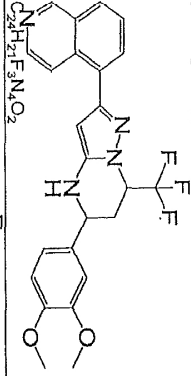
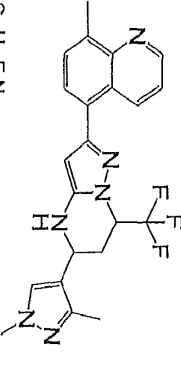
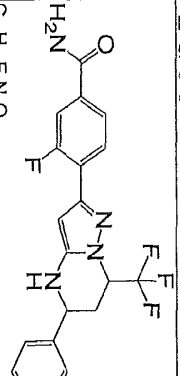
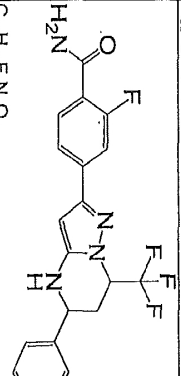
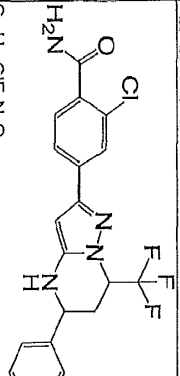
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	1H NMR	MS
ER-889925		5-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)isoquinolina	0.030	> 10		455.1
ER-890007		5-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-8-metilquinolina	0.050	> 10		427
ER-890017		4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorobenzamida	0.070	> 10	véase ER-892892	465
ER-890019		4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzamida	0.020	> 10		465
ER-890020		2-cloro-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida	0.030	> 10		481

FIG. 11D

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC ₅₀ de HEKTLR7 (μM)	IC ₅₀ de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-890024		4-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-(3-hidroxiopropil)benzamida	0.050	> 10	véase ER-892893	505
ER-890027		N-bencil-2-cloro-4-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamidina	0.030	> 10		571
ER-890028		2-cloro-4-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-isopropilbenzamidina	0.030	> 10		523
ER-890029		2-cloro-4-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-metilbenzamidina	0.030	> 10	véase ER-892893	495
ER-890035		3-(3-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol	0.002	> 10		486

FIG. 11E

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HECtR7 (µM)	IC50 de HECtR9 (µM)	¹ H NMR	MS
ER-890043		5-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzotriazole-2(3H)-one	0.010	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.23 (dt, J=13.30, 11.35 Hz, 1 H) 2.54 (ddd, J=13.38, 6.28, 2.48 Hz, 1 H) 2.82 (br. s., 2 H) 2.90 (br. s., 2 H) 3.86 - 3.79 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 4.46 (dd, J=11.70, 2.30 Hz, 1 H) 5.01 - 5.16 (m, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 5.99 (d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.33, 1.92 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=1.92 Hz, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 2 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H)	460
ER-890044		5-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzotriazole-2(3H)-one	0.005	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.23 (dt, J=13.32, 11.42 Hz, 1 H) 2.53 (ddd, J=13.36, 6.04, 2.31 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 4 H) 4.47 (dd, J=11.60, 2.21 Hz, 1 H) 5.07 - 5.17 (m, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 5.96 - 7.00 (m, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.10 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=5.26, 1.41 Hz, 1 H) 7.75 - 7.80 (m, 1 H) 8.33 (dd, J=5.26, 0.55 Hz, 1 H)	470
ER-890050		5-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzotriazole-2(3H)-one	0.005	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.23 (dt, J=13.32, 11.42 Hz, 1 H) 2.53 (ddd, J=13.36, 6.04, 2.31 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 4 H) 4.47 (dd, J=11.60, 2.21 Hz, 1 H) 5.07 - 5.17 (m, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 5.96 - 7.00 (m, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.10 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=5.26, 1.41 Hz, 1 H) 7.75 - 7.80 (m, 1 H) 8.33 (dd, J=5.26, 0.55 Hz, 1 H)	470
ER-890978		5-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzotriazole-2(3H)-one	0.040	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.23 (dt, J=13.32, 11.42 Hz, 1 H) 2.53 (ddd, J=13.36, 6.04, 2.31 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 4 H) 4.47 (dd, J=11.60, 2.21 Hz, 1 H) 5.07 - 5.17 (m, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 5.96 - 7.00 (m, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.10 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=5.26, 1.41 Hz, 1 H) 7.75 - 7.80 (m, 1 H) 8.33 (dd, J=5.26, 0.55 Hz, 1 H)	439.5
ER-891029		5-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzotriazole-2(3H)-one	0.050	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.23 (dt, J=13.32, 11.42 Hz, 1 H) 2.53 (ddd, J=13.36, 6.04, 2.31 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 4 H) 4.47 (dd, J=11.60, 2.21 Hz, 1 H) 5.07 - 5.17 (m, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 5.96 - 7.00 (m, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.10 (d, J=1.87 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=5.26, 1.41 Hz, 1 H) 7.75 - 7.80 (m, 1 H) 8.33 (dd, J=5.26, 0.55 Hz, 1 H)	462

FIG. 11F

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEK293T (µM)	IC50 de HEK293 (µM)	¹ H NMR	MS
ER-891043		5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidina	0.004	> 10		472
ER-891044		5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(1,5-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidina	0.010	> 10		472
ER-891047		5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(1,6-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidina	0.008	> 10		472
ER-891058		N-ciclopropil-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzamida	0.050	> 10		505
ER-892887		4-(4-(SS,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)piperidin-1-il)metanona	0.006	6.02	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.15 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 2.23 (dd, J=13.27, 11.34 Hz, 1 H) 2.54 (ddd, J=13.38, 6.28, 2.49 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 4 H) 4.46 (dd, J=11.57, 2.16 Hz, 1 H) 5.09 (dd, J=10.93, 6.06 Hz, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 6.96-7.01 (m, 1 H) 7.03-7.08 (m, 1 H) 7.11 (d, J=1.94 Hz, 1 H) 7.47-7.56 (m, 2 H) 7.81-7.95 (m, 2 H)	516.6

FIG. 11G

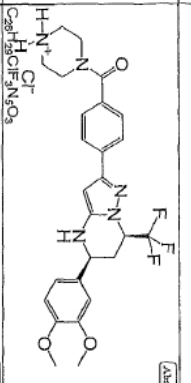
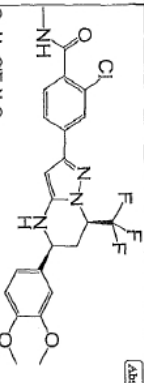
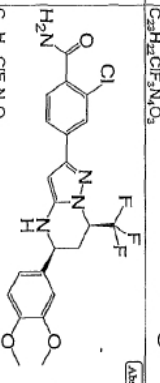
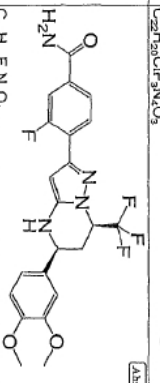
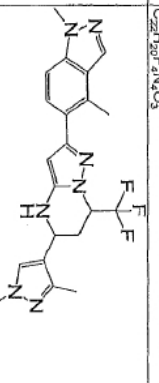
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLT7 (µM)	IC50 de HEKTLB (µM)	¹ H NMR	MS
ER-892887		2-cloro-4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirmidin-2-il)benzo[d]piperacina-1-ol	0,010	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,23 (dt, J=13,29, 11,38 Hz, 1 H) 2,53 (ddd, J=13,34, 6,19, 2,44 Hz, 1 H) 2,86 - 2,96 (m, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,45 (dd, J=11,62, 2,23 Hz, 1 H) 5,03 - 5,16 (m, 1 H) 5,35 (s, 1 H) 6,98 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J=8,34, 1,93 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=1,91 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=7,97, 1,56 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=1,45 Hz, 1 H)	516,6
ER-892889		2-cloro-4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirmidin-2-il)-N-metilbenzamidina	0,020	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,20 - 2,29 (m, 1 H) 2,50 - 2,58 (m, 1 H) 3,83 - 3,86 (m, 3 H) 3,86 - 3,90 (m, 3 H) 4,45 (dd, J=11,65, 2,12 Hz, 1 H) 5,10 - 5,11 (m, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 6,99 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=8,32, 2,02 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=1,91 Hz, 1 H) 7,51 - 7,55 (m, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 1 H) 7,84 (d, J=1,49 Hz, 1 H)	496
ER-892890		2-cloro-4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirmidin-2-il)benzamidina	0,040	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,20 (dt, J=13,26, 11,41 Hz, 1 H) 2,50 (ddd, J=13,36, 6,20, 2,45 Hz, 1 H) 3,27 (dt, J=3,31, 1,64 Hz, 1 H) 3,80 (s, 4 H) 3,83 (s, 5 H) 4,42 (dd, J=11,57, 2,20 Hz, 1 H) 5,02 - 5,12 (m, 1 H) 5,92 (d, J=4,21 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,02 (dd, J=8,39, 1,90 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,58 - 7,72 (m, 2 H) 8,00 (t, J=7,84 Hz, 1 H)	482,2
ER-892892		4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirmidin-2-il)-3-fluorobenzamidina	0,040	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,20 (dt, J=13,26, 11,41 Hz, 1 H) 2,50 (ddd, J=13,36, 6,20, 2,45 Hz, 1 H) 3,27 (dt, J=3,31, 1,64 Hz, 1 H) 3,80 (s, 4 H) 3,83 (s, 5 H) 4,42 (dd, J=11,57, 2,20 Hz, 1 H) 5,02 - 5,12 (m, 1 H) 5,92 (d, J=4,21 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,02 (dd, J=8,39, 1,90 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,58 - 7,72 (m, 2 H) 8,00 (t, J=7,84 Hz, 1 H)	485,5
ER-892900		2-(1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)-5-(1,3-dimetil)-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirmidina	0,100	> 10		430,1

FIG. 11H

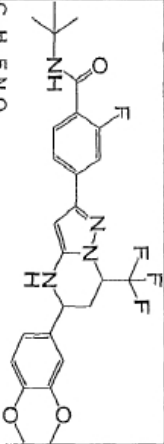
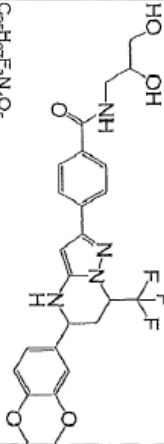
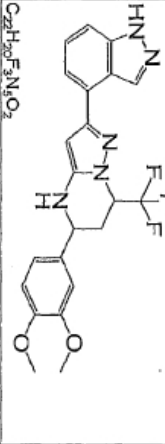
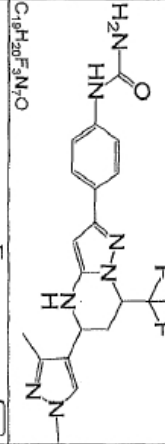
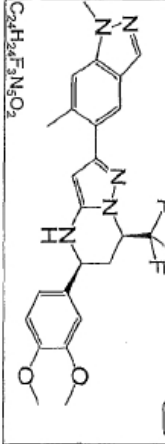
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (µM)	IC50 de HEKTLR9 (µM)	¹ H NMR	MS
ER-892908		N-(tert-butyl)-4-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluorobenzamida	0.050	> 10		521
ER-892930		N-(2,3-dihidropropil)-4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamidina	0.030	> 10		
ER-892931		5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1H-indazo[4-il])-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.040	> 10		444
ER-893888		1-(4-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazo[4-il])-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)urea	0.020	> 10	δ 2.04, (m, 1H), 2.12, (s, 3H), 2.36, (m, 1H), 3.69, (s, 3H), 4.35, (m, 1H), 5.24, (m, 1H), 5.56, (s, 1H), 5.79, (s, 2H), 6.44, (s, 1H), 7.31, (d, 2H), 7.49, (d, 2H), 7.65, (s, 1H), 8.52, (s, 1H)	
ER-893961		(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,6-dimetil-1H-indazo[5-il])-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.040	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2.24 (dt, J=13.17, 11.38 Hz, 2H) 2.48-2.56 (m, 1H) 2.56 (s, 4H) 3.84 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.05 (s, 3H) 4.47 (dd, J=11.58, 2.08 Hz, 1H) 5.02-5.16 (m, 1H) 5.62 (s, 1H) 6.98 (d, J=8.28 Hz, 1H) 7.03-7.10 (m, 1H) 7.12 (d, J=1.87 Hz, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.91-7.99 (m, 1H)	472.5

FIG. 11 I

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μ M)	IC50 de HEKTLR9 (μ M)	¹ H NMR	MS
ER-893969		5-((5S,7R)-5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirimidin-2-il)-1H-benzol[imidazol-2(3H)-ona	0.020	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.15 - 2.28 (m, 1 H) 2.47 - 2.56 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.44 (dd, J=11.52, 2.12 Hz, 1 H) 5.04 (dd, J=11.37, 5.46 Hz, 1 H) 5.77 (s, 1 H) 6.95 - 7.01 (m, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 7.09 - 7.14 (m, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 2 H) 7.60 - 7.70 (m, 2 H)	460.5
ER-893972		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxifenil)-2-(1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirimidina	0.010	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.21 (dt, J=13.06, 11.42 Hz, 1 H) 2.47 - 2.55 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 3.78 - 3.82 (overlapping signals, 5 H) 3.83 (s, 4 H) 3.87 - 3.91 (m, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 4.45 (dd, J=11.63, 2.22 Hz, 1 H) 5.07 (m, J=4.70 Hz, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 6.95 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=8.37, 1.81 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.68 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=0.88 Hz, 1 H)	472.3
ER-893987		(5R,7S)-2-(1,4-dimetil-1H-indazol-5-il)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirimidina	0.060	> 10	δ 2.05, (m, 1H), 2.14, (s, 3H), 2.36, (m, 1H), 2.62, (s, 3H), 3.70, (s, 3H), 3.97, (s, 3H), 4.38, (m, 1H), 5.22, (m, 1H), 5.51, (s, 1H), 6.44, (s, 1H), 7.38, (d, 1H), 7.49, (d, 1H), 7.63, (s, 1H), 8.08, (s, 1H)	
ER-893990		(5R,7S)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirimidina	0.060	> 10	δ 2.03, (m, 1H), 2.11, (s, 3H), 2.33, (m, 1H), 3.69, (s, 3H), 4.09, (s, 3H), 4.33, (m, 1H), 5.19, (m, 1H), 5.67, (s, 1H), 6.48, (s, 1H), 7.50, (d, 1H), 7.62, (d, 1H), 7.65, (s, 1H), 7.91, (s, 1H), 8.26, (s, 1H)	
ER-894462		(4-(5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirimidin-2-il)fenil)(3-hidroxazetidin-1-il)melanona	0.060	> 10		503

FIG. 11J

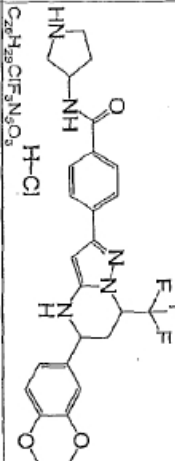
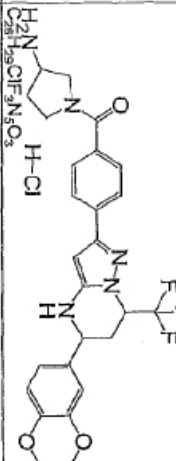
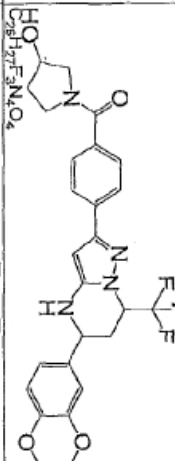
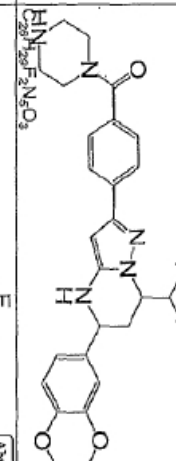
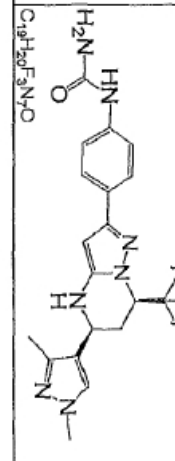
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR8 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-894463		hidrocloruro de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida	0.050	6.09	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.82 (dd, 1 H) 2.17 - 2.32 (m, 2 H) 2.54 (dd, 1 H) 3.38 (m, 1 H) 3.47 - 3.60 (m, 1 H) 3.60 - 3.74 (m, 2 H) 3.74 - 3.83 (m, 1 H) 3.85 (m, 3 H) 3.87 (m, 3 H) 4.46 (d, 1 H) 5.00 - 5.14 (m, 1 H) 6.91 - 7.02 (m, 2 H) 7.02 - 7.16 (m, 2 H) 7.57 (t, 2 H) 7.84 (d, 2 H)	
ER-894464		hidrocloruro de (3-aminopirrolidin-1-il)(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]metanona	0.006	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.89 - 2.16 (m, overlapping signals, 3 H) 2.23 (dd, 1 H) 2.52 (ddd, 1 H) 3.38 (d, 1 H) 3.46 - 3.62 (m, 1 H) 3.62 - 3.81 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.28 - 4.54 (m, 2 H) 4.98 - 5.17 (m, 1 H) 6.91 - 7.20 (m, 4 H) 7.48 - 7.65 (m, 2 H) 7.77 - 7.94 (m, 2 H)	518.6
ER-894465		(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]metanona	0.009	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.89 - 2.37 (m, 1 H) 2.89 - 2.92 (m, 4 H) 2.98 - 3.02 (m, overlapping signals, 1 H) 3.46 - 3.50 (m, 2 H) 3.57 - 3.75 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.47 (dd, 1 H) 4.65 - 4.80 (m, 1 H) 5.49 (d), 5.63 (t, 1 H) 7.05 (m, 4 H) 7.36 - 7.49 (m, 2 H) 7.79 - 7.89 (m, 2 H)	498.6
ER-894466		(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]metanona	0.010	10.00	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.21 - 2.37 (m, 1 H) 2.89 - 2.92 (m, 4 H) 2.98 - 3.02 (m, overlapping signals, 1 H) 3.46 - 3.50 (m, 2 H) 3.57 - 3.75 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.47 (dd, 1 H) 4.65 - 4.80 (m, 1 H) 5.49 (d), 5.63 (t, 1 H) 7.05 (m, 4 H) 7.36 - 7.49 (m, 2 H) 7.79 - 7.89 (m, 2 H)	498.6
ER-894595		1-(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil]urea	0.060	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.82 (dd, 1 H) 2.17 - 2.32 (m, 2 H) 2.54 (dd, 1 H) 3.38 (m, 1 H) 3.47 - 3.60 (m, 1 H) 3.60 - 3.74 (m, 2 H) 3.74 - 3.83 (m, 1 H) 3.85 (m, 3 H) 3.87 (m, 3 H) 4.46 (d, 1 H) 5.00 - 5.14 (m, 1 H) 6.91 - 7.02 (m, 2 H) 7.02 - 7.16 (m, 2 H) 7.57 (t, 2 H) 7.84 (d, 2 H)	

FIG. 11K

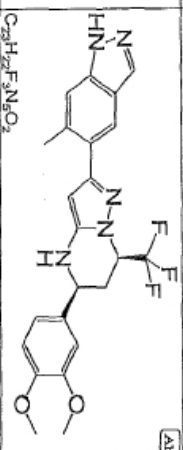
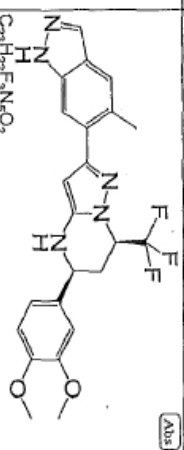
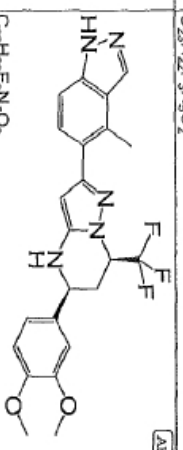
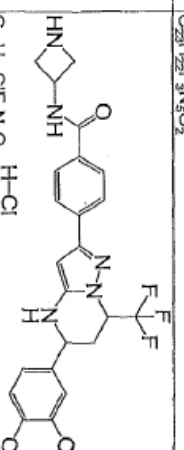
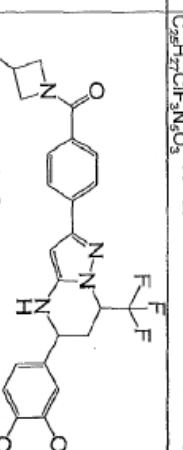
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-894646		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(6-metil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirimidina	0.030	> 10	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.33 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.54 (dt, J=11.27, 5.77 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.89 (d, J=8.20 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)	458.3
ER-894647		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(5-metil-1H-indazol-6-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirimidina	0.050	> 10	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.36 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.49 - 2.55 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.48 (d, J=9.92 Hz, 1H), 4.95 (dt, J=11.37, 5.76 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.85 - 6.94 (m, 1H), 6.95 - 7.05 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H)	
ER-894680		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(4-metil-1H-indazol-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirimidina	0.040	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2.18 - 2.29 (m, 2H), 2.47 - 2.55 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.45 (dd, J=11.55, 2.18 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.89 - 6.96 (m, 2H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 7.10 (d, J=1.94 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.64 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.64 Hz, 1H), 8.05 - 8.15 (m, 1H)	458.6
ER-895077		hidrocloruro de N-(azetidin-3-il)-4-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida	0.050	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2.12 - 2.33 (m, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.95-3.12 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 - 3.92 (m, 3H), 3.92 - 4.00 (m, 2H), 4.00 - 4.08 (m, 2H), 4.46 (d, 2H), 5.04 - 5.15 (m, 1H), 6.94 - 7.17 (m, 4H), 7.78 - 7.91 (m, 4H)	502.5
ER-895078		hidrocloruro de (3-aminoazetidin-1-il)-4-(5-(3,4-dimethoxyfenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirimidin-2-il)enil)metanona	0.020	> 10		502

FIG. 11L

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-895080		2,2,2-trifluoroacetato de (4-(5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)(3-((metilamino)metil)azeitidin-1-il)metanona	0.050	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.77 - 1.97 (m, 1 H) 2.06 - 2.18 (m, 1 H) 2.18 - 2.31 (m, 1 H) 2.89 (d, 2 H) 2.96 - 3.09 (m, 2 H) 3.11 - 3.21 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.14 (br. s., 2 H) 4.37 (br. s., 2 H) 4.46 (d, 1 H) 6.90 - 7.17 (m, 4 H) 7.59 - 7.76 (m, 2 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H)	542.6
ER-895081		2,2,2-trifluoroacetato de N-(6-aminoespiro[3,3]heptan-2-il)-4-(5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,7,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)benzamida	0.050	> 10		556
ER-895082		2,2,2-trifluoroacetato de (4-(5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)(2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)metanona	0.070	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.94 - 2.19 (m, 3 H) 2.21 - 2.26 (m, overlapping signals, 1 H) 2.54 (ddd, 1 H) 3.06 - 3.19 (m, 2 H) 3.24 (d, 1 H) 3.39 (t, 1 H) 3.59 (d, 1 H) 3.82 - 3.78 (m, overlapping signals, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.46 (dd, 1 H) 5.00 - 5.15 (m, 1 H) 6.93 - 7.15 (m, 4 H) 7.51 - 7.65 (m, 2 H) 7.79 - 7.91 (m, 2 H)	556.6
ER-895083		2,2,2-trifluoroacetato de (4-(5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil)(3-((metilamino)metil)azeitidin-1-il)metanona	0.070	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.23 - 1.38 (m, 1 H) 2.17 - 2.33 (m, 1 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 2.53 (ddd, 1 H) 2.77 (s, 1 H) 2.82 - 2.92 (m, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (m, 3 H) 4.10 (dd, 1 H) 4.28 (t, 1 H) 4.42 - 4.54 (m, 2 H) 5.00 - 5.14 (m, 1 H) 6.96 - 7.20 (m, 4 H) 7.61 - 7.73 (m, 2 H) 7.76 - 7.91 (m, 2 H)	530.6

FIG. 11M

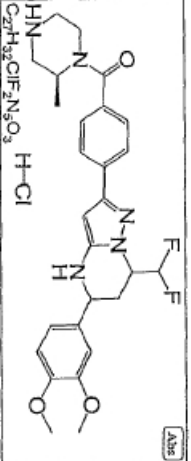
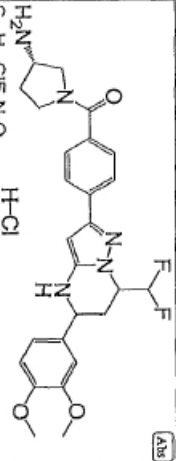
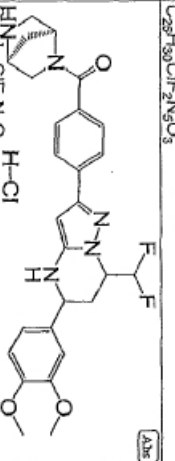
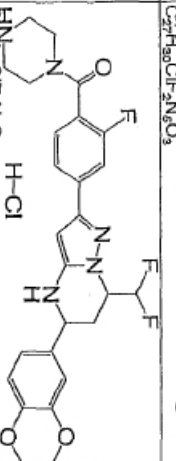
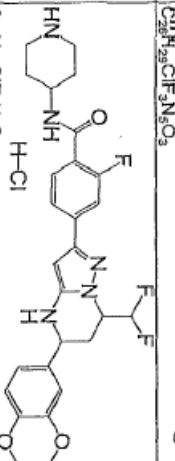
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-895088		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)(S)-2-metilpiperacn-1-il)metanona	0.020	8.99	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.18 - 1.30 (m, 1 H) 1.36 (d, 3 H) 2.21 - 2.41 (m, 2 H) 2.63 - 2.77 (m, 2 H) 2.84 (m, 2H) 2.93 (dd, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.47 (dd, 1 H) 6.93 - 7.02 (m, 1 H) 7.02 - 7.18 (m, 2 H) 7.41 (d, 2H) 7.76 - 7.89 (m, 4H)	512.7
ER-895089		hidrocloruro de ((S)-3-aminopiridin-1-il)(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona	0.020	7.73		498
ER-895090		hidrocloruro de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)metanona	0.010	4.57	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.20 - 2.40 (m, 1 H) 2.98 - 3.09 (m, 7 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 4.47 (m, 1H) 3.61 - 3.73 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.38 - 4.52 (m, 2 H) 6.93 - 7.02 (m, 1 H) 7.02 - 7.17 (m, 2 H) 7.48 - 7.62 (m, 2 H) 7.77 - 7.90 (m, 2 H)	510.6
ER-895091		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-1-il)-2-fluorofenil)piperacn-1-il)metanona	0.080	8.40		516
ER-895092		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-2-fluoro-N-(piperidin-4-il)benzanida	0.010	4.34		530

FIG. 11N

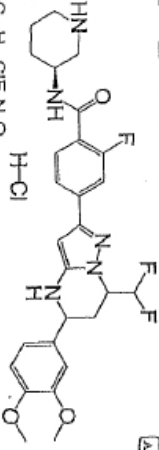
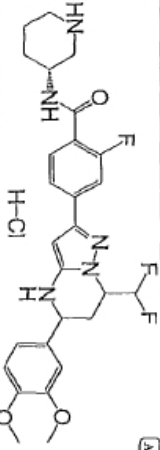
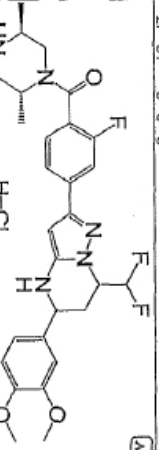
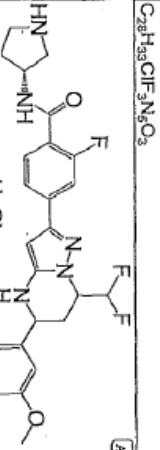
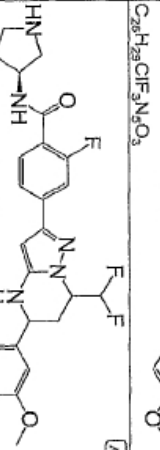
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEX11K7 (μ M)	IC50 de HEX11K9 (μ M)	¹ H NMR	MS
ER-895093		hidrocloruro de 4-(7-difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolol 1,5- alpirimidin-2-il)-2-fluoro-N- ((S)-piperidin-3-il)benzamida	0.040	10.00		530
ER-895094		hidrocloruro de 4-(7-difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolol 1,5- alpirimidin-2-il)-2-fluoro-N- ((R)-piperidin-3-il)benzamida	0.030	8.46		530
ER-895096		hidrocloruro de 4-(7-difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolol 1,5- alpirimidin-2-il)-2- fluorofenil(2R,5S)-2,5- dimetilpiperachin-1- il)metanona	0.030	9.35	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.12 - 1.38 (br. m., 6 H) 2.31 (m, 2 H) 2.59 (m, 1 H) 2.74 (m, 1 H) 2.94 (m, 1 H) 3.12 (m, 1 H) 3.22 (m, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.46 (d, 1 H) 4.74 (m, 1 H) 6.62 (t, 1 H) 6.95 - 7.11 (m, 4 H) 7.32 - 7.38 (m, 1 H) 7.53 - 7.67 (m, 2 H)	544
ER-895097		hidrocloruro de 4-(7-difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolol 1,5- alpirimidin-2-il)-2-fluoro-N- ((R)-piperidin-3-il)benzamida	0.050	4.27		516
ER-895098		hidrocloruro de 4-(7-difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolol 1,5- alpirimidin-2-il)-2-fluoro-N- ((S)-piperidin-3-il)benzamida	0.020	4.03	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.76 - 1.96 (m, 1 H) 2.12 - 2.39 (m, 2 H) 3.34 (br. s., 2 H) 3.53 - 3.81 (m, overlapping signals, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 3.93 (br. s., 1 H) 4.47 (dd, 1 H) 4.63 - 4.83 (m, 1 H) 6.63 (t, 1 H) 6.92 - 7.02 (m, 1 H) 7.02 - 7.18 (m, 3 H) 7.51 - 7.65 (m, 2 H) 7.74 - 7.90 (m, 2 H)	498.6

FIG. 110

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μ M)	IC50 de HEKTLR9 (μ M)	¹ H NMR	MS
ER-895099		2,2,2-trifluoroacetato de N-(azetidin-3-il)-4-(7- (difluorometil)-5,3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]pirimidin-2-il)-2- fluorobenzamida	0.030	4.48	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2.31 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 3.93 (m, 3 H) 4.04 (m, 2 H) 4.46 (d, 1 H) 4.72 (m, 1 H) 6.63 (t, 1 H) 6.93 - 7.12 (m, 4 H) 7.53 - 7.68 (m, 2 H) 7.74 (t, 1 H)	502
ER-895101		hidrocloruro de (1S,4S)-2,5- diazabicyclo[2,1]heptan-2- il-(4-(7-difluorometil)-5- (3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]pirimidin-2-il)-2- fluorofenil)metanona	0.030	10.00	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.80 (dd, 2 H) 2.20 - 2.39 (m, 2 H) 2.91 (m, 1 H) 3.04 (m, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 3.47 (m, 1 H) 3.61 (m, 1 H) 3.77 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.46 (d, 1 H) 4.72 (m, 1 H) 6.63 (t, 1 H) 6.95 - 7.12 (m, 4 H) 7.39 - 7.49 (m, 2 H) 7.55 - 7.69 (m, 1 H)	528
ER-895102		hidrocloruro de (4-(7-difluorometil)-5- (3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]pirimidin-2-il)-3- fluorofenil) (piperacil-1- il)metanona	0.080	10.00		516
ER-895104		hidrocloruro de (4-(7-difluorometil)-5- (3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]pirimidin-2-il)-3-fluoro-N- (S)piperidin-3-il)benzamida	0.090	10.00		530
ER-895105		hidrocloruro de (4-(7-difluorometil)-5- (3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5- a]pirimidin-2-il)-3-fluoro-N- (R)-piperidin-3-il)benzamida	0.090	10.00		530

FIG. 11P

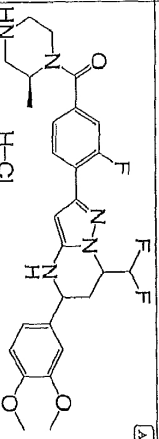
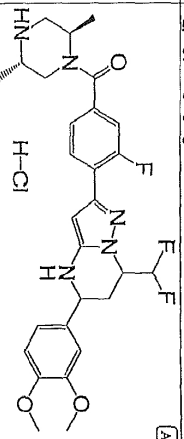
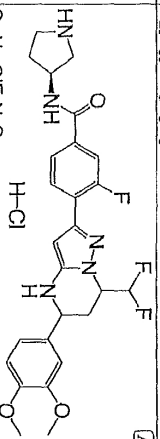
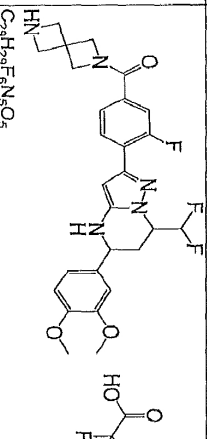
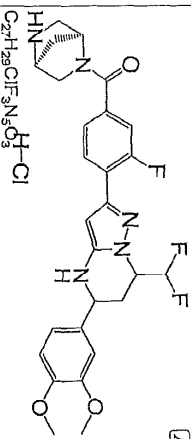
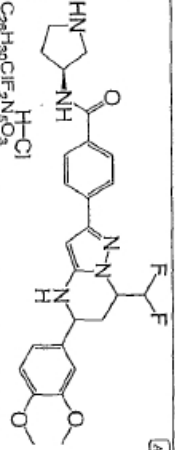
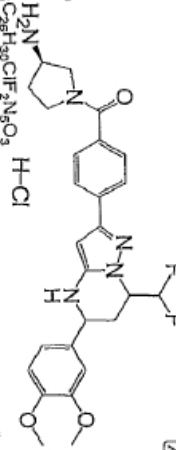
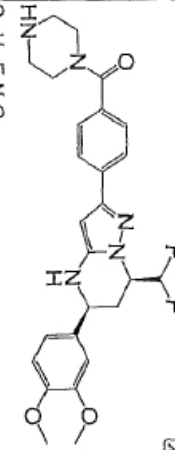
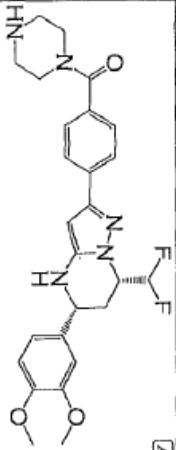
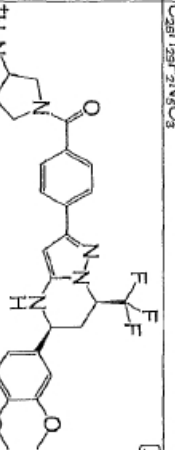
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μ M)	IC50 de HEKTLR9 (μ M)	¹ H NMR	MS
ER-895106		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)((S)-2-metilpiperachin-1-il)metanona	0.060	10.00		530
ER-895107		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperachin-1-il)metanona	0.020	10.00		544
ER-895109		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluoro-N-((S)-pirrolidin-3-il)benzanida	0.100	10.00		516
ER-895111		2,2,2-trifluoroacetato de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metanona	0.090	10.00		528
ER-895112		hidrocloruro de (1S,4S)-2,5-diazabiclo[2.2.1]heptan-2-il(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)metanona	0.050	10.00		528

FIG. 11Q

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μ M)	IC50 de HEKTLR9 (μ M)	¹ H NMR	MS
ER-895115		hidrocloruro de 4-(4-(difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazol[1,5- a]pirimidin-2-il)-N-(S)- picolidin-3-il)benzamida	0.050	10.00	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2.15 - 2.24 (m, 1 H) 2.27 (d, 1 H) 2.29 - 2.46 (m, 1 H) 3.11 - 3.25 (m, 3 H) 3.33 - 3.43 (m, 1 H) 3.43 - 3.55 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.42 - 4.53 (m, 1 H) 4.55 - 4.66 (m, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.90 - 7.18 (m, 4 H) 7.79 - 7.93 (m, 2H) 8.53 (s, 1 H)	498.6
ER-895116		hidrocloruro de ((R)-3aminopirrolidin-1- il)-4-7-(difluorometil)-5- (3,4-dimethoxyfenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazol[1,5- a]pirimidin-2- il)fenil)metanona	0.030	10.00	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.67 - 1.92 (m, 1 H) 2.07 - 2.17 (m, 1 H) 2.17 - 2.42 (m, 1 H) 3.40 (dd, 1 H) 3.44 - 3.59 (m, 1 H) 3.62 - 3.75 (m, 2 H) 3.75 - 3.82 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.47 (dd, 1 H) 4.62 - 4.80 (m, 1H) 6.63 (t, 1 H) 6.94 - 7.02 (m, 1 H) 7.02 - 7.18 (m, 3 H) 7.57 (t, 2 H) 7.79 - 7.89 (m, 2 H)	498.7
ER-895302		(4-(((5S,7S)-7- (difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazol[1,5- a]pirimidin-2- il)fenil)(piperacil-1- il)metanona	0.020	10.00		
ER-895303		(4-(((5R,7S)-7- (difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazol[1,5- a]pirimidin-2- il)fenil)(piperacil-1- il)metanona	0.030	6.39		
ER-895396		cloruro de 1-(4-((5S,7R)-5-(3,4- dimetoxifenil)-7- (trifluorometil)-4,5,6,7- tetrahidropirazol[1,5- a]pirimidin-2- il)benzoil)pirolidin-3-amino	0.020	> 10		

154

FIG. 11S

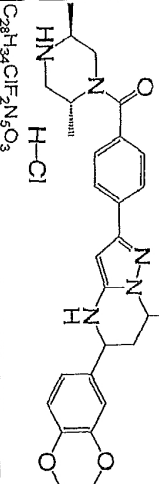
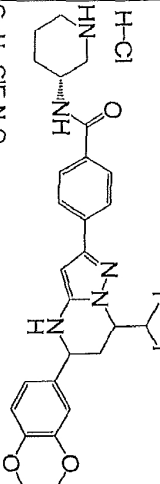
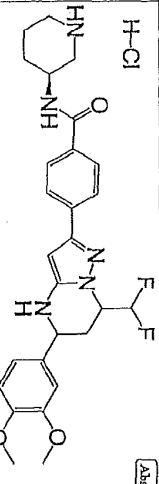
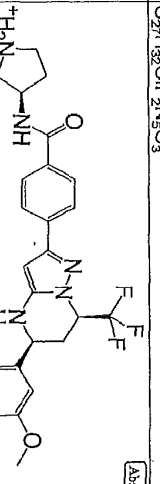
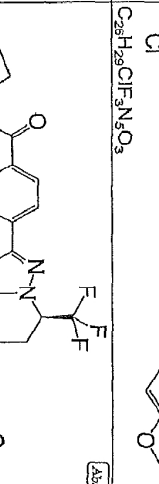
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-895548		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-i]fenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacín-1-il)metanona	0.008	10.00		
ER-895550		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-i]piperidin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida	0.030	5.97		
ER-895577		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-i]piperidin-3-il)benzamida	0.020	7.82		
ER-895676		cloruro de (R)-3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-i]benzamido)pirrolidin-1-ilio	0.030	7.20	NMR para el racemato presentado	
ER-895678		cloruro de (S)-3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-i]alpirimidin-2-il)benzamido)pirrolidin-1-ilio	0.020	8.60	NMR para el racemato preferible	

FIG. 11T

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-895718	 <chem>C28H34ClF2N5O3</chem>	hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-alpirimidin-2-il]-3-metil-N-piperidin-4-il)benzanida	0.040	10.00		526
ER-895719	 <chem>C28H34ClF2N5O3</chem>	hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-alpirimidin-2-il]-3-metil-N-((S)-piperidin-3-il)benzanida	0.030	5.24		526
ER-895720	 <chem>C28H34ClF2N5O3</chem>	hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-alpirimidin-2-il]-3-metil-N-((R)-piperidin-3-il)benzanida	0.030	4.96		526
ER-895721	 <chem>C28H34ClF2N5O3</chem>	hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-alpirimidin-2-il]-3-metil-N-piperacin-1-il)metanona	0.050	10.00		526
ER-895722	 <chem>C28H34ClF2N5O3</chem>	hidrocloruro de 4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-alpirimidin-2-il]-3-metil-N-piperacin-1-il)metanona	0.070	10.00		526

FIG. 11U

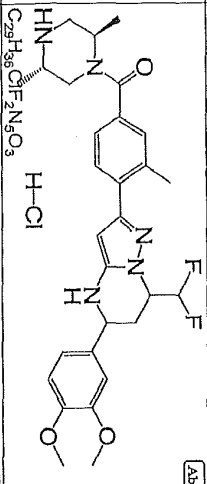
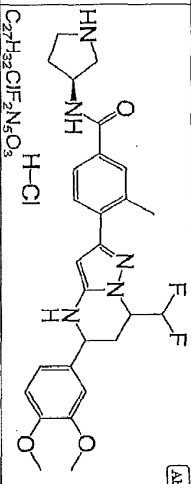
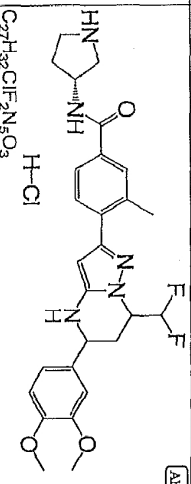
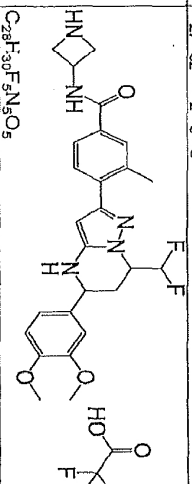
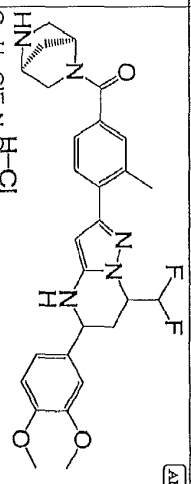
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC ₅₀ de HEKTLR7 (μM)	IC ₅₀ de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-895723		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilfenil)(2R,5S)-2,5-dimellitilperacina-1-il)metanona	0.030	10.00		540
ER-895725		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metil-N-((S)-pirolidin-3-il)benzamida	0.030	2.91		512
ER-895726		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metil-N-((R)-pirolidin-3-il)benzamida	0.030	1.29		512
ER-895727		2,2,2-trifluoroacetato de N-(azetidin-3-il)-4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilbenzamida	0.030	5.50		498
ER-895729		hidrocloruro de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-3-metilfenil)metanona	0.040	10.00		524

FIG. 11V

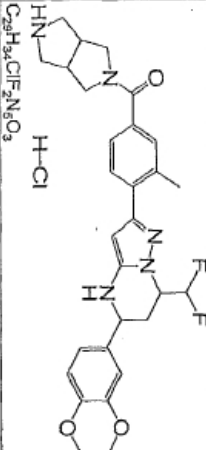
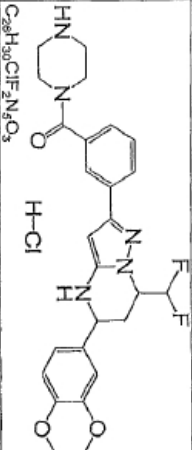
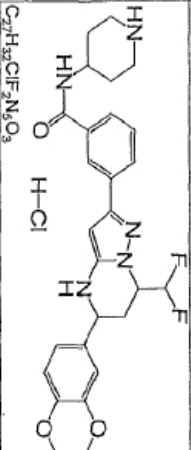
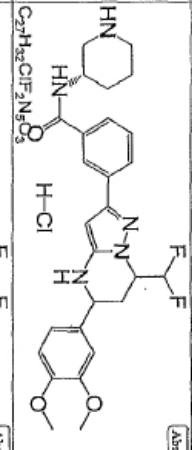
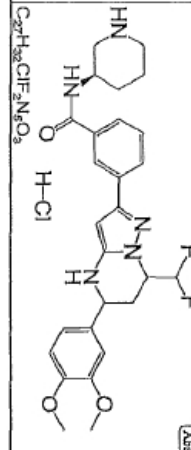
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEUTLR7 (µM)	IC50 de HEUTLR8 (µM)	¹ H NMR	MS
ER-896730		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirmidin-2-il)-3-metilfenil)hexahidropirrol[3,4-c]piro[2,1-h]metanona	0.020	8.54	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) ppm 2.46 (s, 3 H) 2.57 (m, 1 H) 2.72 (m, 1 H) 2.87 (m, 3 H) 2.99 (m, 2 H) 3.08 (m, 2 H) 3.54 (m, 2 H) 3.71 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.45 (d, 1 H) 4.70 (m, 1 H) 6.54 (t, 1 H) 6.95 (d, 1 H) 7.03 (d, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.35 (m, 2 H) 7.52 (d, 1 H)	538
ER-896731		hidrocloruro de (3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirmidin-2-il)fenil)opiperacina-1-ilmetanona	0.060	10.00	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) ppm 2.31 (m, 2 H) 2.79 (br. m., 4 H) 3.46 (br. m., 4 H) 3.83 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.46 (d, 1 H) 4.72 (br. m., 1 H) 6.51 (t, 1 H) 6.96 - 7.11 (m, 4 H) 7.32 (d, 1 H) 7.47 (t, 1 H) 7.75 - 7.85 (m, 2 H)	498
ER-896732		hidrocloruro de (3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirmidin-2-il)-N-(piperidin-4-il)benzamida	0.020	10.00	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) ppm 1.51 - 1.66 (m, 2 H) 1.98 (d, 2 H) 2.23 - 2.40 (m, 2 H) 2.69 - 2.80 (m, 2 H) 3.13 (d, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.47 (d, 1 H) 4.72 (br. m., 1 H) 6.63 (t, 1 H) 6.94 - 7.11 (m, 4 H) 7.46 (t, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.89 (d, 1 H) 8.17 (s, 1 H)	512
ER-896733		hidrocloruro de (3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirmidin-2-il)-N-(S)-piperidin-3-il)benzamida	0.010	10.00		512
ER-896734		hidrocloruro de (3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol-1,5-alpirmidin-2-il)-N-(R)-piperidin-3-il)benzamida	0.009	10.00		512

FIG. 11W

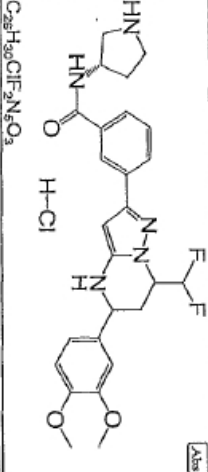
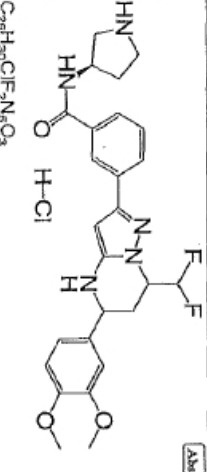
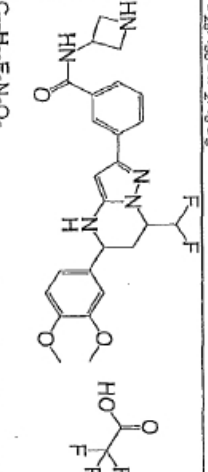
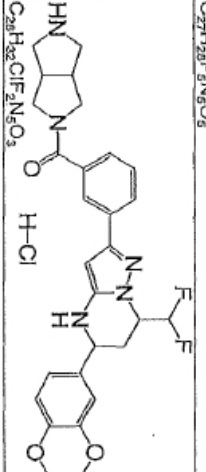
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (µM)	IC50 de HEKTLR9 (µM)	¹ H NMR	MS
ER-895739		hidrocloruro de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolol)-5- alpirimidin-2-il)-N-((S)- pirrolidin-3-il)benzamida	0.010	0.31		498
ER-895740		hidrocloruro de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolol)-5- alpirimidin-2-il)-N-((R)- pirrolidin-3-il)benzamida	0.020	1.38		498
ER-895741		2,2,2-trifluoroacetato de N-(azetidin-3-il)- 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolol)-5- alpirimidin-2-il)benzamida	0.070	7.95		484
ER-895744		hidrocloruro de 3-(7-(difluorometil)-5-(3,4- dimetoxifenil)-4,5,6,7- tetrahidropirazolol)-5- alpirimidin-2-il)fenil (hexahidropirrolol)-3,4- cpirolol-2(1H)-il)metanona	0.040	0.15	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2.20 - 2.44 (m, 1 H) 2.70 (br. s., 1) 2.83 (d, 1 H) 2.95 (br. s., 1 H) 3.03 - 3.14 (m, 1 H) 3.18 (dd, 1 H) 3.33 - 3.36 (m, 1 H) 3.41 (d, 1 H) 3.60 (d, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.47 (dd, 1 H) 4.66 - 4.80 (m, 1 H) 6.53 (t, 1 H) 6.92 - 7.02 (m, 1 H) 7.02 - 7.17 (m, 3 H) 7.49 - 7.61 (m, 2 H) 7.76 - 7.89 (m, 2 H)	524.7

FIG. 11X

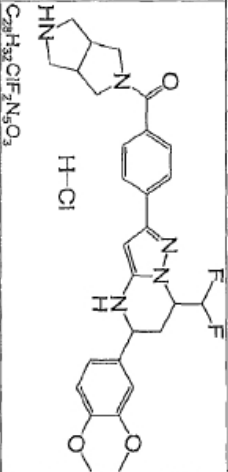
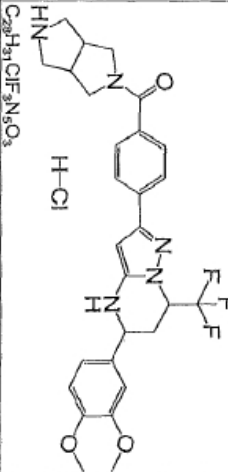
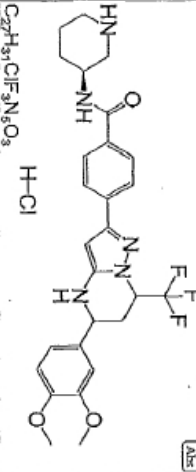
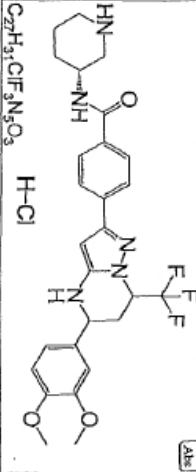
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μ M)	IC50 de HEKTLR9 (μ M)	¹ H NMR	MS
ER-895745		hidrocloruro de (4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-2-il)fenil)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona	0.080	3.86		524
ER-895746		hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-2-il)fenil)(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona	0.020	3.51		542
ER-895748		hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-2-il)-N-(S)-piperidin-3-il)benzamidina	0.030	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.57 - 1.72 (m, 2 H) 1.77 - 1.89 (m, 1 H) 2.04 (d, 1 H) 2.23 (dt, 1 H) 2.48 - 2.71 (m, 3 H) 3.00 (d, 1 H) 3.21 (dd, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (m, 3 H) 3.99 - 4.13 (m, 1 H) 4.46 (dd, 1 H) 5.02 - 5.16 (m, 1 H) 6.91 - 7.16 (m, 4 H) 7.78 - 7.92 (m, 4 H)	530.7
ER-895749		hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-2-il)-N-(R)-piperidin-3-il)benzamidina	0.030	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.56 - 1.71 (m, 2 H) 1.82 (d, 1 H) 2.05 (br s, 1 H) 2.23 (dt, 1 H) 2.54 (dd, 1 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 3.00 (d, 1 H) 3.21 (dd, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.01 - 4.11 (m, 1 H) 4.46 (dd, 1 H) 5.03 - 5.14 (m, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.06 (dd, 1 H) 7.12 (d 2H) 7.79 - 7.90 (m, 4 H)	530.6

FIG. 11Y

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (µM)	IC50 de HEKTLR9 (µM)	¹ H NMR	MS
ER-895750	 <chem>C27H31ClF3N5O3</chem>	hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((2R,5R)-2,5-dimetilpiperacn-1-il)metanona	0.040	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.12 - 2.31 (m, 2H) 2.54 (ddd, 2 H) 2.63 - 2.78 (m, 2 H) 2.78 - 2.88 (m, 2 H) 2.94 (dd, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.46 (dd, 1 H) 5.09 (dd, 1 H) 6.90 - 7.02 (m, 1 H) 7.02 - 7.16 (m, 3 H) 7.42 (d, 2 H) 7.85 (d, 4 H)	530
ER-895751	 <chem>C27H31ClF3N5O3</chem>	hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((R)-2-metilpiperacn-1-il)metanona	0.030	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.20 (m, 3H) 1.35 (d, 3 H) 2.09 - 2.31 (m, 1 H) 2.45 - 2.62 (m, 2 H) 2.94 (m, 1H) 3.15 (br. s., 1 H) 3.22 (dd, 1 H) 3.43 (dd, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.46 (dd, 1 H) 5.09 (dd, 1 H) 6.92 - 7.02 (m, 2 H) 7.02 - 7.16 (m, 2 H) 7.40 (d, 2 H) 7.85 (d, 2 H)	530.7
ER-895752	 <chem>C28H33ClF3N5O3</chem>	hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacn-1-il)metanona	0.009	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.20 (m, 3H) 1.35 (d, 3 H) 2.09 - 2.31 (m, 1 H) 2.45 - 2.62 (m, 2 H) 2.94 (m, 1H) 3.15 (br. s., 1 H) 3.22 (dd, 1 H) 3.43 (dd, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.46 (dd, 1 H) 5.09 (dd, 1 H) 6.92 - 7.02 (m, 2 H) 7.02 - 7.16 (m, 2 H) 7.40 (d, 2 H) 7.85 (d, 2 H)	544.6
ER-895753	 <chem>C28H33ClF3N5O3</chem>	hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)((2R,5R)-2,5-dimetilpiperacn-1-il)metanona	0.070	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1.00 (br. s., 1 H) 1.09 - 1.26 (m, 4 H) 1.26 - 1.42 (m, 3 H) 2.23 (dt, 1 H) 2.54 (ddd, 1 H) 2.95 (br. s., 1 H) 3.20 (m, 1H) 3.24 (dd, 1H) 3.39 - 3.51 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.87 (m, 3 H) 4.46 (dd, 1 H) 4.99 - 5.17 (m, 1 H) 6.93 - 7.02 (m, 1 H) 7.02 - 7.18 (m, 3 H) 7.40 (d, 2 H) 7.85 (d, 2 H)	544.6

FIG. 11Z

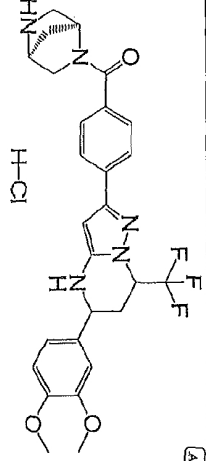
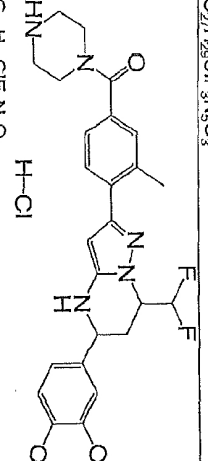
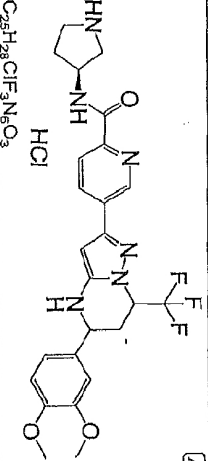
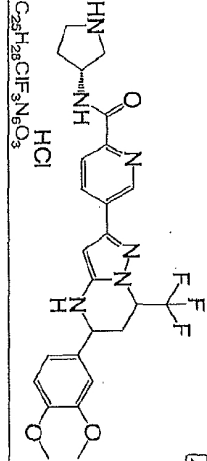
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEK/TLR7 (μM)	IC50 de HEK/TLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-895754	 $C_{27}H_{29}ClF_3N_5O_3$ H-Cl	hidrocloruro de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il)fenil)metanona	0.020	5.95		528
ER-895755	 $C_{27}H_{29}ClF_3N_5O_3$ H-Cl	hidrocloruro de (4-(7-difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il)-3-metilfenil)(piperacín-1-il)metanona	0.040	10.00		512
ER-895809	 $C_{25}H_{25}ClF_3N_5O_3$ H-Cl	hidrocloruro de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il)-N-((S)-pirrolidin-3-il)picolinamida	0.030	3.83		517.5
ER-895810	 $C_{25}H_{25}ClF_3N_5O_3$ H-Cl	hidrocloruro de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il)-N-((R)-pirrolidin-3-il)picolinamida	0.030	2.83		517.5

FIG. 11AA

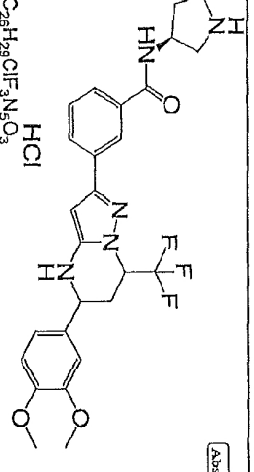
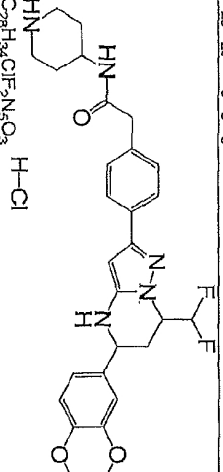
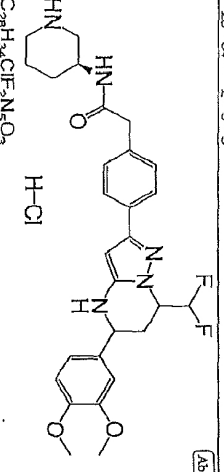
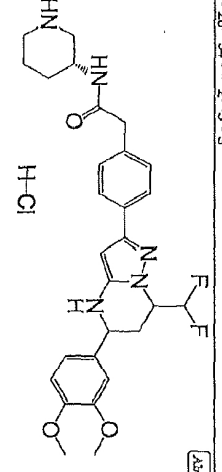
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-895611	 $C_{28}H_{28}ClF_3N_5O_3$	hidrocloruro de 3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il)-N-(<i>S</i>)-pirrolidin-3-il)benzamida	0.040	5.31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.04 (m, 1H), 2.12 (dd, 1H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.76 and 3.79 (2s, 6H), 4.46 (d, 1H), 4.53 (m, 1H), 5.27-5.28 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).	516.5
ER-896059	 $C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$	hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il)fenil)-N-(piperidin-4-il)acetamida	0.090	0.19		526
ER-896060	 $C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$	hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il)fenil)-N-((<i>S</i>)-piperidin-3-il)acetamida	0.030	10.00		526
ER-896061	 $C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$	hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il)fenil)-N-((<i>R</i>)-piperidin-3-il)acetamida	0.030	9.41		526

FIG. 11BB

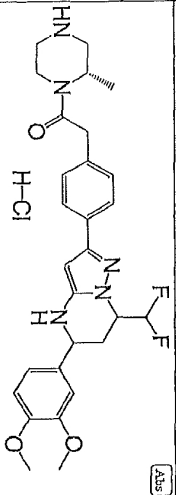
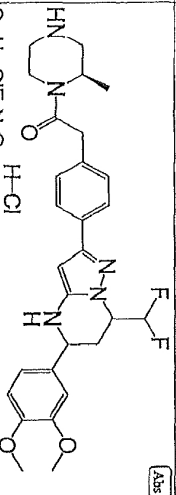
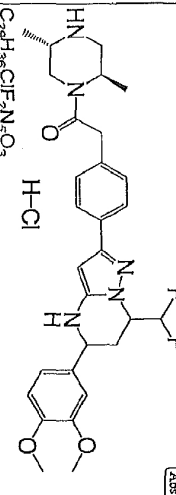
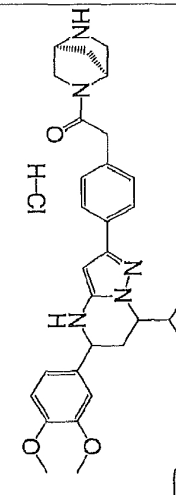
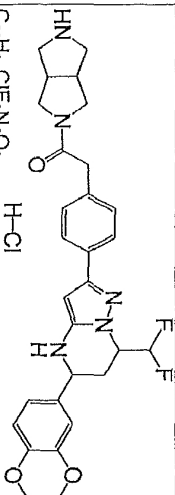
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC ₅₀ de HEKTLR7 (μ M)	IC ₅₀ de HEKTLR9 (μ M)	¹ H NMR	MS
ER-896062		hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol-1,5-ajpirtidin-2-il)fenil-1-((S)-2-metilpiperacil-1-il)etanona	0.030	6.93		526
ER-896063		hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol-1,5-ajpirtidin-2-il)fenil-1-((R)-2-metilpiperacil-1-il)etanona	0.070	9.62		526
ER-896064		hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol-1,5-ajpirtidin-2-il)fenil-1-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperacil-1-il)etanona	0.050	6.95		540
ER-896067		hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol-1,5-ajpirtidin-2-il)fenil-1-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol-1,5-ajpirtidin-2-il)fenil-1-((S)-2-metilpiperacil-1-il)etanona	0.040	9.64		524
ER-896068		hidrocloruro de 2-(4-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol-1,5-ajpirtidin-2-il)fenil-1-((hexahidropirazolol-3,4-clipiro-2(1H)-il)etanona	0.040	7.80		538

FIG. 11CC

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-896071		2,2,2-trifluoroacetato de N-(azetidin-3-ilmetil)-3-(7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)benzanamida	0.090	10.00		498
ER-896072		dihidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(3-(piperacil-1-ilmetil)fenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidina	0.090	> 10		
ER-896073		dihidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-((4-metilpiperacil-1-ilmetil)fenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidina	0.050	8.64		
ER-896133		dihidrocloruro de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il(piperacil-1-il)melanona	0.020	> 10	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm: 2.25 (dd, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H); 3.35 (m, 4H), 3.85 and 3.88 (2s, 6H), 3.91-4.03 (m, 4H), 4.49 (dd, 1H), 5.11-5.17 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 9.01 (d, 1H).	517.5
ER-896134		dihidrocloruro de 5-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-(piperidin-4-il)picolinamida	0.020	> 10	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm: 1.57-1.63 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 2H), 2.23 (dd, 1H), 2.56-2.58 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.85 and 3.88 (2s, 6H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).	531.5

FIG. 11DD

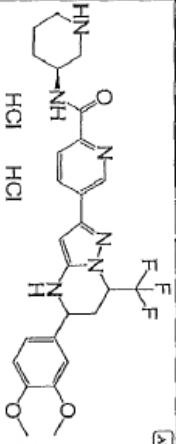
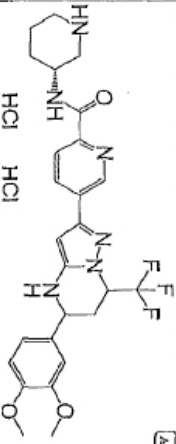
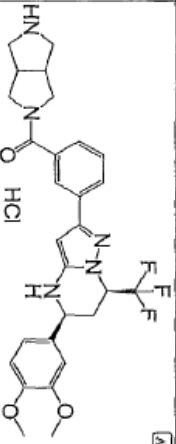
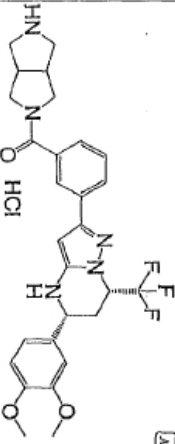
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTL7 (μ M)	IC50 de HEKTL9 (μ M)	¹ H NMR	MS
ER-896135		hidrocloruro de 5-(5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol(1,5-alpírimidin-2-il)-N-(5-piperidin-3-il)picolinamida	0.030	7.94	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm: 1.84-1.89 (m, 2H), 2.08-2.10 (m, 2H), 2.24 (dd, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 2H), 3.85 and 3.87 (2s, 6H), 4.30 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).	531.5
ER-896136		hidrocloruro de 5-(5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol(1,5-alpírimidin-2-il)-N-(R)-piperidin-3-il)picolinamida	0.030	6.38	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm: 1.84-1.89 (m, 2H), 2.08-2.10 (m, 2H), 2.24 (dd, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 3.01-3.14 (m, 2H), 3.34-3.52 (m, 2H), 3.85 and 3.88 (2s, 6H), 4.28-4.31 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).	531.5
ER-896386		hidrocloruro de 3-((5S,7R)-5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol(1,5-alpírimidin-2-il)fenil)hexahidropirazol(3,4-cipiro-2(1H)-il)metanona	0.030	0.36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.23-1.28 (m, 2H), 2.07-2.16 (dd, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 3.00-4.00 (m, 8H), 3.76 and 3.79 (2s, 6H), 4.45 (dd, 1H), 5.24-5.30 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.79-7.82 (m, 2H).	542.4
ER-896387		hidrocloruro de 3-((5R,7S)-5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol(1,5-alpírimidin-2-il)fenil)hexahidropirazol(3,4-cipiro-2(1H)-il)metanona	0.060	0.39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.23-1.28 (m, 2H), 2.07-2.16 (dd, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 3.00-4.00 (m, 8H), 3.76 and 3.79 (2s, 6H), 4.45 (dd, 1H), 5.24-5.30 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.79-7.82 (m, 2H).	542.4

FIG. 11EE

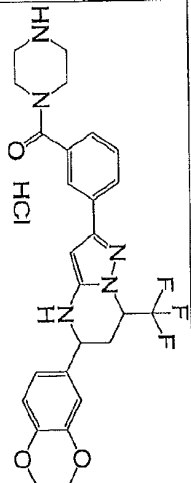
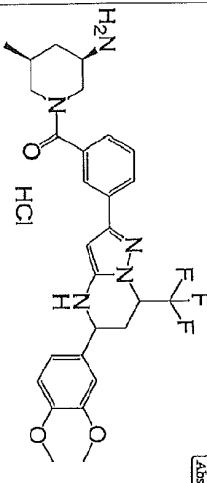
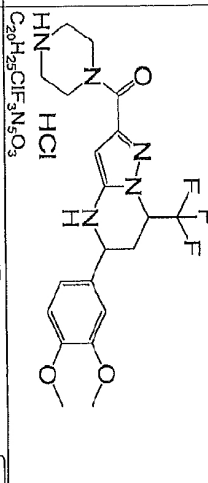
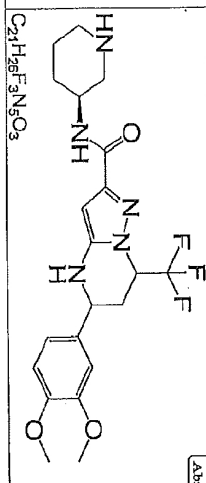
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-896388		hidrocloruro de (3-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol-1,5-alpírimidin-2-il)fenil)(piperacín-1-il)metanona	0.030	> 10		515.2
ER-896389		hidrocloruro de ((3R,5S)-3-amino-5-metilpiperidín-1-il)-3-(5-3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol-1,5-alpírimidin-2-il)fenil)metanona	0.090	13.37		544.4
ER-896452		hidrocloruro de (5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol-1,5-alpírimidin-2-il)(piperacín-1-il)metanona	0.185	10.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2.10 (dd, 1H), 2.42-2.47 (m, 1H), 3.15-3.23 (m, 4H), 3.57-3.86 (m, 2H), 3.76 and 3.78 (2s, 6H), 4.12-4.26 (m, 2H), 4.45 (d, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 9.13 (br, 2H).	440.3
ER-896453		5-(3,4-dimetoxifenil)-N-((S)-piperidín-3-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolol-1,5-alpírimidin-2-carboxamida	0.224	10.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.62-1.71 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 2.11 (dd, 1H), 2.42-2.47 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 2H), 3.75 and 3.78 (2s, 6H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.84 (br, 1H), 9.05 (br, 2H).	454.3

FIG. 11FF

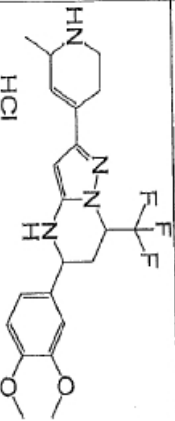
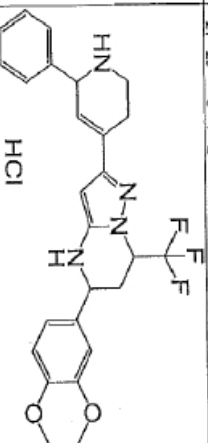
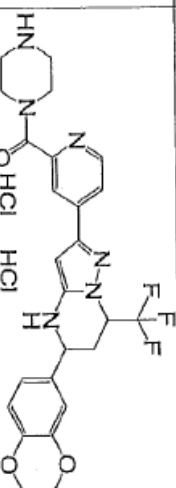
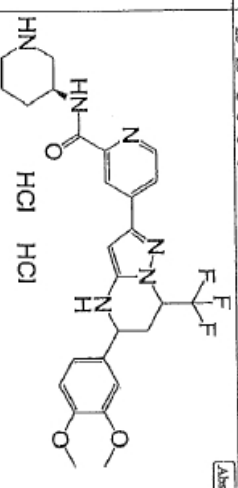
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (µM)	IC50 de HEKTLR9 (µM)	1H NMR	MS
ER-896993		hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(6-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.065	10.00		
ER-896997		hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(6-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.130	7.60		
ER-897034		hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il(piperacil-1-il)metanona	0.110	> 10	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm: 2.25 (dd, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.85 and 3.87 (2s, 6H), 3.80-4.20 (m, 4H), 4.49 (dd, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.66 (d, 1H).	517.4
ER-897036		hidrocloruro de (4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-N-(S)-piperidin-3-il)picolinamida	0.010	5.06	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm: 1.83-1.90 (m, 2H), 2.09-2.12 (m, 2H), 2.25 (dd, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.30-3.54 (m, 2H), 3.85 and 3.88 (2s, 6H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.67 (d, 1H).	531.4

FIG. 11GG

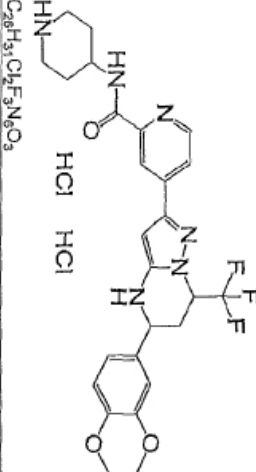
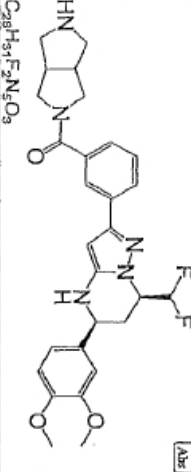
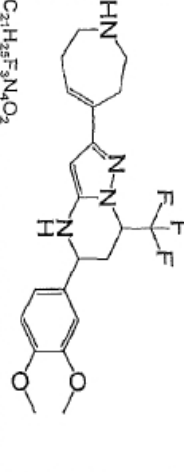
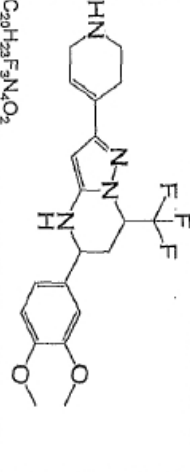
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (µM)	IC50 de HEKTLR9 (µM)	¹ H NMR	MS
ER-897037		cloruro de 4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-ajpirimidin-2-il)-N-(piperidin-4-il)picolinamida	0.010	6.17	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm: 1.90-2.00 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 3H), 2.53-2.59 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 2H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.85 and 3.87 (2s, 6H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 5.15-5.21 (m, 1H), 5.99 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.67 (d, 1H).	531.5
ER-897077		(3-((5S,7R)-7-(difluorometil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-ajpirimidin-2-il)fenil)(hexahidropirolo[3,4-c]pirolo-2(1H)-il)metanona	0.090	> 10		
ER-897090		5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-ajpirimidina	0.030	10.00	NMR de cada isómero disponible	423.06
ER-897097		5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-ajpirimidina	0.058	10.00	NMR de cada isómero disponible	409.08

FIG. 11HH

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	1H NMR	MS
ER-897105		5-(3,4-dimethoxifenil)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.010	3.25	NMR de cada isómero disponible	477.09
ER-897130		2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.059	10.00	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2.08 - 2.26 (m, 1 H) 2.50 (ddd, 1 H) 3.76 - 3.91 (m, 8 H) 4.00 (d, 2 H) 4.36 - 4.44 (m, 1 H) 4.94 - 5.05 (m, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 6.16 (t, 1 H) 6.90 - 7.14 (m, 3 H).	395.03
ER-897142		4-(5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)ciclohex-3-enamina	0.009	10.00	NMR de cada isómero disponible	423.06
ER-897178		hidrocócluro de 5-(3,4-dimethoxifenil)-2-(2-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.060	6.87		
ER-897212		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxifenil)-2-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.030	6.29	(400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.67 - 1.81 (m, 2 H) 2.07 - 2.19 (m, 1 H) 2.43 (ddd, 1 H) 2.71 - 2.80 (m, 2 H) 2.99 - 3.09 (m, 2 H) 3.40 (d, 2 H) 3.77 - 3.84 (m, 6 H) 4.26 - 4.38 (m, 1 H) 4.87 - 4.96 (m, 1 H) 5.50 (s, 1 H) 6.29 (t, 1 H) 6.86 - 7.08 (m, 3 H).	423.44

FIG. 11 II

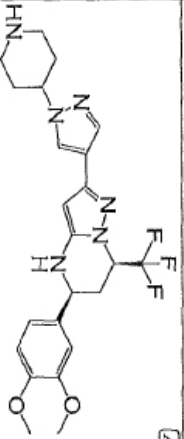
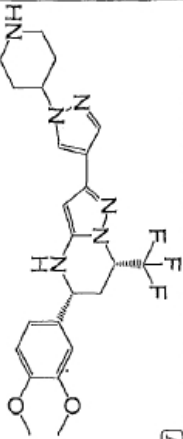
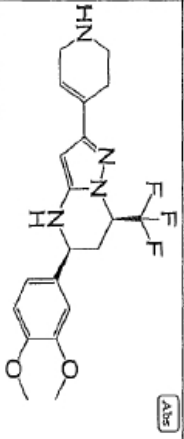
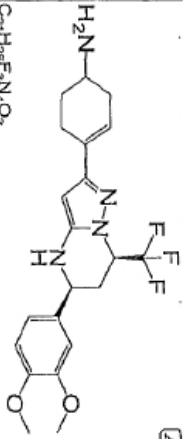
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μ M)	IC50 de HEKTLR9 (μ M)	¹ H NMR	MS
ER-897214		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfénil)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirimidina	0.009	6.21	¹ H-NMR (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.83 - 2.01 (m, 2 H) 2.05 - 2.29 (m, 3 H) 2.46 - 2.56 (m, 1 H) 2.67 - 2.82 (m, 2 H) 3.17 (d, 2 H) 3.82 - 3.95 (m, 6 H) 4.21 - 4.35 (m, 1 H) 4.36 - 4.50 (m, 1 H) 4.95 - 5.10 (m, 1 H) 5.59 - 5.71 (m, 1 H) 6.89 - 7.19 (m, 3 H) 7.70 - 7.85 (m, 1 H) 7.93 - 8.07 (m, 1 H),	477.44
ER-897215		(5R,7S)-5-(3,4-dimethoxyfénil)-2-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirimidina	0.060	3.50	¹ H NMR (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.82 - 2.01 (m, 2 H) 2.03 - 2.29 (m, 3 H) 2.40 - 2.58 (m, 1 H) 2.67 - 2.83 (m, 2 H) 3.17 (d, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.29 (ddd, 1 H) 4.41 (d, 1 H) 4.94 - 5.09 (m, 1 H) 5.60 - 5.68 (m, 1 H) 6.90 - 7.15 (m, 3 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H) 7.93 - 8.05 (m, 1 H)	477.44
ER-897269		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfénil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirimidina	0.030	> 10	¹ H-NMR (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.04 - 2.20 (m, 1 H) 2.37 - 2.49 (m, 3 H) 2.89 - 3.02 (m, 2 H) 3.31 (s, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.76 - 3.90 (m, 8 H) 4.26 - 4.38 (m, 1 H) 4.88 - 4.97 (m, 1 H) 5.50 (s, 1 H) 6.15 (br. s., 1 H) 6.86 - 7.11 (m, 1 H)	408.39
ER-897364		4-((5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfénil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il)ciclohex-3-eramina	0.040	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.29 (br. s., 1 H) 1.49 - 1.66 (m, 1 H) 1.92 - 2.08 (m, 2 H) 2.33 - 2.53 (m, 3 H) 2.62 (d, 1 H) 3.04 (br. s., 1 H) 3.82 - 3.88 (m, 6 H) 4.37 (d, 1 H) 4.92 - 5.00 (m, 1 H) 5.53 (d, 1 H) 6.13 (br. s., 1 H) 6.90 - 7.12 (m, 3 H),	424.44

FIG. 11JJ

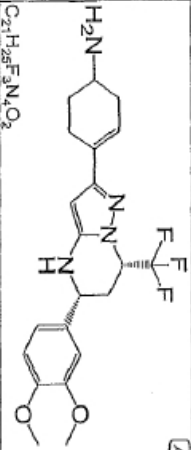
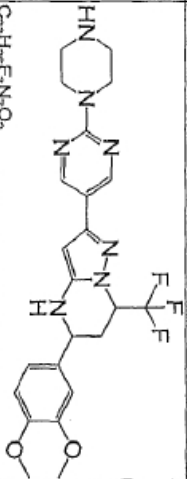
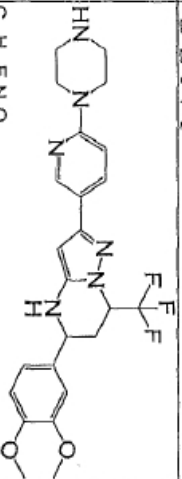
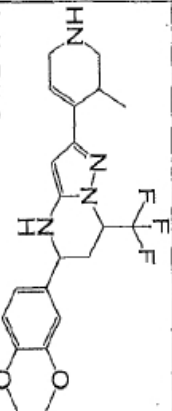
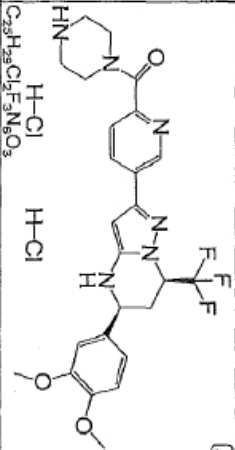
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μ M)	IC50 de HEKTLR9 (μ M)	¹ H NMR	MS
ER-897365		4-((5R,7S)-5-(3,4-difluoromethyl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydroprazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)cyclohex-3-enamina	0.040	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.29 (br. s., 1 H) 1.48 - 1.64 (m, 1 H) 1.90 - 2.05 (m, 2 H) 2.33 - 2.53 (m, 3 H) 2.61 (d, 1 H) 3.02 (d, 1 H) 3.84 (d, 6 H) 4.36 (d, 1 H) 4.92 - 5.00 (m, 1 H) 5.49 - 5.56 (m, 1 H) 6.13 (br. s., 1 H) 6.92 - 7.12 (m, 3 H).	424.44
ER-897381		5-(3,4-difluoromethyl)-2-(2-(piperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydroprazolo[1,5-a]pyrimidina	0.030	4.73	NMR de cada isómero disponible	490.07
ER-897405		5-(3,4-difluoromethyl)-2-(6-(piperidin-1-yl)pyrimidin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydroprazolo[1,5-a]pyrimidina	0.050	2.02	NMR de cada isómero disponible	489.04
ER-897547		5-(3,4-difluoromethyl)-2-(3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-yl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.070	8.78	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.12 - 1.21 (m, 3 H) 2.08 - 2.27 (m, 1 H) 2.42 - 2.55 (m, 1 H) 2.68 - 2.86 (m, 2 H) 3.01 (dt, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.39 (d, 1 H) 4.98 (dd, 1 H) 5.46 - 5.53 (m, 1 H) 6.04 - 6.15 (m, 1 H) 6.91 - 7.15 (m, 3 H).	423.1
ER-897560		dihidroderivato de (5-(5S,7R)-5-(3,4-difluoromethyl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-yl)piridin-2-yl)piperacina-1-yl)metanona	0.050	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2.25 (1 H) 2.32 (1 H) 2.56 (1 H) 3.38 (4 H) 3.66 (1 H) 3.86 (6 H) 3.99 (4 H) 4.50 (1 H) 5.15 (1 H) 7.05 (4 H) 7.85 (1 H) 8.40 (1 H) 9.04 (1 H)	518.52

FIG. 11KK

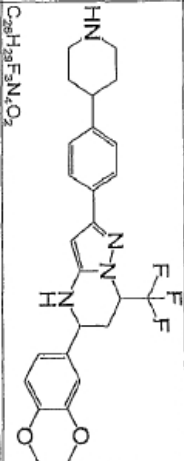
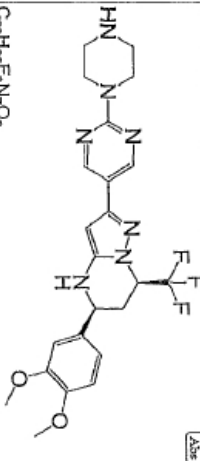
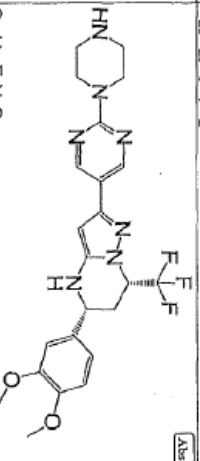
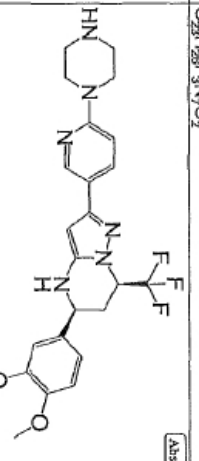
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (µM)	IC50 de HEKTLR9 (µM)	¹ H NMR	MS
ER-897597		5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(4-(piperidin-4-il)fenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.020	2.07	NMR of each isomer available	486.95
ER-897714		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(2-(piperacín-1-il)pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.020	2.20	¹ H-NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.13 - 2.29 (m, 1 H) 2.52 (ddd, 1 H) 2.82 - 2.95 (m, 4 H) 3.76 - 3.94 (m, 10 H) 4.37 - 4.48 (m, 1 H) 4.99 - 5.12 (m, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.91 - 7.18 (m, 3 H) 8.56 - 8.73 (m, 2 H)	490.22
ER-897715		(5R,7S)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(2-(piperacín-1-il)pirimidin-5-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.070	2.41	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.15 - 2.28 (m, 1 H) 2.44 - 2.59 (m, 1 H) 2.81 - 2.98 (m, 4 H) 3.74 - 4.06 (m, 10 H) 4.36 - 4.50 (m, 1 H) 5.05 (dt, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.91 - 7.28 (m, 3 H) 8.65 (s, 2 H)	490.26
ER-897716		(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(6-(piperacín-1-il)pirimidin-3-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina	0.008	4.47	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2.14 - 2.30 (m, 1 H) 2.52 (ddd, 1 H) 2.88 - 3.02 (m, 4 H) 3.50 - 3.59 (m, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.35 - 4.51 (m, 1 H) 4.95 - 5.13 (m, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.94 - 7.17 (m, 3 H) 7.92 (dd, 1 H) 8.45 (d, 1 H)	489.25

FIG. 11LL

Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-897717	 <chem>C26H27F3N5O2</chem>	(5R,7S)-5-(3,4-dimethoxifenil)-2-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-c]pirimidina	0.070	0.87	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2.14 - 2.30 (m, 1 H) 2.52 (ddd, 1 H) 2.90 - 3.02 (m, 4 H) 3.49 - 3.61 (m, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.38 - 4.48 (m, 1 H) 4.97 - 5.11 (m, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.95 - 7.17 (m, 3 H) 7.93 (dd, 1 H) 8.45 (d, 1 H), 1 H),	489.29
ER-897728	 <chem>C26H27F3N5O2</chem>	5-(3,4-dimethoxifenil)-2-(3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-il)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-c]pirimidina	0.010	5.46	NMR de cada isómero disponible	477.13
ER-897765	 <chem>C26H27F3N5O2</chem>	1-(5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-c]pirimidin-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-amina	0.080	2.13	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.45 (qd, 2 H) 1.96 (d, 2 H) 2.14 - 2.30 (m, 1 H) 2.52 (ddd, 1 H) 2.86 - 3.10 (m, 3 H) 3.82 - 3.95 (m, 7 H) 4.29 - 4.47 (m, 3 H) 4.99 - 5.09 (m, 1 H) 5.73 (s, 1 H) 6.82 - 7.14 (m, 4 H) 7.90 (dd, 1 H) 8.43 (d, 1 H),	503.04
ER-897777	 <chem>C26H25Cl2F3N5O3</chem>	dihidrocloruro de (4-(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxifenil)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-c]pirimidin-2-il)piridin-2-il)(piperidin-1-il)metanona	0.100	10.00		

FIG. 11MM

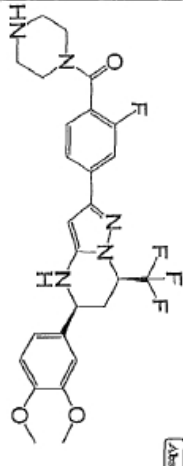
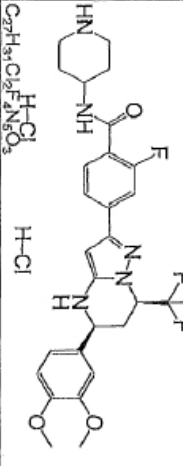
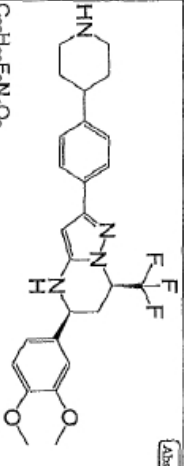
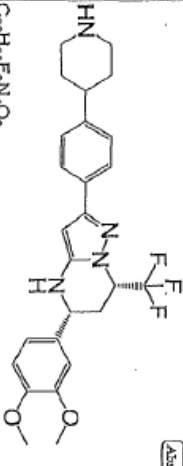
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (µM)	IC50 de HEKTLR9 (µM)	¹ H NMR	MS
ER-897789		dihidrocloruro de 4-(4-(5S,7R)-5-(3,4- dimetoxifenil)-7- (trifluorometil)-4,5,6,7- tetrahidropirazol[1,5- alpirimidin-2-il]-2- fluorofenil)piperidin-1- il)metanona H-Cl	0.050	10.00		
ER-897791		dihidrocloruro de 4-(4-(5S,7R)-5-(3,4- dimetoxifenil)-7- (trifluorometil)-4,5,6,7- tetrahidropirazol[1,5- alpirimidin-2-il]-2- fluoro)-N-(piperidin-4- il)benzanida H-Cl	0.040	5.99		
ER-897814		(5S,7R)-5-(3,4- dimetoxifenil)-2-(4- (piperidin-4-il)fenil-7- (trifluorometil)-4,5,6,7- tetrahidropirazol[1,5- alpirimidina	0.030	1.37	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.51 - 1.79 (m, 2 H) 1.81 - 1.96 (m, 2 H) 2.13 - 2.31 (m, 1 H) 2.53 (dd, 1 H) 2.64 - 2.85 (m, 3 H) 3.18 (d, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.38 - 4.49 (m, 1 H) 5.00 - 5.11 (m, 1 H) 5.76 - 5.82 (m, 1 H) 6.94 - 7.14 (m, 3 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.63 - 7.72 (m, 2 H).	
ER-897815		(5R,7S)-5-(3,4- dimetoxifenil)-2-(4- (piperidin-4-il)fenil-7- (trifluorometil)-4,5,6,7- tetrahidropirazol[1,5- alpirimidina	0.100	2.00	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1.53 - 1.77 (m, 2 H) 1.79 - 1.94 (m, 2 H) 2.09 - 2.31 (m, 1 H) 2.53 (ddd, 1 H) 2.63 - 2.84 (m, 3 H) 3.17 (d, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.38 - 4.49 (m, 1 H) 5.00 - 5.12 (m, 1 H) 5.79 (s, 1 H) 6.94 - 7.14 (m, 3 H) 7.26 (d, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H).	

FIG. 11NN

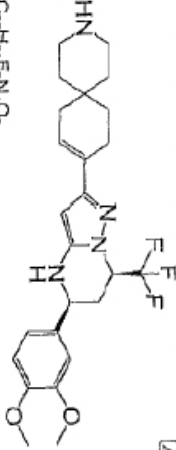
Número de ER	Estructura	Nombre químico	IC50 de HEKTLR7 (μM)	IC50 de HEKTLR9 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-897851	 $C_{25}H_{31}F_3N_5O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimethoxyfenil)-2-(3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-yl)-7-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropiriazolo[1,5-a]pirimidina	0.041	8.63	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm: 1.36 - 1.48 (m, 4 H), 1.52 - 1.55 (m, 2 H), 1.97 - 2.20 (m, 3 H), 2.27 - 2.51 (m, 3 H), 2.86 - 2.89 (m, 4 H), 3.74 - 3.84 (m, 6 H), 4.24 - 4.37 (m, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 5.44 - 5.50 (m, 1 H), 6.02 - 6.14 (m, 1 H), 6.86 - 7.09 (m, 3 H).	477.3

Figura 12

FIG. 12A.

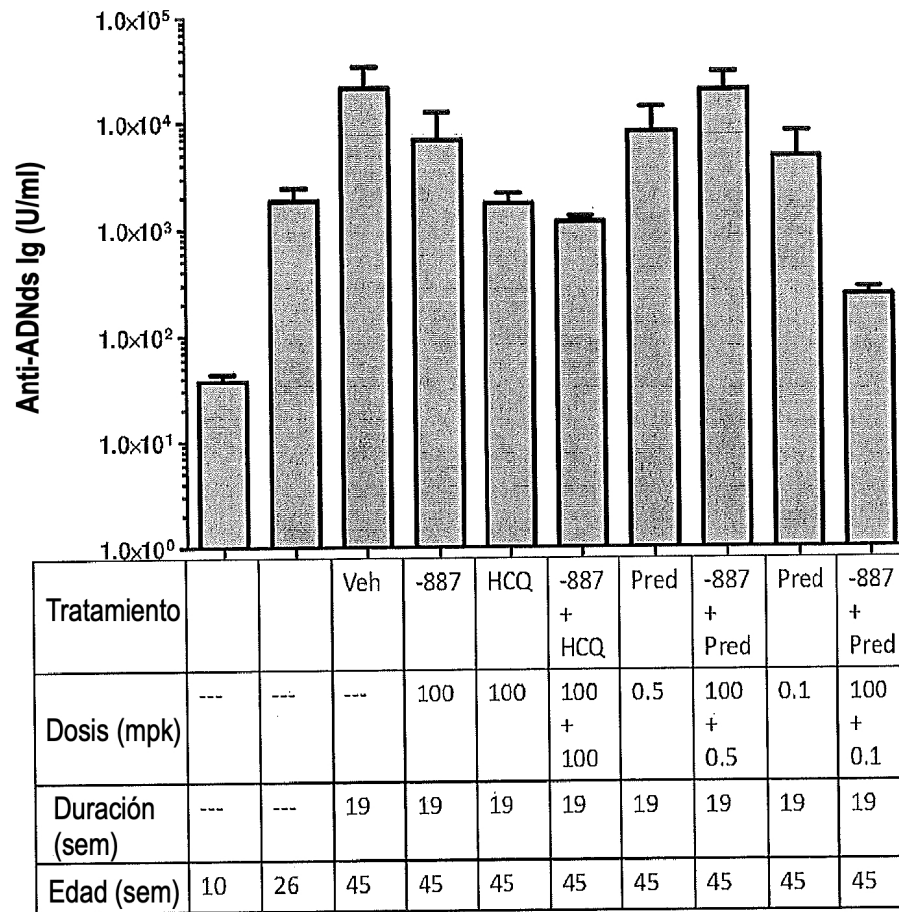


FIG. 12B.

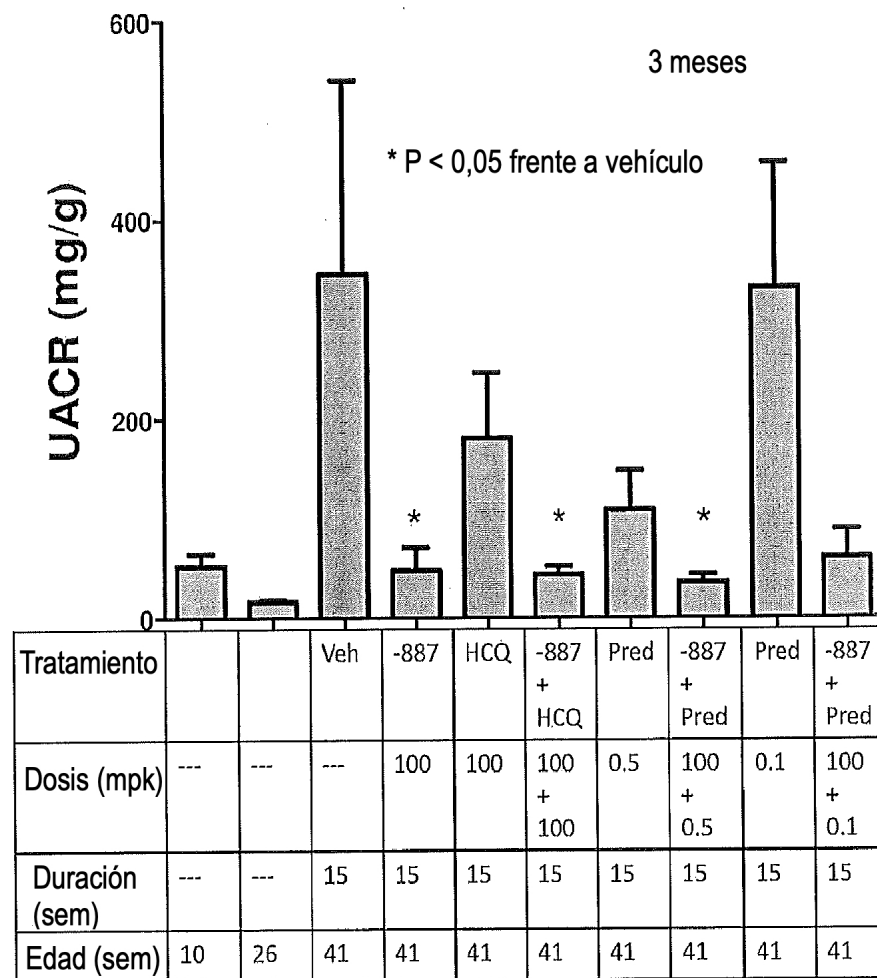


FIG. 12C.

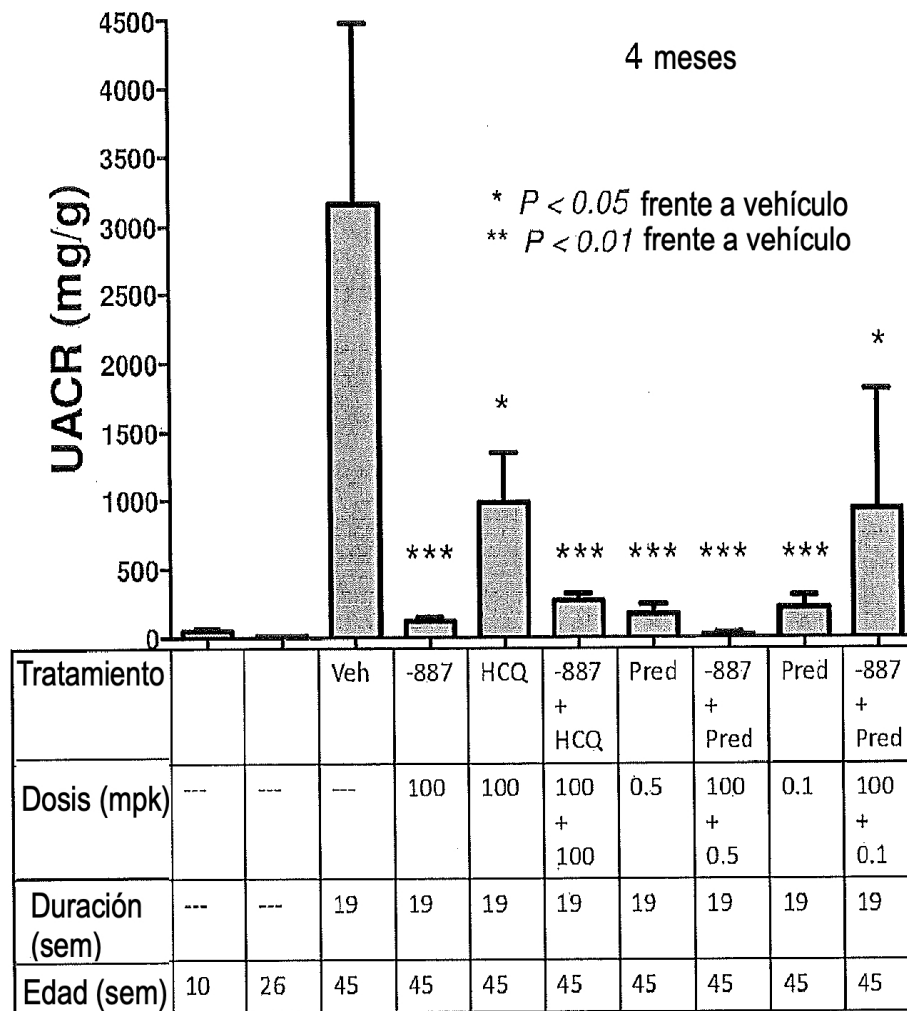


FIG. 12D.

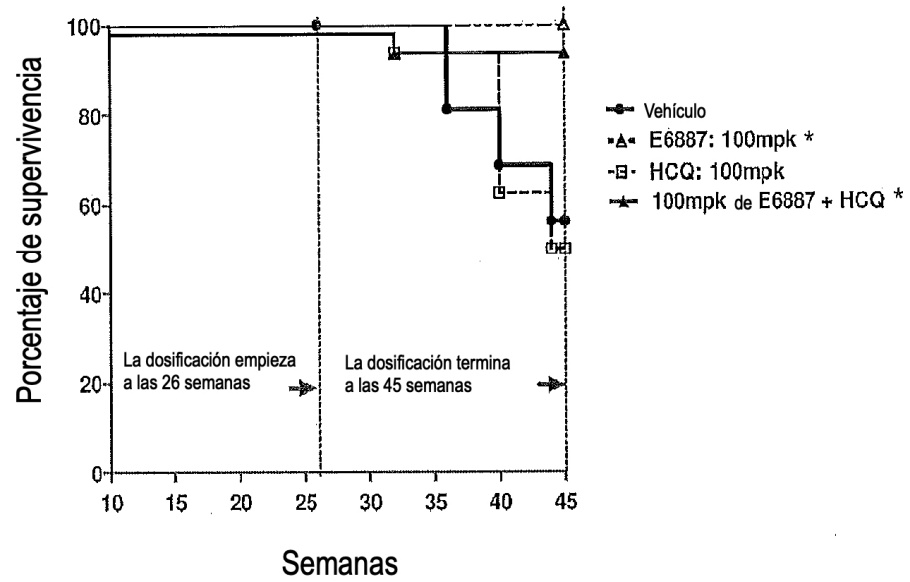


FIG. 12E.

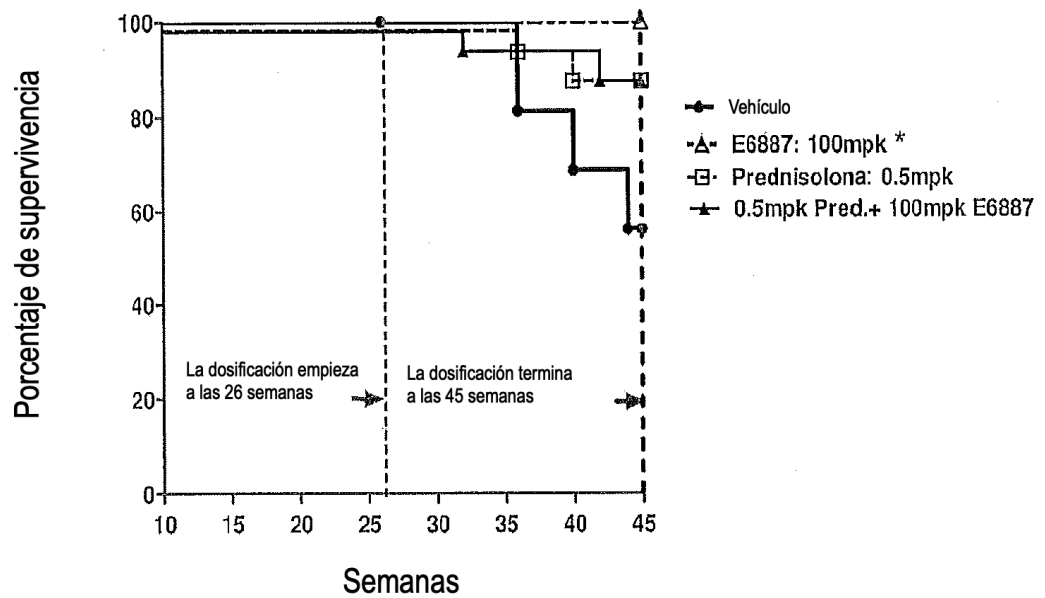


FIG. 12F.

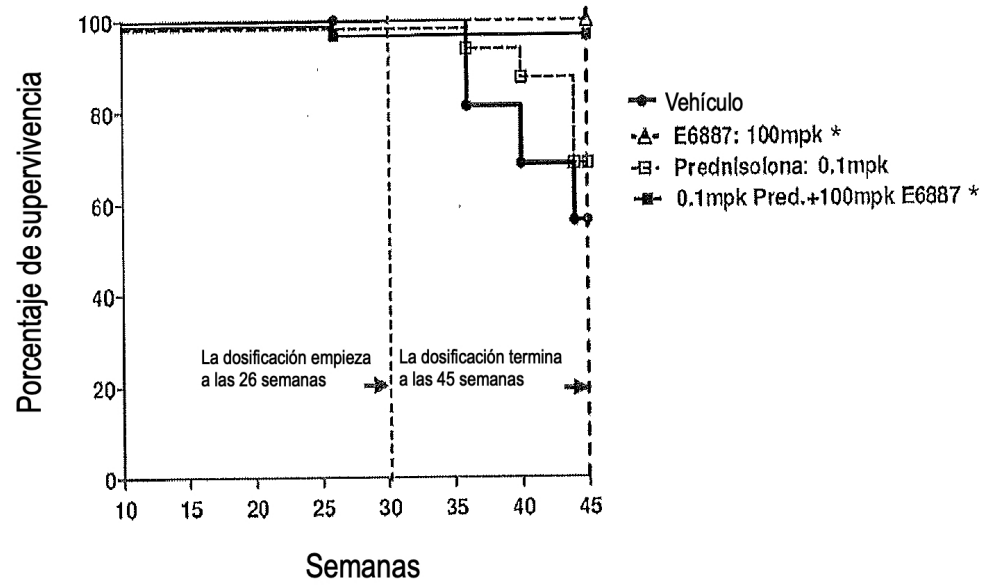


Figura 13

FIG. 13A.

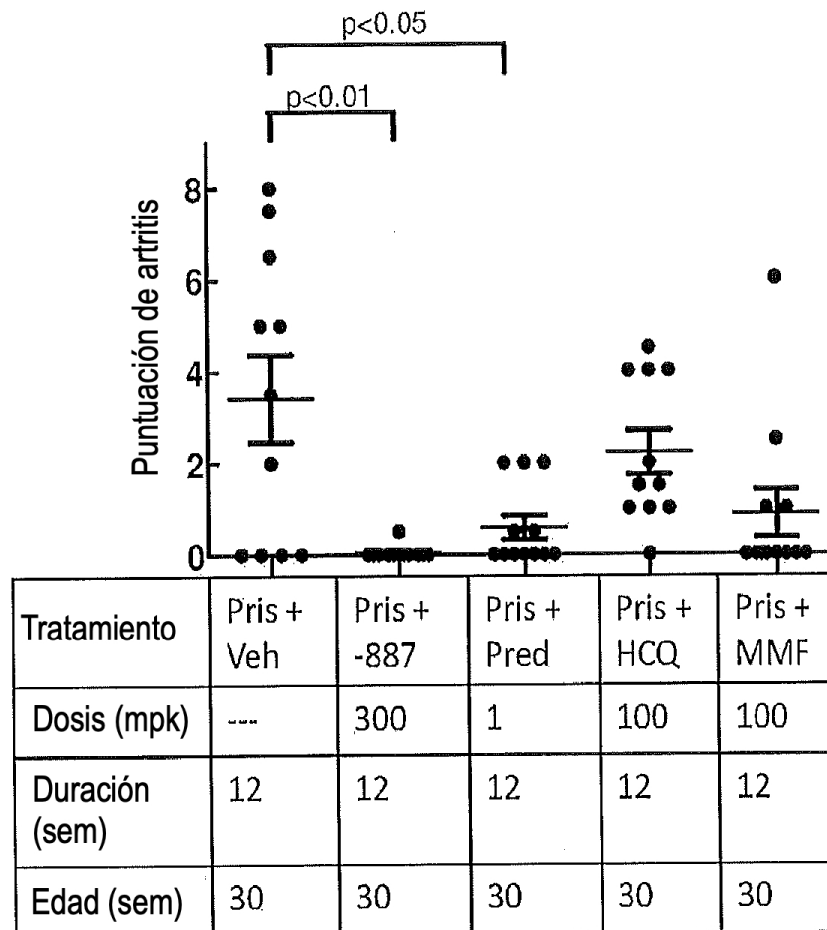


FIG. 13B.

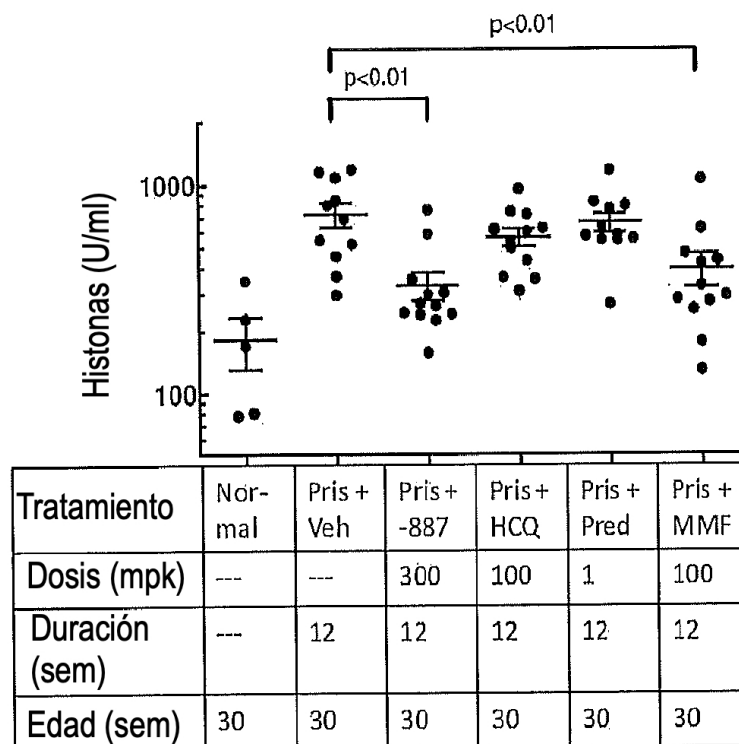
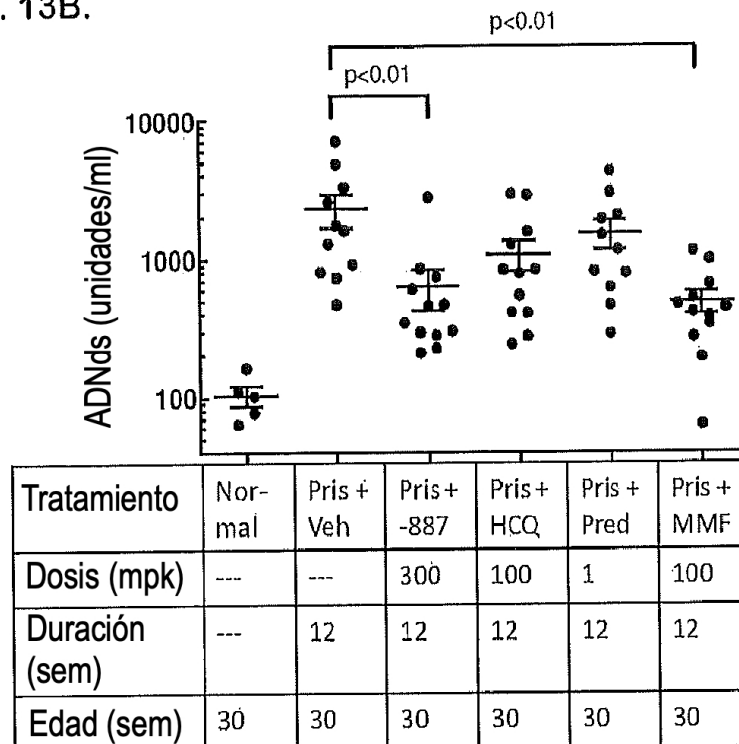


FIG. 13B. (continuación)

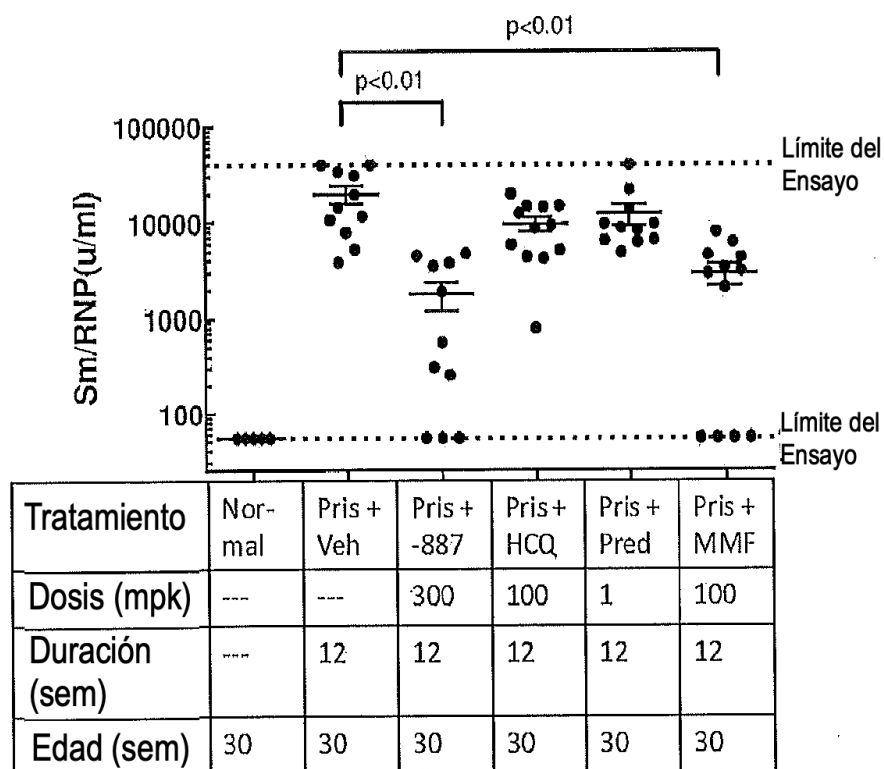
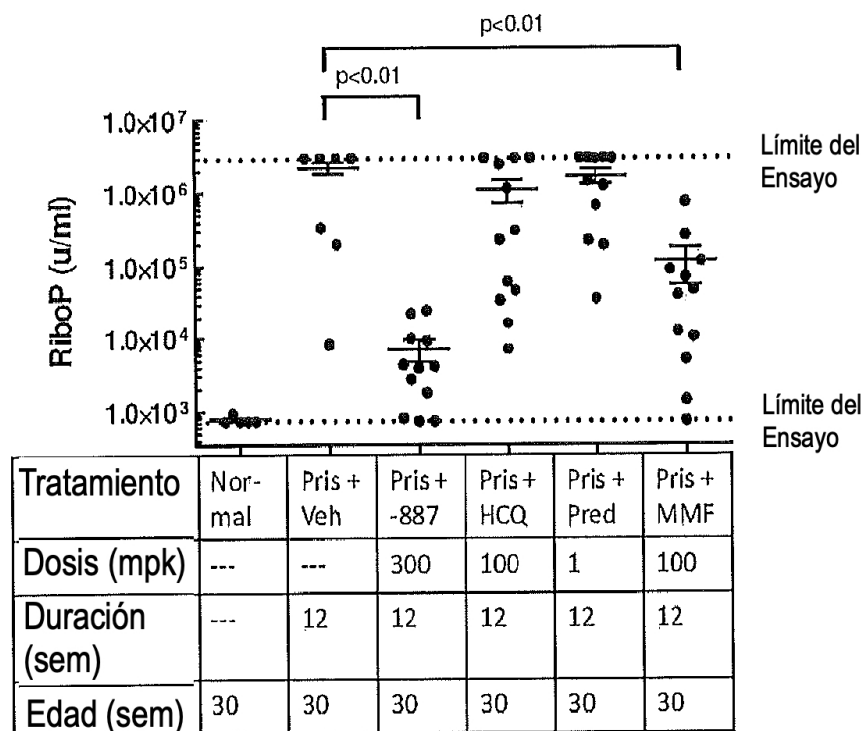


FIG. 13C.

Gen nº:	Nombre del gen
1	Ccl2
2	Ifit1*
3	Ifit3
4	Ifi44*
5	Oasl2*
6	Isg15
7	Mmp8
8	Fcgr1*
9	Ifi27/2a*
10	Oas3*
11	Usp18*
12	C1qa*
13	Irf7
14	Ddx60*
15	Cmpk2*
16	Xaf1
17	Fpr1
18	Ifi204*
19	Cxcl10
20	Siglec1*
21	Mx1*
22	Herc6*
23	Ms4a6c
24	Ifi202b
25	Il6
26	Cd40
27	Prf1
28	Cd38
29	Irf5
30	Lta
31	Il6ra
32	Trex1

FIG. 13C. (continuación)

33	Ccl5
Treinta y tres (33) genes se regulaban al alza significativamente entre pristano + vehículo frente al control de PBS no inducido ($P < 0,05$, cambio de al menos 1,5 veces)	
* Significativamente reducido por ER-892887 frente a ratones inducidos por pristano tratados con vehículo (14 genes) ($P < 0,05$, cambio de al menos 1,5 veces)	

FIG. 13D.

Puntuación de IFN de genes regulados por pristano

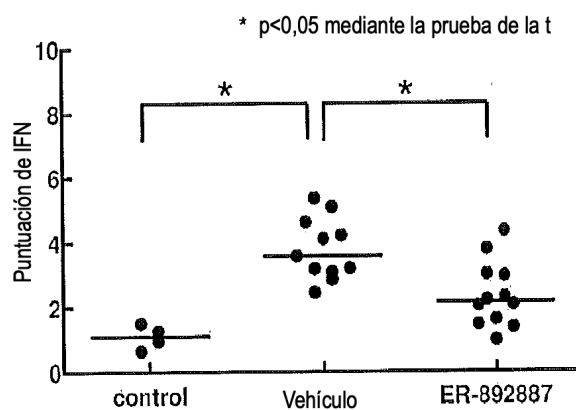


Figura 14

FIG. 14A.

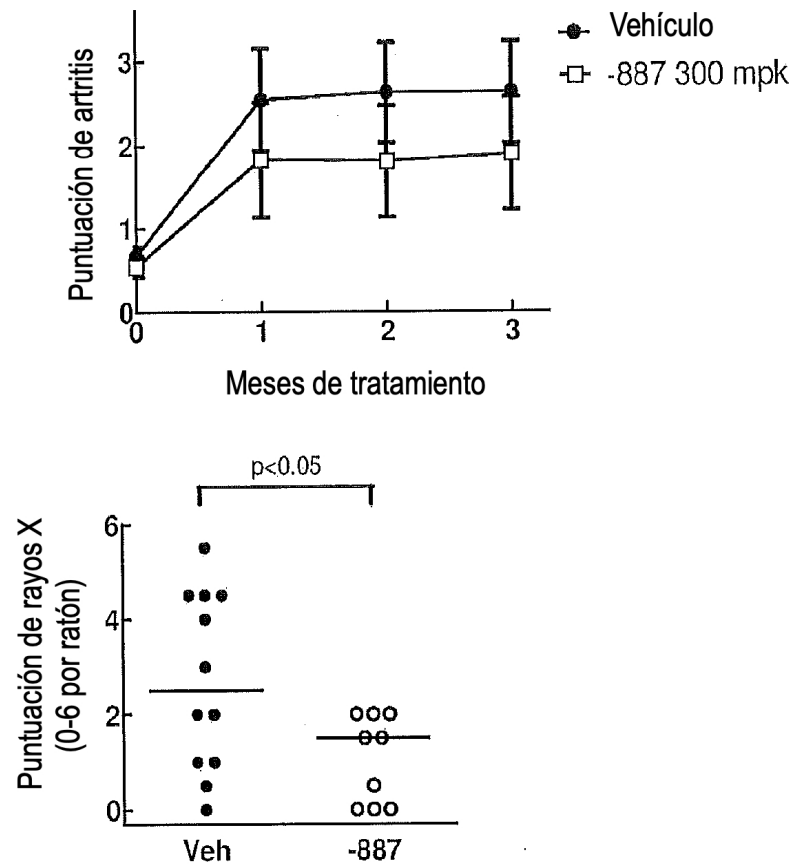


FIG. 14B.

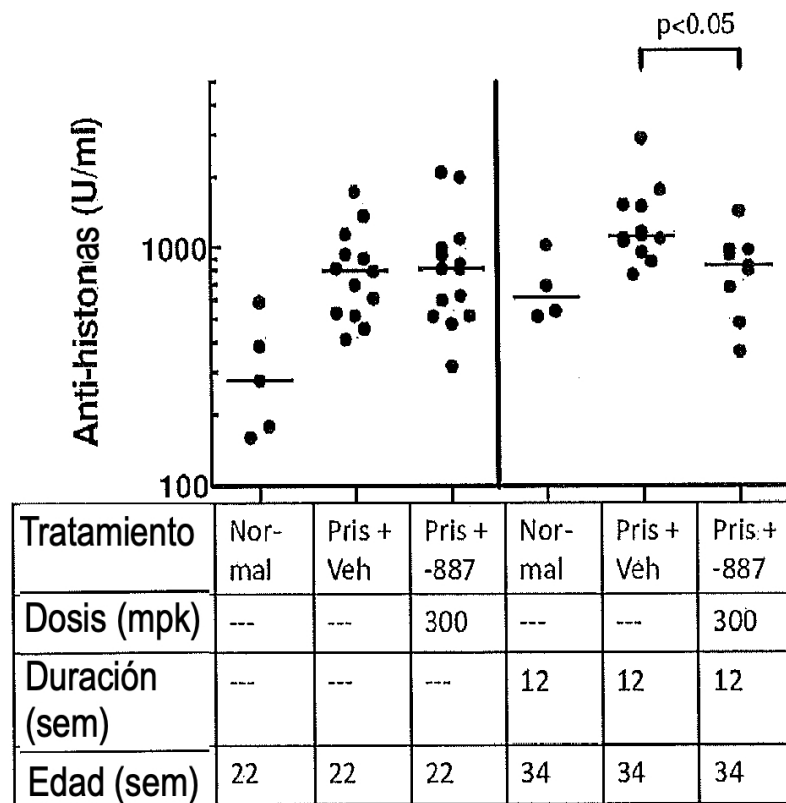
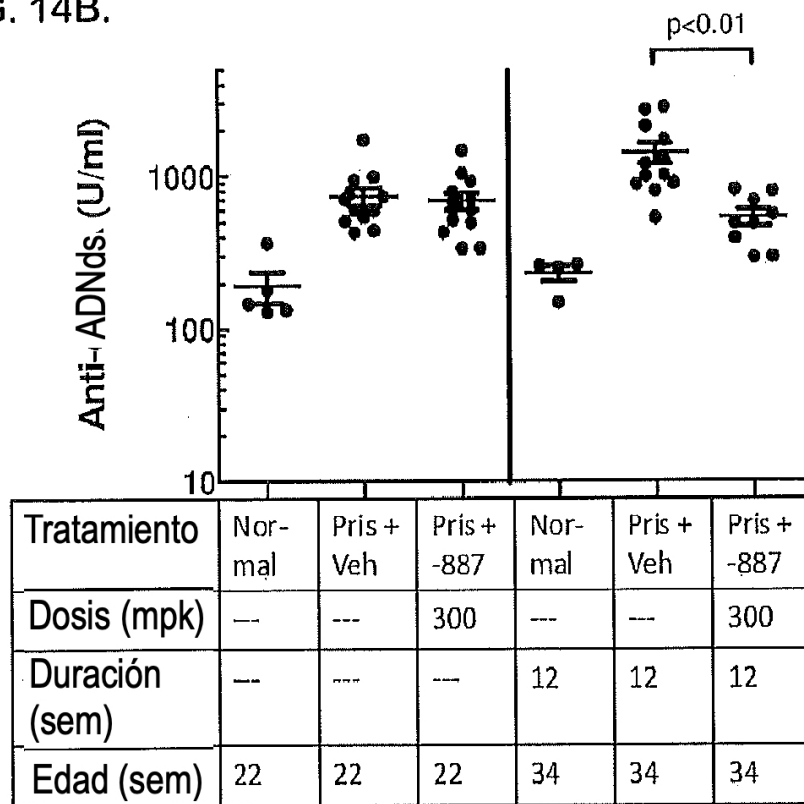


FIG. 14B. (continuación)

