República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016008359-8 B1

(22) Data do Depósito: 14/10/2014

(45) Data de Concessão: 19/07/2022

(54) Título: COMPOSTOS DE QUINOLINA SELETIVAMENTE SUBSTITUÍDOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS DITOS COMPOSTOS E USOS DOS MESMOS PARA TRATAR LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO, LÚPUS CUTÂNEO, LÚPUS NEUROPSIQUIÁTRICO OU LÚPUS

(51) Int.Cl.: C07D 413/14; C07D 403/14; C07D 413/04; A61K 31/535; A61K 31/47; (...).

(30) Prioridade Unionista: 14/10/2013 US 61/890.718.

(73) Titular(es): EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD..

(72) Inventor(es): ERIC CARLSON; HANS HANSEN; MATTHEW MACKEY; SHAWN SCHILLER; CHIKAKO OGAWA; HEATHER DAVIS; ATSUSHI ENDO; LYNN HAWKINS; SALLY ISHIZAKA.

(86) Pedido PCT: PCT US2014060418 de 14/10/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/057659 de 23/04/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/04/2016

(57) Resumo: COMPOSTOS DE QUINOLINA SELETIVAMENTE SUBSTITUÍDOS. As modalidades da revelação referem-se a compostos de quinolina seletivamente substituídos que atuam como antagonistas ou inibidores de receptores tipo Toll 7 e/ou 8, e a seu uso em composições farmacêuticas eficazes para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (SLE) e nefrite lúpica

“COMPOSTOS DE QUINOLINA SELETIVAMENTE SUBSTITUÍDOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS PARA TRATAR LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO, LÚPUS CUTÂNEO, LÚPUS NEUROPSIQUIÁTRICO OU LÚPUS”

REFERÊNCIA REMISSIVA AOS PEDIDOS DE DEPÓSITO CORRELATOS

[001]Este pedido reivindica a prioridade de pedido de patente provisório norte-americano nº 61/890.718, depositado em 14 de outubro de 2013. Este pedido está incorporado no presente documento a título de referência.

FUNDAMENTOS

Campo da Revelação

[002]As modalidades da revelação referem-se a compostos de quinolina seletivamente substituídos e agentes farmacêuticos que compreendem um ou mais desses compostos como ingrediente(s) ativo(s). Mais particularmente, as modalidades da revelação se referem àqueles compostos que atuam como um antagonista ou inibidor de receptores tipo Toll (TLR) 7 e 8, e seu uso em uma composição farmacêutica eficaz para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico (SLE) e nefrite lúpica.

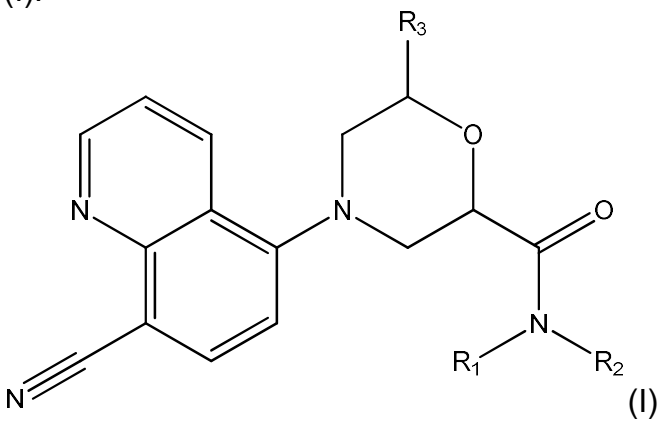
Descrição de Técnica Relacionada

[003]Lúpus eritematoso sistêmico (SLE) e nefrite lúpica são doenças autoimunes caracterizadas por inflamação e dano tecidual. Por exemplo, SLE pode causar danos à pele, fígado, rins, articulações, pulmões e sistema nervoso central. Os portadores de SLE podem experimentar sintomas gerais como fadiga extrema, articulações doloridas e inchadas, febre inexplicável, erupção cutânea e disfunção renal. Devido ao fato de o envolvimento de órgãos se diferir entre pacientes, os sintomas podem variar. SLE é predominantemente uma doença de mulheres mais jovens, com início de pico entre 15 a 40 anos de idade e uma prevalência aproximadamente 10 vezes maior em mulheres vs. homens.

[004]Tratamentos atuais para SLE tipicamente envolvem fármacos imunomoduladores como belimumab, hidróxi cloroquina, prednisona e ciclofosfamida. Todos esses fármacos podem ter efeitos colaterais limitadores de dose, e muitos pacientes ainda têm a doença pouco controlada.

BREVE SUMÁRIO DA REVELAÇÃO

[005]As modalidades da revelação fornecem compostos e métodos para uso para prevenir ou tratar doenças ou condições caracterizadas por ativação de receptor tipo Toll 7 ou 8 em pacientes. Uma modalidade apresenta um composto de fórmula (I):



(I)

[006]em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é –H, metila ou etila e o outro é

[007]-H; ou o outro é

[008]alquila C_1-C_6 que é opcionalmente substituída por:

[009] –OH, metóxi, etóxi, -$OCH(CH_3)_2$, -$O(CH_2)_2CH_3$, fenila, furanila, -$O(CH_2)_2OH$, fenóxi, metiltio, -F, -$N(CH_3)_2$, ciano, piridiniloxi, fluorofenóxi, isocromanila, fenol, benzilamino, -$NHCH_3$, oxo-, amino, carboxila, espiroaminila de 7 membros, uma ciclalquila de três a seis membros, saturada ou insaturada e inclui opcionalmente um ou mais heteroátomos selecionados a partir de O e N, e opcionalmente substituída em um ou mais átomos de C ou N por metila, ciano, fluoro, metilamino, ou trifluorometila; ou o outro é

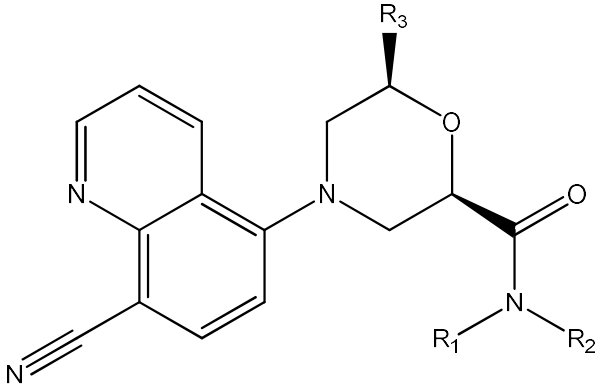
[010]cicloalcano C_3-C_7, saturado ou insaturado, opcionalmente ligado, opcionalmente incluindo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de O, S, e

N, e opcionalmente substituído em um ou mais átomos de C ou N por metila, etila, piridinila, azetidinila, acetamidila, carboxamidila, ciano, fluoro, metilamino, ou trifluorometila; ou

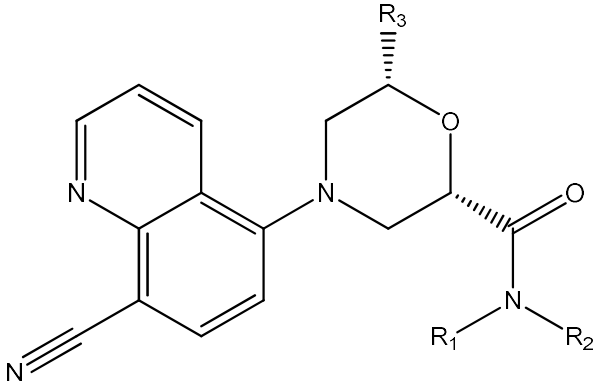
[011]R_1 e R_2, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, formam uma espirodiamina de 8 a 11 membros, uma biciclodiamina de 8 membros, uma espiroxamina de 7 membros, uma piperidinila opcionalmente substituída por etila, ou uma ciclalquila de quatro a seis membros, opcionalmente substituída por pelo menos um dentre carboxamidila, aminometila, metila, (etilamino)metila, (dimetilamino)metila, dimetilamino, (metilamino)metila e amino; e em que

[012]R_3 é –H ou metila.

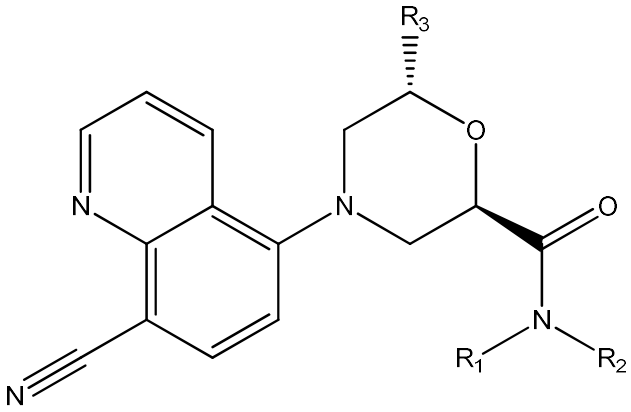
[013]Em uma modalidade adicional, o composto é um composto de Fórmula (I), que tem a estereoquímica apresentada em uma dentre a Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), ou (Id), que tem as mesmas opções de substituintes apresentadas acima na Fórmula (Ia):



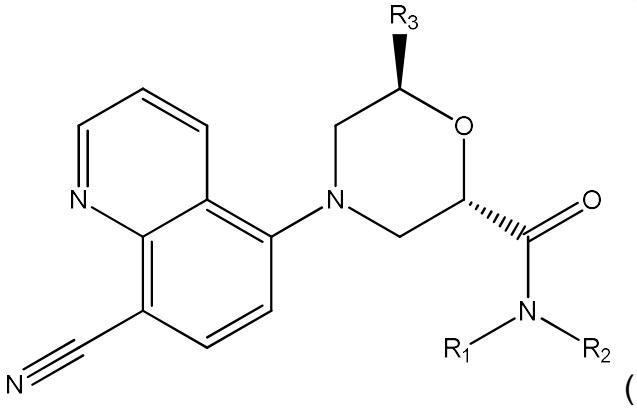
(Ia)



(Ib)

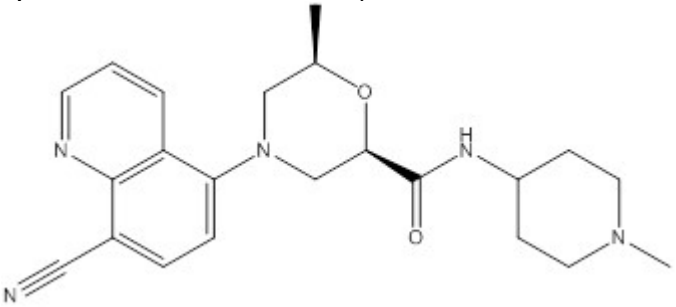


(Ic)



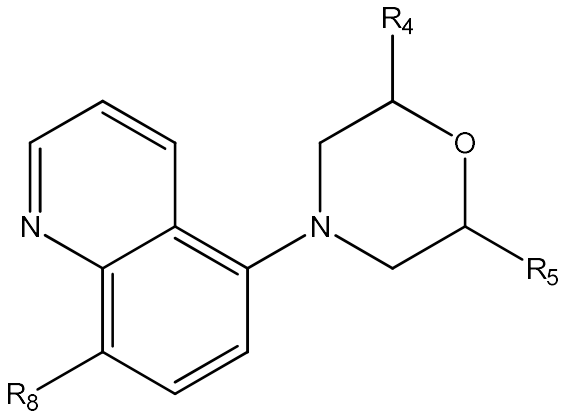
(Id).

[014]Uma modalidade adicional fornece um composto de Fórmula (Ie) (estereoquímica relativa indicada):



(Ie)

[015]Em uma modalidade adicional, o composto é um composto de Fórmula (II):



(II)

[016]em que

[017]R_4 é –H ou metila;

[018]R_5 é alquila C_1-C_5 que é saturada, parcialmente saturada, ou insaturada, e que é opcionalmente substituída por:

[019]-H, -Cl, -F, -OH, -NH_2, oxo-, -$N(CH_2CH_3)_2$, fenila, cicloexila, feniltriazolila, cicloexiltriazolila, piridinila, pirrolidinila,

[020]morfolinila opcionalmente substituída por metila ou hidróxi metila,

[021]-O-, substituído por:

[022]alquila C_1-C_6, metilfenila, metilcicloexila, piridinila, diazinila, ou fenila opcionalmente substituída por–F ou metila,

[023]-NH-, substituído por:

[024]alquila C_2-C_7 que é linear, ramificada ou cíclica, saturada ou insaturada, e opcionalmente substituída por oxo-, fenila, metila, ou –OH,

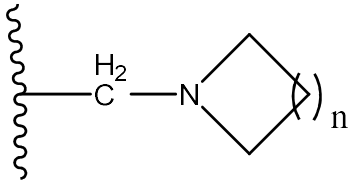
[025]piridinila opcionalmente substituída por metila, metóxi , fenila, ou amino,

[026]diazinila opcionalmente substituída por etila,

[027]benzoimidazolila, metilfenila, fenil pirazolila, naftiridila,

[028]fenila opcionalmente substituída por–F, metila, etila, ou etóxi ,

[029]imidazolidinila opcionalmente substituída por metila

[030]ou R_5 é 

, em que n é 1 a 3, e em que a amina

cíclica é opcionalmente substituída por

[031]alquila C_1-C_3 opcionalmente substituída por

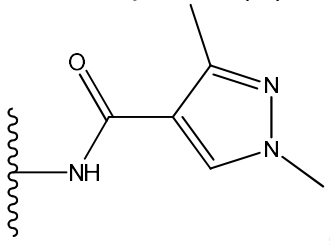
[032]-OH, -F, fenila, -NH_2, cicloexila, -$N(CH3)_2$, -$C(O)NH_2$, metilsulfonamidila, benzenossulfonamidila, metilbenzenossulfonamidila, ou

[033]pirrolidinila opcionalmente substituída por metila ou hidróxi l, ou

[034]-NHC(O)R6, em que R6 é

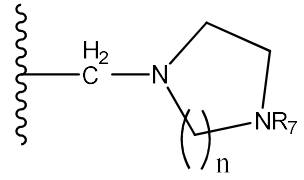
[035]alquila C_1-C_5, fenila, piridinila, fluorofenila, metilsulfonila, fluorobenzeno sulfonila, dimetil pirazola sulfonila, ou

[036]pirazolila opcionalmente substituída por metila;

[037]piperidinila opcionalmente substituída por –$C(O)CH_3$, -$C(O)CH_2CH_3$, metil, oxo-, C(O)Ph, -NH_2, -NH-$C(O)CH_3$, ou 

,

[038]piperazinila opcionalmente substituída por–$C(O)OC(CH_3)_3$, metila, -$C(O)CH_3$, -C(O)Ph, $C(O)CH(CH_3)_2$, -$C(O)CH_3$, ou metilsulfonila; ou

[039]R_5 é 

, em que n é 1 ou 2, e em que a diamina cíclica é opcionalmente substituída em pelo menos um átomo de carbono por

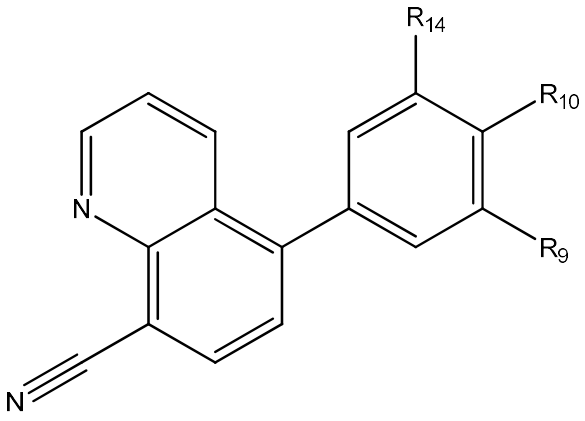
[040]metila, oxo-, -$N(CH_3)_2$, amino, -CH_2CH_3, ou

[041]piperidinila opcionalmente substituída por metila, -$C(O)CH_3$, -$C(O)CH(CH_3)_2$, -C(O)Ph, ou –$C(O)OC(CH_3)_3$, e

[042]em que R_7 é –H, fenila, -$C(O)CH_3$, alquila C_1-C_3, -$C(O)NH_2$, ou –C(O)Ph; e

[043]R_8 é metóxi ou ciano.

[044]Uma modalidade adicional fornece um composto de Fórmula (III):



(III)

[045]em que

[046]R_{11} é H ou metila;

[047]R_{10} é H ou, quando tanto R_{14} como R_9 forem H, é metil-1,4'-bipiperidinila;

[048]R_9 é –H ou é $–CH_2$- substituído por 1,4'-bipiperidinila, oxo-, hidroxila, metilpiridinila, ou piperidinila opcionalmente substituída por hidroxila, $-N(CH_3)_2$, ou piperidinila.

[049]Em uma modalidade adicional, o composto é selecionado a partir de cloridrato de rel-(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((*3R,4S*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida, (*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metil piperidin-4-il)morfolina-2-carboxamida, 5-((*2S,6R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-il metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila, e 5-((*2R,7R*)-2-(hidróxi metil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)quinolina-8-carbonitrila.

[050]Em uma modalidade adicional, o composto ou sal farmaceuticamente eficaz do mesmo do parágrafo anterior tem uma IC50 menor ou igual a 20 nM contra receptores TLR7 humanos expressa em uma linhagem celular HEK-293. Em uma modalidade adicional, o composto ou sal farmaceuticamente eficaz do mesmo do parágrafo anterior dessa revelação tem uma IC50 menor ou igual a 100 nM contra receptores TLR7 humanos expressos em uma linhagem celular HEK-293. Em uma modalidade adicional, a IC50 contra receptores TLR7 humanos expressos em uma linhagem celular HEK-293 é medida ao (1) cultivar células da linhagem celular HEK-

293 que expressam estavelmente TLR7 em meio Eagle modificado por Dulbecco contendo 10% de soro fetal bovino em uma densidade de 2,22X105 células/ml em uma placa de 384 poços e incubação durante 2 dias a 37 °C, 5% de CO_2; (2) adicionar o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e incubar as células durante 30 minutos; (3) adicionar CL097 (InvivoGen) em 3ug/ml e incubar as células durante aproximadamente 20 horas; e (4) quantificar a ativação de repórter dependente de NF-kappaB medindo-se a luminescência.

[051]Em modalidades adicionais da revelação, os compostos têm uma IC50 contra receptores TLR7 humanos expressos em uma linhagem celular HEK-293 menor ou igual a 200 nM, menor ou igual 180 nM, menor ou igual a 160 nM, menor ou igual a 140 nM, menor ou igual a 120 nM, menor ou igual a 100 nM, menor ou igual a 80 nM, menor ou igual a 60 nM, menor ou igual a 40 nM, ou menor ou igual a 20 nM. Em modalidades adicionais da revelação, os compostos têm uma IC50 contra receptores TLR7 humanos expressos em uma linhagem celular HEK-293 a partir de 10 nM a 30 nM, a partir de 10 nM a 50 nM, a partir de 10 nM a 100 nM, a partir de 30 nM a 50 nM, a partir de 30 nM a 100 nM, ou a partir de 50 nM a 100 nM. Em modalidades adicionais, a IC50 contra receptores TLR7 humanos expressos em uma linhagem celular HEK-293 é medida ao (1) cultivar células da linhagem celular HEK-293 que expressam TLR7 estavelmente em meio Eagle modificado por Dulbecco contendo 10% de soro fetal bovino em uma densidade de 2,22X105 células/ml em uma placa de 384 poços e incubação durante 2 dias a 37 °C, 5% de CO_2; (2) adicionar o composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e incubar as células durante 30 minutos; (3) adicionar CL097 (InvivoGen) em 3ug/ml e incubar as células durante aproximadamente 20 horas; e (4) quantificar a ativação de repórter dependente de NF-kappaB medindo-se a luminescência.

[052]As modalidades adicionais fornecem métodos para o tratamento de lúpus, inclusive, mas não se limitando a, tratamento de lúpus eritematoso sistêmico,

lúpus cutâneo, lúpus neuropsiquiátrico, bloqueio cardíaco fetal e síndrome antifosfolipídeo, inclusive administrar uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável da revelação.

[053]Modalidades adicionais fornecem métodos para antagonizar TLR7, inclusive administrar uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável da revelação.

[054]Modalidades adicionais fornecem métodos para antagonizar TLR8, inclusive administrar uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável da revelação.

[055]Modalidades adicionais fornecem composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto ou sal farmaceuticamente aceitável da revelação e pelo menos um carreador farmaceuticamente aceitável.

[056]Modalidades adicionais fornecem métodos para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico ou lúpus, inclusive administrar uma quantidade farmaceuticamente aceitável de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável da revelação.

[057]Modalidades adicionais fornecem métodos para antagonizar TLR7, inclusive administrar uma quantidade farmaceuticamente aceitável de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável da revelação.

[058]Modalidades adicionais fornecem métodos para antagonizar TLR8, inclusive administrar uma quantidade farmaceuticamente aceitável de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável da revelação.

[059]Modalidades adicionais fornecem composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto ou sal farmaceuticamente aceitável da revelação e pelo menos um carreador farmaceuticamente aceitável.

[060]O termo “opcionalmente substituído”, conforme usado no presente documento, significa que a estrutura em questão pode incluir, porém não se exige

que inclua, um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de alquila inferior, metóxi -, -OH, -NH_2, -CH_2-NH-CH_2, -$OCH_2CH_2CH_3$, ou –$OCH(CH_3)_2$. Se a porção opcionalmente substituída for cíclica, então, a substituição opcional pode ser uma ponte de metila entre dois átomos no anel.

[061]O símbolo “C(O)” conforme usado no presente documento se refere a um grupo carbonila que tem a fórmula C=O.

[062]Exceto onde especificado em contrário, “um” e “uma” conforme usado nesta revelação, inclusive as reivindicações, significam “um ou mais”.

[063]Conforme usado no presente documento, “alquila inferior” se refere a hidrocarbonetos saturados lineares, ou, no caso de grupos de três e quatro carbonos, lineares ou cíclicos que têm entre um e quatro átomos de carbono.

[064]Conforme usado no presente documento, o termo “ligado através de um nitrogênio” quando se refere a uma porção heterocíclica que inclui nitrogênio, significa que um ponto de ligação da porção a outra estrutura é através de um nitrogênio que é parte do heterociclo.

[065]Conforme usado no presente documento, o termo “TLR7/8” significa “TLR7 e TLR8” ou “TLR7 ou TLR8” ou “TLR7 e/ou TLR8”. O significado particular pode ser entendido por um versado na técnica com base no contexto no qual “TLR7/8” aparece.

[066]As porções heterocíclicas citadas no presente documento incluem azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, metilazetidinila, pirazolila, piperazinila, morfolinila, tiazolila, pirrolopirrolila, imidazolidinila e isotiazolila. Quando um grupo heterocíclico é mencionado, exceto onde indicado em contrário, será entendido que o(s) átomo(s) heterocíclico(s) no grupo pode(m) estar em qualquer posição no grupo. Será adicionalmente entendido que imidazolila, pirazolila, tiazolila e pirrolila podem ser insaturadas ou parcialmente insaturadas. Uma modalidade da revelação pode incluir uma composição farmacêutica que inclui um ou mais compostos da revelação com

um excipiente farmaceuticamente aceitável. Essas composições farmacêuticas podem ser usadas para tratar ou prevenir uma doença ou condição caracterizada pela ativação de TLR7/8 em um paciente, tipicamente um paciente humano, que tem ou está predisposto a ter tal condição ou doença. Exemplos de doenças ou condições caracterizadas por ativação de TLR7/8 incluem lúpus eritematoso sistêmico (SLE) e nefrite lúpica.

[067]Conforme usado no presente documento, “quantidade eficaz” de um composto de uma modalidade da revelação é uma quantidade eficaz dos compostos identificados acima em uma quantidade suficiente para tratar ou prevenir SLE e nefrite lúpica.

[068]As modalidades apresentadas no presente documento podem incluir centros assimétricos ou quirais. As modalidades incluem os vários estereoisômeros e misturas dos mesmos. Os estereoisômeros individuais de compostos de modalidades da revelação podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis que contêm centros assimétricos ou quirais, ou por preparação de misturas de compostos enantioméricos seguido por resolução daqueles compostos. Os métodos adequados de resolução incluem include ligação de uma mistura racêmica de enantiômeros, designada (+/-), a um auxiliar quiral, separação do diastereômero resultante por cromatografia ou recristalização e separação do produto opticamente puro a partir do auxiliar; ou separação direta da mistura de enantiômeros ópticos em colunas cromatográficas quirais.

[069]As modalidades da revelação também incluem uma composição farmacêutica que inclui qualquer composto da revelação bem como um excipiente farmaceuticamente aceitável. As composições farmacêuticas podem ser usadas para tratar ou prevenir SLE e nefrite lúpica. Portanto, as modalidades da revelação também podem apresentar um método para tratar ou prevenir SLE ou nefrite lúpica

em um paciente humano que tem ou está predisposto a ter nefrite lúpica ou SLE.

[070]As modalidades da revelação incluem sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos apresentados no presente documento. O termo “sal farmaceuticamente aceitável” se refere àqueles sais que são, dentro do escopo de julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais sem toxicidade, irritação, ou resposta alérgica indevida. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge, et al., descreve em detalhes sais farmaceuticamente aceitáveis em *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977. Os sais podem ser preparados in situ durante o isolamento e purificação finais de um composto ou separadamente reagindo-se um grupo de base livre com um ácido orgânico adequado. Os sais de adição de ácido representativos incluem acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzeno sulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, canfersulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, bromidrato, cloridrato, hidroiodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, monomaleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tolueno sulfonato, trifluoroacetato, undecanoato, sais de valerato, e similares. Os sais de metal alcalino ou alcalino terroso representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e similares, bem como amônio não tóxico, amônio quaternário, e cátions de amina, inclusive, mas não se limitando a, amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina e similares.

[071]O termo "éster farmaceuticamente aceitável”, conforme usado no presente documento, representa ésteres que se hidrolisam in vivo e incluem aqueles

que se quebram prontamente no corpo humano para deixar o composto original ou um sal do mesmo. Os grupos éster adequados incluem, por exemplo, aqueles derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmaceuticamente aceitáveis, particularmente ácidos alcanoicos, alquenoicos, cicloalcanoicos, e alcanodioicos, em que cada grupo alquila ou alquenila tipicamente não tem mais de 6 átomos de carbono. Exemplos de ésteres particulares incluem formatos, acetatos, propionatos, butiatos, acrilatos e etilsuccinatos.

[072]Neste pedido, os enantiômeros são designados pelos símbolos *"R"* ou *"S"* ou são desenhados por meios convencionais com uma linha em negrito que define um substituinte acima do plano da página em espaço tridimensional e uma linha tracejada ou pontilhada que define um substituinte abaixo do plano da página impressa em espaço tridimensional. Se nenhuma designação estereoquímica for feita, então, a definição de estrutura inclui ambas as opções estereoquímicas. Se uma estrutura ou nome químico incluir "REL" ou "rel", então, entende-se que aquela estrutura mostra estereoquímica relativa.

BREVE SUMÁRIO DAS FIGURAS

[073]A Figura 1A e Figura 1B mostram a supressão in vivo de curto prazo da via TLR7 em camundongo por compostos ER-899742 e ER-899464. Legenda de Figura: Camundongos BALB/c fêmea foram dosados por gavagem oral com Veículo individualmente (0,5% de celulose de metila aquosa) ou composto formulado em Veículo em 33mg/kg, 100mg/kg ou 300mg/kg. 6, 13 ou 24 horas após a dosagem oral, os camundongos foram injetados de forma subcutânea com 15ug de R848 para estimular TLR7. O plasma sanguíneo foi coletado por punção cardíaca, e o nível de IL-6 1,5 horas após a estimulação de TLR7 foi, então, avaliado por procedimento ELISA padrão. (Figura 1A). ER-899742 e ER-899464 foram testados lado a lado em um único experimento. (Figura 1B) Uma repetição de experimento foi realizada com ER-899742 examinando todas as três doses em todos os três pontos de tempo.

[074]A Figura. 2A à Figura 2C mostram resultados de teste de ER-899742 no modelo de doença lúpus por cepa NZBxNZW (abreviada doravante como NZBWF1/J ou NZB/W). Legenda de Figura: Camundongos fêmeas NZBWF1/J foram recebidos com 5 semanas de idade, realizaram-se hemorragias de linha de base, e os camundongos foram monitorados quanto à progressão de doença seguindo os títulos anti-dsDNA. Com 27 semanas de idade, os camundongos foram randomizados em grupos com títulos anti-dsDNA medianos equivalentes e tratados com 29 semanas de idade com o Veículo (Veh; 0,5% de celulose de metila) individualmente ou 33, 100, ou 300mg/kg uma vez ao dia oralmente (QD PO). Com 46 semanas de idade após 17 semanas de tratamento, os camundongos foram sangrados e testados quanto aos títulos anti-dsDNA. Todos os camundongos foram sacrificados com 50 semanas de idade (21 semanas de tratamento com composto). (Figura 2A) Pouco antes do término com 50 semanas de idade (após 21 semanas de tratamento), a urina foi coletada de camundongos individuais, e a Razão de Albumina e Creatinina Urinária (UACR, proteinúria) foi determinada para cada animal como uma medição indireta de função renal. (Figura 2B) Período de mortalidade observado nesse estudo para os grupos de dose mais alta e mais baixa. Nenhuma mortalidade foi observada com o composto de tratamento. Ademais, nenhuma mortalidade foi observada no grupo de média (não mostrado). (Figura 2C) o impacto de tratamento sobre títulos anti-dsDNA após 17 semanas de dosagem, com 46 semanas de idade. Nenhum efeito estatisticamente significativo foi observado.

[075]A Figura 3A à Figura 3E mostram resultados de teste de composto ER-899742 no modelo de doença lúpus por Pristano: cepa DBA/1. Legenda da Figura: Camundongos DBA/1 fêmeas com 9 semanas de idade foram administrados com uma injeção intraperitoneal de 0,5 ml de pristano ou PBS. O sangue de animais pós-pristano com 9 semanas de idade foi coletado para títulos de autoanticorpo. A dosagem oral uma vez ao dia com Veículo (Veh; 0,5% de celulose de metila) ou 33

mg/kg, 100 mg/kg, ou 300 mg/kg de ER-899742 foi iniciada 10 semanas após a injeção de pristano e continuou durante 13 semanas de tratamento. Os camundongos foram submetidos à eutanásia após 13 semanas de tratamento com composto, e títulos anti-dsDNA (Figura 3A), anti-Sm/nRNP (FIG. 3B), anti-histona (Figura 3C) e anti-RiboP (FIG. 3D) foram medidos em amostras de plasma sanguíneo por ELISA (significância estatística de tratamento versus veículo determinada por ANOVA com pós-teste de Dunnett). (Figura 3E) A expressão de genes regulados por IFN em sangue integral foi medida por um painel qPCR após 13 semanas de tratamento com 300 mg/kg de ER-899742, e uma pontuação de assinatura de gene IFN foi calculada (consulte a seção Materiais e Métodos de Farmacologia para detalhes referentes ao cálculo de pontuação de IFN). A tabela mostra a lista completa de genes significativamente regulados de maneira ascendente por tratamento com pristano vs. Controles de PBS. Quando pontuações de interferon foram calculadas, nenhuma diferença significativa foi observada entre os animais tratados e tratados com veículo. Entretanto, seis genes foram significativamente reduzidos por tratamento com composto vs. Tratamento com veículo (teste t de Student) e são marcados na tabela.

[076]A Figura 4A à Figura 4C mostra resultados de teste de ER-899464 no modelo de doença NZB/W no mesmo experimento que a Figura 2A. Legenda da Figura: (Figura 4A) Pouco antes do término com 50 semanas de idade (após 21 semanas de tratamento), a urina foi coletada de camundongos individuais, e a Razão de Albumina e Creatinina Urinária (UACR, proteinúria) foi determinada para cada animal como uma medição indireta de função renal. (Figura 4B) Sumário de mortalidade observado nesse estudo para os grupos de dose mais alta e mais baixa. Nenhuma mortalidade foi observada no grupo de dose intermediário (não mostrado). (Figura 5C) Impacto de tratamento sobre títulos anti-dsDNA após 17 semanas de dosagem, com 46 semanas de idade. Nenhum efeito estatisticamente significativo foi

observado.

[077]A Figura 5A à Figura 5D mostram resultados de teste de ER-899464 no modelo de doença por Pristano no mesmo experimento que aquele mostrado na Figura 3A à Figura 3E. Legenda da Figura: os camundongos foram submetidos à eutanásia após 13 semanas de tratamento com composto, e títulos anti-dsDNA (Figura 5A), anti-Sm/nRNP (Figura 5B), anti-histona (Figura 5C), e anti-RiboP (Figura 5D) foram medidos em amostras de plasma sanguíneo por ELISA (significância estatística de tratamento versus veículo determinada por ANOVA com pós-teste de Dunnett). Conforme foi feito para ER-899742, a expressão de gene ativada por interferon foi testada, porém nenhum dos genes regulados de forma ascendente de doença mostrados na Figura 3B foi afetado por tratamento com ER-899464.

[078]A Figura 6 mostra estruturas e nomes químicos correspondentes de acordo com várias modalidades apresentadas no presente documento. “Número ER” é um número de referência atribuído a cada composto. Quando disponível, a atividade contra uma linhagem celular HEK que expressa estavelmente TLR7 humano, a atividade contra uma linhagem celular HEK que expressa estavelmente TLR9 humano, Dados 1H NMR, e dados de espectrometria de massas também são incluídos.

[079]A Figura 7A à Figura 7G mostram o efeito de dosagem com ER-899742 em doença induzida por Pristano em camundongos DBA/1J. Legenda da Figura: Camundongos DBA/1 fêmea com 9 semanas de idade foram administrados com uma injeção intraperitoneal de 0,5 ml de pristano ou PBS. Com 10 semanas após a administração de pristano o sangue dos animais foi coletado para títulos de autoanticorpos. A dosagem oral uma vez ao dia com Veículo (Veh; 0,5% de metil-celulose) ou 33 mg/kg, ou 300 mg/kg de ER-899742 começou 11 semanas após a injeção de pristano e continuou durante 14 semanas de tratamento. Os camundongos foram submetidos à eutanásia após 14 semanas de tratamento com

composto, e títulos anti-dsDNA (Figura 7A), anti-RiboP (Figura 7B), anti-Sm/nRNP (Figura 7C), e anti-histona (Figura 7D) foram medidos em amostras de plasma sanguíneo por ELISA (significância estatística de tratamento versus veículo determinado por ANOVA com pós teste de Dunnett). O mesmo plasma foi usado para medir os títulos IgG totais por ELISA no final de dosagem (Figura 7E). O controle de autoanticorpo contra dsDNA e RiboP foi observado na presença de alterações mínimas em nível de IgG total. Os camundongos tratados com Pristano nesse experimento desenvolveram artrite, com articulações inchadas nas patas traseiras. As pontuações de atrite foram atribuídas de acordo com a gravidade, cada pata foi pontuada em uma escala de 0 a 4 com base em sinais inchaço e inflamação. As pontuações foram somadas para as duas patas traseiras avaliadas em cada animal, e representadas graficamente na Figura 7F com avaliação estatística como para títulos ELISA acima. A supressão estatisticamente significativa dependente de dose foi observada. Quando as pontuações de interferon foram calculadas, nenhuma diferença significativa foi observada entre animais tratados e tratados com veículo. Entretanto, a Figura 7G demonstra a regulação descendente de cinco dentre 28 genes modulados por interferon relacionados à doença mediante tratamento com ER-899742.

[080]A Figura 8 contém o resultado de tratamento durante um mês com ER-899742 em doença induzida por Pristano em camundongos DBA/1J com doença avançada, após o desenvolvimento de altos níveis de autoanticorpo. Legenda de Figura: Camundongos DBA/1J foram injetados via intraperitoneal com pristano com 10 semanas de idade. Três meses após os títulos anti-RiboP e anti-dsDNA serem obtidos, e os animais randomizados em grupos com títulos médios correspondentes. Os grupos foram sacrificados após uma, duas ou quatro semanas de dosagem oral com ER-899742, e os títulos de RiboP medidos no soro. A Figura 8 não demonstra reversão estatisticamente significativa de títulos anti-RiboP ou DNA após 28 dias de

dosagem, embora a dosagem seja associada à falta de aumento em títulos.

[081]A Figura 9 é um gráfico ORTEP da estrutura cristalina de ER-899742 como um sal HCl.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA REVELAÇÃO

I. TLRs e Lúpus

[082]Além de sua função como receptores imunes inatos com a capacidade de detectar padrões moleculares associados a patógeno exógeno (“não-auto”) (PAMPs – isto é, detecção de LPS bacteriano por TLR4), receptores tipo Toll de mamífero (TLRs) também têm a capacidade de reconhecer estímulos endógenos (DAMPs) liberados após dano ou estresse tecidual hospedeiro. Kono, H. e K.L. Rock, *How dying cells alert the immune system to danger.* Nat Rev Immunol, 2008. 8(4): p. 279-89. Na última década, uma avaliação da ligação entre a ativação de TLR por padrões moleculares associados a perigo endógenos (“auto”) (DAMPs) e a etiologia de distúrbios autoimunes que surgem. Especificamente, TLR7 pode ser ativado por RNA de cadeia simples (ssRNA) derivado tanto de fontes de mamíferos como virais, enquanto TLR9 pode ser ativado por DNA derivado de fontes de mamíferos, vírus e bactérias.

[083]Lúpus é caracterizado por auto-anticorpos reativos contra o próprio DNA de cadeia dupla (dsDNA) e proteínas associadas (histonas) bem como contra um amplo arranjo de proteínas associadas a RNA como Ro, La, Smith (Sm), e U1 snRNP. Kirou, K.A., et al., *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. Uma segunda característica comum de lúpus, que revelou estar diretamente correlacionada à gravidade da doença, é a expressão desregulada de interferons tipo 1 (IFNs), em particular IFNα, e a elevação correspondente de um grande painel de genes IFNalfa-regulados em PBMC de pacientes com lúpus (a denominada “assinatura de gene

IFN tipo 1”). Kirou, K.A., et al., *supra*. Uma fonte principal de IFN no sangue é um imunócito especializado denominado uma célula dendrítica plasmacitoide (pDC), que expressa constitutivamente tanto TLR7 como TLR9.

[084]Uma relação casual entre essas duas características de doença, níveis de autoanticorpos e IFN, foi postulada quando vários grupos de pesquisa demonstraram coletivamente que complexos de anticorpos isolados de pacientes com lúpus, porém não de doadores saudáveis são capazes de conduzir a produção de IFN por pDC de uma maneira dependente de TLR7/9 e RNA/DNA. Means, T.K., et al., *Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9.* J Clin Invest, 2005. 115(2): p. 407-17; Vollmer, J., et al., *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., et al., *U1 small nuclear ribonucleoprotein immune complexes induce type I interferon in plasmacytoid dendritic cells through TLR7.* Blood, 2006. 107(8): p. 3229-34. Ademais, IFN estimula a expressão de TLR7/9 aumentada em células B, dessa forma, aumentando a ativação de TLR/BCR (receptor de células B) de células B auto-reativas para diferenciação de células plasmáticas produtoras de anticorpos. Banchereau, J. and V. Pascual, *Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases.* Immunity, 2006. 25(3): p. 383-92; dessa forma, os níveis de complexos de autoanticorpos contendo ligantes de ácido nucleico TLR7/9 conduzem o ciclo pró-inflamatório e a progressão de doença lúpus. Acredita-se que o antagonismo farmacológico de TLR7/8 irá oferecer benefício terapêutico para pacientes com lúpus interrompendo o ciclo pró-inflamatório, reduzindo os níveis de IFN, e reduzindo o processo de doença autoimune mediado por pDC e células B.

[085]Várias outras linhas de evidência sugerem uma função para TLR7 em etiologia de lúpus humano e sustentam a noção que receptores de TLR são alvos válidos para a intervenção de doença. Polimorfismos específicos na 3’ UTR de TLR7

foram identificados e revelaram estar correlacionados tanto à expressão de TLR7 elevada como assinatura de gene IFN aumentada. Shen, N., et al., *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. Deng, Y. et al., *MicroRNA-3148 modulates allelic expression of toll-like receptor 7 variant associated with systemic lupus erythematosus.* PLOS Genetics, 2013. e1003336. Ademmais, fármacos antimaláricos de padrão de assistência (SOC) de lúpus como cloroquina interrompem a sinalização endossômica TLR7/9 e inibem a produção de PBMC e/ou pDC IFNalfa induzida por complexos de ssRNA-ribonucleoproteína ou soro de paciente com lúpus. Ademais, DC mieloide e monócitos produzem IL-12p40, TNF alfa, e IL-6 após a sinalização de auto-RNA/TLR8, sugerindo a contribuição adicional de citocinas pró-inflamatórias dependentes de TLR8 para a etiologia de lúpus humano além de IFN ativado por TLR7 por pDC. Vollmer, *supra*; Gorden, K.B., et al., *Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8.* J Immunol, 2005. 174(3): p. 1259-68.

[086]Também há evidência de modelo de camundongo quanto à função de TLR em lúpus. Estudos publicados demonstraram coletivamente que tanto a deleção de gene TLR7 simples ou TLR7/9 duplo como a inibição farmacológica de TLR7/9 duplo reduzem a gravidade da doença em quatro modelos de lúpus diferentes. Nickerson, K.M., et al., *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., et al., *Yaa autoimmune fenotypes are conferred by overexpression of TLR7.* Eur J Immunol, 2008. 38(7): p. 1971-8; Deane, J.A., et al., *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., et al., *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 a função de TLR7 como um determinante importante de autoimunidade, a superexpressão transgênica de TLR7 individualmente resulta em autorreatividade anti-RNA espontânea e nefrite na cepa C57BL/6 normalmente resistente à doença. Deane, *supra*.

[087]A partir de uma perspectiva de segurança, não há relatos que camundongos deficientes de gene TLR7, 8, ou 9 simples ou 7/8 e 7/9 duplo são imunocomprometidos na medida em que a infecção por patógenos oportunistas é observada. Também, antimaláricos SOC são considerados amplamente seguros e eficazes para uso de longo prazo em humanos para controlar o agravamento da doença lúpus em doses previstas para inibir pelo menos parcialmente a sinalização de TLR7/9. Lafyatis, R., M. York, e A. Marshak-Rothstein, *Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors?* Arthritis Rheum, 2006. 54(10): p. 3068-70; Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Low blood concentration of hydroxy cloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum, 2006. 54(10): p. 3284-90. Na verdade, exceto por suscetibilidade aumentada a infecções por bactérias Gram-positivas na infância e em menor extensão na idade adulta, humanos com vias de sinalização de TLR e IL-1R altamente comprometidas (deficiência de MyD88 ou IRAK-4) são, entretanto, saudáveis e mantêm mecanismos de defesa de hospedeiro suficientes. Casanova, J.L., L. Abel, e L. Quintana-Murci, *Human TLRs and IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics.* Annu Rev Immunol, 2010.

[088]Com base nessas e outras informações, acredita-se que TLR7 em particular é um alvo bem validado no contexto de modelos de SLE pré-clínicos de camundongo. Tanto estudos em humanos genéticos como funcionais sustentam a hipótese que o antagonismo das vias TLR7 e/ou irá proporcionar benefício terapêutico para pacientes com lúpus. Ademais, tanto os estudos de deleção de

gene TLR de camundongo como o uso de antimaláricos de logo prazo em humanos sugerem que a supressão farmacológica de TLR7, 8 e/ou 9 pode ser promovida sem comprometer significativamente a defesa do hospedeiro.

[089]Portanto, espera-se que um composto que suprime TLR7, TLR8, ou tanto TLR7 como TLR8 possa atuar como um agente terapêutico ou profilático contra SLE ou nefrite lúpica.

[090]Os presentes inventores encontraram compostos que suprimem TLR 7 e/ou 8 e, portanto, espera-se que tenham um efeito profilático ou terapêutico sobre SLE ou nefrite lúpica. Os compostos e métodos da revelação são descritos no presente documento.

II. Uso Terapêutico

[091]Os níveis de dosagem de ingredientes ativos nas composições farmacêuticas da revelação podem ser variados para obter uma quantidade do(s) composto(s) ativo(s) que alcança a resposta terapêutica desejada para um paciente, composição e modo de administração particular. O nível de dosagem selecionado depende da atividade do composto particular, da via de administração, da gravidade da condição que está sendo tratada, e da condição e histórico médico anterior do paciente que está sendo tratado. As doses são determinadas para cada caso particular usando métodos padrão de acordo com fatores exclusivos ao paciente, inclusive a idade, peso, estado de saúde geral e outros fatores que podem influenciar a eficácia do(s) composto(s) da revelação. Em geral, no caso de administração oral, o composto de acordo com a presente revelação ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado em uma dose de aproximadamente 30 μg a 100 μg, uma dose de 30 μg a 500 μg, uma dose de 30 μg a 10 g, uma dose de 100 μg a 5 g, ou uma dose de 100 μg a 1 g por adulto por dia. No caso de administração por injeção, o mesmo é administrado em uma dose de aproximadamente 30 μg a 1 g, uma dose de 100 μg a 500 mg, ou uma dose de 100

μg a 300 mg por adulto por dia. Em ambos os casos, uma dose é administrada uma vez ou dividida em várias administrações. A dosagem pode ser simulada, por exemplo, usando o programa Simcyp®.

[092]Não se pretende que a administração de um composto da revelação a um mamífero, incluindo humanos, seja limitada a um modo de administração, dosagem, ou frequência de dosagem particular. A presente revelação contempla todos os modos de administração, incluindo via oral, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intra-articular, intralesional, subcutânea, ou qualquer outra via suficiente para proporcionar uma dose adequada para prevenir ou tratar SLE ou nefrite lúpica. Um ou mais compostos da revelação podem ser administrados a um mamífero em uma única dose ou múltiplas doses. Quando múltiplas doses são administradas, as doses podem ser separadas umas das outras, por exemplo, durante várias horas, um dia, uma semana, um mês, ou um ano. Será entendido que, para qualquer indivíduo particular, regimes de dosagem específicos devem ser ajustados a longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração de uma composição farmacêutica que inclui um composto da revelação.

[093]Para aplicações clínicas, um composto da presente revelação pode ser geralmente administrado de forma intravenosa, subcutânea, intramuscular, colônica, nasal, intraperitoneal, retal, bucal ou oral. As composições contendo pelo menos um composto da revelação que é adequado para uso em medicina humana ou veterinária pode ser apresentadas em formas que permitem a administração por uma via adequada. Essas composições podem ser preparadas de acordo com os métodos convencionais, usando um ou mais adjuvantes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Os adjuvantes compreendem, inter alia, diluentes, meios aquosos estéreis, e vários solventes orgânicos não tóxicos. Os carreadores ou diluentes aceitáveis para uso terapêutico são bem conhecidos no campo

farmacêutico e são descritos, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Philadelphia, and Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick e J. C. Boylan, 1988, 1999, Marcel Dekker, New York. As composições podem ser apresentadas sob a forma de tabletes, pílulas, grânulos, pós, soluções ou suspensões aquosas, soluções injetáveis, elixires, ou xaropes, e as composições podem conter opcionalmente um ou mais agentes selecionados a partir do grupo que compreende adoçantes, flavorizantes, corantes, e estabilizantes para obter preparações farmaceuticamente aceitáveis.

[094]A seleção de veículo e o teor de substância ativa no veículo são geralmente determinados de acordo com a solubilidade e propriedades químicas do produto, o modo de administração particular, e as provisões que serão observadas na prática farmacêutica. Por exemplo, excipientes como lactose, citrato de sódio, carbonato de cálcio, e fosfato de dicálcio e agentes desintegrantes como amido, ácidos algínicos, e determinados silicatos complexos combinados com lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, laurel sulfato de sódio e talco) podem ser usados para preparar tabletes. Para preparar uma cápsula, é vantajoso usar lactose e polietileno glicóis de alto peso molecular. Quando suspensões aquosas são usadas, as mesmas podem conter agentes emulsificantes que facilitam a suspensão. Diluentes como sacarose, etanol, polietileno glicol, propileno glicol, glicerol, clorofórmio, ou misturas dos mesmos também podem ser usados.

[095]Para administração parenteral, emulsões, suspensões, ou soluções das composições da revelação em óleo vegetal (por exemplo, óleo de gergelim, óleo de amendoim, ou óleo de oliva), soluções orgânicas aquosas (por exemplo, água e propileno glicol), ésteres orgânicos injetáveis (por exemplo, oleato de etila), ou soluções aquosas estéreis dos sais farmaceuticamente aceitáveis são usados. As soluções dos sais das composições da revelação são especialmente úteis para

administração por injeção intramuscular ou subcutânea. As soluções aquosas que incluem soluções dos sais em água destilada pura podem ser usadas para administração intravenosa com a condição que (i) seu pH seja adequadamente ajustado, (ii) as mesmas sejam apropriadamente tamponadas e se tornaram isotônicas com uma quantidade suficiente de glicose ou cloreto de sódio, e (iii) as mesmas sejam esterilizadas por aquecimento, irradiação ou microfiltração. As composições adequadas contendo um composto da revelação podem ser dissolvidas ou suspensas em um carreador adequado para uso em um nebulizador ou uma suspensão ou solução em aerossol, ou podem ser absorvidas ou adsorvidas em um carreador sólido adequado para uso em um inalador de pó seco. As composições sólidas para administração retal incluem supositórios formulados de acordo com métodos conhecidos e contendo pelo menos um composto da revelação.

[096]As formulações de dosagem de um composto da revelação que será usado para administração terapêutica devem ser estéreis. A esterilidade é prontamente obtida por filtração através de membranas estéreis (por exemplo, membranas de 0,2 mícron) ou por outros métodos convencionais. As formulações tipicamente são armazenadas em forma liofilizada ou como uma solução aquosa. O pH das composições dessa revelação em algumas modalidades, por exemplo, pode ser entre 3 e 11, pode ser entre 5 e 9, ou pode ser entre 7 e 8, inclusive.

[097]Embora uma via de administração seja por administração de dosagem oral, outros métodos de administração podem ser usados. Por exemplo, as composições podem ser administradas de forma subcutânea, intravenosa, intramuscular, colônica, retal, nasal, ou intraperitoneal em uma variedade de formas de dosagem como supositórios, péletes implantados ou cilindros pequenos, aerossóis, formulações de dosagem oral, e formulações tópicas como pomadas, colírios, e emplastros dérmicos. Os compostos de modalidades da revelação podem

ser incorporados em artigos conformados como implantes, inclusive, mas não se limitando a, válvulas, stents, tubagem, e próteses, que podem empregar materiais inertes como polímeros sintéticos ou silicones, (por exemplo, composições Silastic®, borracha de silicone, ou outros polímeros comercialmente disponíveis). Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidróxi-propil-metacrilamida-fenol, poli-hidróxi etil-aspartamida-fenol, ou óxido de polietileno-polilisina substituído por resíduos de palmitoíla. Ademais, um composto da revelação pode ser acoplado a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis para realizar a liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido polilático e poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido poli-hidróxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidiidropiranos, policianoacrilatos, e copolímeros de bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

[098]Um composto da revelação também pode ser administrado sob a forma de sistemas de entrega de lipossoma, como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de lipídeos, como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas. Um composto da revelação também pode ser liberado usando anticorpos, fragmentos de anticorpos, fatores de crescimento, hormônios ou outras porções de alvejamento às quais as moléculas de composto são acopladas (por exemplo, consulte Remington: The Science and Practice of Pharmacy, vide supra), inclusive conjugação in vivo a componentes sanguíneos de um composto de uma modalidade da revelação.

III. Síntese

[099]As vias de síntese gerais e específicas fornecidas são consideradas úteis para a preparação de modalidades da revelação. Os versados na técnica podem reconhecer que determinadas variações ou modificações desses procedimentos também poderiam resultar na síntese de compostos de acordo com a

revelação. Em algumas situações, a frase “como” é usada para enumerar várias alternativas para compostos ou estruturas mais genéricos. Será entendido que “como” não deve ser considerado limitativo, e que seu significado está de acordo com “incluindo, por exemplo, mas não se limitando a”.

[0100]Determinadas condições são comuns para exemplos específicos apresentados abaixo. O aquecimento por micro-ondas foi realizado usando um reator de micro-ondas Biotage® Emrys Liberator ou Initiator. A cromatografia em coluna foi realizada usando um sistema de cromatografia flash Biotage® SP4. A remoção de solvente foi realizada usando um evaporador rotativo Büchii ou um evaporador centrífugo Genevac®. Os espectros NMR foram registrados em 400 MHz em um espectrômetro Varian Unity® usando solventes deuterados. Deslocamentos químicos são relatados em relação ao solvente protonado residual.

[0101]A cromatografia em camada delgada foi realizada em placas de vidro Whatman® pré-revestidas com uma camada de gel de sílica de 0,25 mm usando várias razões de um ou mais dos seguintes solventes: EtOAc, heptano, diclorometano ou MeOH.

[0102]LC/MS analítica foi realizada para muitos exemplos em um sistema Waters Acquity™ usadno uma coluna XBridge™ C18 1,7µm 2,1 × 50mm. Os solventes A e B são Água w/ ácido fórmico a 0,1% e Acetonitrila w/ ácido fórmico a 0,1%, respectivamente. Tempo de método total de 5 minutos com 5% de B a 99% de B durante 4 minutos com uma taxa de fluxo de 0,3 ml/minutos. Dados espectrais de massa foram adquiridos em um Waters SQD de 100 a 2000 amu em eletroaspersão em modo positivo.

[0103]Alternativamente, a confirmação de pureza e massa foi realizada em um sistema Waters Autopurification usando uma coluna XBridge™ C8 3,5µm 4,6 × 50mm. Os solventes A e B são água w/ ácido fórmico a 0,1% e acetonitrila w/ ácido fórmico a 0,1%, respectivamente. Tempo de método de 6 minutos com 10% de B a

95% de B durante 5 minutos com uma taxa de fluxo de 2,5 ml/minutos. Os dados espectrais de massa foram adquiridos em um Micromass ZQ™ a partir de 130 a 1000 amu em eletroaspersão em modo positivo.

[0104]LC/MS de fase reversa preparativa foi realizada para muitos exemplos em um sistema Waters Autopurification usando uma coluna XBridge™ C8 5µm, 19 × 100mm. Os solventes A e B são: água c/ ácido fórmico a 0,1% e Acetonitrila w/ ácido fórmico a 0,1%, respectivamente. Tempo de método total de 12 minutos com 30% de B a 95% de B durante 10 minutos com uma taxa de fluxo de 20 ml/minutos. Os dados espectrais de massa foram adquiridos em um Micromass ZQ™ de 130-1000 amu em eletroaspersão no modo positivo.

[0105]A resolução por HPLC preparativa de compostos racêmicos foi realizada para muitos exemplos usando uma das seguintes colunas quirais: Chiralpak® IA (5 cm × 50 cm ou 2 cm × 25 cm), Chiralpak® AD (2 cm × 25 cm) ou Chiralcel® OD (2 cm × 25 cm). As razões de enantiômero de compostos purificados foram determinadas por análise HPLC em uma coluna de 0,45 cm × 25 cm compreendida da mesma fase estacionária (IA, AD ou OD).

[0106]Métodos gerais e experimentos para preparar compostos da presente revelação são apresentados abaixo. Em determinados casos, um composto particular é descrito a título de exemplo. Entretanto, será avaliado que em cada caso uma série de compostos da presente revelação foi preparada de acordo com os esquemas e experimentos descritos abaixo. Para aqueles compostos em que dados NMR e/ou espectrometria de massas estão disponíveis, os dados são apresentados na Figura 6.

[0107]As seguintes abreviações são usadas no presente documento:

[0108]Definições: As seguintes abreviações têm os significados indicados:

AcOH: ácido acético

anhyd: anidro

aq.: aquoso

Bn: benzila

Boc: *terc*-butoxicabonila

CSA: ácido canforsulfônico

d: dia(s)

DAMP: Padrão Molecular Associado a Perigo

DBU: 1,8-Diazobiciclo[5,4,0]undec-7-eno

DCE: 1,2-dicloroetano

DCM: diclorometano

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DMA: N,N-Dimetilacetamida

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

dsDNA: DNA de cadeia dupla

EDC: cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

ee: excesso enantiomérico

EtOAc: acetato de etila

EtOH: etanol

h: hora(s)

HATU: hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio

HCl: ácido clorídrico

HCQ: hidróxi cloroquina

hep: n-heptano

HEPES: ácido 4-(2-hidróxi etil)-1-piperazinaetanossulfônico

HPLC: cromatografia líquida de alto desempenho

IFN: interferon

IPA: álcool isopropílico ou isopropanol

K_2CO_3: carbonato de potássio

MeOH: metanol

$MgSO_4$: sulfato de magnésio (anidro)

minutos: minuto(s)

MTBE: metil *terc*-butil éter

Na_2CO_3: carbonato de sódio

Na_2SO_4: sulfato de sódio (anidro)

$NaBH_4$: boroidreto de sódio

NaCl: cloreto de sódio

NaH: 60% de hidreto de sódio disperso em óleo

NaHCO3: bicarbonato de sódio

NaOH: hidróxido de sódio

NBS: N-bromosuccinimida

NH_4Cl: cloreto de amônio

NH_4Cl: cloreto de amônio

NH_4OH: hidróxido de amônio

NMP: N-metil pirrolidona

Ns: Nosil ou o-nitrobenzeno sulfonil

^oC: graus Celsius

PAMP: Padrão Molecular Associado a Patógeno

PBMC: célula mononuclear de sangue periférico

PBS: salina tamponada com fosfato

pDC: célula dendrítica plasmacitoide

$PhNTf_2$: N-feniltrifluorometanossulfonimida

qPCR: reação em cadeia da polimerase quantitativa

R848: resiquimod

rt: temperatura ambiente

sat: saturado

SNAP: cartucho de cromatografia flash marca BIOTAGE®

SOC: padrão de assistência

ssRNA: RNA de cadeia simples

T3P: Anidrido propilfosfônico

tBuOK: *terc*-butilóxido de potássio

TEA: trietilamina

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametil piperidina 1-oxila

Tf: trifluorometanosulfonato

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetraidrofurano

TLDA: Arranjo de Baixa Densidade Taqman®

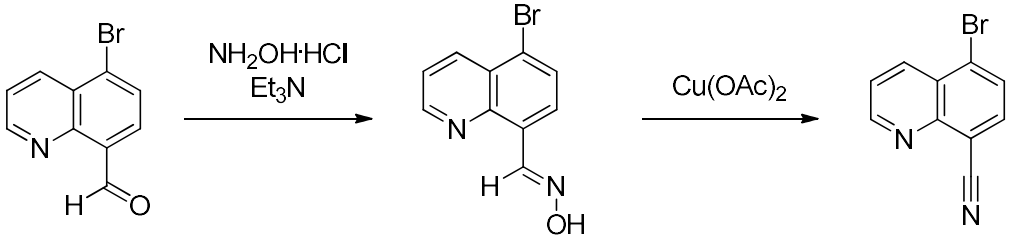
TLR: receptor Toll-like

TSA: ácido p-toluenossulfônico

Métodos Sintéticos Gerais:

[0109]Os compostos foram produzidos de acordo com os métodos sintéticos gerais mostrados nos Esquemas 1 a 31:

Esquema 1



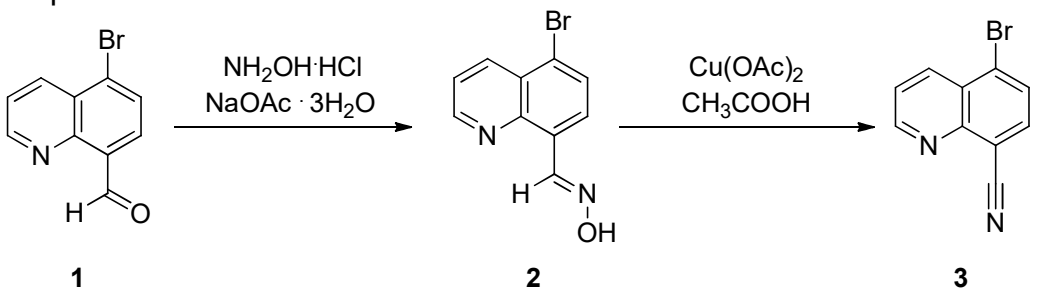
1 **2** **3**

[0110]A preparação de vários exemplos usa o intermediário essencial 3, que pode ser preparado de acordo com a via revelada no Esquema 1. O 5-bromoquinolina-8-carbaldeído 1 comercialmente disponível (Frédérieric de Montigny,

Gilles Argouarch, Claude Lapinte, “New Route to Unsymmetrical 9,10-Disubstituted Etinylanthracene Derivatives,” *Synthesis*, 2006 , 293-298) é tratado com cloridrato de hidróxi lamina para proporcionar a oxima 2. 2 é subsequentemente convertido na nitrila correspondente 3 na presença de quantidade catalítica de acetato de cobre para proporcionar um dos intermediários essenciais relatados no presente documento. O intermediário 3 é usado para a geração de compostos relatados pelo deslocamento da posição 5 de 5-bromoquinolina-8-carbaldeído com compostos heterocíclicos aromáticos, heterocromáticos e saturados apropriados como piperidinas, piperazinas e morfolinas usando condições apropriadas descritas em detalhes abaixo.

[0111]Um método alternativo para a geração do intermediário essencial 3 é mostrado no Esquema 2 em que trietilamina da primeira etapa da síntese é substituída por acetato de sódio.

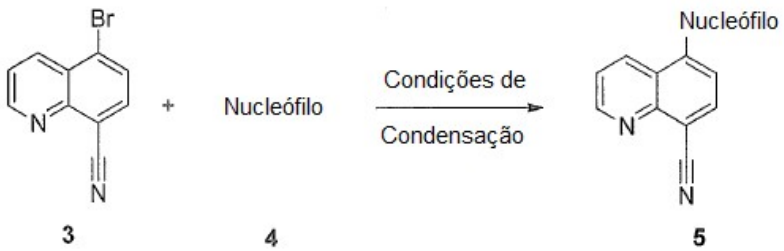
Esquema 2



1 **2** **3**

[0112] Vários exemplos são produzidos pelo processo de condensação geral como revelado no Esquema 3, em que bromoquinolina 3 é condensado com o nucleófilo apropriado 4 para formar 5 que pode ser um intermediário essencial ou um composto final descrito em mais detalhes abaixo.

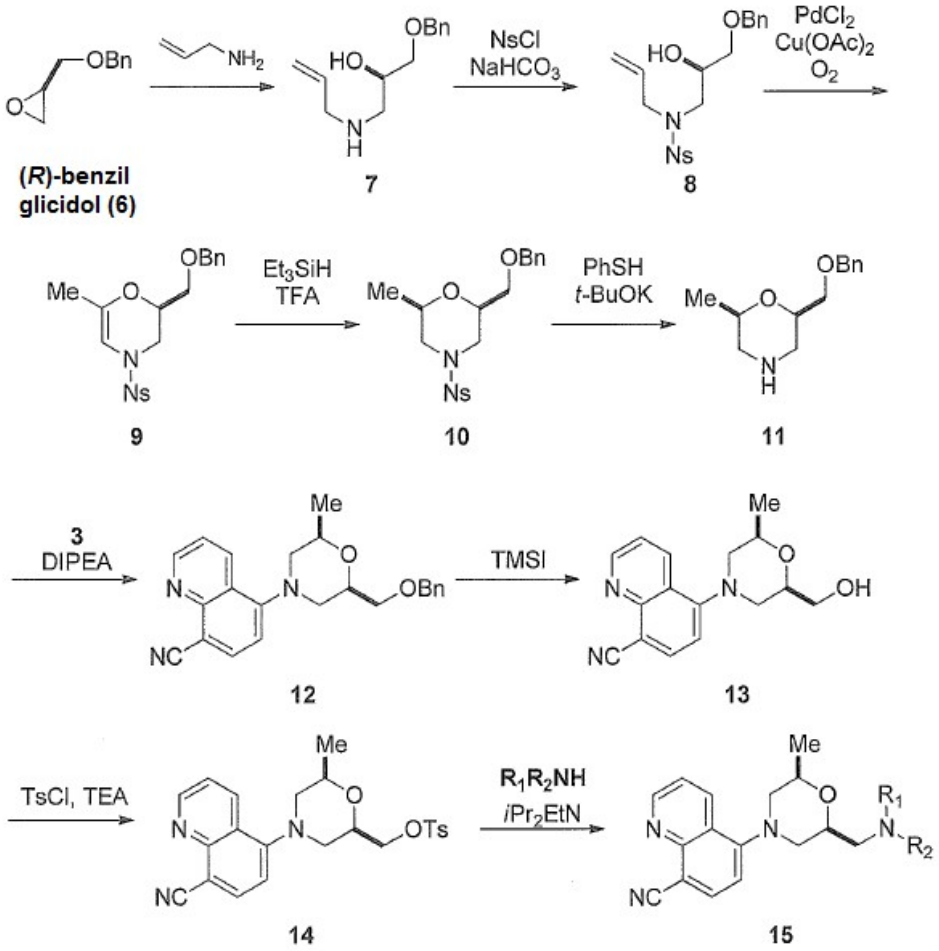
Esquema 3



3 **4** **5**

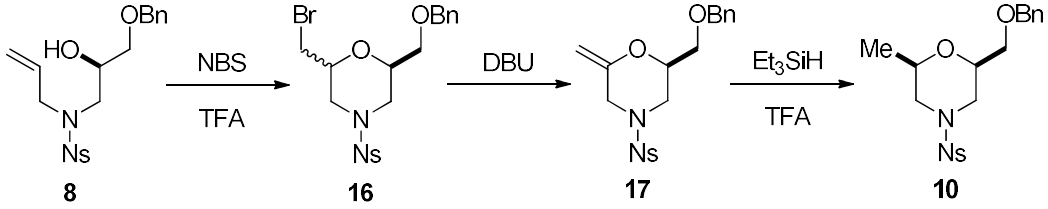
[0113]Inúmeros exemplos representados pelo composto 15 foram preparados a partir do intermediário avançado 14 como revelado no método geral mostrado no Esquema 4. Um epóxido quiral apropriadamente protegido 6 é condensado com alil amina para proporcionar o aminoálcool quiral 7. Após a proteção da amina secundária com um nesilato, o intermediário resultante 8 é ciclizado de forma intermolecular para formar o pirano insaturado 9. A redução da ligação dupla de enamina para formar 10 foi seguida por desproteção do grupo nesila para proporcionar 9. A condensação de 11 com o brometo 3 (Esquema 1 ou 2) com ou sem o uso de um catalisador de paládio fornece 12, após isso, a desproteção de 13 seguida por ativação do álcool resultante fornece o intermediário essencial 14. 14 ativado pode ser facilmente transformado em inúmeros exemplos fornecidos abaixo pelo uso da amina apropriadamente substituída e reagentes de condensação para proporcionar compostos de estrutura geral 15.

Esquema 4



[0114]Um método alternativo para a preparação de estrutura geral 10 é revelado no Esquema 5. A ciclização de radical do álcool protegido 8 pode ser obtida por tratamento com N-bromosuccinimida para proporcionar 16. A eliminação do grupo bromo usando base fornece o enol 17, que é, então, reduzido com um silano para proporcionar o intermediário 10.

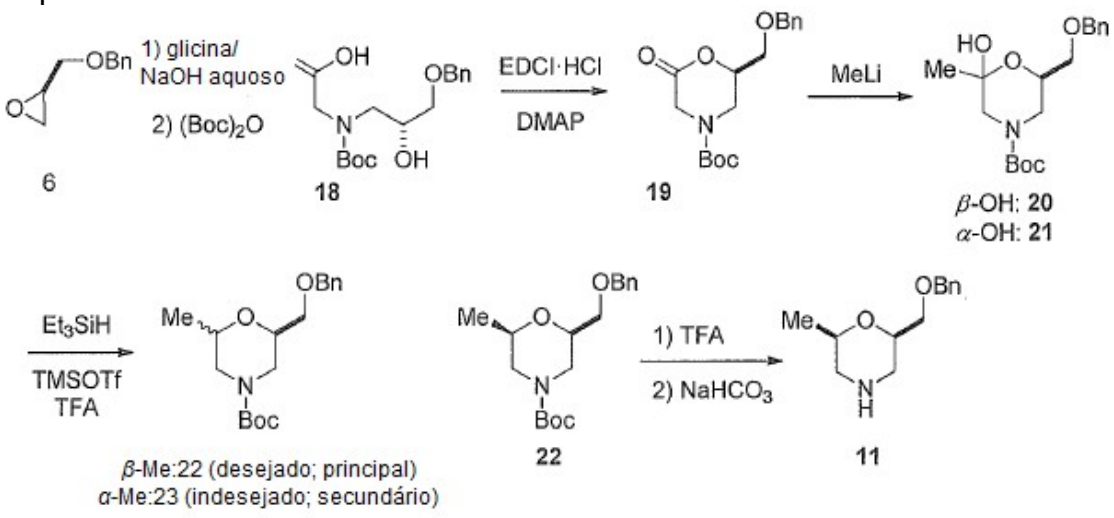
Esquema 5



[0115]Um método alternativo para a preparação de estrutura geral 11 é revelado no Esquema 6. Iniciando-se com material de partida de epóxi quiral 6, forma-se o álcool 18 após a proteção da amina secundária com um grupo de

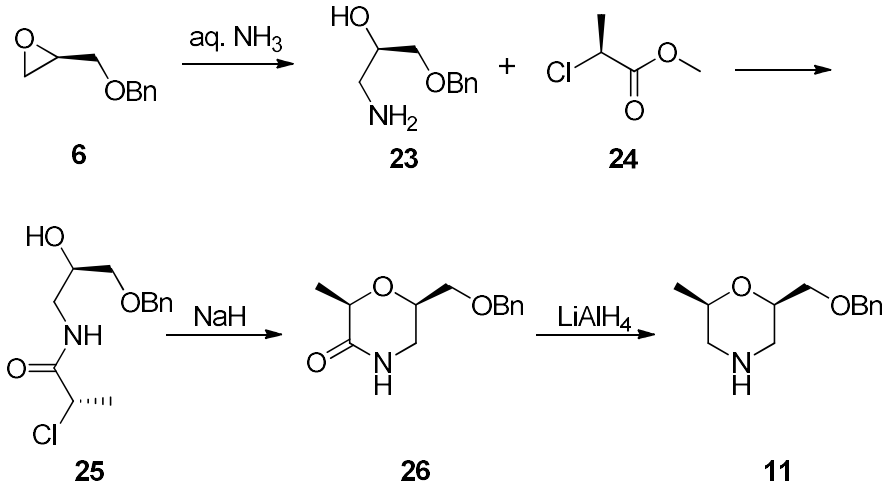
proteção Boc. Lactonização usando DCC solúvel em água fornece 19 que, então, pode ser submetido à alquilação usando um alquil lítio, como metil lítio para formar uma mistura de cetais, 20 e 21. A mistura de cetal é subsequentemente reduzida para formar uma mistura diastereomérica de compostos morfolina 22 (sendo o isômero de diastereômero desejado) e 23 que pode ser facilmente separado por cromatografia em coluna de gel de sílica. Verificou-se que a razão da mistura de metil morfolina é a partir de 4:1 a 9:1 a favor de estrutura 22. As estruturas cristalinas de raios X foram obtidas de compostos avançados subsequentes para confirmar a estereoquímica absoluta de composto 22. O composto 22 é facilmente convertido em 11 por desproteção com ácido como TFA seguido por neutralização com uma base.

Esquema 6



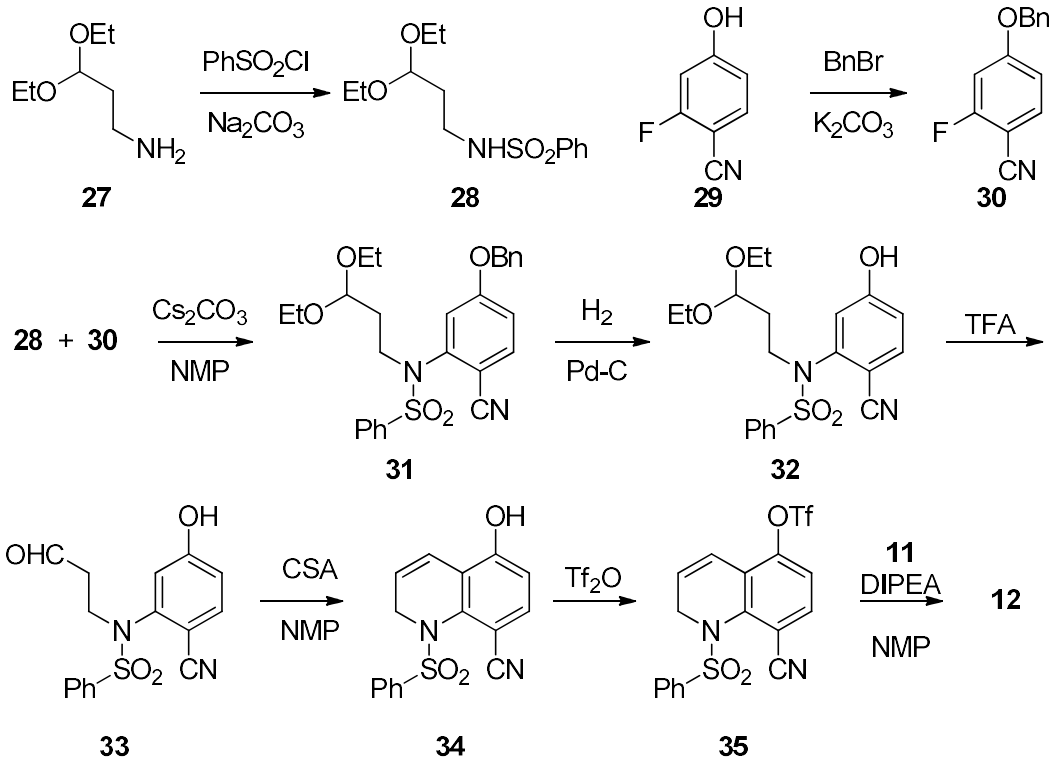
[0116]Um terceiro método para a preparação de intermediário essencial 11 é mostrado no Esquema 7. O epóxido protegido comercialmente disponível 6 é condensado com amônia aquosa para proporcionar o amino álcool 23 que, por sua vez, é condensado com o cloropropinato quiral 24 para formar a amida enantiomericamente pura 25. A formação de éter usando uma base forte como hidreto de sódio fornece lactama 26, que pode ser convertida em intermediário 11 por redução de amida para a amina cíclica.

Esquema 7



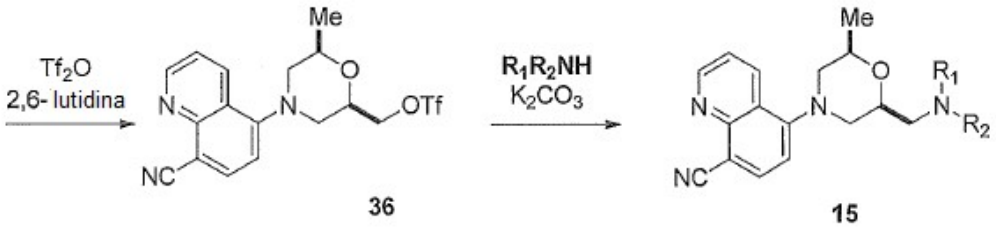
[0117]Um método alternativo para a produção de exemplos abrangidos na estrutura genérica 5 no Esquema 3 e composto 12 no Esquema 4 é ilustrado no Esquema 8. Os materiais de partida 28 e 30, preparados a partir de fontes comercialmente disponíveis (27 & 29), podem ser facilmente condensados na presença de uma base inorgânica para formar 31. O grupo de proteção fenólica é removido por hidrólise redutivo para formar 32, o grupo de proteção acetal é hidrolisado com ácido para formar o aldeído 33, e, em seguida, formação do heterociclo bicíclico 34 sob condições de condensação catalíticas ácidas. O grupo hidroxila fenólico em 34 é, então, ativado para formar 35, que subsequentemente pode ser condensado com 11 para formar 12 como mostrado no Esquema 4. O composto 11 pode ser substituído por outros nucleófilos como mostrado nos exemplos abaixo.

Esquema 8



[0118]Dois métodos alternativos para a preparação de compostos com a estrutura geral 15 usam os processos revelados no Esquema 9 e 10. O intermediário 13 é ativado ao formar o triflato 36 seguido por deslocamento com a amina apropriada na presença de base como carbonato de potássio para formar o composto alvo desejado 15 conforme mostrado no Esquema 9.

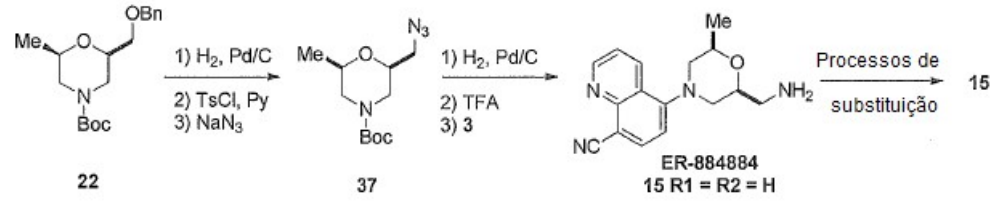
Esquema 9



[0119]Iniciando-se com a morfolina quiral Boc-protegida 22 do Esquema 6, um versado na técnica é capaz de produzir exemplos adicionais de compostos com a estrutura geral 15 pela conversão do álcool protegido no intermediário azida 37 como mostrado no Esquema 10. 37 é facilmente convertido na amina primária ER-884884 após a redução da azida, a desproteção do grupo Boc, e a condensação com 3. ER-884884 também pode ser convertido em análogos adicionais revelados

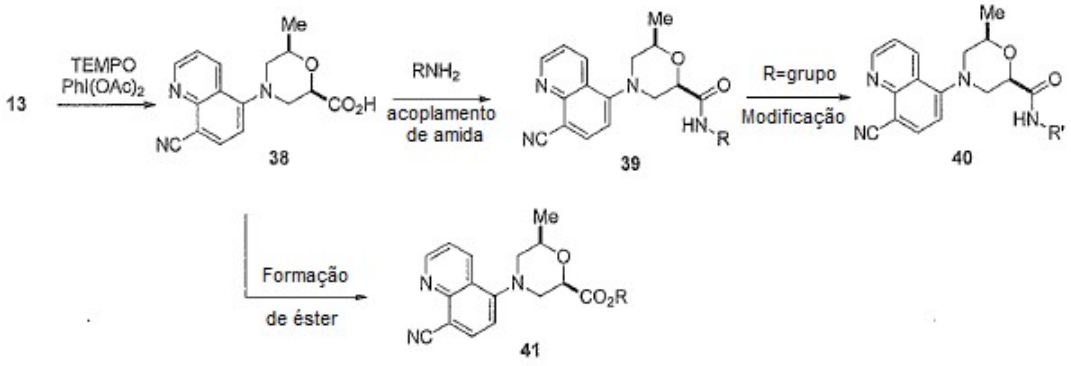
pela estrutura geral 15 tanto por processos de alquilação como acilação.

Esquema 10



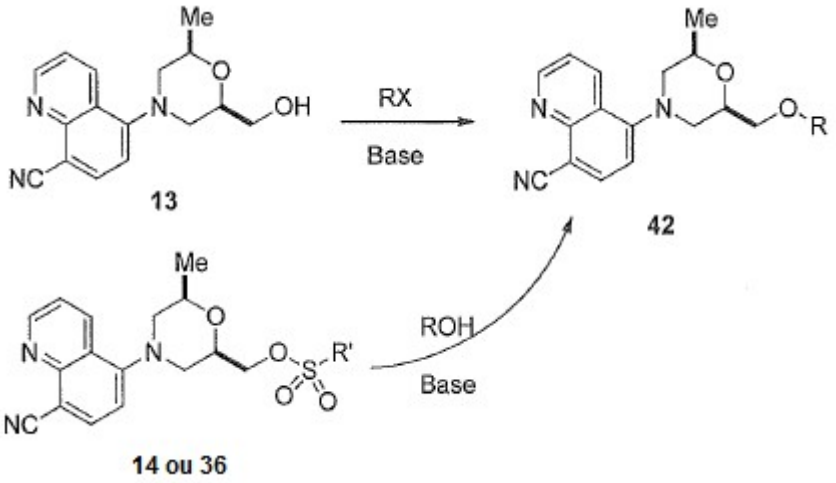
[0120]Preparação de conjunto alternativo de exemplos de composto ocorre por oxidação do intermediário essencial 13 para formar 38 seguido por formação dos exemplos através de condições de acoplamento de amida para formar 39 como mostrado no Esquema 11. A preparação de alguns exemplos que usam o método geral exige uma ou duas etapas adicionais para proporcionar os compostos-alvo desejados de estrutura geral 40. Também, vários ésteres revelados pela estrutura geral 41 podem ser facilmente produzidos a partir de 38 usando vários métodos conhecidos pelos versados na técnica.

Esquema 11



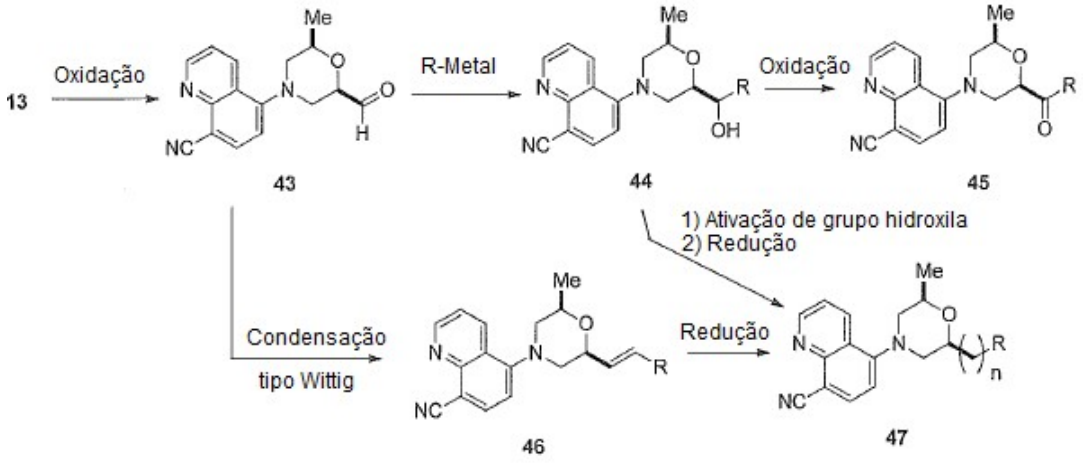
[0121]Também, exemplos de éter são preparados por dois métodos possíveis: (1) o deslocamento de grupo ativado sobre um grupo funcional alquila, alquenila ou arila usando a base e o composto 11 do Esquema 4; ou usando o álcool ativado 14 ou 36 com fenóis ou álcoois alquílicos nas presenças de uma base apropriada. Ambos os métodos para proporcionar exemplos com a estrutura química geral 42 são mostrados no Esquema 12.

Esquema 12



[0122]O intermediário essencial 13 também pode ser oxidado para formar um aldeído 43 seguido por condensação com vários reagentes de acoplamento de alquila e arila para proporcionar exemplos 44 ou 46 como mostrado no Esquema 13. Os produtos resultantes podem ser, então, transformados em exemplos adicionais tanto por oxidação de 44 para proporcionar compostos de estrutura geral 45 como redução de 46 para proporcionar compostos de estrutura geral 47 em que n = 2. Também, os versados na técnica podem gerar os exemplos adicionais a partir de intermediário 44 por ativação do grupo hidroxila como formando o triflato seguido por redução usando vários reagentes de redução possíveis para proporcionar exemplos que contêm menos um grupo metileno ou 47 em que n = 1.

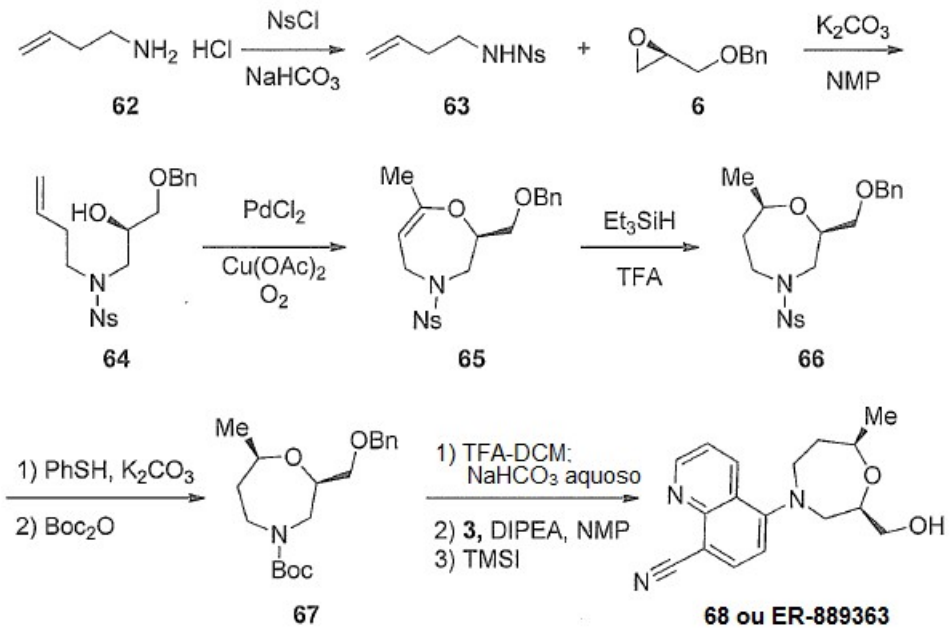
Esquema 13



[0123]Um conjunto final de exemplos é preparado pelo uso do Esquema 14.

Usando a mesma metodologia sintética para preparar o composto 13 no Esquema 4, pode-se preparar o heterociclo de sete membros desejado 68 substituindo alil amina por 1-amino-3-buteno 62. 68 pode ser, então, ativado e, em seguida, condensado com várias aminas substituídas para gerar análogos adicionais de maneira similar conforme mostrado em vários esquemas revelados acima.

Esquema 14



Preparação de Exemplos

[0124]Composto 3 - Esquema 1

[0125]A uma suspensão de 5-bromoquinolina-8-carbaldeído 1 (1,00 g, 4,24 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (1,177 g, 16,94 mmol) em acetonitrila (110 ml) adicionou-se TEA (2,362 ml, 16,94 mmol) seguido por um aquecimento até refluxo durante 3 h para proporcionar uma suspensão amarela. A reação completa foi resfriada à temperatura ambiente, o precipitado foi filtrado, e a torta de filtro lavada com acetonitrila (50 ml). O sólido cru foi purificado sobre uma almofada curta de gel de sílica (10 g) eluindo com EtOAc (300 ml) fornecendo a aldoxima 2 como um sólido amarelo.

[0126]Aldoxima 2 (1,001g, 4,0 mmol) e acetato de cobre (II) monoidratado

(84,6 mg, 0,424 mmol) em acetonitrila anidra (180 ml) foram agitados em refluxo durante 12 h. A reação completa foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada e a almofada de filtro lavada com H_2O para proporcionar um sólido marrom. O produto cru foi purificado sobre uma almofada curta de gel de sílica (ca. 10 g) eluindo com (DCM 100 ml) para proporcionar 5-bromoquinolina-8-carbonitrila, 3 (0,783 g, 3,4 mmol, 79,3% de rendimento em 2 etapas) como um sólido bege claro após a concentração e secagem in vácuo do produto eluído. Consulte: Frédérieric de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, *Synthesis*, 2006, 293.

[0127]Composto 3- Esquema 2

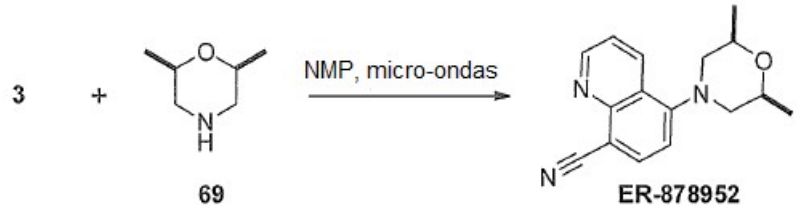
[0128]A uma solução agitada de acetato de sódio tri-hidratado (31,6 g, 0,232 mol) em EtOH (0,498 L) a 15 °C adicionou-se 5-bromoquinolina-8-carbaldeído (49,84 g, 0,211 mol) seguido por cloridrato de hidroxilamina (15,55 g, 0,223 mol). A mistura resultante foi aquecida até 70 °C durante 3 h, sendo que após esse momento, a reação foi resfriada a 35 °C e, em seguida, diluída com água (250 ml). A mistura foi parcialmente concentrada a aproximadamente 250 ml, sendo que após esse momento água (250 ml), 2-metóxi -2-metilpropano (120 ml), e heptano (120 ml) foram adicionados seguidos por re-concentração da mistura para aproximadamente 250 ml. A pasta fluida resultante foi diluída com água (250 ml) e resfriada a 0 °C, sendo que após esse momento 1 M de NaOH em água (211 ml) foi adicionado e a mistura final foi agitada vigorosamente durante 10 min. A suspensão foi filtrada, enxaguada com água (498 ml) e a torta de filtro seca a 30 °C durante 18 h para proporcionar aldoxima 2 (49,75 g, 0,198 mol, 93,9% de rendimento) como um pó acastanhado.

[0129]A uma suspensão agitada de 2 (48,21 g, 0,192 mol) em acetonitrila (386 ml) a 15 °C adicionou-se acetato de cobre (II) (0,523 g, 2,9 mmol) seguido por ácido acético (13,1 ml, 0,229 mol). A mistura resultante foi aquecida até refluxo durante 21 h, sendo que após esse momento, a reação completa foi resfriada a 50

°C. água (0,39 l) foi adicionada e a mistura foi parcialmente concentrada seguida por diluição com água (290 ml) e resfriada a 5 °C. 1 M de NaOH em água (230 ml) foi adicionado e a agitação vigorosa continuou durante 10 minutos. A suspensão foi filtrada, a torta de filtro enxaguada com água (500 ml) e seca para proporcionar o composto 3 (42,80 g, 0,183 mol, 95,6% de rendimento) como um pó cinza escuro.

[0130]Síntese de ER-878952 - Esquema 3 & 15 (Método 1)

Esquema 15



[0131]3 (200,2 mg, 0,86 mmol) em NMP (1 ml) e *cis*-2,6 dimetilmorfolina comercialmente disponível 69 (133,4 mg, 1,16 mmol – como um representante de composto 4 no Esquema 3) foi colocado em um forno de micro-ondas a 150 °C durante 1 h. A reação completa foi filtrada e dividida em vários frascos, diluída com NMP e purificada por HPLC (coluna C18, gradiente 10/90-95/5 acetonitrila/água com TFA a 0,1%, ciclo de 15 minutos, t = 8,5 a 9 minutos) para render ER-878952 (180 mg. 0,68 mmol, 79,1% de rendimento) após a concentração e secagem *in vacuo* das frações combinadas desejadas.

[0132]ER-880369 (8,2 mg, 0,031 mmol, 48,4% de rendimento) foi produzido de maneira similar a ER-878952 usando 3 (15 mg, 0,064 mmol) e 2-etilmorfolina (22,2 mg, 0,191 mmol). A separação dos enantiômeros não foi realizada.

[0133]ER-885618 (385,2 mg, 1,032 mmol, 60,7% de rendimento) foi produzido de maneira similar a ER-878952 usando 3 (400 mg, 1,716 mmol) e 11 (398,1 mg, 1,799 mmol) do Esquema 4.

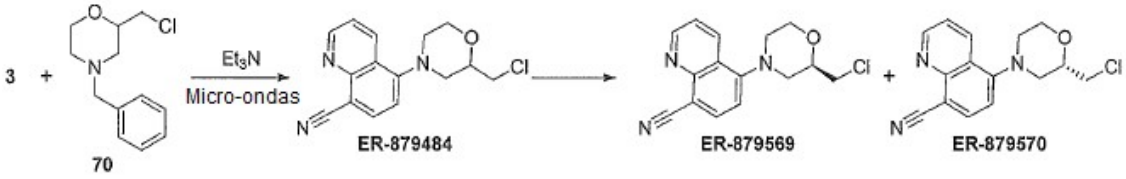
[0134]Síntese de composto ER-878952 (Método 2, Esquema 3 & 15)

[0135]A uma suspensão agitada de Composto 3 (12,00 g, 0,0515 mol) em NMP (30,0 ml) adicionou-se 69 (14,8 g, 0,129 mol) seguido por um aquecimento a

120 °C durante 4 h. A reação completa foi resfriada a 50 °C, diluída com IPA (30 ml), heptano (60 ml) e, então, adicionalmente resfriada a 0 °C. Após 30 minutos, os precipitados foram coletados por filtração, lavados com uma mistura de IPA pré-resfriado (a 0 °C) (18,0 ml)/heptano (36 ml) e secos sob N_2/vácuo durante 2 horas para proporcionar ER-878952 (11,00 g) como um pó amarelo. O filtrado foi concentrado, dividido entre EtOAc (120 ml) e $NaHCO_3$ aquoso saturado (60 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com água (60 ml) e passada através de gel de sílica (heptano-EtOAc 1:1) pré-condicionado, eluído com EtOAc (120 ml), então, concentrado. Um sólido *amarronzado* obtido desse modo foi suspenso em EtOAc (10 ml) heptano (10 ml) e aquecido a 70 °C e, em seguida, deixado resfriar a 20 °C. Os precipitados foram coletados por filtração, enxaguados com uma mistura de EtOAc (5,0 ml) e heptano (5,0 ml), então, secos sob N_2/vácuo durante 1 h, proporcionando o ER-878952 adicional (0,649 g) como um pó amarelo. No total, o processo forneceu ER-878952 (11,64 g, 43,6 mmol, 89,6% de rendimento).

[0136]ER-879484 (Método 3, Esquema 3 e 16)

Esquema 16



[0137]A uma solução agitada de 3 (15 mg, 64,4 mmol) e 4-benzil-2-(clorometil)morfolina, 70 (43,6 mg (0,193 mmol) em DMF (0,5 ml) adicionou-se TEA (0,27 uL, 0,194 mmol). A mistura de reação foi colocada em um forno de micro-ondas a 160 ºC durante 1 hora, sendo que após esse momento, a reação completa foi diretamente purificada através de uma coluna de HPLC preparativa de fase reversa C-18 (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluindo com 0 a 40% de gradiente de acetonitrila em água com 0,05% de TFA). As frações contendo o produto desejado foram combinadas, concentradas e secas *in vacuo* para proporcionar ER-879484 (4,2 mg, 0,015 mmol, 22,7% de rendimento). Os

enantiômeros de ER-879484 (3,0 mg, 0,010 mmol) foram separados usando uma coluna HPLC quiral para fornecer ER-879569 (1,0 mg, 0,004 mmol) e ER-879570 (1,0 mg, 0,004 mmol) após a concentração das frações desejadas e secagem *in vacuo*. A estereoquímica absoluta é desconhecida, porém arbitrariamente atribuída.

[0138]ER-879739 (12 mg, 0,047 mmol, 73,6% de rendimento) foi produzido de maneira similar a ER-879484 inicial usando 3 (15 mg, 0,064 mmol) e 2-metilmorfolina (19,5 mg, 0,195 mmol). A separação dos enantiômeros não foi realizada.

[0139]ER-880191 (9,5 mg, 0,036 mmol, 23,7% de rendimento) foi produzido de maneira similar a ER-879484 inicial usando 3 (35 mg, 0,150 mmol) e (2S,6S)-2,6-dimetilmorfolina (741 mg, 6,434 mmol). O *cis*-isômero ER-878952 (15,2 mg, 0,057 mmol, 37,9% de rendimento) também foi isolado. TEA não foi usado nessa preparação.

Exemplos Adicionais derivados de ER-878952:

[0140]ER-885160: ER-878952 (85,6 mg, 0,320 mmol) foi dissolvido em 1,2-etanodiol (1 ml) seguido pela adição de hidróxido de potássio (60 mg, 1,069 mmol). A mistura de reação foi colocada em um forno de micro-ondas a 120 ^{o}C durante 10 h após esse momento, a mesma foi filtrada, então, diretamente injetada em uma HPLC preparativa de fase reversa C-18 para purificação (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm, eluindo com 10 a 100% de acetonitrila em água com 0,05% de TFA). As frações desejadas foram concentradas até secar, dissolvidas em MeOH (3 ml) e eluídas em uma coluna de gel de sílica impregnada com carbonato (Biotage Isolute SPE, Si-CO_3, 1g), lavada com MeOH (3 ml), concentrada e seca *in vacuo* para proporcionar ER-885160 (56,2 mg, 0,197 mmol, 61,6% de rendimento).

Preparação de composto ER-890963 como um exemplo de Composto 15, Esquema 4

[0141]Composto 7: Um reator de 22 l foi carregado com (*2R*)-benzil 2-

epoxipropil éter (0,7692 kg, 4,684 mol) temperatura interna de 18 a 19C. Alilamina (3800 ml, 51 mol) foi adicionada a 18 a 19 ºC e a mistura resultante foi aquecida até 50 ºC. Após 20 h, a mistura foi concentrada, azeotropada com MTBE (4 L x 3) para gerar (*R*)-1-(alilamino)-3-(benzilóxi)propan-2-ol, 7 (ca. 1037 g, 4,684 mol, 100% de rendimento previsto) como um óleo incolor.

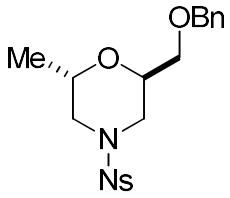
[0142]Composto 8: A uma suspensão agitada de bicarbonato de sódio (1180 g, 14,0 mol) em água (7,2 l) a 10 a 11 ºC adicionou-se uma solução de *o*-nitrocloreto de sulfonil benzeno (1038 g, 4,684 mol) em DCM (3100 ml) seguido por aquecimento da mistura bifásica resultante a 20 ºC. Uma solução de 7 (ca. 1037 g, 4,684 mol previsto) em DCM (4100 ml) foi adicionada durante 3 horas enquanto mantém a temperatura interna entre 20 a 23 ºC e a agitação vigorosa continuou de um dia para o outro. A mistura foi diluída com água (4100 ml) com agitação seguido por separação das camadas. A camada aquosa foi extraída com MTBE (4100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram diluídas com *n*-heptano (4100 ml), sequencialmente lavadas com 1,0 M de HCl (4700 ml), $NaHCO_3$ saturado (2,0 kg), água (4100 ml), concentradas, e azeotropadas com MTBE (5200 ml x 3) até secar para proporcionar (*R*)-*N*-alil-*N*-(3-(benzilóxi)-2-hidróxi propil)-2-nitrobenzeno sulfonamida, 8 (1,855 kg, 4,56 mol, 97% de rendimento) como óleo verde amarronzado após secagem durante 3 dias *in vacuo*.

[0143]Composto 9: A suspensão agitada de 8 (1,80 kg, 4,429 mol) em DMA (5,40 l) foi aquecida até 40 °C para realizar a dissolução completa, então, resfriada a 25 °C, sendo que após esse momento a mistura foi adicionada a um reator separado contendo acetato de Cu(II) (0,145 kg, 0,797 mol) seguido por enxágue do vaso original com DMA (5,40 L). Cloreto de paládio (II) (0,063 kg, 0,354 mol) foi adicionado seguido pela substituição de atmosfera interna por oxigênio (1 bar) e aquecimento a 28 a 32 ºC durante 3 dias. A mistura de reação completa foi dividida em 2 porções iguais para facilitar o trabalho. Cada porção foi separadamente

despejada em uma mistura de 0,1 M HCl (23 L) e MTBE (9,0 L) enquanto controla a temperatura interna < 25 ºC. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com MTBE (9,0 L & 5,4 L). Todas as camadas orgânicas foram combinadas, sequencialmente lavadas com 0,1 M de HCl (5,5 L), 8% de $NaHCO_3$ (5,9 kg), 29% de NaCl (6,3 kg). Celite 545 (270 g) foi adicionado à camada orgânica, agitado durante 30 minutos, filtrado, e a torta de filtro foi enxaguada com MTBE (2,7 L). Todos os filtrados foram combinados e concentrados. O óleo avermelhado foi redissolvido em DCM (3,6 L) e tratado com 1,3,5-triazinana-2,4,6-tritiona (79 g kg, 0,44 mol) a 25 ºC durante 1 h. A mistura foi diluída com MTBE (18 L) e filtrada através de Celite 545 (270 g). O reator e a torta de filtro foram enxaguadas com MTBE (3,6 L) e o filtrado combinado foi concentrado para fornecer (*R*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)-3,4-diidro-2*H*-1,4-oxazina, 9 (1748 g, 4,322 mol, 97,6% de rendimento) como um óleo amarelo.

[0144]Composto 10: Uma suspensão agitada de 9 (1748 g, 4,322 mol) em DCM (3,5 L) foi aquecida a 33 a 35 ºC até uma suspensão de fluxo livre ser obtida, sendo que após esse momento a mistura foi resfriada a 18 a 20 °C. Um TFA de reator separado (1,67 L, 21,6 mol) em DCM (2,62 L) foi resfriado a 5 °C com agitação, sendo que após esse momento trietilsilano (1,04 L, 6,48 mol) foi adicionado mantendo a temperatura a 5 a 6 °C seguido por resfriamento a - 5 °C. A suspensão de 9 em DCM foi lentamente adicionada ao reator principal durante 1,5 h enquanto se mantinha a temperatura entre -5 e -3 °C seguido por agitação durante 4 h continuando a -5 a -3 °C. A reação completa foi diluída com *n*-heptano pré-resfriado (8,74 L a -10 °C),então, despejada em solução de NaOH pré-resfriado (NaOH: 890 g, 22,3 mol em água: 8,7 L a 5 °C) enquanto controla a T-interna < 15 °C (durante 1 h) seguido por enxágue do reator enxaguado com MTBE (3,5 L). A mistura foi diluída com MTBE (5,2 L) e as camadas separadas. A camada orgânica foi sequencialmente lavada com: água (8,7 L), 30%, em peso, de NaCl (3,5 kg) em

água, água (5,2 L), tratada com Celite 545 (175 g) e filtrada. O vaso de trabalho e a torta de filtro foram lavados com MTBE (1,75 L) e os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo para aproximadamente 3,5 L, azeotropados com *n*-heptano (8,7 L) e concentrados até aproximadamente 5 L. Os precipitados acastanhados foram coletados por filtração, lavados com *n*-heptano (3,5 L) e secos sob N_2/vácuo durante 1 h. 1,65 kg do sólido resultante foi combinado com 353 g de sólido obtido a partir de um lote separado e suspenso em *n*-heptano/EtOAc 1:1 (8,0 L). A mistura foi aquecida até 61 a 63 ºC para realizar a dissolução completa, resfriada a 23 a 25 ºC durante 1 h, diluída com heptano (4 L) e adicionalmente resfriada a 10 a 12 ºC durante 30 minutos. A agitação continuou a essa temperatura durante 30 minutos. Precipitados acastanhados foram coletados por filtração, enxaguados com *n*-heptano/ EtOAc 6:1 (2 L) e, então, *n*-heptano (4 L) seguido por secagem sob N_2/vácuo de um dia para o outro, e, em seguida, secos em forno de vácuo a 35 ºC durante 2 d para gerar (*2R,6R*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolina, 10 (1616 g, 3,98 mol, 74% de rendimento em 2 etapas de 8) como um sólido acastanhado.



71

[0145]O produto menor: (*2R,6S*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)-sulfonil)morfolina, 71 (diaestereoisômero) isolado por purificação de líquido-mãe 10.

[0146]Composto 11: A uma solução agitada de 1,0 M de t-BuOK em THF (0,650 L, 0,650 mol). Em THF (0,310 L) resfriado a 5 ºC adicionou-se benzenotiol (63,66 ml, 0,620 mol) enquanto se mantinha a < 10 ºC. A mistura foi agitada a 10 ºC durante 30 min, então aquecida a 15 ºC durante 1 h, sendo que após esse momento uma solução de 10 (240,00 g, 590,5 mmol) em THF (0,60 L) foi adicionada enquanto se mantinha à temperatura de 15 a 20 ºC seguido por agitação durante 2 h. A reação

completa foi lentamente arrefecida bruscamente com uma mistura de 1,0 M de HCl (1,30 L) em *n*-heptano (3,60 L, anteriormente resfriada a 10 °C) enquanto se mantinha a mistura de reação a < 15 °C. A mistura resultante foi vigorosamente agitada durante 10 minutos seguido por separação das camadas. A camada orgânica foi extraída com água (0,24 L) com enxágue com *n*-heptano (0,24 L). Todas as camadas aquosas foram combinadas e lavadas com *n*-heptano (3,60 L) seguido pela adição de NaCl (240 g) com agitação. A mistura aquosa se tornou básica com 5,0 M de NaOH (165 ml) seguido por extração duas vezes com DCM (3,60 L & 2,40 L cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 20%, em peso, de NaCl em água (1400 g), concentradas, azeotropadas com MTBE (1400 ml), re-diluídas com MTBE (960 ml) e filtradas através de um filtro de vidro. O filtrado foi concentrado para fornecer (*2R,6R*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metilmorfolina, 11 como um óleo *amarronzado* claro que foi usado para reação subsequente sem purificação adicional.

[0147]Composto 12: A uma solução agitada de 3 (137,6 g, 0,591 mol) em DMA (260 ml) adicionou-se DIPEA (308 ml, 1,77 mol) seguido por uma solução de 11 (130,67 g, 0,5905 mol) em DMA (260 ml) enxanguando com DMA (130 ml). A mistura de reação foi aquecida a 125 a 130 °C durante 2h. A mistura de reação completa foi resfriada a 30 °C e diluída com EtOAc (1,96 L) e água (0,65 L), sendo que após esse momento a mesma foi despejada em água (2,61 L) com agitação vigorosa. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite 545 (260g) e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (1,31 L) seguido por combinação de lavagem de camadas orgânicas duas vezes com 5% de NaCl (1,0 kg, cada) e concentrada para fornecer um sólido preto. O sólido foi dissolvido em DCM (1 L), diluído com *n*-heptano (520 ml) seguido pela adição de gel de sílica (196 g) e $MgSO_4$ (130 g). A pasta fluida resultante foi agitada a 20 °C durante 30 minutos, filtrada e eluída com acetato de isopropila (2,09 L). O filtrado combinado foi

concentrado e um sólido *amarronzado* resultante foi suspenso em uma mistura de EtOAc (196 ml) e *n*-heptano (523 ml). A mistura foi aquecida até 70 °C, seguido por resfriamento à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Os precipitados foram coletados por filtração, lavados com uma mistura de EtOAc/*n*-heptano 3:8 (220 ml), e secos sob vácuo para proporcionar 5-((*2R,6R*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila, 12 (178,44 g, 0,478 mol, 80% de rendimento) como um pó acastanhado.

[0148]Composto 13: A uma suspensão agitada de 12 (167,3 g, 0,45 mol) em acetonitrila (500 ml) adicionou-se iodeto de trimetilsilila (82,9 ml, 0,582 mol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida a 70 °C durante 2 horas, sendo que após esse momento a mesma foi resfriada à temperatura ambiente, lentamente arrefecida bruscamente com água (167 g) e agitada a 25 a 30 °C durante 1 h. A mistura de reação foi resfriada a 15 °C seguida pela adição de 28% de hidróxido de amônio aquoso (500 g), sendo que após esse momento, a reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi parcialmente concentrada e, em seguida, diluída com água (0,5 L), MTBE (0,04 L) e *n*-heptano (0,3 L) seguido por resfriamento a 0 a 5 °C. Os precipitados foram coletados por filtração e enxaguados com água pré-resfriada (500 ml), então *n*-heptano/MTBE 7:1 (400 ml) seguido por secagem sob vácuo (40 °C) de um dia para o outro para 5-((*2R,6R*)-2-(hidróxi metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila, 13 ou ER-885493 (127,2g, 0,45 mol, 100% de rendimento) como um pó acastanhado.

[0149]Composto 14: A uma solução agitada de 13 (24,8 g, 0,0875 mol) em DCM (200 ml) adicionou-se em partes cloreto de *p*-toluenossulfonila (17,95 g, 94,17 mmol) seguido por TEA (24,60 ml, 0,1765 mol) em temperatura ambiente. A reação foi agitada durante 3 h, sendo que após esse momento, a reação completa foi arrefecida bruscamente com água (200 ml). A camada orgânica separada foi lavada com salmoura (50 ml), seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada a um alcatrão

amarronzado. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (SNAP 340 x 2 g, eluindo com heptano/EtOAc = 5/1 a 3/1, TLC heptano/EtOAc = 3/1, *rf* = 0,6) para proporcionar ((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil 4-metilbenzeno sulfonato, 14 (34,98 g. 79,95 mmol, 84,9% de rendimento) como um pó amarelo após a concentração das frações desejadas e secagem *in vacuo*.

[0150]Composto 15 como ER-890963 Boc-protegido: A uma solução de 14 (13,9 g, 31,77 mmol) e TEA (8,86 ml, 63,541 mmol) em DMA (89 ml) em temperatura ambiente adicionou-se por gotejamento (*S*)-*terc*-butil 2-etil piperazina-1-carboxilato comercialmente disponível (7,49 g, 34,95 mmol) durante um período de 5 minutos. A mistura de reação foi agitada a 110 °C durante 12 h até o término, sendo que após esse momento, a reação foi resfriada à temperatura ambiente. A reação foi concentrada para remover DMA seguido por diluição com DCM (30 ml). A solução orgânica resultante foi lavada duas vezes com água (30 ml cada), salmoura (30 ml), e seca em $MgSO_4$. O produto cru foi filtrado, concentrado *in vacuo*, e purificado em gel de sílica (SNAP 340 g eluindo 10% a 30% de EtOAc em hepteno, TLC heptano/EtOAc = 3/1, temperatura ambiente = 0,6) gerou 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-4-(3,3-dimetilbutanoil)-3-etil piperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila ou ER-890963 Boc-protegido (12,27 g, 24,15 mmol, 76% de rendimento) como um pó amarelo após a concentração das frações combinadas desejadas e secagem *in vacuo*.

[0151]ER-890963 ou Composto 15:

[0152]ER-890963 Boc-protegido (23,55 g, 49,10 mmol) foi dissolvido com agitação em DCM (50 ml) seguido por TFA (50 ml) em temperatura ambiente. A reação foi agitada durante 4 h em temperatura ambiente, sendo que após esse momento, a reação completa foi concentrada *in vacuo*. O material laranja escuro cru dissolvido com agitação em DCM (50 ml) e neutralizado com a adição de $NaHCO_3$ aquoso saturado a 20 °C até a solução alcançar pH 5 a 6. A camada aquosa

separada foi extraída duas vezes com DCM (50 ml cada), sendo que após esse momento as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), secas em Na_2SO_4, filtradas, concentradas até secar. O resíduo cru foi cristalizado a partir de DCM/*i*PrOH/heptano/Et_2O = 1/1/1/1 para proporcionar ER-890963 (17,89 g, 47,14 mmol, 96% de rendimento) como um pó amarelo.

[0153]ER-886604 (7,8 mg, 0,021 mmol, 73% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-amino-4-metilbenzeno (0,030 mL, 0,290 mmol) usando uma micro-onda a 180 °C durante 15 minutos. ER-886604 foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm, eluindo com acetonitrila a 10% em água contendo TFA a 0,05%). As frações do produto foram combinadas e concentradas para secar seguidas pela diluição em MeOH (1 mL), passadas através de uma saqueta de gel de sílica básico (Biotage $SiCO_3$, 1 g, eluindo com MeOH (1mL)), concentradas e secas *in vacuo*. A desproteção do Boc não foi necessária.

[0154]ER-886608 (8,2 mg, 0,019 mmol, 67% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e dicloridrato de 5-amino-1,2-dimetilbenzimidazola (30 mg, 0,128 mmol) junto com TEA (0,040 mL, 0,290 mmol).

[0155]ER-886609 (7,4 mg, 0,017 mmol, 59% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 5-amino-1-etil-2-metilbenzimidazola (30 mg, 0,171 mmol).

[0156]ER-886611 (9,2 mg, 0,027 mmol, 88% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-aminocicloexano (30 mg, 0,171 mmol).

[0157]ER-886787 (4,5 mg, 0,012 mmol, 43,9% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-aminopirimidina (24,7 mg, 0,263 mmol).

[0158]ER-886788 (5,2 mg, 0,014 mmol, 51% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-aminopiridina (24,4 mg, 0,263 mmol).

[0159]ER-886789 (4,5 mg, 0,012 mmol, 42% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-6-metilpiridina (28,1 mg, 0,263 mmol).

[0160]ER-886790 (4,6 mg, 0,012 mmol, 43% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-5-metilpiridina (28,1 mg, 0,263 mmol).

[0161]ER-886814 (4,2 mg, 0,012 mmol, 40,4% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e D-prolinol (26,2 mg, 0,263 mmol).

[0162]ER-886815 (4,0 mg, 0,011 mmol, 38,2% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2,2-dimetil pirrolidina (14,2 mg, 0,145 mmol).

[0163]ER-886816 (6,0 mg, 0,016 mmol, 60% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-isopropil pirrolidina (29,4 mg, 0,263 mmol).

[0164]ER-886817 (4,2 mg, 0,012 mmol, 62% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*R*)-2-metil pirrolidina (22,1 mg, 0,263 mmol).

[0165]ER-886818 (4,2 mg, 0,010 mmol, 35,2% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*S*) 3-fenil pirrolidina (38,2 mg, 0,263 mmol).

[0166]ER-886819 (5,2 mg, 0,015 mmol, 52% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*R*)-3-metil pirrolidina (22,1 mg, 0,263 mmol).

[0167]ER-886820 (6,2 mg, 0,018 mmol, 62% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*S*)-3-hidróxi pirrolidina (22,6 mg, 0,263 mmol).

[0168]ER-886853 (6,2 mg, 0,017 mmol, 58% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-4-metilpiridina (28,1 mg, 0,263 mmol).

[0169]ER-886854 (2,9 mg, 0,007 mmol, 25% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e cloridrato de 3-fenil pirrolidina (47,7 mg, 0,263 mmol).

[0170]ER-886855 (4,9 mg, 0,013 mmol, 44% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-5-metóxi piridina (32,2 mg, 0,263 mmol).

[0171]ER-886856 (7,8 mg, 0,022 mmol, 78% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*S*)-2-metil pirrolidina (22,1 mg, 0,263 mmol).

[0172]ER-886857 (5,6 mg, 0,015 mmol, 54% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2,5-dimetil pirrolidina (25,7 mg, 0,263 mmol).

[0173]ER-886858 (3,6 mg, 0,009 mmol, 32% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-4-metóxi piridina (32,2 mg, 0,263 mmol).

[0174]ER-886859 (2 mg, 0,005 mmol, 20% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-6-metóxi piridina (32,2 mg, 0,263 mmol).

[0175]ER-886860 (2,5 mg, 0,006 mmol, 21% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 5-amino-1-fenil pirazola (41,3 mg, 0,263 mmol).

[0176]ER-886866 (8,2 mg, 0,022 mmol, 78% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e L-prolinol (22,1 mg, 0,263 mmol).

[0177]ER-886867 (4,5 mg, 0,013 mmol, 45% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*R*)-3-hidróxi pirrolidina (22,6 mg, 0,263 mmol).

[0178]ER-886868 (6,5 mg, 0,019 mmol, 65% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*S*)-3-metil pirrolidina (22,1 mg, 0,263 mmol).

[0179]ER-886869 (5,3 mg, 0,015 mmol, 51% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 3,3-dimetil pirrolidina (25,7 mg, 0,263 mmol).

[0180]ER-886948 (6,2 mg, 0,016 mmol, 56% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-3-metóxi piridina (32,2 mg, 0,263 mmol).

[0181]ER-886949 (4,8 mg, 0,013 mmol, 46% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*R*)-3-hidróxi piperidina (26,2 mg, 0,263 mmol).

[0182]ER-886950 (5,0 mg, 0,013 mmol, 46% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*R, S*)-2,6-dimetil piperidina (29,4 mg, 0,263 mmol).

[0183]ER-886951 (3,2 mg, 0,009 mmol, 31% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*S*)-3-hidróxi piperidina (26,2 mg, 0,263 mmol).

[0184]ER-886953 (5,8 mg, 0,016 mmol, 55% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 4-hidróxi piperidina (26,2 mg, 0,263 mmol).

[0185]ER-886955 (7,5 mg, 0,020 mmol, 69% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-hidróxi metil piperidina (29,9 mg, 0,263 mmol).

[0186]ER-887137 (4,5 mg, 0,012 mmol, 42% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2,3 dimetil piperazina (29,6 mg, 0,263 mmol).

[0187]ER-887138 (5,9 mg, 0,016 mmol, 57% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 3-aminopiridina (24,4 mg, 0,263 mmol).

[0188]ER-887139 (6,5 mg, 0,018 mmol, 63% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 3-aminopiridina (24,4 mg, 0,263 mmol).

[0189]ER-887141 (5,2 mg, 0,014 mmol, 50% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 4-metil piperidina (25,7 mg, 0,263 mmol).

[0190]ER-887142 (4,5 mg, 0,012 mmol, 41% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 4,4-difluroropiperidina (31,4 mg, 0,263 mmol).

[0191]ER-887143 (4,7 mg, 0,011 mmol, 38% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 4-fenil piperidina (41,8 mg, 0,263 mmol).

[0192]ER-887144 (6,2 mg, 0,017 mmol, 59% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 4-fluroropiperidina (26,8 mg, 0,263 mmol).

[0193]ER-887145 (6,5 mg, 0,019 mmol, 65% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-aminociclopentano (22,1 mg, 0,263 mmol).

[0194]ER-887146 (7 mg, 0,018 mmol, 60% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-amino-3-metilcicloexano (29,4 mg, 0,263 mmol).

[0195]ER-887177 (5,3 mg, 0,014 mmol, 49% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-3-metilpiridina (20 mg, 0,145 mmol).

[0196]ER-887253 (10,2 mg, 0,029 mmol, 60% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (20 mg, 0,046 mmol) e piperazina (40 mg, 0,460 mmol).

[0197]ER-887442 (6,2 mg, 0,016 mmol, 59% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,2 mg, 0,028 mmol) e 1-amino-4-metilcicloexano (30 mg, 0,265 mmol).

[0198]ER-887443 (4,5 mg, 0,013 mmol, 47% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-amino-ciclobutano (10 mg, 0,141 mmol).

[0199]ER-887444 (7,7 mg, 0,020 mmol, 70,7% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-amino-cicloeptano (20 mg, 0,177 mmol).

[0200]ER-887526 (6,2 mg, 0,016 mmol, 57% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-amino-4-hidróxi cicloexano (30 mg, 0,260 mmol).

[0201]ER-887528 (5,4 mg, 0,015 mmol, 51,2% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-amino-2-hidróxi ciclopentano (30 mg, 0,297 mmol).

[0202]ER-887539 (5,3 mg, 0,014 mmol, 49% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-amino-2-metilcicloexano (30 mg, 0,265 mmol).

[0203]ER-887538 (6,5 mg, 0,014 mmol, 51,8% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-5-fenilpiridina (50 mg, 0,294 mmol).

[0204]ER-887540 (6,1 mg, 0,014 mmol, 49% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-3-fenilpiridina (50 mg, 0,294 mmol).

[0205]ER-887586 (6,2 mg, 0,017 mmol, 59% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e *(S,R)*-1-amino-2-hidróxi pirrolidina (10 mg, 0,099 mmol).

[0206]ER-887587 (7,5 mg, 0,019 mmol, 65% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-3-etoxil piridina (40 mg, 0,290 mmol).

[0207]ER-887588 (5,6 mg, 0,013 mmol, 45% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 4-amino-2-fenilpiridina (20 mg, 0,118 mmol).

[0208]ER-887589 (2,4 mg, 0,006 mmol, 19% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-6-fenilpiridina (20 mg, 0,118 mmol).

[0209]ER-887722 (3,5 mg, 0,009 mmol, 32% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 5-metil piperazin-2-ona (20 mg, 0,175 mmol).

[0210]ER-887723 (6,2 mg, 0,017 mmol, 59% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-*N*-metil piperazina (10 mg, 0,100 mmol).

[0211]ER-887724 (6,2 mg, 0,016 mmol, 55% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-*N*-propil piperazina (40 mg, 0,138 mmol).

[0212]ER-887725 (7,2 mg, 0,018 mmol, 64% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 4-(dimetilamino)-piperidina (20 mg, 0,156 mmol).

[0213]ER-887927 (10,2 mg, 0,024 mmol, 82,3% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1,4'-bipiperidina (20 mg, 0,119 mmol).

[0214]ER-887928 (3,2 mg, 0,009 mmol, 31% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*R*)-*terc*-butil piperidin-3-il carbamato (30 mg, 0,150 mmol).

[0215]ER-888070 (4,5 mg, 0,012 mmol, 43% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e *terc*-butil piperidin-4-il carbamato (30 mg, 0,150 mmol).

[0216]ER-888202 (6,2 mg, 0,018 mmol, 62% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e piperidina (0,034 mL, 0,348 mmol).

[0217]ER-888203 (7,2 mg, 0,020 mmol, 58% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15,5 mg, 0,035 mmol) e morfolina (0,030 mL, 0,350 mmol).

[0218]ER-888204 (6,2 mg, 0,016 mmol, 57% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*2S,6R*)-2,6-dimetilmorfolina (0,070 mL, 0,580 mmol).

[0219]ER-888205 (4,6 mg, 0,012 mmol, 41% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e ((*2R,6R*)-6-metilmorfolin-2-il)metanol ou ER-885491 (40 mg, 0,305 mmol).

[0220]ER-885491: A uma suspensão agitada de 11 (890,2 mg, 4,023 mmol) em MeOH (8 mL) adicionou-se paládio a 5% em carbono (270 mg), sendo que após

esse momento, a mistura foi purgada com gás H_2 três vezes com evacuação a vácuo entre as cargas. A reação foi agitada sob uma atmosfera de H_2 a 40 ºC durante 8 horas. A reação incompleta foi desgaseificada sob vácuo com purga de gás N_2, seguida por paládio a 5% em carbono (100 mg) e 2 goras de HCl concentrado, sendo que após esse momento, a reação foi colocada sob uma atmosfera de H_2 conforme descrito anteriormente durante 4 horas a 40 ºC. A reação completa foi purgada com gás N_2, segunda por filtragem em Celite 545, eluindo com MeOH (5 mL), concentrando e secando *in vacuo*. O produto bruto ER-885491 (378,2 mg, 2,883 mmol, 71,7% de rendimento) foi usado na etapa anterior sem purificação adicional.

[0221]ER-888285 (8,6 mg, 0,020 mmol, 59% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e *N*-(2-piridil)piperazina (30 mg, 0,184 mmol).

[0222]ER-888286 (10,2 mg, 0,020 mmol, 71,3% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (14,6 mg, 0,033 mmol) e *N*-(4-piridil)piperazina (30 mg, 0,184 mmol).

[0223]ER-888288 (7,2 mg, 0,016 mmol, 52% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e *N*-(piperidin-4-il)acetamida (20 mg, 0,141 mmol). O sal HCl é formado por procedimentos previamente descritos.

[0224]ER-888289 (16,2 mg, 0,039 mmol, 21,6% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (80 mg, 0,183 mmol) e 1,8-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,689 mmol).

[0225]ER-888320 (5,8 mg, 0,015 mmol, 42% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15,5 mg, 0,035 mmol) e piperidina-4-carboxamida (20 mg, 0,156 mmol).

[0226]ER-888321 (6,2 mg, 0,013 mmol, 37% de rendimento) foi preparado

através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15,5 mg, 0,035 mmol) e *N*-(piperidin-4-il)benzamida (40 mg, 0,196 mmol).

[0227]ER-888322 (10,5 mg, 0,027 mmol, 75,3% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15,5 mg, 0,035 mmol) e 1-isopropil piperazina (20 mg, 0,156 mmol).

[0228]ER-888330 (4,2 mg, 0,011 mmol, 30% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15,5 mg, 0,035 mmol) e piperazina-1-carboxamida (20 mg, 0,155 mmol).

[0229]ER-888479 (7,6 mg, 0,018 mmol, 51% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e 4-cicloexil piperidina (30 mg, 0,179 mmol).

[0230]ER-888480 (8,3 mg, 0,020 mmol, 58% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (30 mg, 0,194 mmol).

[0231]ER-888838 (6,2 mg, 0,015 mmol, 45% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e 3,5-dimetilpiridina-2,6-diamina (20 mg, 0,146 mmol).

[0232]ER-888977 (1,2 mg, 0,003 mmol, 11% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-amina (28,8 mg, 0,259 mmol).

[0233]ER-889448 (8,2 mg, 0,022 mmol, 63% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e 1-etil piperazina (0,020 mL, 0,136 mmol).

[0234]ER-889469 (6,5 mg, 0,018 mmol, 52% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e 1-(azetidin-3-il)pirrolidina (20 mg, 0,158 mmol).

[0235]ER-889470 (7,2 mg, 0,017 mmol, 48% de rendimento) foi preparado

através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e 1-(azetidin-3-il)piperidina (20 mg, 0,158 mmol).

[0236]ER-889557 (7,7 mg, 0,020 mmol, 58,6% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e piperidin-4-il metanol (20 mg, 0,174 mmol).

[0237]ER-889571 (3,2 mg, 0,008 mmol, 23% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e (*R*)-1,3'-bipirrolidina (20 mg, 0,143 mmol).

[0238]ER-889572 (1,1 mg, 0,003 mmol, 7,7% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e (*R*)-1-(pirrolidin-3-il)piperidina (20 mg, 0,130 mmol).

[0239]ER-889601 (6,7 mg, 0,018 mmol, 51% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e 1-metil-1,4-diazepano (20 mg, 0,175 mmol).

[0240]ER-889602 (10,2 mg, 0,022 mmol, 65,3% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e fenil(piperazin-1-il)metanona (30 mg, 0,158 mmol).

[0241]ER-891084 (7,2 mg, 0,016 mmol, 47% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886608 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e 1-(piperidin-4-il)azepano (30 mg, 0,165 mmol).

[0242]ER-890108 (15,2 mg, 0,036 mmol, 58,6% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (27 mg, 0,062 mmol) e 1-(azetidin-3-il)-4-metil piperazina (90,2 mg, 0,581 mmol). Trietilamina (0,008 mL, 0,062 mmol) também foi adicionada à reação.

[0243]ER-890112 (296,5 mg, 0,683 mmol, 74,7% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (400,6 mg, 0,916 mmol) e 4,4'-bipiperidina (290 mg, 1,723 mmol).

[0244]ER-894472 (53,9 mg, 0,143 mmol, 25% de rendimento) e ER-894473 (51,2 mg, 0,135 mmol, 23,6% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (250 mg, 0,571 mmol) e 5-metil piperazin-2-ona (78,3 mg, 0,686 mmol). A estereoquímica de cada grupo metila diastereomérico é arbitrariamente atribuída.

[0245]ER-886507 (4,2 mg, 0,013 mmol, 51,9% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886604 iniciando-se com 14 (10,6 mg, 0,024 mmol) e pirrolidina (0,022 mL, 0,257 mmol) usando tolueno (1 mL) ao invés de DMA como solvente. A desproteção de Boc não foi necessária.

[0246]ER-886508 (3,3 mg, 0,010 mmol, 38,9% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890507 iniciando-se com 14 (10,8 mg, 0,025 mmol) e *N,N*-dietilamina (0,027 mL, 0,262 mmol).

[0247]ER-886509 (4,8 mg, 0,013 mmol, 44,9% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e benzilamina (0,028 mL, 0,263 mmol).

[0248]ER-886601 (6,6 mg, 0,018 mmol, 64,2% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e fenilamina (0,008 mL, 0,087 mmol).

[0249]ER-886602 (6,4 mg, 0,017 mmol, 60,1% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-amino-3-metilbenzeno (0,028 mL, 0,263 mmol).

[0250]ER-887104 (2,1 mg, 0,005 mmol, 17,9% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*S*)-2-(trifluorometil)pirrolidina (36,1 mg, 0,260 mmol).

[0251]ER-886603 (7,6 mg, 0,020 mmol, 71% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 1-amino-2-metilbenzeno (0,030 mL, 0,290 mmol) usando NMP(1

mL) ao invés de tolueno como um solvente.

[0252]ER-886957 (4,7 mg, 0,013 mmol, 45% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-metil piperidina (25,7 mg, 0,263 mmol).

[0253]ER-886958 (6,2 mg, 0,016 mmol, 57% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-etil piperidina (29,3 mg, 0,263 mmol).

[0254]ER-887139 (2,1 mg, 0,005 mmol, 18% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*S*)-2-trifluorometil pirrolidina (36,1 mg, 0,263 mmol).

[0255]ER-887252 (2,6 mg, 0,006 mmol, 21% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-amino-4-fenilpiridina (20 mg, 0,145 mmol).

[0256]ER-887258 (4,2 mg, 0,010 mmol, 34% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e *N*-fenil piperazina (0,040 mL, 0,290 mmol) em tolueno (0,5 mL).

[0257]ER-887259 (3,2 mg, 0,009 mmol, 30% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2,6-dimetilpiridina (30 mg, 0,290 mmol).

[0258]ER-887260 (3,3 mg, 0,009 mmol, 30,1% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886507 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e (*S,S*)-2,5-dimetil piperazina (29,6 mg, 0,263 mmol).

[0259]ER-887261 (4,2 mg, 0,011 mmol, 39% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886507 iniciando-se com 14 (12 mg, 0,027 mmol) e *N*-acetil piperazina (40 mg, 0,274 mmol).

[0260]ER-887262 (2,4 mg, 0,006 mmol, 22% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886507 iniciando-se com 14 (12,5

mg, 0,029 mmol) e 4-(*R*)-hidróxi-2-(*S*)-hidróxi metil pirrolidina (30,4 mg, 0,263 mmol).

[0261]ER-887268 (9,3 mg, 0,017 mmol, 10% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886608 iniciando-se com 14 (50 mg, 0,114 mmol) e (*R*)-*terc*-butil 3-metil piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,570 mmol) usando tolueno (1 mL). A desproteção de Boc foi necessária conforme descrito para ER-890963 protegido por Boc anterior. ER-887268 foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm, eluindo com acetonitrila a 10 a 40% em água com TFA a 0,05%) seguido por neutralização conforme descrito para ER-886608.

[0262]ER-887269 (6,2 mg, 0,025 mmol, 21,4% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-887268 iniciando-se com 14 (51,8 mg, 0,118 mmol) e (*R*)-*terc*-butil 2-metil piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,570 mmol).

[0263]ER-887270 (12,2 mg, 0,033 mmol, 30% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-887268 iniciando-se com 14 (50 mg, 0,114 mmol) e (*S*)-*terc*-butil 2-metil piperazina-1-carboxilato (200 mg, 1,14 mmol).

[0264]ER-887271 (2,3 mg, 0,006 mmol, 5,5% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-887268 iniciando-se com 14 (48,2 mg, 0,110 mmol) e cloridrato de (*R,R*)-*terc*-butil 2,5-dimetil piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,399 mmol) e DIPEA (0,10 mL, 0,55 mmol).

[0265]ER-887272 (3,2 mg, 0,008 mmol, 7,1% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-887268 iniciando-se com 14 (52,7 mg, 0,120 mmol) e (*S,R*)-*terc*-butil 2,5-dimetil piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,467 mmol).

[0266]ER-890119 (256,2 mg, 0,630 mmol, 58,6% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890963 iniciando-se com 14 (450 mg, 1,029 mmol) e *terc*-butil 4-(azetidin-3-il)piperazina-1-carboxilato (314,2

mg, 1,302 mmol). Trietilamina (0,172 mL, 1,23 mmol) também foi adicionada à reação. Dioxano (2 mL) foi usado ao invés de DMA. A desproteção de um grupo Boc com TFA foi necessária seguida pela neutralização do produto final conforme descrito previamente.

[0267]ER-892253 (152,3 mg, 0,362 mmol, 4,0% de rendimento geral) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890119 iniciando-se com 14 (4,0 g, 9,1 mmol) e *terc*-butil (1-(azetidin-3-il)piperidin-4-il)carbamato (2,52 g, 9,9 mmol).

[0268]ER-888605 (7,6 mg, 0,017 mmol, 5,0% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890119 iniciando-se com 14 (150 mg, 0,343 mmol) e cloridrato de [1,4'-bipiperidin]-2-ona (82,5 mg, 0,377 mmol). A desproteção de grupo Boc não foi necessária.

[0269] ER-888605 (7,6 mg, 0,017 mmol, 5,0% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890119 iniciando-se com 14 (150 mg, 0,343 mmol) e cloridrato de [1,4'-bipiperidin]-2-ona (82,5 mg, 0,377 mmol). A desproteção de grupo Boc não foi necessária.

[0270]ER-890093 (15,2 mg, 0,035 mmol, 45,4% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890119 iniciando-se com 14 (33,6 mg, 0,077 mmol) e 4-(piperidin-4-il)morfolina (52 mg, 0,305 mmol). A desproteção de grupo Boc não foi necessária.

[0271]ER-890104 (569 mg, 1,06 mmol, 42,6% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890119 iniciando-se com 14 (1,08 g, 2,5 mmol) e *terc*-butil 4-(piperidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (1,00 g, 3,7 mmol). A desproteção de grupo Boc de ER-890104 (21 mg, 0,039 mmol) foi realizada conforme descrito anteriormente para proporcionar ER-890106 (12,4 mg, 0,029 mmol, 73,2% de rendimento).

[0272]ER-890105 (65 mg, 0,122 mmol, 11,3% de rendimento) foi preparado

através de um método similar descrito para ER-890119 iniciando-se com 14 (1,08 g, 2,5 mmol) e *terc*-butil 4-(piperidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (1,00 g, 3,7 mmol). DIPEA (0,65 mL, 3,7 mmol) também foi adicionada à mistura de reação. A desproteção de grupo Boc de ER-890105 (60 mg, 0,112 mmol) foi realizada conforme descrito acima para proporcionar ER-890107 (11,3 mg, 0,026 mmol, 23,2% de rendimento).

[0273]ER-890311 (4,5 mg, 0,011 mmol, 31% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-886608 iniciando-se com 14 (15 mg, 0,034 mmol) e dicloridrato de (*S*)-1-(pirrolidin-3-il)piperidina (30 mg, 0,108 mmol) substituindo DMA por acetonitrila (1 mL). Trietilamina (0,014 mL, 0,102 mmol) também foi adicionada à reação. O sal de dicloridrato do produto foi produzido de acordo com os processos descritos previamente.

[0274]ER-890342 (41,3 mg, 0,101 mmol, 11% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890311 iniciando-se com 14 (150,2 mg, 0,916 mmol) e 4-(azetidin-3-il)morfolina (221,6 mg, 1,030 mmol).

[0275]ER-890343 (25,2 mg, 0,062 mmol, 77,2% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890311 iniciando-se com 14 (35,2 mg, 0,080 mmol) e 1-(azetidin-3-il)-4-metil piperazina (40,3 mg, 0,0201 mmol).

[0276]ER-890344 (21,4 mg, 0,059 mmol, 73,8% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890311 iniciando-se com 14 (35,2 mg, 0,080 mmol) e (*S*)-*terc*-butil 3-metil piperazina-1-carboxilato (28,2 mg, 0,201 mmol). Realizou-se a desproteção do grupo Boc com TFA seguida por neutralização.

[0277]ER-890963 (685,2 mg, 1,806 mmol, 86% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890344 iniciando-se com 14 (919 mg, 2,101 mmol) e (*S*)-*terc*-butil 2-etil piperazina-1-carboxilato (500 mg, 2,333

mmol). O sal de dicloridrato do produto foi produzido de acordo com os processos descritos previamente.

[0278]ER-891090 (54,2 mg, 0,133 mmol, 46,8% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890311 iniciando-se com 14 (137,5 mg, 0,314 mmol) e dicloridrato de (*S*)-1,3'-bipirrolidina (30 mg, 0,165 mmol). A desproteção de grupo Boc não foi necessária.

[0279]ER-895204 (35,2 mg, 0,084 mmol, 73,1% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-890311 iniciando-se com 14 (50 mg, 0,114 mmol) e *N*-etil piperidina-4-carboxamida (21,4 mg, 0,137 mmol). O sal de cloridrato do produto foi produzido de acordo com os processos descritos previamente.

[0280]Preparação de ER-887612 como um exemplo modificado do Composto 15 do Esquema 4:

[0281]Uma mistura do Composto 3 (201 mg, 0,862 mmol) e cloridrato de (*R*)-2-hidróxi metil morfolina (132, 0,856 mmol) em NMP (3 mL) foi aquecida até 170 ^{o}C durante 16 horas. A reação completa foi resfriada, filtrada, eluída com MeOH (2 mL), em seguida, purificada diretamente por HPLC usando uma coluna C-18 eluindo com uma acetonitrila a 10 a 100% em água contendo TFA a 0,1%. O produto desejado foi coletado e concentrado até secura. O produto resultante foi dissolvido em MeOH (2 mL) e passado por uma saqueta de sílica básica (Biotage, 1g, $SiCO_3$) eluindo com MeOH (5 mL) para proporcionar (*R*)-5-(2-(hidróxi metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila ou ER-886849 (108 mg, 0,401 mmol, 46,9% de rendimento).

[0282]A uma solução agitada de ER-886849 (101 mg, 0,375 mmol) em DCM (2 mL) adicionou-se cloreto de *p*-tolueno sulfonil (78,5 mg, 0,412 mmol) seguido por DIPEA (0,13 mL, 0,746 mmol) e DMAP (2,3 mg, 0,019 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, sendo que após esse momento, cloreto de *p*-tolueno sulfonil adicional (78,7 mg, 0,413 mmol) foi adicionado seguido

por agitação em temperatura ambiente durante 4 horas. Adicionaram-se água (1,2 mL) e DCM (5,9 mL) à reação completa com agitação seguida pela separação das camadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (1,2 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage SP4, Interchim 25g, eluindo com EtOAc a 20 a 100% em gradiente de heptano), as frações desejadas foram coletadas, concentradas e secas *in vacuo* para proporcionar (*R*)-(4-(8-cianoquinolin-5-il)morfolin-2-il)metil 4-metilbenzeno sulfonato (85 mg, 0,201 mmol, 53,6% de rendimento).

[0283]Uma solução de (*R*)-(4-(8-cianoquinolin-5-il)morfolin-2-il)metil 4-metilbenzeno-sulfonato (27 mg, 0,064 mmol) e 2-aminopiridina (90 mg, 0,956 mmol) em NMP (1 mL) foi colocado em um forno de micro-ondas a 150 ^oC durante 15 minutos. A reação resfriada foi diluída com NMP (3 mL) e purificada diretamente por HPLC usando uma coluna C-18 eluindo com acetonitrila a 10 a 100% em água contendo TFA a 0,1%. O produto desejado foi coletado e concentrado até secura. O produto resultante foi dissolvido em MeOH (2 mL) e passado por uma saqueta de sílica básica (Biotage, 1g, $SiCO_3$) eluindo com MeOH (5 mL) para proporcionar ER-887612 (16 mg, 0,046 mmol, 71,9% de rendimento).

[0284]ER-885211 (4 mg, 0,016 mmol, 24,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-886849 iniciando-se com o Composto 3 (15 mg, 0,064 mmol) e (*R*)-2-metilmorfolina (22 mg, 0,160 mmol). TEA (0,05 mL, 0,359 mmol) foi adicionado à reação.

[0285]Síntese alternativa do Composto 10 – Esquema 5

[0286]Composto 16: A uma solução agitada de composto 8 (2,869 g, 7,06 mmol) em acetonitrila (14,4 ml) resfriada a 5 a 6 ^oC adicionou-se TFA (0,163 ml, 2,12 mmol) seguido por NBS (1,385 g, 7,78 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 hora, sendo que após esse momento, $NaHCO_3$ a 9% (6,6 g, 7,1 mmol) foi adicionado seguido por sulfito de sódio (Na_2SO_3; 0,27 g, 2,1 mmol) e, em seguida,

agitado durante 5 minutos. A mistura foi diluída com água (5,7 ml) e tolueno (29 ml), agitada por 5 minutos adicionais seguida pela separação das camadas. A camada aquosa foi extraída com tolueno (14,4 ml), sendo que após esse momento, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl a 20% (7,20 ml), concentradas até aproximadamente 5 ml, e, em seguida, diluídas com MTBE (29 ml). 2 M de NaOH (7,1 ml) foram adicionados e a mistura bifásica resultante foi vigorosamente agitada durante 10 minutos. A camada orgânica foi separada e sequencialmente lavada duas vezes com NaCl a 20% (14 ml cada), água (5,7 ml), concentrada até aproximadamente 5 ml, e diluída com tolueno (14,4 ml). A solução resultante contendo (2*R*)-2-((benzilóxi)metil)-6-(bromometil)-4-((2-nitrofenil)-sulfonil)morfolina, 16, foi usada diretamente na próxima reação.

[0287]Composto 17: À solução agitada de 16 (aproximadamente 3,43 g, 7,06 mmol por cima) em tolueno adicionou-se DBU (2,66 ml, 17,648 mmol) seguido pelo aquecimento a 100 °C durante 4 horas. A reação completa foi resfriada a 15 °C seguida pela adição de MTBE (60 ml) e 1 M de HCl (21,2 ml) com agitação. As camadas foram separadas, sendo que após esse momento a camada aquosa foi extraída com MTBE (20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 ml), 9%, em peso, de $NaHCO_3$ em água (10 g, 10,713 mmol), 20%, em peso, de NaCl (10 ml), concentradas para secar. O óleo amarelo bruto dado com sais foi diluído com DCM (10 ml), filtrado e concentrado para fornecer (*R*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metileno-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolina bruto, 17 (3,2 g) como um óleo alaranjado.

[0288]Composto 10: A uma solução agitada de trietil silano (1,69 ml, 10,6 mmol) em DCM (4 ml) a 0 °C adicionou-se TFA (2,72 ml, 35,3 mmol) seguida por um resfriamento a -15 °C. 17 bruto (aproximadamente 2,86 g, 7,06 mmol) em DCM (4 ml) foi adicionado enquanto se manteve a temperatura em -5 °C seguido pela adição dos resíduos enxaguados com DCM (4 ml). A mistura resultante foi agitada a -10 a -5

ºC durante 1 hora, em seguida, aquecida a 2 a 3 ºC durante 1 hora adicional. A reação completa foi resfriada a -10 ºC, despejada em 2 M de NaOH pré-resfriado (2 ºC) (21,2 ml, 42,4 mmol) enxaguando o reator com DCM (2 ml). A mistura final foi extraída com MTBE (50 ml) e a camada orgânica foi lavada com água (10 ml), 20%, em peso, de NaCl (10 ml) e concentrada para fornecer um óleo alaranjado. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (*n*-heptano/MTBE 1:2) para proporcionar (*2R,6R*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolina, 10 (1,437 g, 3,54 mmol, 50% de rendimento em 3 etapas de 8) como um sólido amarelo claro após a combinação e a concentração das frações desejadas, então, secagem *in vacuo*.

[0289]Síntese alternativa do Composto 11 – Esquema 6

[0290]Compostos 18 e 19: A uma suspensão agitada de glicina (85,86 g, 1,144 mol) em 1,4-dioxano (660 mL) adicionou-se 1,0 M de NaOH aquoso (1144 mL, 1,114 mol) seguido por um aquecimento a 80 ºC, sendo que após esse momento, uma solução de (2*R*)-benzil 2-epóxi propil éter 6 (93,90 g, 0,5718 mol) em 1,4-dioxano (94 mL) foi adicionada lentamente enquanto se mantinha a temperatura interna entre 77 e 82 ºC por um período de 2 horas. A mistura de reação completa foi resfriada a 18 ºC seguida pela adição de dicarbonato de di-*terc*-butila (262,1 g, 1,201 mol) mantendo a temperatura entre 18 e 21 ºC. a mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, sendo que após esse momento, a mistura completada foi lavada duas vezes com heptano (2000 mL). A camada aquosa foi acidificada com 20%, em peso, de ácido cítrico (270 g) e extraída três vezes com EtOAc (2000 mL e 2 x 1000 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com 20%, em peso, de NaCl (460 g cada), concentrada, dissolvida em EtOAc (560 mL), filtrada, concentrada e diluída com DCM (280 mL) para fornecer ácido (*R*)-2-((3-(benzilóxi)-2-hidróxi propil)(*terc*-butóxi carbonil)amino)acético, 18 em uma solução.

[0291]A uma solução agitada de EDC (120,6 g, 0,6290 mol) e DMAP (2,10 g, 0,0172 mol) foram suspensos em DCM (380 mL) a 15 ºC adicionou-se a solução 18 anterior durante um período de 30 minutos enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 20 ºC. A mistura de reação foi agitada a 18 a 20 ºC durante 3 horas, sendo que após esse momento, a mesma foi resfriada a 10 ºC e, em seguida, arrefecida bruscamente com 20%, em peso, de ácido cítrico (820 g) com agitação. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com MTBE (1,4 L). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ aquoso saturado (480 g), NaCl a 30% (470 g) e concentradas. Logo, o produto bruto obtido foi purificado em gel de sílica (eluindo com *n*-heptano/EtOAc 4:1 a 3:1) para proporcionar (*R*)-*terc*-butil 2-((benzilóxi)metil)-6-oxomorfolina-4-carboxilato, 19 (96 g, 0,298 mol, 26,1% de rendimento em duas etapas) como um óleo amarelo claro após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0292]Compostos 22 e 23: A uma solução agitada de 19 (134,29 g, 0,418 mol) em THF (1100 mL) resfriada a -75 ºC adicionou-se 1,5 M de complexo MeLi-LiBr em éter dietílico (334 mL, 0,501 mol)) por gotejamento durante 1 hora enquanto se mantinha a temperatura em < -65 ºC. A mistura foi resfriada a -75 ºC e agitada durante 1,5 hora, sendo que após esse momento, a reação foi lentamente arrefecida bruscamente por um período de 10 minutos com 20%, em peso, de NH_4Cl aquoso (270 g) enquanto se mantinha a temperatura a < -55 ºC. A mistura foi aquecida a 0 ºC durante 1 hora, particionada entre água (270 g) e MTBE (1340 mL). A camada aquosa foi extraída com MTBE (1100 mL) seguida pela combinação das camadas orgânicas e lavando-as com 20%, em peso, de NaCl (270 g) e concentrada até secura. O resíduo foi dissolvido em tolueno (1100 mL), filtrado, concentrado, azeotropado até secura com tolueno (1100 mL), e, em seguida, dissolvido em DCM (1200 ml). A mistura foi resfriada a -72 ºC e trietil silano (0,200 L, 1,25 mol) foi adicionado seguido por trimetil silil trifluorometano sulfonato (151 mL, 0,836 mol)

durante um período de 45 minutos enquanto se mantinha a temperatura em < -68 ºC. TFA (129 mL, 1,67 mol) em DCM (336 mL, 5,24 mol) foi adicionado por um período de 20 minutos à reação completa enquanto se mantinha a temperatura em < -65 ºC. A mistura foi aquecida até -10 ºC seguida pela adição de $NaHCO_3$ aquoso saturado (0,70 kg) com agitação. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM (940 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ aquoso saturado (0,70 kg), concentradas, dissolvidas em acetonitrila (400 mL), tratadas com dicarbonato de di-*terc*-butil (91,2 g, 0,418 mol) a 20 a 25 ºC, e agitadas durante 1 hora. A reação completa foi azeotropada até secura com tolueno (800 ml) e purificada em gel de sílica (eluída com *n*-heptano/EtOAc 9:1 a 4:1) para proporcionar (*2R,6R*)-*terc*-butil 2-((benzilóxi)metil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato, 22 (61,90g, 0,193 mol, 46% de rendimento de 19) como um sólido branco após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*. O estereoisômero secundário (*2R,6S*)-*terc*-butil 2-((benzilóxi)metil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato, 23, foi separado por cromatografia em coluna de gel de sílica.

[0293]Composto 11: A uma solução agitada de 22 (27 mg, 0,084 mol) em DCM (0,60 mL) adicionou-se TFA (0,30 mL, 0,0039 mol) em temperatura ambiente seguida por agitação durante 30 minutos. A reação completa foi concentrada, azeotropada duas vezes até secura com tolueno (1,8 mL x 2) e dissolvida em DCM (3,0 mL). A solução orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (0,50 g), concentrada, e seca *in vacuo* para proporcionar (*2R,6R*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metilmorfolina, 11 (19 mg, 100% de rendimento) como um filme incolor.

[0294]2ª Síntese alternativa do Composto 11 – Esquema 7

[0295]Composto 23: Uma solução de (*2R*)-benzil 2-epóxi propil éter, 6 (21,0 g, 0,128 mol) em EtOH (100 mL) foi adicionada lentamente a uma solução de 7,0 M de amônia em MeOH (100 mL) e hidróxido de amônio aquoso a 28% (210 mL) em

temperatura ambiente. O recipiente de reação for firmemente tampado e agitado em temperatura ambiente durante 23 horas. A reação completa foi concentrada *in vacuo*, e o produto bruto foi azeotropado até secura duas vezes com tolueno (100 mL) para proporcionar (*R*)-1-amino-3-(benziloxi)propan-2-ol, 23 (23 g) como um sólido ceroso contendo aproximadamente 15% de dímero. O produto bruto foi usado para a próxima reação sem purificação adicional.

[0296]Composto 25: À solução de 23 (12,0 g, 49,7 mmol) em EtOH (15 mL) adicionou-se metil (*S*)-(-)-2-cloropropionato comercialmente disponível, 24 (6,69 g, 54,6 mol). A mistura foi aquecida até 70 °C e agitada durante 14 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi diluído com EtOAc (50 mL), lavado com 1N de HCl (20 mL), salmoura (20 mL), e, em seguida, a fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até secura. A purificação em gel de sílica (SNAP 10g, heptano/EtOAc = 5/1 a 1/5, então, EtOAc somente, TLC hep/EtOAc = 1/3, *rf* = 0,45) forneceu o xarope incolor (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benziloxi)-2-hidróxi propil)-2-cloropropanamida, 25 (9,86 g, 36,2 mmol, 73% de rendimento) após as frações coletadas desejadas terem sido concentradas e secas *in vacuo*.

[0297]Composto 26: À suspensão agitada de hidreto de sódio a 60% (5,82 g, 0,0728 mol) em THF (440 mL) resfriada a 0 °C adicionou-se 25 (9,89 g, 36,4 mmol) em THF (100 mL) por gotejamento durante um período de 15 minutos. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 30 minutos adicionais, sendo que após esse momento, a mesma foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 1 hora. A reação completa foi resfriada a 0 °C, sendo que após esse momento, álcool isopropílico (100 mL) foi adicionado lentamente. A solução bruta foi neutralizada com Dowex H^+ seguida por uma filtragem da resina, lavando-se com isopropanol duas vezes (20 mL cada) e concentrando o filtrado até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (SNAP 100 g, hep/EtOAc = 1/1 a EtOAc somente, TLC

hep/EtOAc = 1/3, *rf* = 0,4)) para proporcionar (*2R,6R*)-6-((benzilóxi)metil)-2-metilmorfolin-3-ona, 26 (6,42 g, 27,3 mmol, 75% de rendimento) após as frações coletadas desejadas terem sido coletadas, concentradas e secas *in vacuo*.

[0298]Composto 11:

[0299]A uma solução agitada de 26 (6,67 g, 28,3 mmol) em THF (20 mL) adicionou-se uma solução de 1 M de tetraidroaluminato de lítio em THF (40,0 mL) em temperatura ambiente por gotejamento. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi resfriada a 0 °C seguida por uma adição por gotejamento lento de água (13 mL), então, 1 M de NaOH em água (0,8 mL). A reação arrefecida bruscamente foi agitada em temperatura ambiente até que um precipitado branco de fluxo livre fosse formado. O precipitado foi filtrado em uma almofada de Celite 545 e lavado com EtOAc, DCM e Et_2O (10 mL cada). O filtrado foi concentrado e purificado por gel de sílica (SNAP 100 g, DCM somente a DCM/MeOH = 97/3, TLC $CHCl_3$/MeOH=9/1, rf_{trans} =0,5, rf_{cis} =0,4). Obteve-se a mistura *cis/trans* de diastereômero de 11 (4,42 g, 20,0 mmol, 70,6% de rendimento), a partir do qual se obteve 11 puro (0,93 g, 4,2 mmol, 15% de rendimento).

[0300]Preparação alternativa do Composto 12 – Esquema 8

[0301]Composto 28: A uma suspensão de carbonato de sódio (31 g, 0,37 mol) em água (50 ml) adicionou-se uma solução de 1-amino-3,3-dietóxi propano (10,00 mL, 61,81 mmol) em DCM (50 mL) seguida pelo resfriamento até 0 ^oC. Adicionou-se cloreto de benzeno sulfonil (7,65 mL, 60,0 mmol) a 0 ^oC com agitação vigorosa seguida pelo aquecimento até 20 ^oC e agitação continuada durante 2 horas, sendo que após esse momento, adicionou-se MTBE (150 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com 1,0 M de HCl (50 mL), $NaHCO_3$ saturado (50 g), água (50 g), concentrada e azeotropada até secura duas vezes com MTBE (150 mL x 2) para proporcionar *N*-(3,3-dietóxi propil)benzeno sulfonamida, 28 (17,34 g, 60,34 mmol,

97% de rendimento) como um óleo transparente amarelo claro.

[0302]Composto 30: A uma solução agitada de 2-fluoro-4-hidróxi benzonitrila, 29 (15,00 g, 0,1094 mol) em DMF (45,0 mL) resfriada a 0 ºC adicionou-se carbonato de potássio (37,8 g, 0,274 mol) seguido por agitação a 0 a 5 ºC durante 30 minutos. Brometo de benzila (13,7 mL, 0,115 mol) foi adicionado à mistura de reação at < 5 ºC, agitado a 5 ºC durante 1 hora seguido por aquecimento a 20 ºC e agitação durante 2,5 horas adicionais. A reação completa foi particionada entre água (180 ml) e MTBE (220 mL), as camadas separadas e a camada orgânica foi lavada com água (90 mL), concentrada e azeotropada até secura duas vezes com EtOAc (150 mL cada) para proporcionar 4-(benzilóxi)-2-fluorobenzonitrila, 30 (24,64 g, 0,1084 mol, 99% de rendimento) como um sólido branco.

[0303]Compostos 32: A uma solução agitada de 28 (13,28 g, 46,21 mmol) em NMP (30,0 mL) adicionou-se 30 (10,00 g, 44,01 mmol) em temperatura ambiente seguida por Cs_2CO_3 (21,5 g, 66,0 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 110 ºC durante 16 horas seguida pelo resfriamento em temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre água (120 g) e MTBE (120 mL) e a camada aquosa foi extraída com MTBE (120 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (60 g), concentradas e azeotropadas até secura duas vezes com EtOAc (100 mL cada) para fornecer *N*-(5-(benzilóxi)-2-cianofenil)-*N*-(3,3-dietóxi propil)benzeno sulfonamida, 31, como um óleo amarronzado. O produto bruto foi submetido à hidrogenólise com 10%, em peso, de Pd-C(1,40 g) em EtOAc (100 mL) sob uma atmosfera de gás hidrogênio (pressão de balão) durante 3 horas, sendo que após esse momento, a mistura de reação purgada foi filtrada através de uma almofada de Celite, enxaguada com EtOAc (100 mL) e concentrada. O produto bruto obtido dessa forma foi purificado em gel de sílica (eluindo com *n*-heptano/MTBE 2:3) para proporcionar *N*-(2-ciano-5-hidróxi fenil)-*N*-(3,3-dietóxi propil)benzeno-sulfonamida, 32 (16,38g, 40,50 mmol, 92% de rendimento) como um óleo viscoso amarelo.

[0304]Composto 33: A uma solução agitada de 32 (5,45 g, 13,5 mmol) em THF (40 mL) resfriada a 0 ºC adicionou-se água (5,4 mL) seguida por TFA (11 mL, 0,14 mol). A mistura resultante foi deixada aquecer até 20 ºC e agitada de um dia para o outro. A reação completa foi azeotropada até secura duas vezes com tolueno (54 mL cada) para proporcionar *N*-(2-ciano-5-hidróxi fenil)-N-(3-oxopropil)benzeno sulfonamida, 33 (4,55 g, 13,8 mmol, 100% de rendimento) como um óleo viscoso.

[0305]Composto 34: A uma suspensão agitada de 33 (1,64 g, 4,96 mmol) em uma mistura de tolueno (29,5 mL) e NMP (1,2 mL) aquecida a 70 ºC adicionou-se ácido D-(+)-10-canfossulfônico (1,15 g, 4,96 mmol) seguido por um aquecimento a 100 ºC durante 14 horas. A reação completa foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (60 mL), lavada com água (6,3 mL), e concentrada para fornecer um óleo amarronzado escuro. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (eluindo com *n*-heptano/EtOAc 1:1) para proporcionar 5-hidróxi-1-(fenilsulfonil)-1,2-diidroquinolina-8-carbonitrila, 34 (685 mg, 2,19 mmol, 44% de rendimento) como um sólido amarelo.

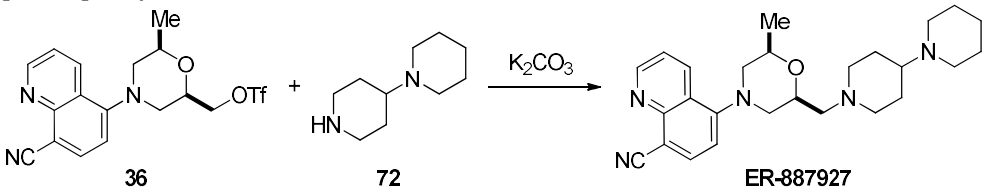
[0306]Compostos 35 e 12: A uma suspensão agitada de 34 (0,393 g, 1,26 mmol) em DCM (3,0 ml) adicionou-se 2,6-lutidina (0,437 ml, 3,78 mmol) seguido por um resfriamento a 1 a 2 ºC. Uma solução de anidrido trifluorometanossulfônico (0,275 ml, 1,64 mmol) em DCM (1,0 ml) foi adicionada enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 4 ºC. A mistura de reação foi agitada a 2 a 3 ºC durante 1 hora, despejada em uma mistura pré-resfriada (5 ºC) de MTBE (20 ml) e 1 M de HCl (6,3 ml). A camada orgânica separada resultante foi lavada com 9%, em peso, de $NaHCO_3$ (3 g), 20%, em peso, de NaCl (5 g), seca em Na_2SO_4 (2 g) durante 1 hora, filtrada e concentrada para fornecer 8-ciano-1-(fenilsulfonil)-1,2-diidroquinolin-5-il trifluorometano-sulfonato bruto, 35 como um óleo amarelo. 35 foi dissolvido em NMP (2,5 ml) e DIPEA (1,75 ml, 10,1 mmol) seguido por 11 (0,446 g, 2,02 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 125 ºC de um dia para o outro. A reação completa

foi resfriada até a temperatura ambiente e particionada entre EtOAc (30 ml) e água (10 ml). A camada orgânica foi lavada com água (10 ml), concentrada e purificada em uma coluna de saqueta de gel de sílica (eluindo com *n*-heptano/EtOAc 1:1) para proporcionar 5-((*2R,6R*)-2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolino)-quinolina-8-carbonitrila, 12 (80,2 mg, 0,215 mmol, 17% de rendimento) como um sólido amarronzado.

[0307]Síntese do Composto 36 – Esquema 9: A uma suspensão agitada de 13 (10,97 g, 38,72 mmol) em DCM (44 mL) adicionou-se 2,6-lutidina (5,38 mL, 46,5 mmol) seguida por um resfriamento a 0 °C. Uma solução de anidrido trifluorometanossulfônico (Tf_2O; 6,84 mL, 40,7 mmol) em DCM (22 mL) foi adicionada enquanto se mantinha a temperatura em < 5 °C e agitação durante 1 hora. A reação completa foi arrefecida bruscamente com bicarbonato de sódio saturado (65 g) e a mistura foi aquecida até 15 °C. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (55 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 20%, em peso, de NaCl (33 g) e agitadas com Florisil (11 g) durante 1,5 hora, sendo que após esse momento, a mistura foi filtrada, eluída com MTBE (55 mL) e concentrada. O sólido castanho foi suspenso em DCM (11 ml), diluído com *n*-heptano (110 ml), filtrado, enxaguado com *n*-heptano/DCM 10:1 (121 ml), e seco sob vácuo para proporcionar ((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil trifluorometanossulfonato, 36 (15,20 g, 36,6 mmol, 94% de rendimento) como um sólido castanho claro.

[0308]Síntese de ER-887927 usando os Esquemas 9 e 17:

[0309]Esquema 17



[0310]A uma suspensão agitada de 36 (1,002 g, 2,412 mmol) em acetonitrila (6,0 mL) adicionou-se carbonato de potássio (1,33 g, 9,65 mmol) seguido por 1,4'-

bipiperidina comercialmente disponível, 72 (609 mg, 3,62 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 5 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água (12 mL) e parcialmente concentrada. *N*-Heptano (10 mL) e MTBE (10 mL) foram adicionados e a mistura foi parcialmente concentrada, sendo que após esse momento, um sólido amarronzado formado dessa forma foi coletado por filtração, enxaguado com: (1) água (15 mL) e (2) *n*-heptano (15 mL), e seco sob vácuo de um dia para o outro. O sólido seco foi dissolvido em *n*-heptano (10 mL, 0,2 mol), diluído com acetonitrila (5,0 mL, 0,096 mol), em seguida, tratado com Florisil (0,50 g) em temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura foi filtrada, eluída com acetonitrila (10 mL) e concentrada para fornecer um sólido castanho, que foi triturado MTBE/*n*-heptano 1:2 (15 ml), filtrado, enxaguado com MTBE/*n*-heptano 1:3 (10 ml) e seco sob N_2/vácuo para fornecer ER-887927 como um pó castanho claro (1,001 g, 2,31 mmol, 95% de rendimento).

[0311]ER-893881 (15,2 mg, 0,037 mmol, 51,6% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-887927 iniciando-se com 36 (30 mg, 0,072 mmol) e dicloridrato de (*S*)-1,3'-bipirrolidina (20,5 mg, 0,144 mmol) usando TEA (0,020 mL, 0,141 mmol) ao invés de K_2CO_3.

[0312]ER-894483 (30 mg, 0,079 mmol, 32,8% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-893881 iniciando-se com 36 (100 mg, 0,241 mmol) e (*R*)-3-metil piperazin-2-ona (54,9 mg, 0,481 mmol).

[0313]ER-894484 (30 mg, 0,079 mmol, 32,8% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-893881 iniciando-se com 36 (100 mg, 0,241 mmol) e (*S*)-3-metil piperazin-2-ona (54,9 mg, 0,481 mmol).

[0314]ER-894504 (30 mg, 0,076 mmol, 31,5% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-893881 iniciando-se com 36 (100 mg, 0,241 mmol) e (*2S,5R*)-2,5-dimetil piperazina (54,9 mg, 0,481 mmol).

[0315]ER-894505 (30 mg, 0,076 mmol, 31,5% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-893881 iniciando-se com 36 (100 mg, 0,241 mmol) e 2,3-dimetil piperazina (54,9 mg, 0,481 mmol).

[0316]ER-894655 (140 mg, 0,309 mmol, 64,2% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-893881 iniciando-se com 36 (200 mg, 0,482 mmol) e *terc*-butil 2,2-dimetil piperazina-1-carboxilato (206 mg, 0,961 mmol). O grupo de proteção de Boc foi hidrolisado usando 4 N de HCl dioxano seguido pelo isolamento do produto desejado azeotropando-se até a secura com tolueno e secando-se sob vácuo.

[0317]ER-894151 (1,066 g, 3,16 mmol, 65,4% de rendimento) foi preparado através de um método similar descrito para ER-893881 iniciando-se com 36 (2,0 g, 4,81 mmol) e *terc*-butil azetidin-3-il carbamato (0,995 g, 5,78 mmol). O intermediário protegido por Boc foi desprotegido usando TFA (3 mL) em DCM (3 mL). A reação foi deixada agitar durante 30 minutos, sendo que após esse momento, a reação foi concentrada até a secura com azeotropagem três vezes com tolueno (5 mL cada). O resíduo foi diluído com DCM (10 mL), lavado duas vezes com $NaHCO_3$ saturado (5 mL), água (5 mL), salmoura (5 mL), seco em $MgSO_4$, filtrado, concentrado e seco *in vacuo* para proporcionar o produto desejado.

[0318]ER-890250: A uma solução agitada resfriada de ER-887927 (50 mg, 0,115 mmol) em THF (1 mL) a – 78 ^oC adicionou-se 1,6 M de complexo de brometo de metil lítio-lítio em éter etílico (0,15 mL, 0,24 mmol), imediatamente após, a solução amarelo pálido foi alterada para vermelho/laranja brilhante. A mistura de reação foi agitada durante 1,5 hora a – 78 ^oC, sendo que após esse momento, a mesma foi arrefecida bruscamente com hidróxido de amônia aquoso (2 mL) seguido por um aquecimento lento até a temperatura ambiente. A reação foi extraída três vezes com DCM (5 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas para secar.

[0319]O intermediário bruto foi dissolvido em acetona (1 mL) seguido por uma solução de nitrato de amônio cérico (300 mg, 0,547 mmol) em água (1,5 mL). A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos, sendo que após esse momento, a mistura de reação foi concentrada até um sólido bruto. O sólido foi suspenso em acetona 5 mL, agitado durante 5 minutos, filtrado e a almofada de filtro de sólido eluído três vezes com acetona (5 mL cada). Os filtrados combinados foram concentrados, em seguida, purificados por HPLC de fase reversa (coluna X-Bridge C18 19 x 100 mm usando acetonitrila/gradiente de água contendo ácido fórmico a 0,1%). As frações desejadas foram combinadas, concentradas, dissolvidas em MeOH (2 mL), passadas por uma coluna de $SiCO_3$, eluída duas vezes com MeOH, concentrada e seca *in vacuo* para proporcionar ER-890250 (4,4 mg, 0,010 mmol, 8,5% de rendimento).

[0320]Síntese de ER-884884 do Esquema 10:

[0321]Composto 37: A uma solução agitada de 22 do Esquema 6 (1,003 g, 3,121 mmol) em EtOH (5 mL) adicionou-se Pd a 5% em carbono (100 mg) seguido pelo carregamento do frasco várias vezes com gás hidrogênio. A reação foi aquecida até 40 ^oC mantendo uma atmosfera de hidrogênio (pressão de balão) e agitada de um dia para o outro, sendo que após esse momento, a reação foi purgada com gás nitrogênio várias vezes enquanto se evacua o sistema com vácuo doméstico entre as purgas. A reação completa foi filtrada em Celite 545, a almofada de filtro foi lavada duas vezes com EtOH (5 mL cada), seguido pela concentração dos filtrados combinados que foram concentrados e secos *in vacuo*. O produto bruto, (*3R,5S*)-*terc*-butil 3-(hidróxi metil)-5-metil piperidina-1-carboxilato (0,720 g, 3,114 mmol, 99,8% de rendimento) foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0322]A uma solução agitada de (*3R,5S*)-*terc*-butil 3-(hidróxi metil)-5-metil piperidina-1-carboxilato (0,783 g, 3,385 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se cloreto de *p*-tolueno sulfonil (0,968 g, 5,078 mmol) seguido por DMAP (40 mg, 0,33 mmol) e

DIPEA (1,18 mL, 6,77 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, sendo que após esse momento, água (5 mL) foi adicionada seguida por uma agitação durante 15 minutos adicionais. A camada orgânica resultante foi lavada com 0,1 N de HCl (5 mL), salmoura (3 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage, eluindo com 3:1 heptanos: EtOAc) para proporcionar (*3S,5R*)-*terc*-butil 3-metil-5-((tosilóxi)metil)piperidina-1-carboxilato (0,8602 g, 2,232 mmol, 65,9% de rendimento).

[0323]A uma solução agitada de (*3S,5R*)-*terc*-butil 3-metil-5-((tosilóxi)metil)piperidina-1-carboxilato (0,860 g, 2,232 mmol) em DMF (7 mL) em temperatura ambiente adicionou-se azida de sódio (0,218 g, 3,347 mmol), sendo que após esse momento, a reação foi aquecida até 80 ^oC e agitada durante 3 horas adicionais. A reação completa foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (25 mL) e lavada três vezes com água (5 mL cada). A camada orgânica resultante foi seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada, concentrada, sendo que após esse momento, o produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage eluindo com EtOAc a 0 a 15% em gradiente de heptano) para proporcionar (*2R,6R*)-*terc*-butil 2-(azidometil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato, 37 (0,545 g, 2,126 mmol, 95,3% de rendimento) como um sólido cristalino incolor após a concentração das frações combinadas desejadas e secagem *in vacuo*.

[0324]ER-884884: A uma solução agitada de 37 (0,545 g, 2,126 mmol) em MeOH (5 mL) adicionou-se paládio a 5% em carbono ativado (250 mg) seguido pelo carregamento do frasco várias vezes com gás hidrogênio. A reação foi mantida sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão de balão) em temperatura ambiente e agitada durante 12 horas, sendo que após esse momento, a reação foi purgada com gás nitrogênio várias vezes enquanto se evacua o sistema com vácuo doméstico entre as purgas. A reação completa foi filtrada em Celite 545, a almofada de filtro lavada

duas vezes com EtOH (2 mL cada), seguido pela concentração dos filtrados combinados que foram concentrados e secos *in vacuo*. O produto bruto, (*2S,6R*)-*terc*-butil 2-(aminometil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato (0,489 g, 2,10 mmol, 99,9% de rendimento) foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0325]A uma solução agitada de (*2S,6R*)-*terc*-butil 2-(aminometil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato (50,2 mg, 0,218 mmol) em DCM (0,5 mL) adicionou-se TFA (0,25 mL, 3,4 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 1 h, sendo que após esse momento, a mesma foi concentrada e azeotropada até secura duas vezes com tolueno (2 mL cada) e seca *in vacuo*. A morfolina desprotegida bruta foi dissolvida com agitação em DMA (1 mL) seguida por TEA (2 mL) e pelo composto 3 (50 mg, 0,214 mmol). A mistura de reação foi aquecida até 140 ^{o}C e agitada durante 1 hora, sendo que após esse momento, a reação completa foi resfriada até a temperatura ambiente e diretamente injetada em uma coluna de HPLC de fase reversa preparativa (após a filtragem) para proporcionar ER-884884 (12,1 mg, 0,043 mmol, 19,7% de rendimento) após a concentração das frações combinadas desejadas e secagem sob vácuo.

[0326]Composto substituído 15, Esquema 10 ou ER-879713: A uma solução agitada de ER-884884 (30,2 mg, 0,107 mmol) em DCM (0,5 mL) adicionou-se TEA (30 uL, 0,20 mmol) seguido por cloreto de 2,2-dimetilpropanoil (20 uL, 0,162 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi concentrada, filtrada e purificada diretamente através de HPLC de fase reversa preparativa (coluna Water's X-Bridge C18 19x100mm; eluída com um gradiente de acetonitrila em água contendo TFA a 0,05%) para proporcionar ER-879713 (20,5 mg, 0,056 mmol, 52,3% de rendimento) após a concentração das frações combinadas desejadas e secagem sob vácuo.

[0327]ER-886432 (10,2 mg, 0,023 mmol, 52,7% de rendimento) foi obtido utilizando-se um processo similar ao ER-879713 iniciando-se com ER-884884 (50

mg, 0,177 mmol) e cloreto de 1-fenilciclobutanocarbonil (8,5 mg, 0,044 mmol).

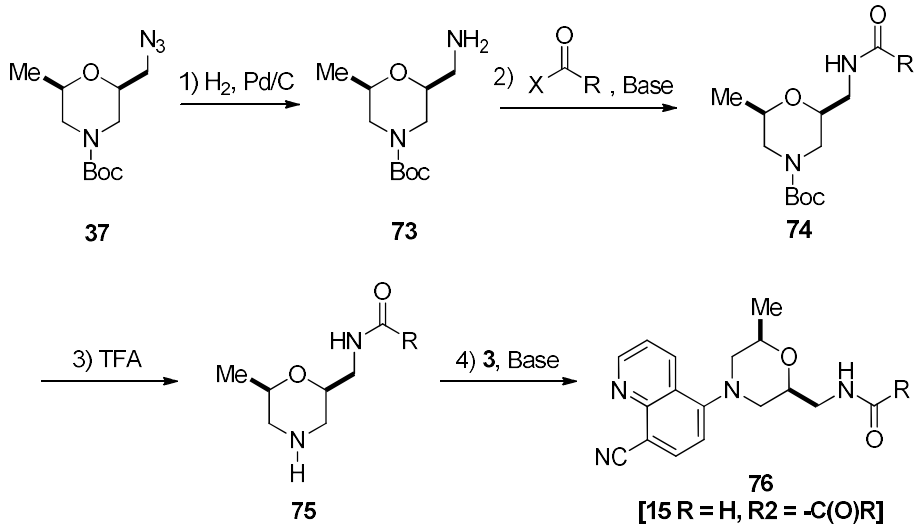
[0328]ER-886563 (3,6 mg, 0,023 mmol, 20,3% de rendimento) foi obtido utilizando-se um processo similar ao ER-879713 iniciando-se com ER-884884 (12,4 mg, 0,044 mmol) e cloreto de benzenoacetil (0,007 mL, 0,053 mmol).

[0329]ER-888137: A uma solução agitada de ER-884884 (30,2 mg, 0,107 mmol) em NMP(0,5 mL) adicionou-se 2-cloro-5-fluoropirimidina (140 mg, 1,056 mmol). A mistura de reação foi colocada em um forno de micro-ondas a 150 ºC durante 5 minutos, sendo que após esse momento, a reação resfriada foi purificada em uma coluna C-18 de HPLC de fase reversa preparativa eluindo com acetonitrila a 10 a 40% e em gradiente de água. As frações desejadas foram concentradas e secas sob vácuo para proporcionar ER-888137 (6,5 mg, 0,017 mmol, 9,7% de rendimento).

[0330]ER-888701 (12,2 mg, 0,031 mmol, 17,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-888137 iniciando-se com ER-884884 (50 mg, 0,177 mmol) e 2-cloro-5-etilpirimidina (150 mg, 1,052 mmol).

[0331]ER-888896 (3,0 mg, 0,008 mmol, 23,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-888137 iniciando-se com ER-884884 (10,1 mg, 0,036 mmol) e 2-cloropirazina (30 mg, 0,261 mmol).

[0332]Esquema 18: Rota alternativa ao Composto substituído 15:



[0333]ER-879713 ou Composto 76 usando o Esquema 18:

[0334]Composto 73: A uma solução agitada de 37 (0,545 g, 2,126 mmol) em MeOH (5 mL) adicionou-se paládio a 5% em carbono ativado (250 mg) seguido pelo carregamento do frasco várias vezes com gás hidrogênio. A reação foi mantida sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão de balão) em temperatura ambiente e agitada durante 12 horas, sendo que após esse momento, a reação foi purgada com gás nitrogênio várias vezes enquanto se evacua o sistema com vácuo doméstico entre as purgas. A reação completa foi filtrada em Celite 545, a almofada de filtro lavada duas vezes com EtOH (2 mL cada), seguido pela concentração dos filtrados combinados que foram concentrados e secos *in vacuo*. O produto bruto, (*2S,6R*)-*terc*-butil 2-(aminometil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato, 73 (0,489 g, 2,10 mmol, 99,9% de rendimento) foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0335]Composto 74: A uma solução agitada de 73 (50,2 mg, 0,218 mmol) em DCM (0,5 mL)) adicionou-se TEA (36,5 uL, 0,268 mmol) seguido por cloreto de 2,2-dimetilpropanoil (29,5 uL, 0,235 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, sendo que após esse momento, a reação completa foi despejada em água, extraída três vezes com DCM (3 mL cada) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$, filtradas, concentradas e secas sob vácuo para proporcionar (*2R,6S*)-*terc*-butil 2-metil-6-(pivalamidometil)morfolina-4-carboxilato bruto, 74 (R = tBu).

[0336]ER-879713: A uma solução agitada de 74 bruto em DCM (5 mL) adicionou-se TFA (0,25 mL, 3,4 mmol) seguida pela agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação completa foi concentrada e azeotropada duas vezes com tolueno e, em seguida, seca *in vacuo* durante 30 minutos, sendo que após esse momento, o intermediário avançado bruto, 75, foi dissolvido em DMA (1 mL) seguido por TEA (2 mL) e pelo composto 3 (50 mg, 0,214 mmol). A mistura de reação foi aquecida até 140 ^oC e agitada durante 1 hora, sendo que após esse

momento, a reação completa foi resfriada até a temperatura ambiente e diretamente injetada em uma coluna de HPLC de fase reversa preparativa (após a filtragem) para proporcionar um exemplo de 76 ou ER-879713 (9,3 mg, 0,025 mmol, 11,6% de rendimento, R = tBu) após a concentração das frações combinadas desejadas e secagem sob vácuo.

[0337]ER-879689 (4,3 mg, 0,013 mmol, 6,0% de rendimento, R = Me) foi obtido usando um processo similar ao ER-879713 iniciando-se com 73 (50,2 mg, 0,218 mmol, R = Me) e 3 (50 mg, 0,215 mmol).

[0338]ER-886360 (14,3 mg, 0,035 mmol, 15,8% de rendimento, R = CH(Me)Ph) foi obtido usando um processo similar ao ER-879713 iniciando-se com 73 (50,2 mg, 0,218 mmol, R = CH(Me)Ph) e 3 (50 mg, 0,215 mmol).

[0339]Exemplos adicionais de Composto substituído 15:

[0340]ER-888603: À solução agitada de 37 (58,1 mg, 0,227 mmol) e cicloexilacetileno (0,026 mL, 0,200 mmol) em álcool *terc*-butílico (0,08 mL) e água (0,07 mL) adicionou-se bicarbonato de sódio (2,5 mg, 0,030 mmol) seguido por pentaidrato de sulfato de cobre(II) (2,5 mg, 0,010 mmol) e ascorbato de sódio (7,8 mg, 0,039 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas, sendo que após esse momento, DCM (5 mL) e bicarbonato de sódio saturado (5 mL) foi adicionado e agitado por 10 minutos adicionais. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM (3 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas até secura. O intermediário protegido por Boc bruto foi dissolvido com agitação em DCM (3 mL) seguido por TFA (0,8 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, sendo que após esse momento, a reação completa foi concentrada e azeotropada até secura usando tolueno (2 vezes @ 5 mL cada). O produto bruto foi purificado através de HPLC (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluído com um gradiente de acetonitrila em água contendo TFA a

0,05%) para proporcionar (*2R,6R*)-2-((4-cicloexil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metilmorfolina (8,9 mg, 0,034 mmol, 16,8% de rendimento)

[0341]A uma solução agitada de *(2R,6R*)-2-((4-cicloexil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metilmorfolina (8,9 mg, 0,034 mmol) em DMA (0,3 mL) e TEA (0,005 mL, 0,036 mmol) adicionou-se 3 (7,85 mg, 0,034 mmol). A mistura foi colocada em um forno de micro-ondas a 150 ºC durante 30 minutos, sendo que após esse momento, a reação resfriada foi diretamente injetada em uma coluna C-18 de HPLC preparativa de fase reversa (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluindo com um gradiente de acetonitrila a 10 a 40% em água contendo TFA a 0,05%). As frações coletadas desejadas foram concentradas e secas *in vacuo* para proporcionar ER-888603 (3,3 mg, 0,008 mmol, 23,3% de rendimento ou 3,9% de rendimento geral).

[0342]ER-888604 (5,2 mg, 0,013 mmol, 6,5% de rendimento geral) foi preparado de maneira similar ao ER-888603 iniciando-se com 37 (58,1 mg, 0,227 mmol), fenilacetileno (0,022 mL, 0,200 mmol) e 3 (7,85 mg, 0,034 mmol).

[0343]ER-889556: A uma suspensão agitada of ER-887268 (140,3 mg, 0,384 mmol) em água (1,5 mL) adicionou-se formaldeído (1 mL) e ácido fórmico (0,55 mL), sendo que após esse momento, a mistura de reação foi colocada em um forno de micro-ondas a 110 ºC durante 1,5 hora. A reação completa foi resfriada e diretamente injetada em uma coluna C-18 de HPLC preparativa de fase reversa eluindo com um gradiente de acetonitrila a 10 a 40% em água contendo TFA a 0,1%. As frações coletadas desejadas foram concentradas, dissolvidas em MeOH (5 mL), passadas por uma saqueta de $SiCO_3$ eluindo com MeOH (10 mL), concentradas e secas *in vacuo* para proporcionar ER-889556 (75 mg, 0,197 mmol, 51,5% de rendimento).

[0344]ER-890114 (75,9 mg, 0,170 mmol, 40,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com ER-890112 (182 mg, 0,420 mmol).

[0345]ER-890108 (72,1 mg, 0,171 mmol, 40,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com ER-890119 (170,6 mg, 0,420 mmol).

[0346]ER-890345 (43,5 mg, 0,115 mmol, 38% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com ER-890344 (110,2 mg, 0,302 mmol).

[0347]ER-890346 (52,6 mg, 0,139 mmol, 73,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com ER-887269 (69 mg, 0,189 mmol).

[0348]ER-890831 (85,2 mg, 0,225 mmol, 74,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com ER-887270 (110,2 mg, 0,302 mmol).

[0349]ER-890964 (506,2 mg, 1,286 mmol, 71,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com ER-890963 (685,2 mg, 1,806 mmol).

[0350]ER-890186 (10,2 mg, 0,023 mmol, 20,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com ER-890107 (48 mg, 0,111 mmol).

[0351]ER-890223 (35 mg, 0,078 mmol, 42,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com ER-890106 (100 mg, 0,182 mmol) como o sal TFA.

[0352]ER-894656 (31,7 mg, 0,068 mmol, 61,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com ER-894655 (50 mg, 0,111 mmol) como o sal de diidrocloreto.

[0353]ER-889728: A uma solução agitada de ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) em DCM (0,5 mL) adicionou-se TEA (0,01 mL, 0,072 mmol) seguido por cloreto de nicotinoil (10 mg, 0,071 mmol). A mistura de reação foi agitada em

temperatura ambiente durante 1 hora, sendo que após esse momento, a reação foi diluída com DCM (5 mL), lavada com água (2 mL), salmoura (2 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em uma coluna C-18 de HPLC de fase reversa preparativa eluindo com um gradiente de acetonitrila a 10 a 25% em água contendo TFA a 0,1%. As frações coletadas desejadas foram concentradas, dissolvidas em MeOH (5 mL), passadas por uma saqueta de $SiCO_3$ eluindo com MeOH (10 mL), concentradas e secas *in vacuo* para proporcionar ER-889728 (7,2 mg, 0,015 mmol, 45% de rendimento).

[0354]ER-889729 (8,2 mg, 0,017 mmol, 51,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) e cloreto de isonicotinoil (10 mg, 0,071 mmol).

[0355]ER-889734 (8,6 mg, 0,018 mmol, 52,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) e cloreto de picolinoil (10 mg, 0,071 mmol).

[0356]ER-889744 (12 mg, 0,028 mmol, 80,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) e cloreto de hexanoil (9 mg, 0,067 mmol).

[0357]ER-889745 (8 mg, 0,018 mmol, 54% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) e cloreto de isobutiril (7 mg, 0,066 mmol).

[0358]ER-889746 (7,6 mg, 0,017 mmol, 50% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) e cloreto de 2,2-dimetilpropanoil (8 mg, 0,066 mmol).

[0359]ER-890113 (25,6 mg, 0,054 mmol, 66,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-890112 (35,2 mg, 0,081 mmol) e anidrido acético (0,093 mL, 0,984 mmol).

[0360]ER-890120 (20,3 mg, 0,045 mmol, 54,2% de rendimento) foi

preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-890119 (33,7 mg, 0,083 mmol) e anidrido acético (0,012 mL, 0,127 mmol).

[0361]ER-890122 (35,2 mg, 0,069 mmol, 43,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-890119 (65,2 mg, 0,160 mmol) e cloreto de benzoil (0,037 mL, 0,318 mmol).

[0362]ER-890142 (45,2 mg, 0,084 mmol, 53,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-890112 (68,5 mg, 0,158 mmol) e cloreto de benzoil (0,037 mL, 0,318 mmol).

[0363]ER-890187 (9,4 mg, 0,020 mmol, 18,0% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-890107 (48 mg, 0,111 mmol) e anidrido acético (0,125 mL, 1,3 mmol).

[0364]ER-890188 (8,9 mg, 0,018 mmol, 16,0% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-890107 (48 mg, 0,111 mmol) e cloreto de isobutiril (0,051 mL, 0,487 mmol).

[0365]ER-890189 (10 mg, 0,019 mmol, 16,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-890107 (48 mg, 0,111 mmol) e cloreto de benzoil (0,056 mL, 0,482 mmol).

[0366]ER-890190 (6,5 mg, 0,014 mmol, 36,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-890119 (15,6 mg, 0,038 mmol) e cloreto de isobutiril (0,006 mL, 0,058 mmol).

[0367]ER-890219 (32,0 mg, 0,067 mmol, 91,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-890106 (40,2 mg, 0,073 mmol) como o sal TFA, TEA (0,20 mL, 1,43 mmol) e anidrido acético (0,10 mL, 1,06 mmol).

[0368]ER-890221 (28,2 mg, 0,056 mmol, 76,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-890219 iniciando-se com ER-890106 (40,2 mg, 0,073 mmol) como o sal TFA e cloreto de isobutiril (0,080 mL, 0,764 mmol).

[0369]ER-890222 (30,1 mg, 0,056 mmol, 76,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-890219 iniciando-se com ER-890106 (40,5 mg, 0,074 mmol) como o sal TFA e cloreto de benzoil (0,20 mL, 1,723 mmol).

[0370]ER-892254 (24,2 mg, 0,0,52 mmol, 67,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-892253 (32,2 mg, 0,077 mmol) e anidrido acético (0,015 mL, 0,151 mmol). Acetonitrila (0,5 mL) foi adicionada à mistura de reação.

[0371]ER-892256 (25,2 mg, 0,052 mmol, 41,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-890119 (50,2 mg, 0,124 mmol) e cloreto de metanossulfonil (0,011 mL, 0,142 mmol).

[0372]ER-893926 (124,2 mg, 0,255 mmol, 51,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-888070 (180,2 mg, 0,493 mmol) e cloreto de 1,3-dimetil-*1H*-pirazola-4-carbonil (93,8 mg, 0,592 mmol).

[0373]ER-893927 (45,2 mg, 0,0,83 mmol, 57,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-892253 (60,5 mg, 0,144 mmol) e cloreto de 1,3-dimetil-*1H*-pirazola-4-carbonil (27,4 mg, 0,173 mmol).

[0374]ER-893948 (65,3 mg, 0,147 mmol, 29,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-888070 (180,2 mg, 0,493 mmol) e cloreto de metanossulfonil (68 mg, 0,593 mmol).

[0375]ER-894149 (67,2 mg, 0,133 mmol, 80,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-888070 (60,2 mg, 0,165 mmol) e cloreto de sulfonil benzeno (0,023 mL, 0,180 mmol).

[0376]ER-894150 (58,2 mg, 0,111 mmol, 69,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-888070 (58,2 mg, 0,159 mmol) e 4-fluorocloreto de sulfonil benzeno (0,025 mL, 0,188 mmol).

[0377]ER-894152 (36,2 mg, 0,095 mmol, 63,6% de rendimento) foi

preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-894151 (50,6 mg, 0,150 mmol) e anidrido acético (0,014 mL, 0,135 mmol).

[0378]ER-894153 (5,4 mg, 0,012 mmol, 7,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-894151 (52,2 mg, 0,155 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzenzoil (25 mg, 0,158 mmol).

[0379]ER-894154 (38,5 mg, 0,093 mmol, 62,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-894151 (50,4 mg, 0,149 mmol) e cloreto de metanossulfonil (0,012 mL, 0,146 mmol).

[0380]ER-894155 (42,1 mg, 0,085 mmol, 57,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-894151 (50,3 mg, 0,149 mmol) e 4-fluorocloreto de sulfonil benzeno (29 mg, 0,149 mmol).

[0381]ER-894159 (20,4 mg, 0,041 mmol, 27,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-894151 (50,5 mg, 0,150 mmol) e cloreto de 1,3-dimetil-*1H*-pirazola-4-sulfonil (29 mg, 0,149 mmol).

[0382]ER-894160 (47,2 mg, 0,0,90 mmol, 65,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-888070 (50,1 mg, 0,137 mmol) e cloreto de 1,3-dimetil-*1H*-pirazola-4-sulfonil (27 mg, 0,139 mmol).

[0383]ER-894206 (11,3 mg, 0,029 mmol, 19% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-894151 (50,6 mg, 0,150 mmol) e cloreto de isobutiril (16. mg, 0,150 mmol).

[0384]ER-894594 (215 mg, 0,487 mmol, 46,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889728 iniciando-se com ER-894151 (354 mg, 1,049 mmol) e anidrido benzóico (407 mg, 1,81 mmol). Acetonitrila (2 mL) foi usada ao invés de DCM.

[0385]Preparação de ER-890252: A uma solução agitada de 36 (2,0 g, 4,8 mmol) do Esquema 9 em acetonitrila (15 mL) adicionou-se (*R*)-*terc*-butil pirrolidin-2-il carbamato (1,10 g, 5,9 mmol) seguido por TEA (1,6 mL, 11,5 mmol). A reação foi

agitada a 70 ºC durante 3 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi concentrada em um xarope bruto, diluída com DCM (20 mL), lavada com água (5 mL), seca, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage SP4, 40+M, eluindo com um gradiente de MeOH a 5% em 1:1 EtOAc:DCM a MeOH a 10% em 1:1 EtOAc:DCM em um ciclo de volume de 10 colunas. O produto contendo frações foram combinados, concentrados e secos sob vácuo para proporcionar *terc*-butil ((*R*)-1-(((*2S,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)carbamato (1,35 g, 3,0 mmol, 62% de rendimento).

[0386]A uma solução agitada de *terc*-butil ((*R*)-1-(((*2S,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-pirrolidin-3-il)carbamato (1,35 g, 3,0 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se TFA (8,1 mL). A reação foi agitada até a temperatura ambiente, sendo que após esse momento, a mesma foi concentrada e azeotropada até secura três vezes com tolueno (10 mL cada) e, então, seca sob vácuo para proporcionar 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila bruto (1,39 g, 3,0 mmol, 100% de rendimento) como o sal TFA.

[0387]ER-890252 (120,3 mg, 0,306 mmol, 71,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-890222 iniciando-se com 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolina-8-carbonitrila (200 mg, 0,430 mmol) como o sal TFA e anidrido acético (0,80 mL, 8,46 mmol).

[0388]ER-890253 (146,5 mg, 0,348 mmol, 80,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-890122 iniciando-se com 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolina-8-carbonitrila (200 mg, 0,430 mmol) como o sal TFA e cloreto de isobutiril (0,50 mL, 4,77 mmol).

[0389]ER-894544 (103,6 mg, 0,227 mmol, 52,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-890122 iniciando-se com 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-

aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolina-8-carbonitrila (200 mg, 0,430 mmol) como o sal TFA e cloreto de benzoil (0,50 mL, 4,31 mmol).

[0390]ER-894546 (96,7 mg, 0,214 mmol, 49,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-890222 iniciando-se com 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolina-8-carbonitrila (200 mg, 0,430 mmol) como o sal TFA e anidrido acético (0,80 mL, 8,46 mmol). 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolina-8-carbonitrila foi preparado de maneira similar ao 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino) quinolina-8-carbonitrila usando (*S*)-*terc*-butil pirrolidin-2-il carbamato como o material de partida na primeira etapa descrita anteriormente para preparação de ER-890252.

[0391]ER-894547 (120,8 mg, 0,287 mmol, 66,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-894546 iniciando-se com 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolina-8-carbonitrila (200 mg, 0,430 mmol) como o sal TFA e anidrido isobutírico (0,70 mL, 4,22 mmol).

[0392]ER-894548 (110,4 mg, 0,242 mmol, 56,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-894546 iniciando-se com 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolina-8-carbonitrila (200 mg, 0,430 mmol) como o sal TFA e anidrido benzóico (0,50 g, 2,21 mmol).

[0393]ER-894545 (32 mg, 0,084 mmol, 19,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolina-8-carbonitrila (200 mg, 0,430 mmol) como o TFA.

[0394]ER-894549 (103,8 mg, 0,274 mmol, 63,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-889556 iniciando-se com 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolina-8-carbonitrila (200 mg, 0,430 mmol) como o TFA.

[0395]Preparação de 886355 usando modificações ao Esquema 7 e

Esquema 4: A uma solução agitada de (*R*)-1-amino-3-(benzilóxi)propan-2-ol, Composto 22 no Esquema 7 (8,0 g, 44,1 mmol) em DMF (60 mL) adicionou-se ácido (S)-2-clorobutanóico (5,0 g, 40,8 mmol) seguido por TEA (10,5 g. 103,8 mmol), DMAP (0,4 g, 3,3 mmol) e finalmente EDC (9,52 g, 49,7 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 dias, sendo que após esse momento a reação completa foi concentrada em um xarope bruto. A purificação em gel de sílica (Biotage, eluindo com um gradiente de EtOAc a 20 a 100% em heptanos) seguida pela coleta das frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo* proporcionou (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benzilóxi)-2-hidróxi propil)-2-clorobutanamida (683,5 mg, 2,392 mmol, 5,9% de rendimento).

[0396]À suspensão agitada de hidreto de sódio (203,1 mg, 5,1 mmol como uma dispersão oleosa de 60%) em THF (18 mL) resfriada a 0 °C adicionou-se (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benzilóxi)-2-hidróxi propil)-2-clorobutanamida (362,8 mg, 1,270 mmol) em THF (3,8 mL) por um período de 5 minutos, sendo que após esse período, a reação foi agitada a 0 °C durante 30 minutos seguida por agitação em temperatura ambiente durante 5 horas. A reação completa foi arrefecida bruscamente com a adição lenta de IPA (1 mL) seguido pela adição de Dowex 50, forma H+, até que fosse observado um pH neutro a ácido. A suspensão final foi filtrada e o sólido enxaguado duas vezes com EtOAc. Os filtrados combinados foram concentrados e o produto bruto resultante foi purificado em gel de sílica (Biotage, eluindo com 1:1 EtOAc:heptano). As frações desejadas foram combinadas, concentradas e secas *in vacuo* para proporcionar (*2R,6R*)-6-((benzilóxi)metil)-2-etilmorfolin-3-ona (314 mg, 1,260 mmol, 99,2% de rendimento).

[0397]A uma solução agitada de (*2R,6R*)-6-((benzilóxi)metil)-2-etilmorfolin-3-ona (362,2 mg, 1,453 mmol) em THF (2 mL) adicionou-se 1 M de tetraidroaluminato de lítio em THF (2 mL, 2 mmol) por gotejamento em temperatura ambiente durante um período de 2 minutos. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5

horas, sendo que após esse momento, a mesma foi resfriada a 0 ºC seguida pela adição por gotejamento de água (0,6 mL) e, em seguida, 1 M de hidróxido de sódio em água (0,04 mL). A reação arrefecida bruscamente foi aquecida até a temperatura ambiente, agitada até que um sólido granular fosse formado e filtrada em uma almofada de Celite 545 enxaguando com EtOAc (5 mL), DCM (5 mL) e éter etílico (5 mL). O filtrado foi concentrado e o produto bruto resultante foi purificado em gel de sílica (Biotage, eluindo com um gradiente de MeOH a 5 a 10% em DCM) seguido pela combinação das frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo* para proporcionar (*2R,6R*)-2-((benziloxi)metil)-6-etilmorfolina (50,2 mg, 0,213 mmol, 14,6% de rendimento).

[0398]A uma solução agitada de (*2R,6R*)-2-((benziloxi)metil)-6-etilmorfolina (12,4 mg, 0,053 mmol) e Composto 3 (10,2 mg, 0,044 mmol) in DMA (2 mL) adicionou-se DIPEA (0,015 mL, 0,086 mmol) seguido por micro-ondas a 150 ºC durante 7 horas. A reação completa resfriada foi diretamente injetada em uma HPLC de fase reversa C-18 (coluna Water's X-Bridge C18, 19 x 100 mm, eluindo com um gradiente linear de acetonitrila a 10% a 90% em água com ácido fórmico a 0,1%) e concentrando o pico desejado seguido por alto vácuo até secura para proporcionar ER-886355 (6,2 mg 0,016 mmol, 36,4% de rendimento).

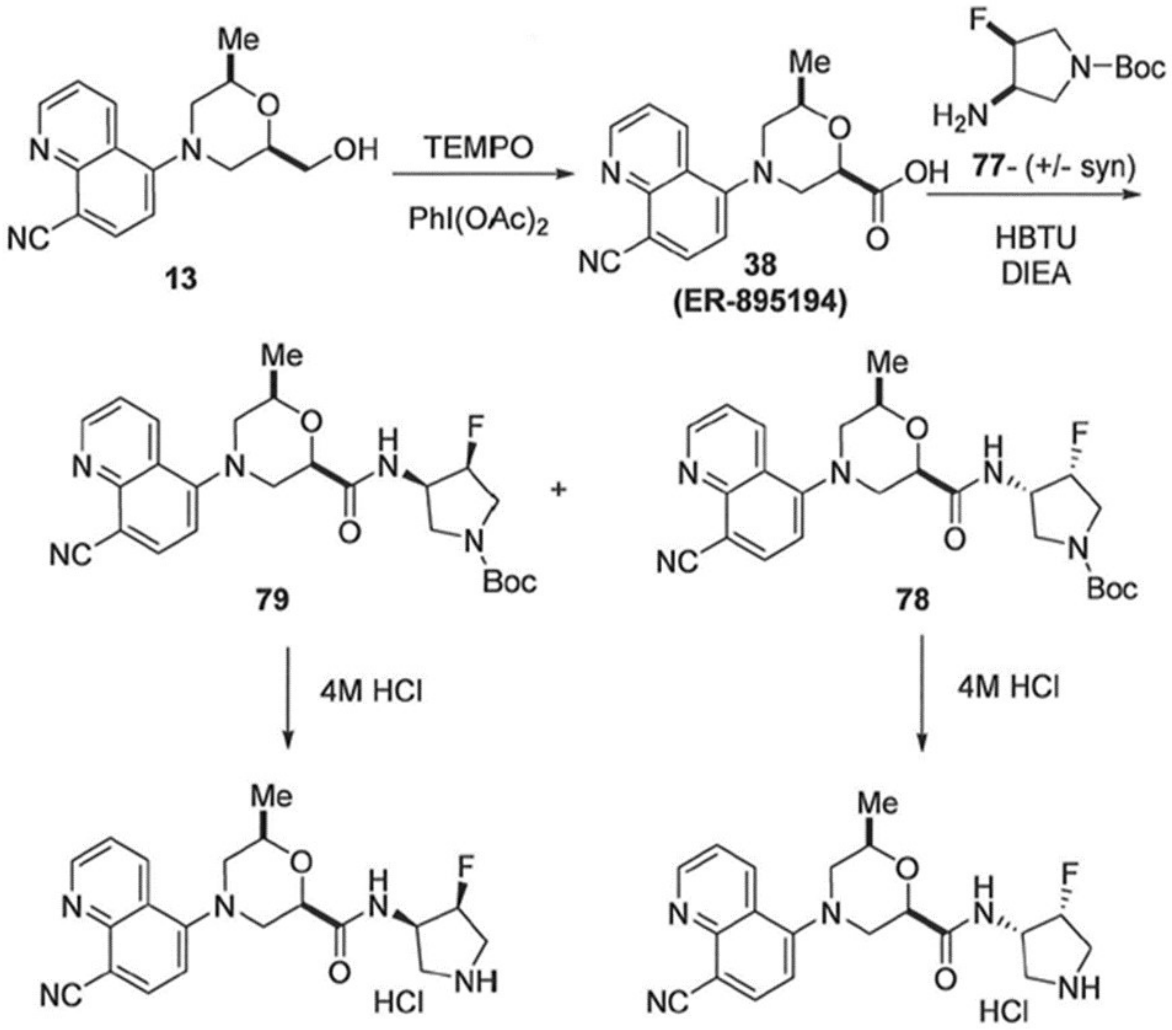
[0399]Preparação de ER-887199: A uma solução agitada de (*2R,6R*)-2-((benziloxi)metil)-6-etilmorfolina (552,2 mg, 2,347 mmol) em MeOH (10 mL) foi ciclado em uma coluna de $Pd(OH)_2$ a 10% com gás H_2 em 1 atmosfera durante 16 horas usando um instrumento de hidrogenação H-Qube. A solução de reação completa foi concentrada e seca *in vacuo* para proporcionar um produto bruto, ((2R,*6R*)-6-etilmorfolin-2-il)metanol (320 mg, 2,204 mmol, 93,9% de rendimento) que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0400]((*2R,6R*)-6-etilmorfolin-2-il)metanol (145,2 mg, 1,00 mmol) e Composto 3 (266,4 mg, 1,143 mmol) em 1-metil pirrolidin-2-ona (2 mL) foi colocado em um

forno de micro-ondas a 180 ºC durante 15 minutos, sendo que após esse momento, o mesmo foi resfriado em temperatura ambiente e diretamente injetado em um HPLC de fase reversa C-18 (coluna Water's X-Bridge C18, 19 x 100 mm, eluindo com um gradiente linear de acetonitrila a 10% a 90% em água com ácido fórmico a 0,1%) e concentrando o pico desejado seguido por alto vácuo até secura para proporcionar ER-887199 (92,3 mg 0,313 mmol, 31,3% de rendimento).

[0401]Preparação do exemplo ER-899742 usando os Esquemas 11 e 19

Esquema 19



ER-899745-HCl **ER-899742-HCl**

[0402]ER-895194 ou 38: A uma solução agitada de 13 (231,0 g, 815,3 mmol)

em DCM (3,93 L) a 0 a 5ºC adicionou-se diacetato de iodobenzeno (525 g, 1630,6 mmol) enquanto se mantinha a temperatura em < 5 ºC. TEMPO (25,4 g, 162,8 mmol) foi adicionado seguido por água (151 mL), sendo que após esse momento, a mistura de reação resultante foi aquecida até 10 ºC, agitada durante 30 minutos e, em seguida, deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 15 horas. A reação completa foi resfriada a < 15 ºC e arrefecida bruscamente pela lenta adição de 1,34 L de uma solução a 10% (p/v) de tiosulfato de sódio em água enquanto se mantinha a temperatura de reação ≤ 15 ºC seguida por uma agitação adicional em temperatura ambiente durante 45 minutos. O pH da reação arrefecida bruscamente foi ajustado para pH 9 pela lenta adição de 1M de hidróxido de sódio em água enquanto se mantinha a temperatura em ≤ 25 ºC. As camadas de agitação foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (560 mL). 1-Butanol (2,31 L) foi adicionado às camadas aquosas combinadas, sendo que após esse momento, a mistura foi resfriada a 10 a 15 ºC seguida pela lenta adição de 5 M de ácido sulfúrico (231 mL) mantendo a temperatura em ≤ 25 ºC para obter um pH aproximadamente igual a 5. As camadas resultantes foram separadas e a camada aquosa foi extraída 3 vezes com 1-butanol (2,31 L) enquanto se mantinha o pH da camada aquosa aproximadamente pH 5 entre as extrações. As camadas aquosas combinadas foram concentradas enquanto se aquecia até 50 a 55 ºC, sendo que após esse momento, a pasta fluida sólida amarela resultante foi concentrada através de azeotropagem três vezes com *n*-heptano (693 mL cada) a um volume de 1,5 L seguido pela adição de DCM (2,31 L). A suspensão sólida amarela foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora seguida por filtração, lavagem com uma almofada de filtro duas vezes com DCM (462 mL). A torta amarela coletada foi seca sob vácuo de um dia para o outro a 40 ºC seguida pela suspensão em tolueno (1,16 L) e concentrada até secura completa a 45 ºC *in vacuo* para proporcionar 38 ou ER-895194 (187 g, 629 mmol, 77% de rendimento) como um sólido amarelo.

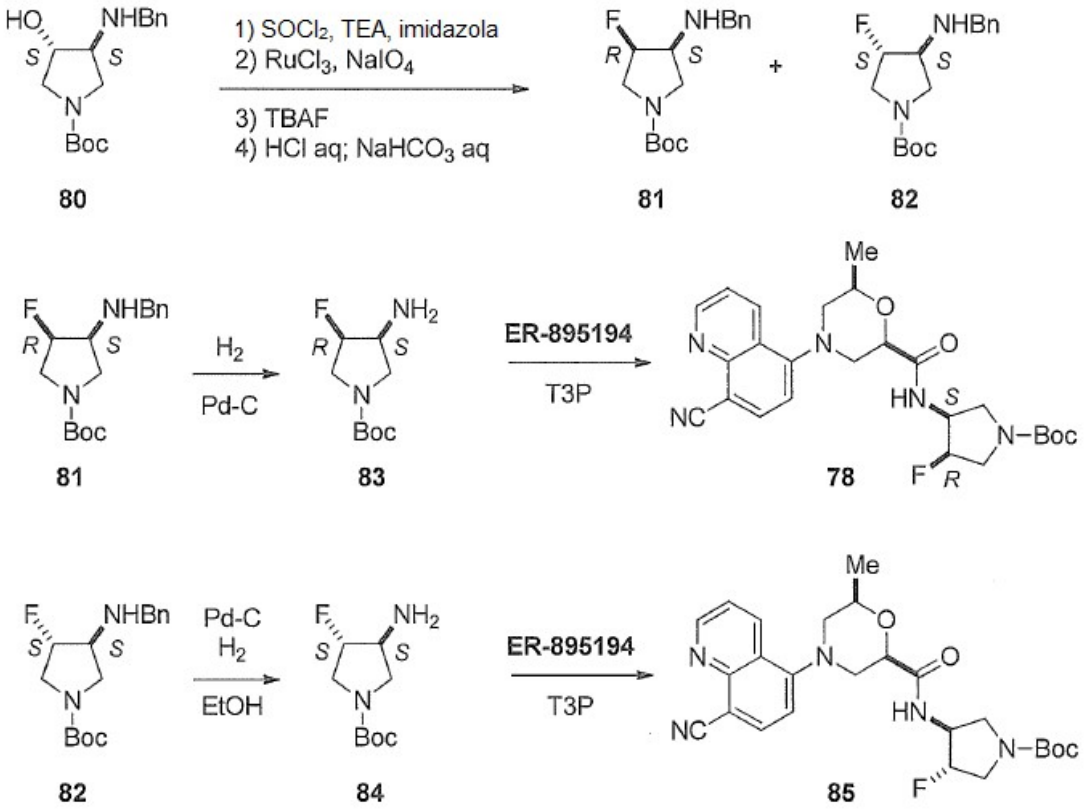
[0403]A uma solução agitada de 38 (300 mg, 1,01 mmol) em DCM (2 mL) adicionou-se a mistura de (*3S,4R*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato e (*3R,4S*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato, 77 (205,3 mg, 1,005 mmol mmol), HBTU (247 mg, 1,211 mmol) e DIEA (0,70 mL, 4,04 mmol) seguido por uma agitação em temperatura ambiente durante 16 horas. A solução foi considerada completa e concentrada até a secura seguida pela dissolução em EtOAc (20 mL), lavada 1 vez com água (10 mL), 2 N de ácido cítrico em água (10 mL), $NaHCO_3$ saturado (10 mL), e salmoura (10 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas 3 vezes com EtOAc (10 mL ea.), sendo que após esse momento, as frações orgânicas combinadas foram secas em MgSO4, filtradas e concentradas para secar. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica Biotage de 25 g eluindo com MeOH a 0 a 10% em DCM (200 mL total) para proporcionar a mistura diastereomérica de 78 e 79.

[0404] **78** e **79** foram separados utilizando a coluna Chiralpak IA de 5µM da Chiral Technologies de tamanho apropriado eluindo com um sistema de solvente Heptano: EtOH: MeOH: DEA (70:15:15:0,1). Obtido após concentração e levando a um sólido seco através do sistema à vácuo: **78** (95mg, 0,196mmol, 19,5% de rendimento) como a primeira fração eluída; e **79** (75mg, 0,155mmol, 15,4% de rendimento) como a segunda fração eluída.

[0405]78 (95 mg, 0,196 mmol) foi dissolvido com agitação em dioxano (17 uL) seguido por uma adição por gotejamento de 4 N de HCl em dioxano (0,49 mL 1,97 mmol, 10 equivalentes) durante um período de 3 minutos em temperatura ambiente. A reação foi agitada por 4 horas adicionais, sendo que após esse momento, a reação completa foi concentrada e azeotropada 3 vezes usando tolueno (10 mL cada) até secura e, em seguida, seca em alto vácuo para obter ER-899742-HCl (69 mg, 0,164 mmol, 84% de rendimento) como o sal HCl que não requer purificação adicional.

[0406]Determinação indireta da estereoquímica absoluta de ER-899742

Esquema 20



[0407]Um método indireto foi utilizado para determinar a estereoquímica absoluta de **ER-899742** usando o material de partida quiral confirmado que foi descrito por Tsuzuki, *et al*., Em *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 2989 para fornecer o composto quiral **81** no **Esquema 20**.

[0408]A uma solução agitada de (*3S,4S*)-*terc*-butil 3-(benzilamino)-4-hidróxi pirrolidina-1-carboxilato, 80 (3,091 g, 10,57 mmol) e imidazola (3,60 g, 52,9 mmol) em DCM (185 ml) adicionou-se trietilamina (4,42 ml, 31,7 mmol). A mistura resultante foi resfriada a 1 a 2 ºC, e, em seguida, uma solução de cloreto de tionila (1,16 ml, 15,9 mmol) em DCM (46 ml) foi adicionada por gotejamento durante um período de 30 minutos. A mistura foi agitada a 1 a 2 ºC durante 6 horas, aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro, sendo que após esse momento, a reação foi arrefecida bruscamente com água (46 ml). A camada orgânica foi separada, concentrada para fornecer um produto bruto como um

sólido/espuma branca, que foi submetida à cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-heptano/EtOAc 2:1) para fornecer (*3S,6S*)-*terc*-butil 3-benziltetraidropirrolo[3,4-d][1,2,3]oxatiazola-5(*3H*)-carboxilato 2-óxido (2,10 g, 6,21 mmol, 58,7% de rendimento) como um sólido branco.

[0409]À solução agitada de (*3S,6S*)-*terc*-butil 3-benziltetraidropirrolo[3,4-d][1,2,3]oxatiazola-5(*3H*)-carboxilato 2-oxido (2,10 g, 6,21 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 ml) diluído com acetonitrila (10 ml) e água (10 ml) resfriada até 2 a 3 ºC adicionou-se hidrato de cloreto de rutênio (III) (14 mg) seguido por periodato de sódio (1,39 g, 6,50 mmol). A mistura resultante foi agitada a 2 a 3 ºC durante 1 hora, aquecida até 17 a 18 ºC durante 1 hora, e agitada nessa temperatura por 16 horas. 20%, em peso, de Na_2SO_4 (5 g) foram adicionados seguidos por EtOAc (30 ml), sendo que após esse momento, a mistura resultante foi vigorosamente agitada durante 10 minutos e filtrada através de uma almofada de Celite (2 g). A camada orgânica foi separada, lavada com 20%, em peso, de sulfito de sódio (5 g), 20%, em peso, de NaCl (5 g) e concentrada para fornecer um óleo roxo claro/cinza. O óleo bruto foi passado por uma saqueta de gel de sílica (10 g) eluindo com EtOAc (120 ml) e concentrado até secura para proporcionar (*3S,6S*)-*terc*-butil 3-benziltetraidropirrolo[3,4-d][1,2,3]oxatiazola-5(*3H*)-carboxilato 2,2-dióxido (1,54 g, 4,35 mmol, 70,0% de rendimento) como um sólido branco.

[0410](*3S,6S*)-*terc*-butil 3-benziltetraidropirrolo[3,4-d][1,2,3]oxatiazola-5(*3H*)-carboxilato 2,2-dióxido (20 mg, 0,056 mmol) foi dissolvido em TBAF (1 M solution em THF, 1,0 ml) e aquecido em refluxo de um dia para o outro, sendo que após esse momento, a reação foi resfriada em temperatura ambiente e acidificada com HCl (1 M de solução, 2 ml). Após 2 horas, a mistura foi neutralizada com $NaHCO_3$ (solução aquosa a 9%, 2,5 g) e extraída com EtOAc (10 ml). A camada orgânica foi separada, concentrada e combinada com dois lotes adicionais usando 100 mg (0,282 mmol ea.) de oxatiazola de partida para cada lote. Os produtos brutos combinados foram

purificados em cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-heptano/EtOAc 1:1) para proporcionar (*3S,4S*)-*terc*-butil 3-(benzilamino)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato, 82 (29 mg, 0,099 mmol, 15,9% de rendimento) como um óleo marrom claro e sendo menos polar através de TLC (gel de sílica), e (*3S,4R*)-*terc*-butil 3-(benzilamino)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato, 81 (20 mg, 0,068 mmol, 11,0% de rendimento) como um óleo marrom claro e sendo mais polar através de TLC (gel de sílica).

[0411](*3S,4R*)-*terc*-butil 3-(benzilamino)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato, 81 (16 mg, 0,054 mmol) foi submetido à hidrogenólise com 10%, em peso, de Pd-C (10 mg) em etanol (3 ml). A mistura de reação completa foi filtrada, concentrada e azeotropada com $CDCl_3$ para proporcionar (*3S,4R*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato, 83 (8,3 mg, 0,041 mmol, 75,9% de rendimento).

[0412]A uma solução agitada de (*3S,4R*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato e 38 ou ER-895194 (15 mg, 0,050 mmol) em DMF (0,2 ml) adicionou-se anidrido propilfosfônico (0,2 g de uma solução a 50% em EtOAc) a 40 ^oC durante 2 horas. A mistura de reação foi passada por uma saqueta de gel de sílica (3 g, eluindo com heptano-EtOAc 1:3), e, em seguida, adicionalmente purificada por TLC preparativa (*n*-heptano/EtOAc 1:4) para fornecer a amida correspondente, 78, como um óleo amarelo/verde (11,2 mg, 0,023 mmol, 56% de rendimento em 2 etapas). A *1H*-NMR e HPLC corresponderam ao Composto 78 conforme descrito anteriormente, logo, a estereoquímica absoluta de ER-899742 foi indiretamente confirmada.

[0413]A estereoquímica absoluta de ER-899742 também foi confirmada por difração por raios X. Processo de cristalização*:* 5,3 mg de ER-899742-01 (lot. MC2-1130-120-1) foi dissolvido em 0,5mL de IPA e 0,3mL de H_2O. O frasco contendo a solução foi tampado e armazenado em temperatura ambiente por um dia. No dia seguinte, a tampa foi aberta e o IPA foi evaporado lentamente por um dia em temperatura ambiente. No dia seguinte, a tampa foi fechada e o frasco armazenado

em temperatura ambiente por 2 semanas, sendo que após esse período, surgiram cristais de agulha incolores de ER-899742-01 a partir dos quais um único cristal foi selecionado para análise de raios X. Análise de difração por raios *X:* Equipamento: R-AXIS RAPID II (RIGAKU); fonte de raios X: CuKa (I = 1,54187A); Temperatura: 297 K; Medição: método de oscilação ao longo do eixo geométrico ω; Tamanho de cristal: 0,1 x 0,1 x 0,4 mm. A estrutura cristalina foi dissolvida com um fator *R* final de 0,0606 e um parâmetro de Flack de -0,01. A estrutura de ER-899742-01 foi determinada como cloridrato de (2*R*, 6*R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-[(3*S*, 4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il]-6-metilmorfolina-2-carboxamida. Consulte a Figura 8 para o desenho ORTEP.

[0414](*3S,4S*)-*terc*-butil 3-(benzilamino)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato, 82 (24 mg, 0,082 mmol) foi submetido à hidrogenólise com 10%, em peso, de Pd-C (10 mg) em etanol (3 ml). A mistura de reação foi filtrada, concentrada e azeotropada até secura com $CHCl_3$ para proporcionar (*3S,4S*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (16,6 mg, 0,081 mmol, 99,2% de rendimento) que foi usado na próxima etapa sem purificação.

[0415]A uma solução agitada de (*3S,4S*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (12,5 mg, 0,061 mmol) e 38, ou ER-895194 (18 mg, 0,061 mmol) em DMF (0,2 ml) foi tratada com anidrido propilfosfônico (solução a 50% em EtOAc; 0,2 g,) a 40 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi passada por uma saqueta de gel de sílica (3 g, eluindo com heptano-EtOAc 1:3), e, em seguida, adicionalmente purificada por TLC preparativa (*n*-heptano/EtOAc 1:4) para proporcionar (*3S,4S*)-*terc*-butil 3-((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamido)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato, 85 (14,2 mg, 0,029 mmol, 47% de rendimento em 2 etapas) como um óleo amarelo/verde.

[0416]ER-899745-HCL (62,3 mg, 0,148 mmol, 96% de rendimento) foi obtido usando os mesmos equivalentes dos reagentes para ER-899742-HCl, iniciando-se

com o composto 79 (75 mg, 0,155 mmol).

[0417]ER-894550 (5,3 mg, 0,016 mmol, 18,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742 iniciando-se com 38 (25,9 mg, 0,087 mmol) e cloridrato de etil amina (206 mg, 0,962 mmol). DMF (0,5 mL) foi usado ao invés de DCM. O ER-894550 foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluindo com um gradiente de acetonitrila crescente em água contendo ácido fórmico a 0,1%) seguido pela combinação das frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*. As frações do produto foram combinadas e concentradas para secar seguidas por uma diluição em MeOH (1 mL), passadas através de uma saqueta de gel de sílica básico (Biotage $SiCO_3$, 1 g, eluindo com MeOH (1mL)), concentradas e secas *in vacuo*.

[0418]ER-895473 (103 mg, 0,261 mmol, 27,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742 iniciando-se com 38 (286 mg, 0,962 mmol) e (*S*)-*terc*-butil 2-etil piperazina-1-carboxilato (206 mg, 0,962 mmol). DMF (3 mL) foi usado ao invés de DCM para a reação de formação de amida e 2,0 M de HCl em éter etílico (1,3 mL, 2,6 mmol) foram usados no processo de desproteção de Boc usando acetonitrila (1 mL) como um solvente. ER-895473 foi purificado por HPLC de fase reversa (coluna X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluindo com um gradiente de acetonitrila crescente em água contendo ácido fórmico a 0,1%). As frações do produto foram combinadas e concentradas para secar seguidas por uma diluição em MeOH (1 mL), passadas através de uma saqueta de gel de sílica básico (Biotage $SiCO_3$, 1 g, eluindo com MeOH (1mL)), concentradas e secas *in vacuo*.

[0419]ER-895474 (6,3 mg, 0,015 mmol, 19,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742 iniciando-se com 38 (22,5 mg, 0,076 mmol) e (3,4-difluorofenil)metanamina (10,83 mg, 0,076 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0420]ER-895475 (16,2 mg, 0,044 mmol, 71,5% de rendimento) foi

preparada de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (18,3 mg, 0,062 mmol) e (*R*)-*terc*-butil pirrolidin-3-il carbamato (11,46 mg, 0,062 mmol).

[0421]ER-895476 (14,0 mg, 0,042 mmol, 28,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (43,0 mg, 0,145 mmol) e cloridrato de azetidina (13,53 mg, 0,145 mmol).

[0422]ER-895477 (26,1 mg, 0,058 mmol, 32,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (54,0 mg, 0,182 mmol) e 1,4'-bipiperidina (30,6 mg, 0,182 mmol).

[0423]ER-895478 (15,9 mg, 0,047 mmol, 29,0% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (48,4 mg, 0,163 mmol) e ciclopropanamina (11,42 µl, 0,163 mmol).

[0424]ER-895479 (14,9 mg, 0,042 mmol, 23,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (53,2 mg, 0,179 mmol) e *terc*-butil azetidin-3-il carbamato (30,8 mg, 0,179 mmol).

[0425]ER-897922 (15,1 mg, 0,041 mmol, 48,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 1-aminobutan-2-ol (13,0 mg, 0,146 mmol).

[0426]ER-897923 (13,9 mg, 0,038 mmol, 44,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-etóxi etanamina (13,0 mg, 0,146 mmol).

[0427]ER-897924 (17,0 mg, 0,046 mmol, 54,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*R*)-2-aminobutan-1-ol (14,0 mg, 0,157 mmol).

[0428]ER-897925 (4,5 mg, 0,012 mmol, 14,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-aminopropano-1,3-diol (14,0 mg, 0,154 mmol).

[0429]ER-897926 (7,6 mg, 0,021 mmol, 24,4% de rendimento) foi preparado

de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 3-aminopropano-1,2-diol (15,0 mg, 0,165 mmol).

[0430]ER-897927 (15,0 mg, 0,039 mmol, 46,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*R*)-(tetraidrofuran-2-il)metanamina (15,0 mg, 0,148 mmol).

[0431]ER-897928 (14,9 mg, 0,039 mmol, 46,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (tetraidrofuran-2-il)metanamina (16,0 mg, 0,158 mmol).

[0432]ER-897929 (10,3 mg, 0,027 mmol, 32,0% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-propóxi etanamina (16,0 mg, 0,155 mmol).

[0433]ER-897930 (12,8 mg, 0,033 mmol, 39,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*R*)-2-aminopentan-1-ol (16,0 mg, 0,155 mmol).

[0434]ER-897931 (11,1 mg, 0,029 mmol, 34,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-isopropóxi etanamina (15,0 mg, 0,145 mmol).

[0435]ER-897932 (10,0 mg, 0,026 mmol, 31,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 1-metóxi butan-2-amina (0,0160 g, 0,155 mmol).

[0436]ER-897933 (9,0 mg, 0,021 mmol, 24,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-amino-1-(2-fluorofenil)etanol (23,0 mg, 0,148 mmol).

[0437]ER-897934 (13,3 mg, 0,035 mmol, 41,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*S*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (15,0 mg, 0,145 mmol).

[0438]ER-897935 (15,7 mg, 0,041 mmol, 48,6% de rendimento) foi

preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2,2-dimetóxi etanamina (15,0 mg, 0,143 mmol).

[0439]ER-897936 (10,4 mg, 0,027 mmol, 32,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-(2-aminoetóxi)etanol (16,0 mg, 0,152 mmol).

[0440]ER-897937 (12,1 mg, 0,031 mmol, 36,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*1S,2S*)-2-aminocicloexanol (23,0 mg, 0,200 mmol).

[0441]ER-897938 (8,5 mg, 0,022 mmol, 25,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-aminocicloexanol (17,0 mg, 0,148 mmol).

[0442]ER-897939 (10,1 mg, 0,025 mmol, 30,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-aminoexan-1-ol (18,3 mg, 0,156 mmol).

[0443]ER-897940 (10,3 mg, 0,026 mmol, 30,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol (19,0 mg, 0,162 mmol).

[0444]ER-897941 (14,0 mg, 0,035 mmol, 42,0% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*S*)-2-aminoexan-1-ol (19,0 mg, 0,162 mmol).

[0445]ER-897942 (9,9 mg, 0,025 mmol, 29,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*2S,3S*)-2-amino-3-metilpentan-1-ol (18,0 mg, 0,154 mmol).

[0446]ER-897943 (11,1 mg, 0,028 mmol, 33,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*S*)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (18,0 mg, 0,154 mmol).

[0447]ER-897944 (10,9 mg, 0,027 mmol, 32,7% de rendimento) foi

preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*R*)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (18,0 mg, 0,154 mmol).

[0448]ER-897945 (13,2 mg, 0,032 mmol, 38,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (4-metilmorfolin-2-il)metanamina (20,0 mg, 0,154 mmol).

[0449]ER-897946 (16,1 mg, 0,035 mmol, 42,0% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*S*)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol (20,0 mg, 0,148 mmol).

[0450]ER-897947 (12,0 mg, 0,029 mmol, 34,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-fenóxi etanamina (21,0 mg, 0,153 mmol).

[0451]ER-897948 (12,0 mg, 0,028 mmol, 33,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*S*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (24,0 mg, 0,159 mmol).

[0452]ER-897949 (11,7 mg, 0,027 mmol, 32,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-fenóxi propan-1-amina (29,0 mg, 0,192 mmol).

[0453]ER-897950 (11,7 mg, 0,027 mmol, 32,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 1-amino-3-fenilpropan-2-ol (23,0 mg, 0,152 mmol).

[0454]ER-897952 (14,0 mg, 0,032 mmol, 38,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-(piridin-3-ilóxi)propan-1-amina (24,0 mg, 0,158 mmol).

[0455]ER-897955 (8,2 mg, 0,019 mmol, 22,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-(4-fluorofenóxi)etanamina (23,0 mg, 0,148 mmol).

[0456]ER-897956 (11,2 mg, 0,026 mmol, 26% de rendimento) foi preparado

de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 2-amino-1-(3-fluorofenil)etanol (24,0 mg, 0,155 mmol).

[0457]ER-897957 (9,8 mg, 0,022 mmol, 26,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*S*)-2-amino-3-cicloexilpropan-1-ol (30,0 mg, 0,191 mmol).

[0458]ER-897958 (13,6 mg, 0,031 mmol, 36,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e isocroman-1-il metanamina (24,0 mg, 0,147 mmol).

[0459]ER-897960 (13,0 mg, 0,029 mmol, 34,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 1-amino-3-fenóxi propan-2-ol (25,0 mg, 0,150 mmol).

[0460]ER-897961 (9,7 mg, 0,022 mmol, 25,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e 4-((*1S,2R*)-2-amino-1-hidróxi propil)fenol (32,0 mg, 0,191 mmol).

[0461]ER-897962 (17,8 mg, 0,040 mmol, 47,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*1S,2S*)-2-amino-1-fenilpropano-1,3-diol (26,0 mg, 0,155 mmol).

[0462]ER-897963 (3,1 mg, 0,007 mmol, 8,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e *terc*-butil 4-(3-amino-2-hidróxi propil)piperazina-1-carboxilato (40,0 mg, 0,154 mmol).

[0463]ER-897964 (12,7 mg, 0,036 mmol, 21,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e *terc*-butil 3-aminoazetidina-1-carboxilato (27,0 mg, 0,157 mmol).

[0464]ER-897965 (0,4 mg, 0,001 mmol, 1,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*S*)-*terc*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato (29,0 mg, 0,156 mmol).

[0465]ER-897966 (0,4 mg, 0,001 mmol, 1,3% de rendimento) foi preparado

de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*R*)-*terc*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato (29,0 mg, 0,156 mmol).

[0466]ER-897967 (0,3 mg, 0,001 mmol, 0,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*S*)-*terc*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato (30,0 mg, 0,150 mmol).

[0467]ER-897968 (0,4 mg, 0,001 mmol, 1,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*R*)-*terc*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato (30,0 mg, 0,150 mmol).

[0468]ER-897969 (0,2 mg, 0,001 mmol, 0,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e (*S*)-*terc*-butil 2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato (30,0 mg, 0,150 mmol).

[0469]ER-897970 (3,4 mg, 0,008 mmol, 9,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (25 mg, 0,084 mmol) e terc-butil (2-aminoetil)(benzil)carbamato (38,0 mg, 0,152 mmol).

[0470]ER-898560 (11,2 mg, 0,030 mmol, 30,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (28,8 mg, 0,097 mmol) e piridin-2-amina (9,12 mg, 0,097 mmol).

[0471]ER-898561 (12,8 mg, 0,033 mmol, 44,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (22,1 mg, 0,074 mmol) e 6-metil piridin-2-amina (8,04 mg, 0,074 mmol).

[0472]ER-898562 (7,4 mg, 0,020 mmol, 18,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (31,2 mg, 0,105 mmol) e 5-metilisoxazol-3-amina (10,30 mg, 0,105 mmol).

[0473]ER-898563 (6,5 mg, 0,017 mmol, 16,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30,7 mg, 0,103 mmol) e cloridrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (13,99 mg, 0,103 mmol).

[0474]ER-898564 (1,4 mg, 0,004 mmol, 3,8% de rendimento) foi preparado

de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e 2,2-difluoroetanamina (8,18 mg, 0,101 mmol).

[0475]ER-898565 (3,0 mg, 0,008 mmol, 7,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30,2 mg, 0,102 mmol) e 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (11,49 mg, 0,102 mmol).

[0476]ER-898566 (14,6 mg, 0,037 mmol, 20,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (53,7 mg, 0,181 mmol) e *N2,N2*,2-trimetilpropano-1,2-diamina (20,99 mg, 0,181 mmol).

[0477]ER-898914 (31,6 mg, 0,092 mmol, 28,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (95,2 mg, 0,320 mmol) e cloridrato de 2-fluoroetanamina (31,9 mg, 0,32 mmol).

[0478]ER-898915 (19,1 mg, 0,054 mmol, 19,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (82,3 mg, 0,277 mmol) e cloridrato de 3-fluoropropan-1-amina (31,4 mg, 0,277 mmol).

[0479]ER-898916 (14,6 mg, 0,037 mmol, 21,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (51,4 mg, 0,173 mmol) e (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (20 mg, 0,177 mmol).

[0480]ER-898917 (27,6 mg, 0,066 mmol, 20,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (95,7 mg, 0,322 mmol) e (*R*)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-amina (45,4 mg, 0,322 mmol).

[0481]ER-898918 (15,0 mg, 0,038 mmol, 19,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (59,2 mg, 0,199 mmol) e 1,3-dimetil-*1H*-pirazol-5-amina (22,13 mg, 0,199 mmol).

[0482]ER-898919 (13,1 mg, 0,035 mmol, 10,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (98,1 mg, 0,33 mmol) e 1-metil-*1H*-pirazol-5-amina (32,0 mg, 0,33 mmol).

[0483]ER-898920 (20,1 mg, 0,060 mmol, 21,4% de rendimento) foi

preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (83,3 mg, 0,280 mmol) e cloridrato de 2-aminoacetonitrila (25,9 mg, 0,28 mmol).

[0484]ER-898921 (11,4 mg, 0,032 mmol, 12,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (73,1 mg, 0,246 mmol) e cloridrato de ciclopropanocarbonitrila (25,5 mg, 0,246 mmol).

[0485]ER-898922 (25,4 mg, 0,067 mmol, 33,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (59,0 mg, 0,198 mmol) e 1,2,4-tiadiazol-5-amina (20,07 mg, 0,198 mmol).

[0486]ER-898923 (12,6 mg, 0,032 mmol, 16,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (57,6 mg, 0,194 mmol) e 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (22,31 mg, 0,194 mmol).

[0487]ER-899017-HCl (328 mg, 0,769 mmol, 65,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (350 mg, 1,177 mmol) e *terc*-butil 2,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxilato (250 mg, 1,177 mmol).

[0488]ER-899019-HCl (26 mg, 0,059 mmol, 58,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e *terc*-butil 4-(aminometil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (23,4 mg, 0,101 mmol).

[0489]ER-899020-HCl (25 mg, 0,062 mmol, 61,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) *terc*-butil 3-(aminometil)azetidina-1-carboxilato (18,8 mg, 0,101 mmol).

[0490] ER-899023-HCl (25,5 mg, 0,060 mmol, 59,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e *terc*-butil 1,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxilato (21,4 mg, 0,101 mmol).

[0491]ER-899024-HCl (30,1 mg, 0,068 mmol, 67,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101

mmol) e *terc*-butil 1,7-diazaspiro[4,4]nonano-1-carboxilato (22,8 mg, 0,101 mmol).,

[0492]ER-899025-HCl (32,1 mg, 0,077 mmol, 76% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e 4-amino-1-metil-*1H*-pirazola-3-carboxamida (14,1 mg, 0,101 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0493]ER-899031-HCl (30,1 mg, 0,079 mmol, 78% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e (3-metiloxetan-3-il)metanamina (10,2 mg, 0,101 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0494]ER-899032-HCl (28,7 mg, 0,079 mmol, 78% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e 2-oxo-6-azasprio[3,3]heptano (10,0 mg, 0,101 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0495]ER-899033-HCl (32,8 mg, 0,093 mmol, 92% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e oxetano-3-amina (7,4 mg, 0,101 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0496]ER-899034-HCl (26,4 mg, 0,067 mmol, 66,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e diidrocloreto de oxetano-3,3-diildimetanamina (19,1 mg, 0,101 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0497]ER-899035-HCl (25,9 mg, 0,071 mmol, 70,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e oxetan-2-il metanamina (8,8 mg, 0,101 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0498]ER-899036-HCl (33,1 mg, 0,082 mmol, 82% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101

mmol) e *terc*-butil piperazina-1-carboxilato (18,8 mg, 0,101 mmol).

[0499]ER-899191-HCl (30,7 mg, 0,081 mmol, 80% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e azetidina-3-carboxamida (10,1 mg, 0,101 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0500]ER-899192-HCl (34,4 mg, 0,078 mmol, 77% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e *terc*-butil 2,7-diazaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (22,8 mg, 0,101 mmol).

[0501]ER-899193-HCl (38,1 mg, 0,081 mmol, 80% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e *terc*-butil 3,9-diazaspiro[5,5]undecano-3-carboxilato (25,7 mg, 0,101 mmol).

[0502]ER-899196-HCl (23,7 mg, 0,057 mmol, 56,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e 4-aminonicotinamida (13,84 mg, 0,101 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0503]ER-899282-HCl (29,6 mg, 0,079 mmol, 79% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e piridin-4-amina (9,5 mg, 0,101 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0504]ER-899283-HCl (31,1 mg, 0,083 mmol, 83% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e piridin-3-amina (9,5 mg, 0,101 mmol). A desproteção de Boc não foi necessária.

[0505]ER-899285-HCl (28,5 mg, 0,059 mmol, 58,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e *terc*-butil 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (26,9 mg, 0,101 mmol).

[0506]ER-899286-HCl (31,7 mg, 0,070 mmol, 69,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e *terc*-butil 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato (24,0 mg, 0,101 mmol).

[0507]ER-899287 (29,7 mg, 0,079 mmol, 78% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e (*1H*-pirazol-5-il)metanamina (9,80 mg, 0,101 mmol).

[0508]ER-899288 (20,7 mg, 0,057 mmol, 56,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e *1H*-pirazol-4-amina (8,38 mg, 0,101 mmol).

[0509]ER-899289 (35,5 mg, 0,078 mmol, 77% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e (3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (17,77 mg, 0,101 mmol).

[0510]ER-899290 (15,0 mg, 0,034 mmol, 33,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e 1-(piridin-2-il)etanamina (12,33 mg, 0,101 mmol).

[0511]ER-899291 (26,1 mg, 0,067 mmol, 66,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e piridin-2-il metanamina (10,91 mg, 0,101 mmol).

[0512]ER-899292 (31,0 mg, 0,077,2 mmol, 76,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e (6-metil piridin-2-il)metanamina (12,3 mg, 0,101 mmol).

[0513]ER-899293 (32,0 mg, 0,079 mmol, 77,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e (1-metil piperidin-2-il)metanamina (12,9 mg, 0,101 mmol).

[0514]ER-899294 (32,2 mg, 0,080 mmol, 79% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e (3-

metil piridin-2-il)metanamina (12,3 mg, 0,101 mmol).

[0515]ER-899334 (51,3 mg, 0,140 mmol, 11,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895473 iniciando-se com 38 (357,2 mg, 1,201 mmol) e (*R*)-*terc*-butil 2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato (224 mg, 1,201 mmol).

[0516]ER-899414-HCl (31,1 mg, 0,075 mmol, 74,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e (*R*)-*terc*-butil 2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato (20,2 mg, 0,101 mmol).

[0517]ER-899415-HCl (30,5 mg, 0,071 mmol, 70,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e (*S*)-*terc*-butil 2-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (21,6 mg, 0,101 mmol).

[0518]ER-899416-HCl (24,2 mg, 0,055 mmol, 54,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e *terc*-butil 3-amino-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato (22,84 mg, 0,101 mmol).

[0519]ER-899417-HCl (32,8 mg, 0,076 mmol, 76% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e *terc*-butil 4-aminoazepano-1-carboxilato (21,62 mg, 0,101 mmol).

[0520]ER-899418-HCl (29,6 mg, 0,072 mmol, 70,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e (*1R,5S,6S*)-*terc*-butil 6-amino-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato (20,0 mg, 0,101 mmol).

[0521]ER-899476-HCl (31,0 mg, 0,068 mmol, 67,4% de rendimento) ou a mistura diastereomérica de ER-899742 e ER-899745 foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e uma mistura 1:1 de (*3R,4S*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato e (*3S,4R*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (20,6 mg, 0,101 mmol).

[0522]ER-899477-HCl (25,5 mg, 0,059 mmol, 58,2% de rendimento) como

um diastereômero mistura foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e uma mistura 1:1 de (*3R,4S*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropiperidina-1-carboxilato e (*3S,4R*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (22,02 mg, 0,101 mmol).

[0523]ER-899479-HCl (30,5 mg, 0,071 mmol, 70,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899742-HCl iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e *terc*-butil 6-amino-2-azaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato (21,42 mg, 0,101 mmol).

[0524]ER-897383 (14,2 mg, 0,017 mmol, 14,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (35,2 mg, 0,118 mmol) e 2-aminoetanol (10,9 mg, 0,178 mmol). DMF (1 mL) foi usado ao invés de DMAC.

[0525]ER-897385 (14,2 mg, 0,017 mmol, 14,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-897383 iniciando-se com 38 (35 mg, 0,118 mmol) e 2-metóxi etanamina (13,7 mg, 0,178 mmol).

[0526]ER-897445 (87 mg, 0,245 mmol, 72,9% de rendimento geral) foi preparado de maneira similar ao ER-897383 iniciando-se com 38 (100 mg, 0,336 mmol) e (*R*)-2-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)propan-1-amina (158 mg, 0,505 mmol) seguido pela remoção do grupo de proteção *terc*-butildifenilsilil usando 1 M de TBAF em THF (0,43 mL, 0,43 mmol) em DCM (1,1 mL) agitando por 1 hora em temperatura ambiente. O produto desejado foi purificado em gel de sílica (eluído com EtOAc a 80 a 100% em heptano).

[0527]ER-897446 (67 mg, 0,189 mmol, 75% de rendimento geral) foi preparado de maneira similar ao ER-897445 iniciando-se com 38 (75 mg, 0,252 mmol) e (*S*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)propan-2-amina (103 mg, 0,329 mmol).

[0528]ER-897447 (78 mg, 0,220 mmol, 65,5% de rendimento geral) foi preparado de maneira similar ao ER-897445 iniciando-se com 38 (100 mg, 0,336

mmol) e (*R*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)propan-2-amina (158 mg, 0,505 mmol).

[0529]ER-897827 (48,2 mg, 0,131 mmol, 64,9% de rendimento geral) foi preparado de maneira similar ao ER-897445 iniciando-se com 38 (60 mg, 0,202 mmol) e (*S*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)butan-2-amina (90 mg, 0,303 mmol).

[0530]ER-897828 (49,4 mg, 0,129 mmol, 64% de rendimento geral) foi preparado de maneira similar ao ER-897445 iniciando-se com 38 (60 mg, 0,202 mmol) e (*S*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)-3-metilbutan-2-amina (103 mg, 0,303 mmol).

[0531]ER-897829 (65,2 mg, 0,157 mmol, 77,7% de rendimento geral) foi preparado de maneira similar ao ER-897445 iniciando-se com 38 (60 mg, 0,202 mmol) e (*S*)-2-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)-1-feniletanamina (114 mg, 0,303 mmol).

[0532]ER-897830 (60,2 mg, 0,145 mmol, 71,8% de rendimento geral) foi preparado de maneira similar ao ER-897445 iniciando-se com 38 (60 mg, 0,202 mmol) e (*R*)-2-((*terc*-butildifenilsilil)óxi)-1-feniletanamina (114 mg, 0,303 mmol).

[0533]ER-899722 (79 mg, 0,215 mmol, 25,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895474 iniciando-se com 38 (250 mg, 0,841 mmol) e 2-metilpropano-1,2-diamina (0,09 mL, 0,841 mmol). DCM (2 mL) foi usado ao invés de DMAC.

[0534]ER-899295 (27,5 mg, 0,0,71 mmol, 70,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899722 iniciando-se com 38 (30 mg, 0,101 mmol) e 3-amino-*1H*-pirazola-4-carbonitrila (10,9 mg, 0,101 mmol).

[0535]ER-898946: 38 (50 mg, 0,168 mmol), HATU (128 mg, 0,336 mmol) e DIEA (0,176 ml, 1,009 mmol) foi dissolvido em DCM:DMF (5 mL : 2 mL) seguido por *terc*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (67,4 mg, 0,336 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, sendo que após esse momento, HATU adicional (128 mg, 0,336 mmol), e por *terc*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (67,4 mg, 0,336 mmol) foi adicionado seguido por uma agitação por 3 horas adicionais. A reação completa foi concentrada até secura e o

produto bruto foi purificado por cromatografia (25 g de gel de sílica) eluindo com acetonitrila a 10% em DCM para fornecer o produto protegido de Boc puro. O produto protegido de Boc foi dissolvido em DCM(4 ml)/TFA (0,5 ml) e agitado em temperatura ambiente durante 3 horas, sendo que após esse momento, o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em MeOH (10 mL) e 0,3 g de carbonato de MP foi adicionado (pH>7). A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, sendo que após esse momento, as microesferas de polímero foram filtradas, lavadas com MeOH (10 mL) e o solvente foi concentrado em alto vácuo até secura para fornecer ER-898946 (12 mg, 0,027 mmol, 16,0% de rendimento).

[0536]ER-898694-2 HCl (67 mg, 0,155 mmol, 46,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-898946 iniciando-se com 38 (100 mg, 0,336 mmol) e (*S*)-*terc*-butil 2-(aminometil)morfolina-4-carboxilato (95 mg, 0,437 mmol) seguida pela adição de 3N de HCl em dioxano (31 uL) para proporcionar o sal de diidrocloreto após a concentração e alto vácuo até secura.

[0537]Método alternativo para a preparação de ER-899742 e ER-899745: A uma solução agitada 38 (2,91 g, 9,79 mmol e TEA (1,706 ml, 12,24 mmol) em DCM (50,0 ml) adicionou-se 77 (2,000 g, 9,792 mmol) e HOBT (2,65 g, 19,59 mmol). A mistura de reação foi resfriada a 0°C seguida por uma adição por porções de EDC (3,75 g, 19,59 mmol), sendo que após esse momento, a mistura foi aquecida até 40 °C e agitada durante 3 hora. DCM (50 mL) foi adicionado, as camadas separadas, sendo que após esse momento, a camada orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado (20 mL), $NaHCO_3$ saturado (20 mL), salmoura (20 mL), seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage SP4, eluindo com MeOH:DCM a 10%). Os diastereômeros foram separados conforme descrito anteriormente para obter 78 (1,65 g, 3,41 mmol, 34,8% de rendimento) e 79 (1,49 g, 3,08 mmol, 31,5% de rendimento).

[0538]78 (470 mg, 0,97 mmol) foi dissolvido em uma solução agitada de DCM (5,0 mL) seguida pela adição de TFA (2,5 mL, 32,45 mmol), sendo que após esse momento, a reação foi aquecida até 49 ºC e agitada durante 2 horas. A reação completa foi azeotropada até secura três vezes com tolueno (2 mL cada) e, em seguida, seca *in vacuo* para proporcionar ER-899742-TFA (543 mg, 0,97 mmol, 100% de rendimento – o produto continha 1,5 molécula de TFA a uma molécula de ER-899742 através de espectro de massa) como um sólido laranja.

[0539]ER-899742 de base livre pode ser obtido dissolvendo-se o sal TFA em MeOH e adicionando-se uma forma de hidróxido de Amberlite IRA 400 e agitando-se durante 10 minutos ou até que um pH neutro seja obtido. A suspensão resultante é filtrada, lavada com MeOH duas vezes com MeOH de volumes iguais, e concentração dos filtrados combinados até obter uma pasta. A pasta é azeotropada duas vezes com tolueno para proporcionar ER-899742 sob a forma de base livre em um rendimento quantitativo. A forma de sal HCl pode, então, ser gerada conforme descrito anteriormente.

[0540]ER-899742 – sal HCl pode ser obtido diretamente a partir de 78 pelo tratamento com 5,5 N de HCL em isopropanol para proporcionar o produto desejado em rendimento quantitativo após agitação durante 2 horas em temperatura ambiente seguida pela azeotropagem até secura 3 vezes com tolueno e secagem em alto vácuo como 1,5 moléculas de HCl em uma molécula de ER-899742 demonstrada por análises de espectro de massa.

[0541]ER-899464 – HCl: A uma solução agitada de 38 (50 g, 168,2 mmol) em DMF (250 mL) adicionou-se TEA (29,3 mL, 210,2 mmol) seguido por 4-amino-1-metil piperidina (28,8 g, 252,3 mmol) e HOBT (45,4 g, 336,4 mmol). A mistura de reação foi resfriada a 0 ºC seguida por uma adição em porções de EDC (64,5 g, 336,4 mmol). A mistura de reação foi aquecida até 40 ºC e agitada durante 6 horas adicionais. A reação completa foi lentamente despejada em um frasco contendo

água (1,5 L) com agitação, sendo que após esse momento, adicionou-se DCM (1,5 L), agitada por 10 minutos adicionais. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com DCM (600 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas até uma solução de DMF seguida por uma concentração a 50 ºC sob vácuo. A pasta fluida amarela resultante foi diluída com éter etílico (1 L) e agitada durante 15 minutos, sendo que após esse momento, o sólido foi coletado por filtração seguido por um enxágue da almofada de filtro com éter etílico (0,5 L) e seco *in vacuo* para proporcionar ER-899464 (44,9 g, 114 mmol, 67,9% de rendimento). O sal HCl é obtido dissolvendo-se ER-899464 (22,8 g, 57,9 mmol) em 10 volumes de isopropanol e 1 volume de água seguida pela adição de 1 equivalente de 5,5 N de HCl em isopropanol para proporcionar um precipitado branco. O sólido é filtrado e lavado com isopropanol (2 vol) seguido por secagem em um vácuo para proporcionar ER-899464.HCl (20,3 g, 47,2 mmol, 81,5%).

[0542]ER-899477 (78 mg, 0,196 mmol, 58,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464 iniciando-se com 38 (100 mg, 0,336 mmol) e (*3S,4R*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (220 mg, 1,009 mmol).

[0543]ER-897968 (475 mg, 1,252 mmol, 37,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464 iniciando-se com 38 (1,00 g, 3,364 mmol) e (*R*)-*terc*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato (2,021 g, 10,091 mmol).

[0544]ER-899018 (370 mg, 0,975 mmol, 58,0% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464 iniciando-se com 38 (500 mg, 1,682 mmol) e *terc*-butil (azetidin-3-il metil)(metil)carbamato (500 mg, 2,497 mmol).

[0545]ER-899819 (62 mg, 0,158 mmol, 31,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464 iniciando-se com 38 (150 mg, 0,505 mmol) e *terc*-butil 3-aminoazepano-1-carboxilato (324 mg, 1,514 mmol).

[0546]ER-899416-HCl (53 mg, 0,120 mmol, 35,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464-HCl iniciando-se com 38 (100 mg,

0,336 mmol) e (*1R,3S,5S*)-*terc*-butil 3-amino-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato (76 mg, 0,336 mmol).

[0547]ER-899417-HCl (56 mg, 0,130 mmol, 38,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464-HCl iniciando-se com 38 (100 mg, 0,336 mmol) e *terc*-butil 4-aminoazepano-1-carboxilato (144 mg, 0,673 mmol).

[0548]ER-899285-HCl (52 mg, 0,108 mmol, 32,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464-HCl iniciando-se com 38 (100 mg, 0,336 mmol) e *terc*-butil 4-(4-amino-*1H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (179 mg, 0,673 mmol)

[0549]ER-899021-HCl (62 mg, 0,140 mmol, 41,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464-HCl iniciando-se com 38 (100 mg, 0,336 mmol) e *terc*-butil 2,6-diazaspiro[3,5]nonano-6-carboxilato (152 mg, 0,673 mmol).

[0550]ER-899619-HCl (36 mg, 0,084 mmol,% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464-HCl iniciando-se com 38 (100 mg, 0,336 mmol) e (*S*)-*terc*-butil 3-(metilamino)piperidina-1-carboxilato (216 mg, 1,009 mmol).

[0551]ER-899616-HCl (21 mg, 0,049 mmol,% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464-HCl iniciando-se com 38 (100 mg, 0,336 mmol) e (*R*)-*terc*-butil 3-(metilamino)piperidina-1-carboxilato (216 mg, 1,009 mmol).

[0552]ER-898566-HCl (272 mg, 0,630 mmol, 37,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464-HCl iniciando-se com 38 (500 mg, 1,682 mmol) e *N2,N2*,2-trimetilpropano-1,2-diamina (586 mg, 5,045 mmol).

[0553]ER-899618-HCl (4,8 mg, 0,011 mmol, 3,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899464-HCl iniciando-se com 38 (500 mg, 1,682 mmol) e 4-aminopicolinamida (138 mg, 1,009 mmol).

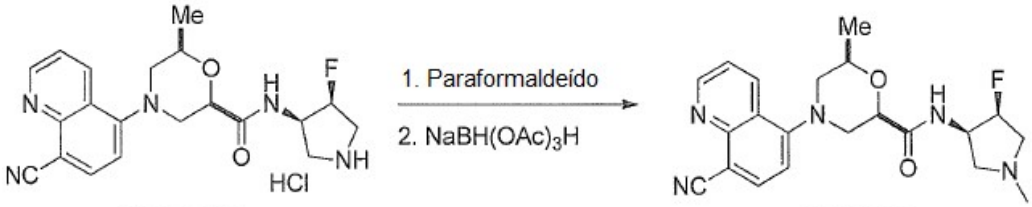
[0554]ER-899477 (78 mg, 0,196 mmol, 58,3% de rendimento como uma mistura diastereomérica) foi preparado de maneira similar ao ER-899464 iniciando-

se com 38 (100 mg, 0,336 mmol) e uma mistura racêmica de (*3S,4R*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropiperidina-1-carboxilato e (*3R,4S*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (220 mg, 1,009 mmol).

[0555]ER-895415 como um exemplo para o Composto 41 no Esquema 11: A uma solução agitada de 38 (1,10 g, 3,70 mmol) em DCM (5 mL) a 0 ºC adicionou-se cloreto de oxalila (1,0 mL, 11,42 mmol) por gotejamento durante 2 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora, sendo que após esse momento, a reação foi concentrada e seca *in vacuo*. O xarope seco foi resfriado a 0 ºC seguido pela lenta adição de MeOH (5 mL) com agitação. A reação completa foi concentrada até secura, filuída com DCM (10 mL), lavada com sulfito de sódio saturado (3 mL), salmoura (3 mL) e, então, seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (eluindo com EtOAc a 0 a 50% em gradiente de heptano) para proporcionar ER-895415 (894 mg, 2,81 mmol, 76% de rendimento) após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0556]Preparação do exemplo ER-899332 segundo o Esquema 21:

Esquema 21



ER-899472 **ER-899332**

[0557]A solução de ER-899472-HCl (49,8 mg, 0,119 mmol) e paraformaldeído (8,90 mg, 0,297 mmol) em DCM (0,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Triacetoxiboroidreto de sódio (62,8 mg, 0,297 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. Após os solventes serem removidos, o produto cru foi submetido à cromatografia em sílica (15% MeOH em DCM) para gerar ER-899332 (8,16 mg,

0,021 mmol, 18,3% de rendimento).

[0558]ER-899457 (50 mg, 0,117 mmol, 97% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899332 iniciando-se com ER-899336 (50 mg, 0,122 mmol).

[0559]ER-899836: A solução agitada de ER-899477 (76 mg, 0,191 mmol) em solução de 37% de formaldeído em água (0,5 g, 16,652 mmol) e ácido fórmico (0,5 ml, 13,036 mmol) foi aquecida até 80 °C durante 3 h, sendo que após esse momento, a reação completa é resfriada a temperatura ambiente. A mistura foi azeotropada até secar quatro vezes com tolueno (2 ml cada) e o resíduo resultante foi dissolvido em MeOH (5 ml) seguida pela adição de forma de hidróxido Amberlite IRA400 (2 g) e agitada durante 10 minutos. Amberlite IRA400 adicional é adicionado com agitação até um pH neutro ser obtido, sendo que após esse momento a suspensão foi filtrada, concentrada e azeotropada duas vezes com tolueno (2 ml cada). O material cru foi, então, purificado em gel de sílica (Biotage SNAP Ultra, 25g, eluindo com MeOH a 1-a 40% em DCM) para proporcionar ER-899836 (55 mg, 0,134 mmol, 69,9% de rendimento) após combinar as frações desejadas, concentrar e secar *in vacuo*.

[0560]ER-899836 (50 mg, 0,124 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (1 ml) seguido pela adição de 2 M HCl em dietil éter (0,062 ml, 0,124 mmol) e agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução laranja resultante foi concentrada até secar e colocada sob alto vácuo de um dia para o outro para proporcionar ER-899836-HCl em rendimento quantitativo.

[0561]ER-899688-HCl (381 mg, 0,886 mmol, 88,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899836-HCl iniciando-se com ER-897968 (600 mg, 1,58 mmol) .

[0562]ER-899820-HCl (45 mg, 0,110 mmol, 69,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899836-HCl iniciando-se com ER-899819 (62 mg, 0,158 mmol) .

[0563]ER-899337 (35,6 mg, 0,087 mmol, 24.% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899836 iniciando-se com ER-897968 (142 mg, 0,361 mmol) como uma base livre.

[0564]ER-899835 (29 mg, 0,071 mmol, 81.% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899836 iniciando-se com ER-899718 (34 mg, 0,086 mmol) como uma base livre.

[0565]ER-899837 (35,6 mg, 0,087 mmol, 24,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899836 iniciando-se com ER-899417 (142 mg, 0,361 mmol) como uma base livre.

[0566]ER-898707-formate (17 mg, 0,0,36 mmol, 78.% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899836 iniciando-se com ER-898694 (20 mg, 0,046 mmol) mantendo como o sal de formato ao invés da conversão em sal HCl conforme anteriormente.

[0567]Outros exemplos descritos pela estrutura geral 39 ou 40 no Esquema 11

[0568]ER-895472: A uma solução resfriada de 38 (22,7 mg, 0,076 mmol) e TEA (12,8 µl, 0,092 mmol) em THF a - 15 ^{o}C adicionou-se cloroformato de etila (8,1 µl, 0,084 mmol). Após agitação durante 1,5 h, hidróxido de amônio (6,0 µl, 0,153 mmol) foi adicionado, sendo que após esse momento a agitação continuou durante mais 2 h a -10 ^{o}C. A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante mais 2 h. A reação completa foi arrefecida bruscamente pela adição de $NaHCO_3$ saturado (5 ml) seguido pela extração da fase aquosa 3 vezes com EtOAc (5 ml cada). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas para gerar um óleo amarelo pálido. O produto bruto foi purificado usando HPLC de fase reversa C-18 (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando acetonitrila/água contendo ácido fórmico a 0,1%) para proporcionar ER-895472 (6,2 mg, 0,021 mmol, 27,5% de rendimento).

[0569]ER-899122: A uma solução resfriada de 38 (80 mg, 0,24 mmol) e 4-metilmorfolina (32 µl, 0,288 mmol) em THF (4 ml) a 0 ºC adicionou-se cloroformato de isopropila (38 µl, 0,084 mmol). Após agitação durante 30 minutos, Tetraidro-piran-4-ilamina (29,1 mg, 0,288 mmol) foi adicionada, sendo que após esse momento a agitação continuou durante mais 2 h a -10 ºC. A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante mais 16 h. A reação completa foi arrefecida bruscamente pela adição de $NaHCO_3$ saturado (5 ml) seguido pela extração da fase aquosa 3 vezes com EtOAc (5 ml cada). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas para gerar um óleo amarelo pálido. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (25 g) eluindo com um gradiente linear de 80 a 100% de EtOAc em heptano para proporcionar ER-899122 (40 mg, 0,100 mmol, 41,7% de rendimento) após a concentração das frações desejadas para secar e colocar o produto sob alto vácuo.

[0570]ER-899121 (40 mg, 0,104 mmol, 43,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (80 mg, 0,24 mmol) e 3-aminometil-oxetano (25,06 mg, 0,288 mmol).

[0571]ER-899123 (40 mg, 0,109 mmol, 45,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (80 mg, 0,24 mmol) e 3-aminotetraidrofuran (25,06 mg, 0,288 mmol).

[0572]ER-899140 (20 mg, 0,051 mmol, 21,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (80 mg, 0,24 mmol) e *terc*-butil (2-aminoetil)(metil)carbamato (50,1 mg, 0,288 mmol) após a remoção do grupo Boc usando TFA e neutralizando com carbonato de MP conforme descrito.

[0573]ER-899151 (15 mg, 0,035 mmol, 14,6% de rendimento) e ER-899152 (15 mg, 0,035 mmol, 14,6% de rendimento) foram preparados de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (80 mg, 0,24 mmol) e 3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol (37,1 mg, 0,288 mmol) como uma mistura de estereoisômeros. Os dois

produtos foram separados usando o método de cromatografia descrito para ER-899122. Os estereocentros foram arbitrariamente atribuídos e não foram definitivamente determinados.

[0574]ER-899153 (32 mg, 0,083 mmol, 34,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (80 mg, 0,24 mmol) e cloridrato de glicina metil éster (36,1 mg, 0,288 mmol).

[0575]ER-899154 (16 mg, 0,041 mmol, 17,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (80 mg, 0,24 mmol) e dimetiletilenediamina (31,6 µl, 0,288 mmol).

[0576]ER-899159 (14 mg, 0,033 mmol, 13,8% de rendimento) e ER-899160 (13 mg, 0,031 mmol, 12,8% de rendimento) foram preparados de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (80 mg, 0,24 mmol) e cloridrato de 4-amino-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (51,6 mg, 0,288 mmol) como uma mistura de estereoisômeros. Os dois produtos foram separados usando o método de cromatografia descrito para ER-899122. Os estereocentros foram arbitrariamente atribuídos e não foram definitivamente determinados.

[0577]ER-899161 (13 mg, 0,031 mmol, 12,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (80 mg, 0,24 mmol) e diclodridrato de 4,4,4-trifluorobutano-1,3-diamina (61,9 mg, 0,288 mmol) como uma mistura diastereomérica.

[0578]ER-899152 (9 mg, 0,024 mmol, 37,0% de rendimento) foi preparado através da dissolução de ER-899153 (24 mg, 0,65 mmol) em MeOH (2 mL) e água (0,5 mL) seguida pela adição de hidróxido de lítio (3,12 mg, 13,0 mmol). A reação foi agitada durante 16 horas em temperatura ambiente, sendo que após esse momento, a reação completa foi acidificada com 3 N de HCl em pH 3 seguido pela extração 3 vezes com EtOAc (10 mL cada), combinando as camadas orgânicas, secagem em Na_2SO_4 anidro, filtragem e concentração até secura. O produto bruto foi purificado

em uma coluna de HPLC de fase reversa C-18 eluindo com a gradiente linear de acetonitrila a 10% a 90% em água com ácido fórmico a 0,1% e concentrando o pico desejado seguido por alto vácuo até secura.

[0579]ER-899278 (20 mg, 0,051 mmol, 33,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899140 iniciando-se com 38 (50 mg, 0,15 mmol) e (*R*)-*terc*-butil 2-(aminometil)morfolina-4-carboxilato (48,6 mg, 0,225 mmol).

[0580]ER-899366 (70 mg, 0,171 mmol, 42,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899140 iniciando-se com 38 (120 mg, 0,404 mmol) e (*2S,6R*)-*terc*-butil 2-(aminometil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato (112 mg, 0,484 mmol).

[0581]ER-899367 (40 mg, 0,102 mmol, 38% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899140 iniciando-se com 38 (80 mg, 0,269 mmol) e *terc*-butil hexaidropirrolo[3,4-c]pirrola-2(*1H*)-carboxilato (68,5 mg, 0,373 mmol).

[0582]ER-899459 (30 mg, 0,074 mmol, 31,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (70 mg, 0,235 mmol) e *N,N*-dimetil piperidin-4-amina (36,2 mg, 0,283 mmol).

[0583]ER-899464 (20 mg, 0,051 mmol, 18,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (80 mg, 0,269 mmol) e 1-metil piperidin-4-amina (36,9 mg, 0,323 mmol).

[0584]ER-899588 (40 mg, 0,105 mmol, 44,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899140 iniciando-se com 38 (70 mg, 0,235 mmol) e *terc*-butil piperidin-4-il carbamato (56,6 mg, 0,283 mmol).

[0585]ER-899608 (40 mg, 0,102 mmol, 37,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899140 iniciando-se com 38 (70 mg, 0,235 mmol) e *terc*-butil (4-metil piperidin-4-il)carbamato (63,4 mg, 0,296 mmol).

[0586]ER-899680 (40 mg, 0,098 mmol, 19,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (100 mg, 0,336 mmol) e 1-etil

piperidin-3-amina (43,1 mg, 0,336 mmol).

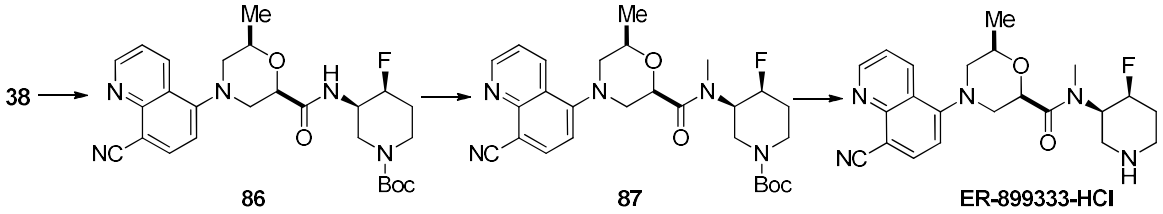
[0587]ER-899431 (53 mg, 0,103 mmol, 51,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (99 mg, 0,333 mmol) e metilamina (2M em THF) (1,50 mL, 3,00 mmol).

[0588]ER-899626 (29 mg, 0,071 mmol, 35,3% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899122 iniciando-se com 38 (60 mg, 0,202 mmol) e 4-amino-1-etil piperidina (25,9 mg, 0,202 mmol).

[0589]ER-899718 (32 mg, 0,081 mmol, 40,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-899140 iniciando-se com 38 (60 mg, 0,202 mmol) e *terc*-butil 4-amino-4-metil piperidina-1-carboxilato (47,6 mg, 0,222 mmol).

[0590]Exemplos adicionais: Modificação da estrutura geral 39, Esquema 11:

Esquema 22



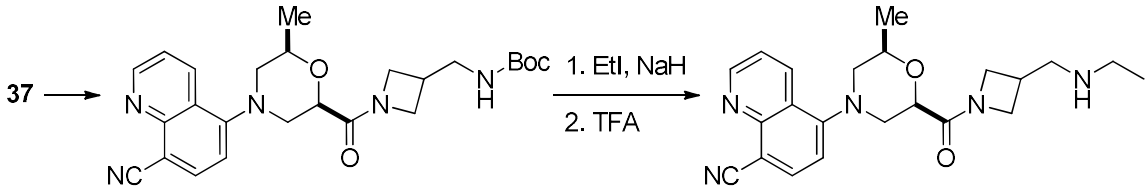
[0591]ER-899333-HCl: A uma solução agitada de 38 (58,2 mg, 0,196 mmol) e HBTU (89 mg, 0,235 mmol) em DCM (1,94 mL) adicionou-se DIEA (137 µl, 0,783 mmol) seguido por (*3R,4S*)-*terc*-butil 3-amino-4-fluoropiperidina-1-carboxilato (42,7 mg, 0,196 mmol). A reação foi agitada de um dia para o outro, sendo que após esse momento, a reação completa foi concentrada e diluída com EtOAc (10 mL). A solução orgânica foi lavada com 2N de ácido cítrico aquoso, $NaHCO_3$ saturado, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (50 g, eluindo com 40 a 100% de EtOAc em heptano, 20 volumes de coluna) para proporcionar 86 (58,5 mg, 0, 0,118 mmol, 56,2% de rendimento) como um sólido amarelo pálido.

[0592]A uma solução agitada de 86 (58,8 mg, 0,118 mmol) e iodeto de metila

(7,39 µL, 0,118 mmol) em DMF (1 mL) resfriada a 0 ºC adicionou-se NaH (5,20 mg, 0,13 mmol, dispersão oleosa). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 3,5 horas. A reação completa foi resfriada com um banho de gelo/água e arrefecida bruscamente pela lenta adição de cloreto de amônio saturado (5 mL) seguido por água (5 mL) e extração duas vezes com EtOAc (10 mL cada). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas para secar. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (25 g, eluindo com um gradiente a 40 a 100% de EtOAc em heptano, 20 volumes de coluna) para proporcionar 87 (42,9 mg, 0,084 mmol, 71,0%) como um sólido amarelo pálido.

[0593]A uma solução agitada de 87 (42,9 mg, 0,084 mmol) em EtOAc (1 mL) adicionaram-se 4,0 N de HCl em 1,4-Dioxano (0,419 mL, 1,677 mmol) seguido por uma agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, sendo que após esse momento, a reação completa foi concentrada e seca *in vacuo* para proporcionar ER-89933-HCL (23,4 mg, 0,054 mmol, 62,3%).

Esquema 23

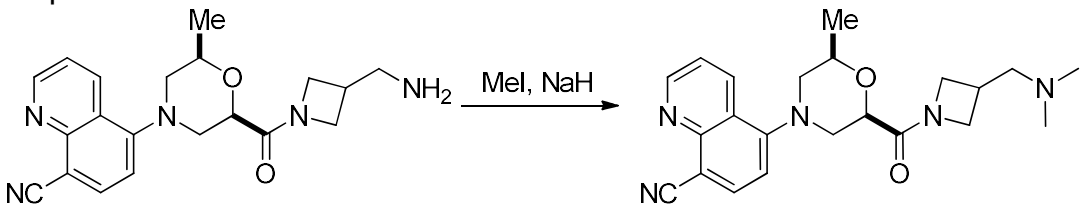


[0594]ER-8999335: A uma solução agitada 38 (357,2 mg, 1,201 mmol) e HBTU (547 mg, 1,442 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se DIEA (0,84 mL, 4,806 mmol) e *terc*-butil(azetidin-3-il metil)carbamato (224 mg, 1,201 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 3 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi concentrada, dissolvida em EtOAc (25 mL) e lavada com 2N de ácido cítrico aquoso (20 mL), $NaHCO_3$ saturado (20 mL), e seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (40 g,

eluindo com 50 a 100% de EtOAc/heptano, 20 volumes de coluna) para proporcionar 88 (181,6 mg, 0,390 mmol, 32,5% de rendimento) do sólido amarelo pálido.

[0595]A uma solução agitada 88 (52,6 mg, 0,113 mmol) e iodeto de etila (10,50 µL, 0,13 mmol) em DMF (1,0 mL, 12,915 mmol) a 0 ºC adicionou-se hidreto de sódio a 60% (5,87 mg, 0,147 mmol), sendo que após esse momento, a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 6 horas. A reação completa foi resfriada a 0 ºC e arrefecida bruscamente pela lenta adição de NH_4Cl saturado (5 mL) seguido pela diluição com água (5 mL) e extração duas vezes com EtOAc (10 mL cada). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas para secar. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (25 g, eluindo com 70 a 100% de EtOAc em heptano, 20 volumes de coluna) para proporcionar o intermediário protegido por Boc que foi usado na próxima etapa. O Boc foi removido dissolvendo-se o intermediário em EtOAc (1 mL) e adicionando-se TFA (0,5 mL) seguido por uma agitação durante 1 hora. A reação completa foi concentrada até secura, dissolvida em DCM (10 mL), lavada 2 vezes com $NaHCO_3$ saturado, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada, concentrada, e alto vácuo até secura para proporcionar ER-899335 (4,1 mg, 0,010, mmol, 9,3%) como um sólido amarelo pálido.

Esquema 24

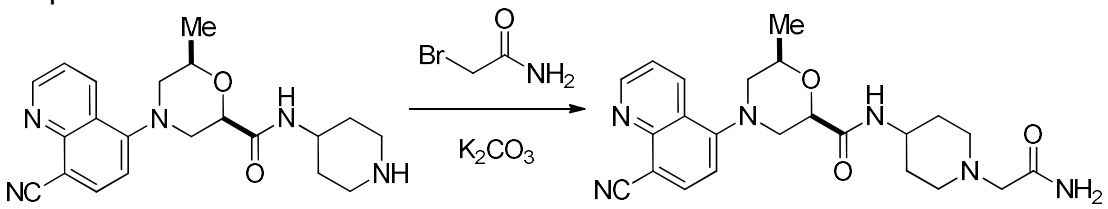


ER-899334 **ER-899336**

[0596]ER-899336: A uma solução agitada de ER-899334 (35,4 mg, 0,097 mmol) e iodometano (0,013 mL, 0,213 mmol) em DMF (1 mL) a 0 ºC adicionou-se hidreto de sódio a 60% (9,69 mg, 0,242 mmol), sendo que após esse momento, a reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A reação completa foi resfriada a 0 ºC e arrefecida bruscamente pela lenta adição de

NH_4Cl saturado (5 mL) seguido pela diluição com água (5 mL) e extração duas vezes com EtOAc (10 mL cada). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas para secar. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (25 g, eluindo com 70 a 100% de EtOAc em heptano, 20 volumes de coluna) para proporcionar ER-899336 (5,2 mg, 0,013 mmol, 13,6% de rendimento) após a coleta do material desejado, concentração e alto vácuo.

Esquema 25



ER-898964 ER-899481

[0597]ER-899481: A uma solução agitada de ER-898946 (60 mg, 0,158 mmol) em acetonitrila (10 mL) adicionou-se K_2CO_3 (87 mg, 0,632 mmol) e 2-bromoacetamida (43,6 mg, 0,316 mmol). A mistura de reação foi aquecida até 60 °C e agitada durante 16 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi filtrada. A solução resultante foi concentrada e o produto bruto foi purificado em uma coluna C-18 HPLC (eluindo com acetonitrila a 10% a 50% em água com ácido fórmico a 0,1%) para proporcionar ER-899481 (43 mg, 0,099 mmol, 62,3% de rendimento) após a coleta do material desejado, concentração e alto vácuo.

[0598]ER-885612 como um exemplo do Composto 42, Esquema 12: A uma solução agitada resfriada de 13 (25 mg, 0,088 mmol) em DMF (0,5 mL) a 0 °C adicionou-se NaH (3,5 mg, 0,088 mmol, 60% de dispersão oleosa) seguido por iodeto de metila (16,5 uL, 0,265 mmol). A reação foi agitada durante 20 minutos adicionais, sendo que após esse momento, adicionou-se lentamente água (1 mL). A reação arrefecida bruscamente foi extraída duas vezes com DCM (2 mL cada), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada até secura. A purificação em uma coluna de HPLC preparativa de fase reversa (coluna X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluindo com

acetonitrila a 0 a 50% em água contendo TFA a 0,05%) forneceu ER-885612 (16,9 mg, 0,057 mmol, 64,6% de rendimento) após combinar as frações coletadas desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0599]ER-885807 (15,2 mg, 0,049 mmol, 55,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-885612 iniciando-se com 13 (25 mg, 0,088 mmol) e iodoetano (20,6 mg, 0,132 mmol).

[0600]ER-885808 (8,2 mg, 0,025 mmol, 28,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-885612 iniciando-se com 13 (25 mg, 0,088 mmol) e iodeto de isopropila (22,5 mg, 0,132 mmol).

[0601]ER-885892 (3,1 mg, 0,009 mmol, 10,4% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-885612 iniciando-se com 13 (25 mg, 0,088 mmol) e 1-iodo-2-metilpropano (15,2 uL, 0,132 mmol).

[0602]ER-885929 (17,5 mg, 0,048 mmol, 54,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-885612 iniciando-se com 13 (25 mg, 0,088 mmol) e 1-iodoexano (37,4 mg, 0,176 mmol).

[0603]ER-885930 (7,9 mg, 0,021 mmol, 23,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-885612 iniciando-se com 13 (25 mg, 0,088 mmol) e brometo de cicloexil metil (31,3 mg, 0,177 mmol).

[0604]ER-895324 (35,2 mg, 0,098 mmol, 54,7% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-885612 iniciando-se com 13 (50,6 mg, 0,179 mmol) e 2-bromopiridina (20,4 uL, 0,214 mmol). THF (1 mL) foi usado ao invés de DMF.

[0605]ER-895325 (54,2 mg, 0,150 mmol, 83,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-893324 iniciando-se com 13 (50,6 mg, 0,179 mmol) e 2-bromopirimidina (57 mg, 0,359 mmol).

[0606]ER-894552 (5 mg, 0,014 mmol, 19,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-893324 iniciando-se com 13 (20,4 mg, 0,072 mmol) e 2-

cloropirazina (8,3 mg, 0,0,072 mmol).

[0607]ER-886137: Em um recipiente de reação resistente a micro-ondas seco adicionou-se carbonato de césio (172,5 mg, 0,529 mmol), iodeto de cobre (I) (33,6 mg, 0,176 mmol), 1,1'-binaftil-2,2'-diamina (50,2 mg, 0,177 mmol, 2-iodo-1,3-dimetilbenzeno (123 mg, 0,53 mmol) em DMSO (0,3 mL) seguido por 13 (50 mg, 0,177 mmol). A mistura de reação foi colocada em um forno de micro-ondas a 110 ºC durante 12 horas, sendo que após esse momento, a mistura foi diretamente injetada em uma coluna de HPLC preparativa de fase reversa (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando acetonitrila a 0 a 50% em água contendo TFA a 0,05%) para purificação eluindo com, fornecendo um produto bruto. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage eluindo com um gradiente de EtOAc a 25% em heptano a EtOAc a 100%) para proporcionar ER-886137 (12,1 mg, 0,031 mmol, 17,6% de rendimento) após combinar as frações coletadas desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0608]ER-886514: A uma suspensão agitada de 14 (10,5 mg, 0,024 mmol) e carbonato de potássio (30 mg, 0,217 mmol) em tolueno (1 mL) adicionou-se fenol (24,4 mg, 0,259 mmol). A mistura de reação foi colocada em um forno de micro-ondas a 150 ºC durante 5 horas, sendo que após esse momento, a mistura bruta foi filtrada e diretamente injetada em uma coluna de HPLC preparativa de fase reversa (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando acetonitrila a 0 a 50% em água contendo TFA a 0,05%) para proporcionar ER-886514 (4,5 mg, 0,013 mmol, 54,1% de rendimento) após combinar as frações coletadas desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0609]ER-886515 (3,2 mg, 0,009 mmol, 37,6% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-886514 iniciando-se com 14 (10,6 mg, 0,024 mmol) e 3-metilfenol (28,1 mg, 0,260 mmol).

[0610]ER-886516 (4,7 mg, 0,013 mmol, 52,4% de rendimento) foi preparado

de maneira similar ao ER-886514 iniciando-se com 14 (10,6 mg, 0,024 mmol) e 4-metilfenol (28,1 mg, 0,260 mmol).

[0611]ER-886605 (7,9 mg, 0,020 mmol, 85,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-886514 iniciando-se com 14 (10,3 mg, 0,024 mmol) e 3,4-diflurorfenol (20 mg, 0,154 mmol). 1-Metil pirrolidinona (1 mL) foi usado ao invés de tolueno nessa preparação.

[0612]ER-886606 (7,2 mg, 0,019 mmol, 81,2% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-886605 iniciando-se com 14 (10,3 mg, 0,024 mmol) e 3-flurorfenol (13,2 mg, 0,118 mmol).

[0613]ER-886624 (5,1 mg, 0,014 mmol, 59% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-886605 iniciando-se com 14 (10 mg, 0,023 mmol) e 2-flurorfenol (10 mg, 0,089 mmol).

[0614]ER-886786 (8,2 mg, 0,022 mmol, 76,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-886605 iniciando-se com 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) e 2-metilfenol (28,1 mg, 0,260 mmol).

[0615]Outros Exemplos usando o Composto 13 ou ER-885493 como um material de partida:

[0616]ER-885621: A uma solução agitada de trifluoreto de bis(2-metóxi etil)amino enxofre (24,4 uL, 0,132 mmol) em DCM (0,1 mL) resfriada a – 78 ^{o}C sob uma atmosfera de N_2 adicionou-se 13 (25 mg, 0,088 mmol) em DCM (0,1 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer até – 50 ^{o}C e agitada durante 0,5 hora, aquecida até 0 ^{o}C, e agitada durante 1,5 hora. A mistura de reação foi aquecida até 5 ^{o}C e agitada durante 2 horas, sendo que após esse momento, $NaHCO_3$ saturado em água foi adicionado por gotejamento até alcançar um pH 10. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada duas vezes com água (1 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada até secura. A purificação em uma coluna de HPLC preparativa de fase reversa eluindo com acetonitrila a 0 a 50% em água, forneceu

ER-885621 (12,5 mg, 0,044 mmol, 49,8% de rendimento) após combinar as frações coletadas desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0617]ER-885906: A solução agitada de 13 (85,5 mg, 0,302 mmol) em cloreto de tionila (2 mL) foi aquecida até 85 ºC durante 24 horas, sendo que após esse momento, o cloreto de tionila em excesso foi removido e o produto bruto foi purificado em uma coluna de HPLC preparativa de fase reversa eluindo com acetonitrila a 0 a 50% em água, forneceu ER-885906 (4,3 mg, 0,014 mmol, 4,7% de rendimento) após combinar as frações coletadas desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0618]Preparação de ER-886431 e ER-886480 como exemplos do Composto 44, Esquema 13

[0619]Composto 43 ou ER-886250: A uma solução agitada de 13 (200 mg, 0,706 mmol) em DCM (5 mL) e piridina (0,114 mL, 1,4 mmol) a 0 ºC sob uma atmosfera de nitrogênio adicionou-se periodinano de Dess-Martin (359 mg, 0,846 mmol), sendo que após esse momento, a reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Constatou-se que a reação estava incompleta, logo, periodinano de Dess-Martin adicional (359 mg, 0,846 mmol) e piridina (0,114 mL, 1,4 mmol) foram adicionados seguidos por uma agitação durante 30 minutos adicionais. A reação completa foi despejada em $NaHCO_3$ aquoso saturado (4 mL) com tiossulfato de sódio aquoso a 10% (2 mL). A mistura foi agitada durante 30 minutos, sendo que após esse momento, a mistura foi extraída três vezes com DCM (4 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (4 mL), secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage SP4, 25 g, eluindo com EtOAc a 10 a 100% em heptano) para proporcionar 5-((*2R,6R*)-2-formil-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila, 43 ou ER-886250 (110 mg, 0,391 mmol, 55,4% de rendimento) como um xarope amarelo após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0620]À solução agitada de 43 (25 mg, 0,089 mmol) em THF (0,5 mL) a 0 ºC sob uma atmosfera de nitrogênio adicionou-se 1 M de brometo de vinil magnésio (0,098 mL, 0,098 mmol) em THF por gotejamento durante um período de 2 minutos. A reação foi agitada a 0 ºC durante 2 horas, sendo que após esse momento, cloreto de amônio saturado (0,5 mL) foi adicionado lentamente seguido por água (0,25 mL). A reação arrefecida bruscamente foi aquecida até a temperatura ambiente, agitada durante 10 minutos adicionais, e extraída duas vezes com EtOAc (2 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 mL), secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado em placas de TLC preparativa (placas Merck Silica Gel 60 F254, 2 20 x 20 cm, eluindo com EtOAc) para proporcionar ER-886431 (3 mg, 0,010 mmol, 11,2% de rendimento, Rf = 0,75, EtOAc) e ER-886480 (3 mg, 0,0,10 mmol, 11,2% de rendimento, *Rf* = 0,80. EtOAc) como um xarope amarelo após as frações desejadas terem sido eluídas separadamente a partir do gel de sílica, concentração e secagem *in vacuo*. A estereoquímica para a funcionalidade de álcool livre para ambos os exemplos foi arbitrariamente atribuída.

[0621]ER-886530 (11 mg, 0,032 mmol, 36,4% de rendimento, *Rf* = 0,80, EtOAc) e ER-886531 (3 mg, 0,0,10 mmol, 11,2% de rendimento, Rf = 0,75, EtOAc) foram preparados de maneira similar ao ER-886431 e ER-886480 iniciando-se com 43 (25 mg, 0,089 mmol) e 2 M de cloreto de butilmagnésio em THF (0,131 mL, 0,262 mmol). O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage SP4, 25 g, eluindo com EtOAc a 20 a 100% em heptano. A estereoquímica para a funcionalidade de álcool livre para ambos os exemplos foi arbitrariamente atribuída.

[0622]ER-886532 (4 mg, 0,011 mmol, 6,3% de rendimento, *Rf* = 0,80, EtOAc) e ER-886533 (4 mg, 0,011 mmol, 6,3% de rendimento, Rf = 0,75, EtOAc) foram preparados de maneira similar ao ER-886530 e ER-886531 iniciando-se com 43 (49 mg, 0,174 mmol) e 1,3 M de cloreto de cicloexilmagnésio em THF (0,20 mL,

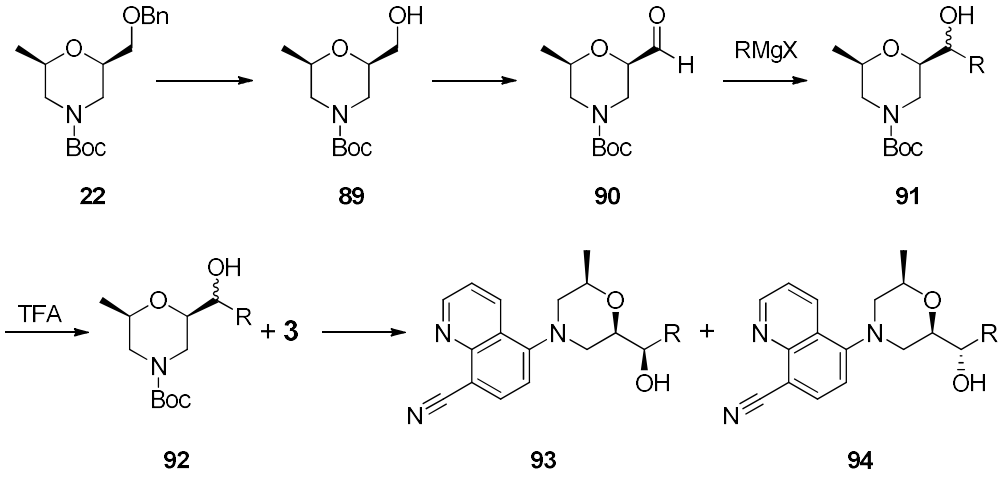
0,260 mmol). A estereoquímica para a funcionalidade de álcool livre para ambos os exemplos foi arbitrariamente atribuída.

[0623]ER-886567 (3,6 mg, 0,009 mmol, 5,3% de rendimento, *Rf* = 0,80, EtOAc) e ER-886568 (8,6 mg, 0,022 mmol, 12,8% de rendimento, Rf = 0,75, EtOAc) foram preparados de maneira similar ao ER-886530 e ER-886531 iniciando-se com 43 (49 mg, 0,174 mmol) e 1 M de cloreto de fenetilmagnésio em THF (0,26 mL, 0,260 mmol). A estereoquímica para a funcionalidade de álcool livre para ambos os exemplos foi arbitrariamente atribuída.

[0624]ER-886520 (26 mg, 0,084 mmol, 49,1% de rendimento, *Rf* = 0,80, EtOAc) foi preparado de maneira similar ao ER-886530 e ER-886531 iniciando-se com 43 (48 mg, 0,171 mmol) e 2 M de cloreto de etilmagnésio em THF (0,128 mL, 0,256 mmol). A mistura diastereomérica foi usada para estudos adicionais.

[0625]ER-886564 e ER-886565 através do Esquema 26

Esquema 26



[0626]A uma solução agitada de 22 (2,51 g, 7,8 mmol) em EtOH (40 mL) adicionou-se paládio a 10% em carbono ativado em 50% de água (1,66 g) seguido pelo carregamento do frasco várias vezes com gás hidrogênio. A reação foi mantida sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão de balão) a 40 ºC e agitada durante 16 horas, sendo que após esse momento, a reação foi purgada com gás nitrogênio várias vezes enquanto se evacua o sistema com vácuo doméstico entre as purgas. A

reação completa foi filtrada em Celite 545, a almofada de filtro lavada duas vezes com EtOH (85 mL cada), seguido pela concentração dos filtrados combinados que foram concentrados e secos *in vacuo*. O produto bruto, (*2R,6R*)-*terc*-butil 2-(hidróxi metil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato, 89 (1,56 g, 6,7 mmol, 86,5% de rendimento) foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0627]A uma solução agitada de 89 (1,501 g, 6,5 mmol) em DCM (30 mL) e piridina (1,05 mL, 13,0 mmol) a 0 ºC sob uma atmosfera de nitrogênio adicionou-se periodinano de Dess-Martin (3,3 g, 7,8 mmol), sendo que após esse momento, a reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Constatou-se que a reação estava incompleta, logo, periodinano de Dess-Martin adicional (1,4 g, 3,3 mmol) e piridina (0,52 mL, 6,4 mmol) foram adicionados seguidos por uma agitação durante 2 horas adicionais. A reação completa foi despejada em $NaHCO_3$ aquoso saturado (37 mL) com tiossulfato de sódio aquoso a 10% (18 mL). A mistura foi agitada durante 30 minutos, sendo que após esse momento, a mistura foi extraída três vezes com DCM (40 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (37 mL), secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage 40+S, 40 g, eluindo com EtOAc a 10 a 100% em heptano) para proporcionar (*2R,6R*)-*terc*-butil 2-formil-6-metilmorfolina-4-carboxilato, 90 (1,285 g, 5,6 mmol, 86,2% de rendimento) como um xarope incolor após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0628]À solução agitada de 90 (208 mg, 0,907 mmol) em THF (5 mL) a 0 ºC sob uma atmosfera de nitrogênio adicionou-se 1 M de brometo de benzil magnésio (2,3 mL, 2,3 mmol) em THF por gotejamento durante um período de 2 minutos. A reação foi agitada a 0 ºC durante 2,5 horas, sendo que após esse momento, cloreto de amônio saturado (4,8 mL) foi adicionado lentamente seguido por água (2,5 mL). A reação arrefecida bruscamente foi aquecida até a temperatura ambiente, agitada

durante 10 minutos adicionais, e extraída duas vezes com EtOAc (20 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (9,5 mL), secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage SP4, 25 g, eluindo com 25 a 100% de EtOAc em heptano) para proporcionar (*2R,6R*)-*terc*-butil 2-((*R,S*)-1-hidróxi-2-feniletil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato, 91 (172 mg, 0,539 mmol, 59,4% de rendimento, R = $-CH_2C_6H_5$) como um óleo incolor após as frações desejadas terem sido combinadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0629]A uma solução agitada de 91 (172 mg, 0,539 mmol) em DCM (1,2 mL) adicionou-se TFA (1,2 mL). A reação foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente, sendo que após esse momento, a reação completa foi diluída com tolueno (4,6 mL), concentrada e azeotropada para secagem duas vezes com tolueno (4,6 mL cada) até secura para proporcionar 1-((*2R,6R*)-6-metilmorfolin-2-il)-2-feniletanol, 92 (179 mg, 0,534 mmol, 99,0% de rendimento, R = $-CH_2C_6H_5$) como o sal TFA sem purificação adicional.

[0630]92 bruto (179 mg, 0,534 mmol), foi dissolvido em *N*-metil pirrolidona (3 mL) seguido por 3 (187 mg, 0,802 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,1 mmol). A mistura foi colocado em um forno de micro-ondas a 170 ^oC durante 5 horas, sendo que após esse momento, a mistura resfriada foi diretamente injetada em uma coluna de HPLC preparativa de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila a 10 a 60% em água com TFA a 0,1%. As duas frações eluídas foram separadamente concentradas para secar, azeotropadas duas vezes com MeOH (5 mL cada). Cada isômero foi dissolvido em MeOH (2 mL) e passado por uma saqueta básica de gel de sílica (gel de sílica-CO_2) eluindo duas vezes com MeOH (2 mL cada) seguido por concentração e secagem *in vacuo* para proporcionar separadamente 93 ou ER-886564 (19 mg, 0,051 mmol, 9,5% de rendimento, primeira fração, R = $-CH_2C_6H_5$) e 94 ou ER-886565 (23 mg, 0,062 mmol, 11,5% de rendimento, segunda fração, R = $-CH_2C_6H_5$).

A estereoquímica da posição do álcool foi arbitrariamente atribuída.

[0631]ER-895200 (22,2 mg, 0,075 mmol, 32,1% de rendimento, primeira fração) e ER-895310 (15,2 mg, 0,051 mmol, 21,8% de rendimento, segunda fração) foram preparados de maneira similar a ER-886564 e ER-886564 iniciando-se com 3 (54,6 mg, 0,234 mmol) e 1-((*2R,6R*)-6-metilmorfolin-2-il)etanol (68,2 mg, 0,470 mmol). A estereoquímica da posição do álcool foi arbitrariamente atribuída.

[0632]ER-895326: A uma solução agitada ER-895200 (17,9 mg, 0,060 mmol) em THF (0,3 mL) adicionou-se hidreto de sódio (4,8 mg, 0,120 mmol, dispersão oleosa a 60%) seguido por 2-bromopirimidina (19 mg, 0,120 mmol). A reação foi aquecida até 60 ºC e agitada durante 30 minutos, sendo que após esse momento, a mesma foi resfriada até temperatura ambiente e lentamente arrefecida bruscamente com uma adição por gotejamento de água (0,5 mL). A mistura foi extraída três vezes com DCM (3 mL cada) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 mL), secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas para secar. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage, eluindo com um gradiente de 0 a 10% de EtOAc em heptano) para proporcionar ER-895326 (20,3 mg, 0,054 mmol, 90,1% de rendimento) após a coleta das frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0633]ER-895327 (6,4 mg, 0,017 mmol, 63% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-895326 iniciando-se com ER-895310 (7,9 mg, 0,027 mmol) e 2-bromopirimidina (8 mg, 0,0,50 mmol).

[0634]ER-895412: A uma solução agitada de 1,6 M de *n*-butil lítio em THF (1,36 mL, 2,18 mmol) a – 40 ºC adicionou-se por gotejamento 2-bromopiridina (0,21 mL, 2,20 mmol) em éter dietílico (2 mL) seguido por uma agitação durante 30 minutos a – 40 ºC. 90 (500 mg, 2,18 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado por gotejamento durante um período de 3 minutos, sendo que após esse momento, a mistura de reação foi agitada a – 40 ºC durante 2 horas e, em seguida, a 0 ºC

durante 1 hora. A reação completa foi lentamente arrefecida bruscamente com cloreto de amônio saturado em água (2 mL) seguido pelo aquecimento até a temperatura ambiente, separação das camadas e extração da camada aquosa duas vezes com EtOAc (2 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas para secar. O produto bruto foi purificado primeiramente passando por um gel de sílica (Biotage, eluindo com EtOAc a 30% em heptano seguido por cristalização de 3:1 DCM:MeOH para proporcionar após a filtragem e secagem *in vacuo* (*2R,6R*)-*terc*-butil 2-((*S*)-hidróxi (piridin-2-il)metil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato (150 mg, 0,486 mmol, 22,3% de rendimento)

[0635]A uma solução agitada de (*2R,6R*)-*terc*-butil 2-((*S*)-hidróxi (piridin-2-il)metil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato (150 mg, 0,486 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se TFA (1 mL) seguido por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação completa foi concentrada e azeotropada para secar três vezes com tolueno (5 mL cada) seguido por diluição com DCM (10 ml) lavagem vezes com $NaHCO_3$ saturado em água (2 mL), salmoura (2 mL), secagem em $MgSO_4$, filtragem e concentração e secagem *in vacuo* para proporcionar (*S*)-((*2R,6R*)-6-metilmorfolin-2-il)(piridin-2-il)metanol bruto (97,8 mg, 0,469, 96,4% de rendimento).

[0636]A uma solução agitada de (*S*)-((*2R,6R*)-6-metilmorfolin-2-il)(piridin-2-il)metanol (97,8 mg, 0,469 mmol) e Composto 3 (54,6 mg, 0,234 mmol) em DMAC (1 mL) adicionou-se TEA (0,132 mL, 0,947 mmol). A reação foi colocada em um forno de micro-ondas a 105 ^oC durante 3 horas, sendo que após esse momento, a reação resfriada foi diretamente purificada em uma coluna de HPLC preparativa de fase reversa (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando acetonitrila a 0 a 50% em água contendo ácido fórmico a 0,1%) para proporcionar ER-895296 (15,2 mg, 0,042 mmol, 18,0% de rendimento, R = 2-piridil) após combinar as frações coletadas desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0637]Preparação de ER-886625 como um exemplo do Composto 45, Esquema 13

[0638]A uma solução agitada de ER-886520 (19 mg, 0,061 mmol) em DCM (0,5 mL) e piridina (0,010 mL, 0124 mmol) a 0 ºC sob uma atmosfera de nitrogênio adicionou-se periodinano de Dess-Martin (31,1 mg, 0,073 mmol), sendo que após esse momento, a reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Constatou-se que a reação estava incompleta, logo, periodinano Dess-Martin adicional (31,1 mg, 0,073 mmol) e piridina (0,010 mL, 0124 mmol) foram adicionados por agitação durante 30 minutos adicionais. A reação completa foi despejada em $NaHCO_3$ aquoso saturado (0,4 mL) com tiossulfato de sódio aquoso a 10% (0,2 mL). A mistura foi agitada durante 30 minutos, sendo que após esse momento, a mistura foi extraída três vezes com DCM (0,3 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (0,35 mL), secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage SP4, 25 g, eluindo com 10 a 80% de EtOAc em heptano) para proporcionar 45 ou ER-886625 (7 mg, 0,023 mmol, 37,1% de rendimento) como um sólido amarelo após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0639]ER-886626 (10,8 mg, 0,030 mmol, 90,9% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-886625 iniciando-se com a mistura de ER-886532 e ER-886533 (12 mg, 0,033 mmol) .

[0640]ER-886629 (6,6 mg, 0,017 mmol, 81% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-886625 iniciando-se com a mistura de ER-886567 e ER-886568 (8 mg, 0,021 mmol) .

[0641]Preparação de ER-886912 e ER-886913:

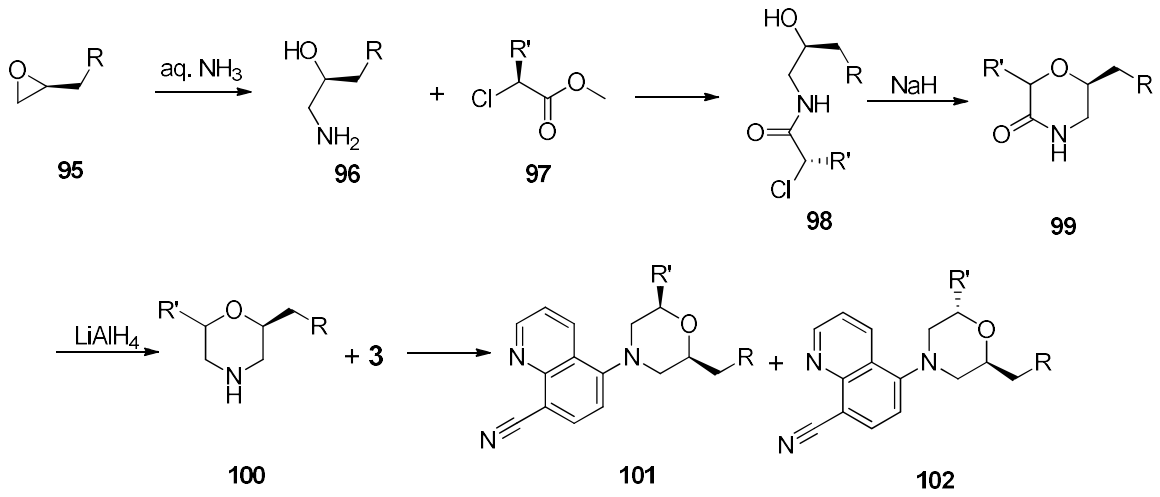
[0642]A uma solução agitada de ER-886568 (124 mg, 0,32 mmol) em DCM (1,3 mL) em temperatura ambiente adicionou-se cloreto de metanossulfonil (37 uL, 0,478 mmol) seguido por DMAP (7,8 mg, 0,064 mmol) e DIPEA (0,17 mL, 0,959

mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, sendo que após esse momento água (1 mL) e DCM (5 mL) foram adicionados seguidos por agitação por 5 minutos adicionais e separação das camadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (1 mL), seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage SP4, 25 g, eluindo com 20 a 100% de EtOAc em heptano) para proporcionar (*R*)-1-((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-fenilpropil metano-sulfonato (136 mg, 0,292 mmol, 93,5% de rendimento) como um sólido amarelo após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0643]A solução de (*R*)-1-((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-fenilpropil metanossulfonato (38 mg, 0,082 mmol) em NMP (2 mL) e pirrolidina (0,10 mL, 1,21 mmol) foi colocado em um forno de micro-ondas a 150 ^oC durante 15 minutos seguidos por resfriamento, filtragem e injeção direta em uma coluna C-18 HPLC (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando acetonitrila a 0 a 50% em água contendo TFA a 0,05%). Frações de ER-886912 e ER-886913 foram separadamente concentradas para secar, dissolvidas em MeOH (3 mL) e eluídas em uma coluna de gel de sílica impregnada com carbonato (Biotage Isolute SPE, Si-CO_3, 1g), lavadas com MeOH (3 mL), concentradas e secas *in vacuo* para proporcionar ER-886912 (1,4 mg, 0,003 mmol, 3,9% de rendimento) como o primeiro pico eluído e ER-886913 (0,6 mg, 0,001 mmol, 1,5% de rendimento) como o segundo pico eluído. A estereoquímica para a funcionalidade de amina para ambos os exemplos foi arbitrariamente atribuída.

[0644]Preparação de ER-886131: Uma modificação do Esquema 7 através do Esquema 27:

Esquema 27



[0645]A solução agitada de (*S*)-2-propiloxirano comercialmente disponível, 95 (3,0 g, 34,8 mmol, R = etil) em hidróxido de amônio (100 mL) foi vedada e agitada durante 24 horas seguida por azeotropagem até secura três vezes com tolueno (100 mL cada). O produto incolor bruto (*S*)-1-aminopentan-2-ol, 96 (R = etil), foi usado na próxima reação sem purificação.

[0646]A uma solução agitada de 96 bruto (0,987 mg, 9,57 mmol) em EtOH (20 mL) adicionou-se (*S*)-metil 2-cloropropanoato, 97 (1,568 g, 11,5 mmol, R' = metil) seguido por aquecimento até 70 °C e agitação durante 24 horas. A reação completa foi resfriada até a temperatura ambiente, concentrada para secar e o resíduo dissolvido em EtOAc (20 mL). A solução orgânica foi lavada três vezes com 1 N de HCL aquoso (5 mL cada), salmoura (5 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage, eluído com um gradiente de 20 a 100% de EtOAc em heptanos) para proporcionar (*S*)-2-cloro-*N*-((*S*)-2-hidróxi pentil)propanamida, 98 (0,356 g, 1,839 mmol, 19,2% de rendimento, R = etil; R' = metil).

[0647]A uma solução agitada de 98 (0,356 g, 1,839 mmol) em THF (22 mL) a 0 °C adicionou-se hidreto de sódio (294,2 mg, 7,277 mmol, dispersão oleosa a 60%). A reação foi agitada a 0 °C durante 30 minutos, em seguida aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 5 horas adicionais. A reação completa foi lentamente arrefecida bruscamente com IPA (1 mL) seguida pela adição de Dowex

50, forma H+ até um pH neutro ser demonstrado. A suspensão foi filtrada e lavada duas vezes com IPA (5 mL cada). O filtrado foi concentrado seguido por purificação em gel de sílica (Biotage 25 g, eluindo com EtOAc). Obteve-se uma mistura de (*2S,6S*)-2-metil-6-propilmorfolin-3-ona e (*2R,6S*)-2-metil-6-propilmorfolin-3-ona, 99 (168,2 mg, 1,07 mmol, 58,2% de rendimento, R = etil; R' = metil) em uma razão 2:1, *cis* a *trans*, após a coleta das frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0648]A uma solução agitada de 99 (168,2 mg, 1,07 mmol) em THF (0,8 mL) em temperatura ambiente adicionou-se 1 M de tetraidroaluminato de lítio (1 mL, 1 mmol) por gotejamento durante um período de 2 minutos. A reação foi agitada durante 2,5 horas adicionais, sendo que após esse momento, a reação completa foi resfriada a 0 ^{o}C seguida pela adição de água (0,43 mL) e M de hidróxido de sódio em água (0,03 mL) e, em seguida, agitação durante 30 minutos. O precipitado resultante foi filtrado em Celite 454 e eluído com EtOAc (2 mL), DCM (2 mL), e éter dietílico (2 mL). Os filtrados combinados foram concentrados e secos *in vacuo* para proporcionar (*2R,S;6S*)-2-metil-6-propilmorfolina bruto, 100 (R = etil; R' = metil) que serão usados diretamente na próxima reação.

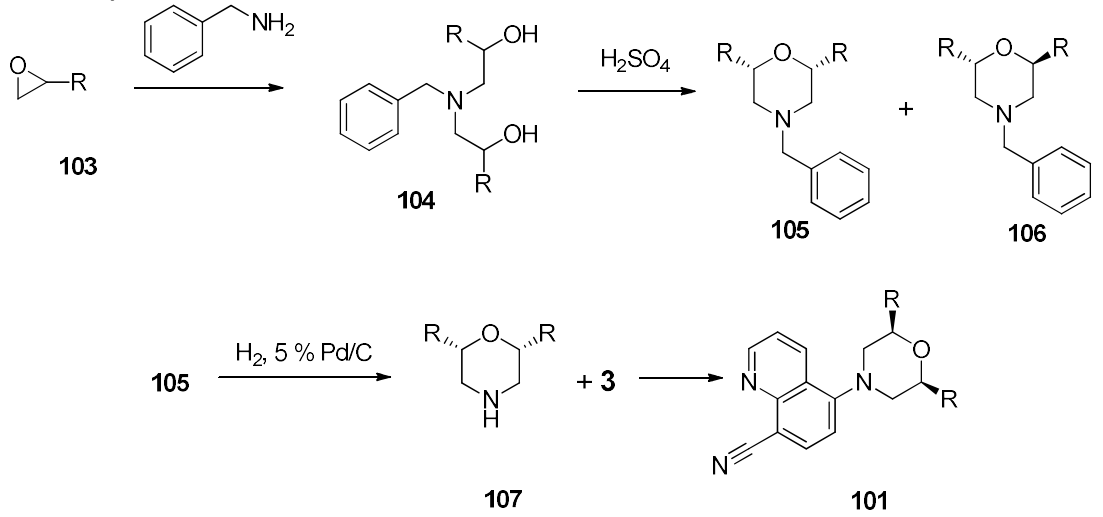
[0649]100 bruto foi dissolvido em NMP (5 mL) seguido por 3 (150 mg, 0,636 mmol) e DIPEA (0,2 mL, 1,1 mmol). A mistura foi colocado em um forno de micro-ondas a 145 ^{o}C durante 7 horas, sendo que após esse momento, a mistura resfriada foi diretamente injetada em uma coluna de HPLC preparativa de fase reversa C-18 eluindo com 10 a 60% de acetonitrila em água com TFA a 0,1%. As duas frações eluídas foram separadamente concentradas para secar, azeotropadas duas vezes com MeOH (5 mL cada). Cada isômero foi dissolvido em MeOH (2 mL) e passado por uma saqueta básica de gel de sílica (gel de sílica-CO_2) eluindo duas vezes com MeOH (2 mL cada) seguido pela concentração e secagem *in vacuo* para proporcionar separadamente ER-886131, 101 (64,2 mg, 0,217 mmol, 34,2% de rendimento, cis-isômero, R = etil; R' = metil), e ER-886132, 102 (25,2 mg, 0,85

mmol, 13,4% de rendimento, trans-isômero, R = etil; R’ = metil).

[0650]ER-886212 (315,2 mg, 0,975 mmol, 8,5% de rendimento geral) foi preparado de maneira similar ao ER-886131 iniciando-se com (*S*)-1-aminoeptan-2-ol comercialmente disponível, 90 (3,08 g, 23,5 mmol, R = n-butil) e (S)-metil 2-cloropropanoato, 97 (1,568 g, 11,5 mmol, R’ = metil).

[0651]Exemplos alternativos de 101 usando o Esquema 28:

Esquema 28



[0652]Preparação de ER-886211:

[0653]A uma solução agitada de 2-etiloxirano, 103 (621 mg, 8,61 mmol, R = etil) em DCM (60 mL) adicionou-se benzilamina (996 mg, 9,30 mmol) seguido por triflato de escândio (341 mg, 0,693 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi arrefecida bruscamente com $NaHCO_3$ saturado (20 mL), extraída três vezes com DCM (10 mL cada), e as camadas orgânicas combinadas foram secas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage 25g, eluindo com uma razão 10:10:0,1 de heptanos:EtOAc:TEA) para proporcionar 1,1'-(benzilazanediil)bis(butan-2-ol), 104 (658 mg, 2,628 mmol, 30,4% de rendimento, R = etil) após a concentração das frações desejadas combinadas e secagem *in vacuo*.

[0654]A uma solução agitada de 104 (584 mg, 2,323 mmol) em água (0,3 mL) adicionou-se lentamente ácido sulfúrico concentrado (2 mL) durante um período de 5 minutos, sendo que após esse momento, a reação foi aquecida a 150 ºC durante 2 horas. A reação completa foi resfriada até a temperatura ambiente e lentamente despejada em $NaHCO_3$ saturado (20 mL) com agitação. A mistura foi extraída duas vezes com DCM (10 mL cada) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (5 mL), salmoura (5 mL), secas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage 25g, eluindo com uma razão 2:1 de heptanos:EtOAc) para proporcionar (*3S,5R*)-1-benzil-3,5-dietil piperidina, 105 (234,2 mg, 1,003 mmol, 43,2% de rendimento, R = etil) e (*3R,5R*)-1-benzil-3,5-dietil piperidina, 106 (190,2 mg, 0,815 mmol, 35,1% de rendimento, R = etil) após a concentração separada das frações desejadas combinadas e secagem *in vacuo*.

[0655]A uma solução agitada 105 (107,1 mg, 0,462 mmol) em MeOH (5 mL) adicionou-se paládio a 5% em carbono ativado (250 mg) seguido pelo carregamento do frasco várias vezes com gás hidrogênio. A reação foi mantida sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão de balai) em temperatura ambiente e agitada durante 12 horas, sendo que após esse momento, a reação foi purgada com gás nitrogênio várias vezes enquanto evacua o sistema com vácuo doméstico entre as purgas. A reação completa foi filtrada em Celite 545, a almofada de filtro lavada duas vezes com MeOH (2 mL cada), seguido pela concentração dos filtrados combinados que foram concentrados e secos *in vacuo*. O produto bruto, (*3S,5R*)-3,5-dietil piperidina, 107 (0,066 g, 0,462 mmol, 99,9% de rendimento, R = etil) foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0656]A uma solução agitada 107 (0,066 g, 0,462 mmol, R = etil) em NMP (2 mL) adicionou-se DIPEA (0,13 mL, 0,728 mmol) e 3 (86,3 mg, 0,370 mmol). A mistura de reação foi colocada em um forno de micro-ondas a 150 ºC durante 1

hora, sendo que após esse momento, a mesma foi diretamente purificada em uma coluna de HPLC preparativa de fase reversa (coluna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando acetonitrila a 0 a 50% em água contendo TFA a 0,05%) para proporcionar um análogo de 101 ou ER-886211 (45,2 mg, 0,153 mmol, 41,4% de rendimento, R = etil) após combinar as frações coletadas desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0657]Outros exemplos:

[0658]ER-885113: A uma solução agitada de 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenil (20 mg, 0,067 mmol) e tris(dibenzilideno acetona)dipaládio(0) (20 mg, 0,022 mmol) em tolueno (0,8 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio adicionou-se 5-bromo-8-metóxi quinolina comercialmente disponível (201 mg, 0,844 mmol), t-butóxido de sódio (122 mg, 1,27 mmol) e *cis*-2,6-dimetilmorfolina (125 mg, 1,085 mmol) em temperatura ambiente seguidos por tolueno (0,8 mL). A mistura de reação foi aquecida até refluxo e agitada durante 3 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi resfriada até a temperatura ambiente seguida pela adição de água (5 mL). A mistura resultante foi extraída duas vezes com EtOAc(5 mL cada) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 mL), secas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica duas vezes (Biotage SP4, 25+S eluindo com 12 a 100% de EtOAc em heptano) para proporcionar ER-885113 (49 mg, 0,180 mmol, 21,3% de rendimento) após a coleta das frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0659]ER-887960 (13,7 mg, 0,049 mmol, 23,5% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-885113 iniciando-se com 5-bromo-8-cloro-1,7-naftiridina (51 mg, 0,210 mmol) e *cis*-2,6-dimetilmorfolina (31,4 mg, 0,273 mmol)

[0660]ER-886133 e ER-886134: A solução de (S)-2-((benzilóxi)metil)oxirano (65 g, 0,396 mol) e NH_4OH a 28% em água foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi

concentrada e azeotropada duas vezes com tolueno (150 mL cada) para obter (*S*)-1-amino-3-(benzilóxi)propan-2-ol (70,6 g, 0,390 mol, 98% de rendimento) como um sólido branco bruto.

[0661]A uma solução agitada de (*S*)-1-amino-3-(benzilóxi)propan-2-ol bruto (54,4 g, 0,300 mol) em etanol (400 mL) adicionou-se metil (*R*)-(+)-2-cloropropionato (40,44 g, 0,330 mol) por gotejamento durante um período de 30 minutos. A reação foi aquecida até 75 ºC e agitada durante 16 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi concentrada até secura. A mistura bruta foi diluída com EtOAc (200 mL), lavada com 1 N de HCl aquoso (100 mL), salmoura (100 mL), seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage, eluindo com um gradiente linear de 30 a 80% de EtOAc em heptano) para proporcionar (*R*)-*N*-((*R*)-1-(benzilóxi)propan-2-il)-2-cloropropanamida (65,7 g, 0,239 mol, 79,7% de rendimento) após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0662]A uma solução agitada resfriada de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(benzilóxi)propan-2-il)-2-cloropropanamida (8,8 g, 0,032 mol) em THF (440 mL) a 0 ºC adicionou-se em porções NaH (5,181 g, 0,130 mol, como uma dispersão oleosa a 60%) por um período de 10 minutos. A mistura de reação foi agitada a 0 ºC, em seguida, deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada durante 6 horas adicionais. A reação completa foi lentamente arrefecida bruscamente com IPA (20 mL) seguida por Dowex 50, resina H+ (30 g) seguida por uma agitação até que um pH ácido fosse registrado. A suspensão arrefecida bruscamente foi filtrada, lavada com EtOAc (50 mL) e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (200 g, eluindo com um gradiente a 30 a 50% de EtOAc em heptano) para proporcionar (*2S,6S*)-6-((benzilóxi)metil)-2-metilmorfolin-3-ona (6,12 g, 0,026 mol, 81,3% de rendimento) após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0663]A uma solução agitada de (*2S,6S*)-6-((benzilóxi)metil)-2-metilmorfolin-3-ona (6,12 g, 0,026 mol) em THF (20 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente adicionou-se 1 M de tetraidroaluminato em THF (30 mL, 0,030 mol) por gotejamento durante um período de 15 minutos. A mistura de reação foi agitada durante 2,5 horas, sendo que após esse momento, a mesma foi resfriada a 0 ºC seguida pela lenta adição de água (13 mL) e, então, 1 N de NaOH aquoso (0,9 mL). A reação arrefecida bruscamente foi agitada até que um precipitado se tornasse granular, sendo que após esse momento, Celite 545 (10 g) foi adicionado seguido por filtragem em uma almofada de Celite e enxágue três vezes com DCM (30 mL) e éter etílico (30 mL). Os filtrados combinados foram concentrados e purificados em gel de sílica (Biotage, eluindo com um gradiente de MeOH a 0 a 5% em DCM) para proporcionar (*2S,6S*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metilmorfolina (2,7 g, 0,012 mol, 46,2% de rendimento) após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0664]A uma solução agitada de (*2S,6S*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metilmorfolina (2,7 g, 0,012 mol) em DCM (50 mL) adicionou-se di-*terc*-butildicarbonato (6,807 g, 0,031 mol) seguido por TEA (4,35 mL, 0,031 mol) e DMAP (100 mg, 0,82 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi lavada com 0,1 N de HCl (50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi concentrada seguida por uma purificação em gel de sílica (Biotage, eluindo com um gradiente a 10 a 20% de EtOAc in heptano) para proporcionar (*2S,6S*)-*terc*-butil 2-((benzilóxi)metil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato (3,68 g, 11,4 mmol, 95,4% de rendimento) após combinar as frações desejadas, concentração e secagem *in vacuo*.

[0665]A uma solução agitada de (*2S,6S*)-*terc*-butil 2-((benzilóxi)metil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato (3,102 g, 9,7 mmol) em etanol (15 mL) adicionou-se Pd a 5% em carbono (300 mg) seguido pela evacuação e carregamento do recipiente

de reação três vezes com gás hidrogênio. A reação foi aquecida até 40 ºC mantendo-se sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão de balão) e agitada de um dia para o outro, sendo que após esse momento, a reação foi purgada com gás nitrogênio várias vezes enquanto evacuava o sistema com vácuo doméstico entre as purgas. A reação completa foi filtrada em Celite 545, a almofada de filtro lavada duas vezes com etanol (10 mL cada), seguido pela concentração dos filtrados combinados que foram concentrados e secos *in vacuo*. O produto bruto, (*2S,6S*)-*terc*-butil 2-(hidróxi metil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato (2,15 g, 9,3 mmol, 95,8% de rendimento) foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[0666]A uma solução agitada de (*2S,6S*)-*terc*-butil 2-(hidróxi metil)-6-metilmorfolina-4-carboxilato (200 mg, 0,865 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se TFA (0,5 mL, 6,7 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora, sendo que após esse momento, a mesma foi concentrada e azeotropada para secar duas vezes com tolueno (5 mL cada) e seca *in vacuo*. A morfolina desprotegida bruta foi dissolvida com agitação em DMAC (1 mL) seguida por DIPEA (0,23 mL, 1,3 mmol) e composto 3 (152,4 mg, 0,654 mmol). A mistura de reação foi colocada em um forno de micro-ondas a 140 ºC e agitada durante 3 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi resfriada até a temperatura ambiente, concentrada e purificada em gel de sílica (Biotage, eluindo com EtOAc a 30 a 80% em heptano) para proporcionar 5-((*2S,6S*)-2-(hidróxi metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila ou ER-885477 (165,2 mg, 0,583 mmol, 89,2% de rendimento) após a concentração das frações combinadas desejadas e secagem sob vácuo.

[0667]A uma solução agitada resfriada de trifluoreto de bis(2-metóxi etil)amino enxofre (Deoxo-Fluor®) (0,044 mL, 0,239 mmol) em DCM (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio a – 78 ºC adicionou-se por gotejamento ER-885477 (50,4 mg, 0,178 mmol) em DCM (2 mL) durante um período de 3 minutos. A mistura de

reação foi aquecida até – 50 ºC e agitada durante 30 minutos, sendo que após esse momento, a mesma foi aquecida até 0 ºC e agitada durante 1,5 hora. A reação completa foi lentamente arrefecida bruscamente com uma adição por gotejamento de $NaHCO_3$ saturado até que um pH básico fosse observado (~ 5 mL). A mistura foi diluída com DCM (10 mL), as camadas separadas, sendo que após esse momento, a camada orgânica foi lavada duas vezes com água (5 mL cada), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em uma coluna de HPLC de fase reversa (coluna X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluindo com um gradiente linear de acetonitrila a 10% a 90% em água com ácido fórmico a 0,1%) e concentrando o pico desejado seguido por alto vácuo até secura para proporcionar ER-886133 (35,2 mg 0,123 mmol, 69,3% de rendimento).

[0668]Ao ER-885477 (25,2 mg, 0,089 mmol) adicionou-se cloreto de tionila (2 mL) seguido por aquecimento até 85 ºC e agitação durante 24 horas. A reação completa foi concentrada para secar com azeotropagem duas vezes com tolueno (5 mL cada). O produto bruto foi purificado em uma coluna de HPLC de fase reversa (coluna X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluindo com um gradiente linear de acetonitrila a 10% a 90% em água com ácido fórmico a 0,1%) e concentrando o pico desejado seguido por alto vácuo até secura para proporcionar ER-886134 (2,1 mg 0,007 mmol, 7,8% de rendimento).

[0669]Preparação de ER-889363 usando o Esquema 14: A uma suspensão agitada de cloridrato de 3-butenilamina, 62 (5,45 g, 50,6 mmol) em DCM (33 mL) adicionou-se $NaHCO_3$ (110 g) seguido por *o*-nitrocloreto de sulfonil benzeno (13,5 g, 60,8 mmol). A mistura resultante foi vigorosamente agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, sendo que após esse momento, cloridrato de fenilidrazina (2,9 g, 20 mmol) foi adicionado e a agitação continuada por 1 hora adicional. A mistura de reação completa foi extraída com MTBE (70 mL) e, então, sequencialmente lavada com ácido cítrico aquoso a 20% (35 mL), água (35 mL) e concentrada. O sólido roxo

resultante (13,32g) foi dissolvido em NMP (70 mL) e carbonato de potássio (21 g, 0,15 mol) foi adicionado seguido por (*R*)-glicidol-benzil éter, 6 (9,98 g, 60,8 mmol). A mistura foi aquecida até 50 °C e agitada durante 22 horas, sendo que após esse momento, a mesma foi diluída com água (300 mL) e extraída duas vezes com MTBE (200 mL cada). Todas as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para fornecer um óleo alaranjado, que foi submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-heptano/MTBE 1:1) para fornecer 64, (7,90g, 18,8 mmol, 37% de rendimento em 2 etapas) como um óleo alaranjado.

[0670]A uma solução agitada de 64 (7,90 g, 18,8 mmol) em DMAC (94,8 mL) adicionou-se acetato de cobre(II) (0,853 g, 4,70 mmol) seguido por $PdCl_2$ (0,416 g, 2,35 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada sob O_2 (balão) em temperatura ambiente durante 16 horas, sendo que após esse momento, $PdCl_2$ adicional (0,200 g, 1,13 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até 40 °C e agitada durante 6 horas. A reação completa foi arrefecida bruscamente com piridina (4,5 mL, 56 mmol), agitada durante 5 minutos seguida por uma diluição com MTBE (400 mL). A mistura foi lavada com água (250 mL) e a camada orgânica foi separada, concentrada. O óleo amarelo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-heptano/MTBE 1:1) para fornecer 65 (0,740 g, 1,77 mmol, 9,4% de rendimento, 31% de rendimento com base no substrato recuperado).

[0671]A uma solução agitada resfriada de 65 (1,480 g, 3,54 mmol) em DCM (14,8 mL) a 0 °C adicionou-se trietilsilano (2,96 mL, 18,6 mmol) seguido por TFA (4,44 mL, 57,6 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 1 hora, sendo que após esse momento, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora adicional. A mistura de reação completa foi azeotropada duas vezes com tolueno (60 mL cada) e, então, purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-heptano/MTBE 1:1) para fornecer 66 (1,382 g, 3,29 mmol, 92% de rendimento) como um óleo amarelo.

[0672]A uma solução agitada de 66 (1,382 g, 3,29 mmol) em DMF (8,3 mL, 0,11 mol) adicionou-se carbonato de potássio (1,45 g, 10,5 mmol) seguido por benzenotiol (0,360 mL, 3,50 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 40 ºC durante 2 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi diluída com água (12 mL). Dicarbonato de di-*terc*-butila (0,897 g, 4,11 mmol) foi adicionado seguido por uma agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação completa foi diluída com água (29 mL) e extraída duas vezes com MTBE (40 mL cada) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas para fornecer um óleo amarelo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (*n*-heptano/MTBE 4:1) para proporcionar 67 (847mg, 2,52 mmol, 77% de rendimento) como um óleo incolor e seu estereoisômero (8,3 mg, 0,25 mmol, 7,5% de rendimento) como um óleo incolor.

[0673]A uma solução agitada de 67 (0,847 g, 2,52 mmol) em DCM (4,2 mL) adicionou-se TFA (4,2 mL, 0,055 mol) em temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A mistura de reação completa foi concentrada, azeotropada com tolueno (20 mL) e particionada entre $NaHCO_3$ saturado (8,5 mL) e DCM (20 mL). A camada orgânica foi separada, seca em $MgSO_4$ (2,0 g), filtrada, e concentrada para secar. O intermediário bruto foi dissolvido em NMP (2,12 mL) seguido por DIPEA (0,66 mL, 3,8 mmol) e, então, 3 (0,706 g, 3,03 mmol). A mistura resultante foi aquecida até 140 ºC e agitada durante 2 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi resfriada até a temperatura ambiente e particionada entre EtOAc(40 mL) e água (20 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (20 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 ml) e concentradas para fornecer um produto bruto como um sólido/óleo amarronzado. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (eluindo com *n*-heptano/EtOAc1:1) para fornecer uma mistura 4:1 do intermediário desejado:3 (0,684 mg).

[0674]A mistura de intermediário bruto (0,684 mg) foi suspensa em

acetonitrila (6,0 ml) seguida por iodotrimetilsilano (0,377 mL, 2,65 mmol) seguida por um aquecimento até 60 ºC e agitação durante 2 horas. A reação completa foi resfriada a 40 ºC seguida pela adição de água (3,0 ml) e a reação foi resfriada até a temperatura ambiente com agitação por 1 hora adicional. Hidróxido de amônio aquoso a 28% (1,0 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi extraída duas vezes com EtOAc (20 mL cada), sendo que após esse momento, as camadas orgânicas combinadas foram concentradas seguidas por purificação em gel de sílica (eluindo com EtOAc a 100%) para fornecer 68 ou ER-889363 (404 mg, 1,36 mmol, 53% de rendimento) como um sólido amarelo.

[0675]A uma solução agitada de ER-889363 (355 mg, 1,194 mmol) em DCM (4 mL) adicionou-se cloreto de p-tolueno sulfonil (350 mg, 1,836 mmol) seguido por DIPEA (0,32 mL, 1,837 mmol) e DMAP (10 mg, 0,082 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, sendo que após esse momento, a reação completa foi lavada com água (2 mL) e salmoura (2 mL) seguida por secagem em Na_2SO_4, filtragem e concentração até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage, SP4, 25+M eluindo com EtOAc a 10 a 60% em heptano em 20 volumes de coluna. As frações desejadas foram combinadas, concentradas e secas *in vacuo* para proporcionar ((*2R,7R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-7-metil-1,4-oxazepan-2-il)metil 4-metilbenzeno sulfonato (476,6 mg, 1,056 mmol, 88,4% de rendimento)

[0676] ((*2R,7R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-7-metil-1,4-oxazepan-2-il)metil-4-metil-benzeno sulfonato (19,4 mg, 0,043 mmol) e 1,4'-bipiperidina (30 mg, 0,178 mmol) foram dissolvidos em DMAC (0,5 mL) e, em seguida, colocados em um forno de micro-ondas a 150 ºC durante 10 minutos. A reação resfriada foi diluída com acetonitrila (0,5 mL), filtrada e purificada por HPLC de fase reversa (coluna Xbridge C18, eluindo com um gradiente de acetonitrila a 10 a 40% em água contendo ácido fórmico a 0,1%). As frações desejadas combinadas foram concentradas, diluídas

com MeOH (1 mL) e passadas por uma coluna básica de $SiCO_3$ eluindo com MeOH (2 mL) seguido por concentrações e secagem *in vacuo* para proporcionar ER-889822 (11 mg, 0,025 mmol, 57,2% de rendimento).

[0677]Outros Exemplos:

[0678]ER-890094: Uma solução de ácido (3-(bromometil)fenil)borônico (129,5 mg, 0,603 mmol) e 1,4'-bipiperidina (190 mg, 1,129 mmol) em DMAC (1 mL) foi colocada em um forno de micro-ondas a 150 ^oC durante 10 minutos, sendo que após esse momento, a reação foi resfriada e concentrada até secura a ser usada na próxima etapa como ácido (3-([1,4'-bipiperidin]-1'-il metil)fenil)borônico bruto.

[0679]Uma solução agitada contendo 3 (44,5 mg, 0,191 mmol), ácido (3-([1,4'-bipiperidin]-1'-il metil)fenil)borônico bruto (86,5 mg, 0,286 mmol), acetato de paládio(II) (6 mg, 0,027 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetóxi bifenil (12 mg, 0,029 mmol) e 1 M de carbonato de sódio em água (0,029 ml, 0,029 mmol) em EtOH (0,6 mL) e tolueno (0,6 mL) foi aquecida até 70 ^oC durante 16 horas. A reação completa foi resfriada, diluída com DCM (10 mL), lavada com água (3 mL), seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi diluído com 1:1 DMSO:acetonitrila (2 mL) e diretamente purificado por HPLC (Xbridge C18, eluindo com acetonitrila a 10 a 40% em água contendo ácido fórmico a 0,1%). O produto desejado foi coletado e concentrado até secura. O produto resultante foi dissolvido em MeOH (2 mL) e passado por uma saqueta de sílica básica (Biotage, 1g, $SiCO_3$) eluindo com MeOH (5 mL) para proporcionar após a concentração e secagem *in vacuo* ER-890094 (5 mg, 0,012 mmol, 6,3% de rendimento).

[0680]ER-890244 (63,2 mg, 0,153 mmol, 27,3% de rendimento geral) foi preparado de maneira similar ao ER-890094 iniciando-se com ácido (4-(bromometil)fenil)borônico (134,2 mg, 0,625 mmol) e 1,4'-bipiperidina (125 mg, 0,564 mmol).

[0681]ER-888200: Uma solução agitada contendo 3 (251 mg, 1,077 mmol),

ácido (3-formil-5-metilfenil)borônico (350 mg, 2,135 mmol), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (150 mg, 0,214 mmol), cloreto de lítio (91 mg, 2,147 mmol), carbonato de sódio (230 mg, 2,17 mmol) e carbonato de sódio a 10% em água (2,3 ml) em DMF (11 mL) foi aquecida até 90 °C durante 3 horas. A reação resfriada foi diluída com EtOAc (48 mL) e água (12 mL) com agitação seguida por filtragem através de Celite 545 (1,2g) eluindo com EtOAc (10 ml). A camada aquosa separada foi extraída duas vezes com EtOAc (12 mL cada) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (24 mL) e salmoura (24 mL) seguidas por secagem em Na_2SO_4, filtragem e concentração até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage SP4, Interchim 25g, eluindo com EtOAc a 20 a 100% em heptano), sendo que após esse momento, as frações desejadas do produto foram combinadas, concentradas e secas *in vacuo* para proporcionar ER-888200 (163 mg, 0,599 mmol, 55,6% de rendimento).

[0682]ER-888201: A uma solução agitada de ER-888200 (21mg, 0,077 mmol) em MeOH (2,1 mL) resfriada a 0 °C adicionou-se tetraidroborato de sódio (3,2 mg, 0,085 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 hora, sendo que após esse momento, adicionou-se água (2,1 mL), a mistura concentrada até metade do volume, seguida pela extração com EtOAc (19 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (3,9 ml), seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada até secura para proporcionar ER-888201 (17,4 mg, 0,63 mmol, 82,4% de rendimento).

[0683]ER-888644: A uma solução agitada de ER-888201 (91 mg, 0,332 mmol) em DCM (1,8 mL) adicionou-se cloreto de *p*-tolueno sulfonil (101 mg, 0,530 mmol) seguido por DMAP (2 mg, 0,016 mmol) e DIPEA (1,8 mL, 1,03 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, sendo que após esse momento cloreto de *p*-tolueno sulfonil adicional (101 mg, 0,530 mmol) foi adicionado seguido por uma agitação durante 2 horas. A reação completa foi diluída com agitação em água (1 mL) e DCM (5,2 mL). As camadas foram separadas e a

camada orgânica foi lavada com salmoura (1 mL), seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada até secura. O produto bruto foi purificado em gel de sílica (Biotage SP4, Interchim 25g, eluindo com EtOAc a 20 a 100% em heptano), sendo que após esse momento, as frações desejadas do produto foram combinadas, concentradas e secas *in vacuo* para proporcionar ER-888644 (63 mg, 0,212 mmol, 65% de rendimento).

[0684]ER-888645: Uma solução de ER-888644 (20 mg, 0,068 mmol) e 4-hidróxi piperidina (70 mg, 0,692 mmol) em *N*-metil pirrolidona (2 mL) foi colocada em um forno de micro-ondas a 150 ºC durante 15 minutos. A reação resfriada foi diluída com NMP (4 mL) e diretamente purificada por HPLC usando uma coluna C-18 (Xbridge C18, eluindo com acetonitrila a 10 a 40% em água contendo TFA a 0,1%). O produto desejado foi coletado e concentrado até secura. O produto resultante foi dissolvido em MeOH (2 mL) e passado por uma saqueta de sílica básica (Biotage, 1g, $SiCO_3$) eluindo com MeOH (5 mL) para proporcionar após a concentração e secagem *in vacuo* ER-888645 (19,9 mg, 0,056 mmol, 81,5% de rendimento).

[0685]ER-888646 (17,9 mg, 0,047 mmol, 68,1% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-888645 iniciando-se com ER-888644 (20 mg, 0,068 mmol) e 4-dimetilaminopiperidina (87,6 mg, 0,683 mmol).

[0686]ER-888647 (15,3 mg, 0,043 mmol, 62,8% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-888645 iniciando-se com ER-888644 (20 mg, 0,068 mmol) e 1-metil piperazina (68,4 mg, 0,683 mmol).

[0687]ER-889504 (46 mg, 0,108 mmol, 62% de rendimento) foi preparado de maneira similar ao ER-888645 iniciando-se com ER-888644 (51 mg, 0,174 mmol) e 1,4’-bipiperidina (102 mg, 0,606 mmol).

[0688]Ensaio de triagem geral e estratégia farmacológica.

[0689]Com o intuito de identificar compostos TLR7/8 potentes e seletivos, análogos foram inicialmente triados ao longo de um painel baseado em células de

linhagens repórter TLR4, TLR7 e TLR9 humanas (vide Materiais e Métodos Farmacológicos para maiores detalhes). Um subconjunto de compostos que foram mais potentes e seletivos para TLR7 também foram testados para determinação da atividade de TLR8 (vide a Tabela 3 abaixo) e para determinação da potência de TLR7/8 no ensaio de PBMC humana primária (vide Materiais e Métodos Farmacológicos para maiores detalhes). Determinados compostos foram avançados em um ensaio a curto prazo *in vivo* (STIV) para determinar a atividade dose-dependente e a duração de ação em relação a TLR7 de camundongo (vide Materiais e Métodos Farmacológicos para maiores detalhes). Os compostos selecionados foram, então, avaliados pelo impacto em um ou mais dos modelos de doença lúpica em camundongos a seguir: BXSB-Yaa, NZBxNZW e Pristano DBA/1.

[0690]Muitos compostos reportados como modalidades no presente documento demonstram uma potência nanomolar em relação a TLR7 de humano e camundongo e TLR8 humano quando esses receptores, expressos em linhagens celulares ou células primárias, forem estimulados por molécula sintética pequena (CL097, R848) ou ligantes de ácido nucléico (RNA). De modo oposto, a maioria dos compostos reportados como modalidades no presente documento é inativa em relação à trajetória de TLR9.

[0691]Os fármacos de SOC contra lúpus atuais incluem anti-malariais, como cloroquina e hidróxi cloroquina (HCQ) que se mostraram inibir a ativação de TLR7/9 *in vitro*. Isso pode explicar pelo menos parcialmente sua eficácia no controle da atividade inflamatória do lúpus. No entanto, as modalidades da revelação foram mostradas para oferecer uma inibição significativamente mais potente. Por exemplo, constatou-se que o composto ER-899742 (mostrado e discutido anteriormente) é aproximadamente 1000 vezes mais potente que o RNA-Ig TLR7/8 estímulo versus HCQ (IC_{50} = 0,0009 uM, HCQ IC_{50} ~1,5uM). Isso sugere que ER-899742 ofereceria uma inibição de trajetória de TLR7/8 muito mais eficaz versus os tratamentos contra

lúpus atuais. Isso é demonstrado pelos resultados mostrados na Tabela 1 abaixo.

TABELA 1. Potência e seletividade do composto ER-899742 comparado a hidróxi cloroquina (Plaquenil).

Formato celular:	Ligante:	Receptor(es):	Analito:	ER-899742 IC50 (uM)	HCQ[2] IC50 (uM)
HEK-293	LPS	TLR4 humano	NFkB-luciferase	>10	*N.D.*
HEK-293	CL097	TLR7 humano	NFkB-luciferase	0,006	*N.D.*
HEK-293	CpG-ODN	TLR9 humano	NFkB-luciferase	>10	*N.D.*
Hu PBMC	[1]RNA-Ig	TLR7/8 humano	IL-6	0,0009	1-2
Hu PBMC	LPS	TLR4 humano	IL-6		>10
Hu PBMC	CpG-ODN	TLR9 humano	IL-6		0,15-0,30

LEGENDA DA TABELA:
[1]RNA-Ig = ssRNA derivado a partir da sequência alça-tronco U1snRNA IV em complexo com anticorpo (vide Materiais e Métodos para maiores detalhes)
[2]HCQ = Hidróxi cloroquina

[0692]A potência comparativa de ER-899742 versus hidróxi cloroquina foi adicionalmente explorada usando TLR7 clonato e 8 na linhagem celular HEK 293 conforme descrito abaixo em Farmacologia in Vitro. Os efeitos em TLR7 de camundongo também foram comparados. As células foram estimuladas de um dia para o outro com agonista TLR7/8 CL097 em ED_{70-80} predeterminado: 3 ug/ml para HEK-hTLR7, 1,5 ug/ml para HEK-mTLR7 e 12 ug/ml para HEK-hTLR8, antes da leitura da intensidade de luminescência. Realizaram-se três testes e o valor IC50 foi determinado usando um ajuste de curva de regressão não linear Graphpad Prism 6. Os resultados de teste individuais e sua média são mostrados na Tabela 2. Os dados mostram que nesse ensaio, ER-899742 tinha um IC50 médio de 0,024 uM na linhagem celular HEK/TLR7, e um IC50 médio de 0,0024 uM na linhagem celular HEK/TLR8.

TABELA 2. Efeitos de ER-899742 na resposta de TLR7 e TLR8 comparados a hidróxi cloroquina.

		IC50 (uM)	
Formato celular:	Teste	ER-899742	HCQ

		IC50 (uM)	
Formato celular:	Teste	ER-899742	HCQ
HEK-mTLR7[1]	1	0,066	13,85
	2	0,071	13,53
	3	0,076	15
	Média	0,071	14,13
HEK-hTLR7	1	0,024	6,8
	2	0,023	14,55
	3	0,026	5,95
	Média	0,024	9,10
HEK-hTLR8	1	0,002	>>10
	2	0,0025	>>10
	3	0,0026	>>10
	média	0,0024	>>10

[1]mTLR7, TLR7 de camundongo; hTLR7, TLR7 humano; hTLR8, TLR8 humano

TABELA 3. Potência de compostos selecionados em relação a TLR8 humano no formato de ensaio HEK-293 (vide Materiais e Métodos para maiores detalhes).

Composto Número	HEK/ hTLR8 IC50 (μM)	Composto Número	HEK/ hTLR8 IC50 (μM)
ER-878952	0,0060	ER-886858	0,0020
ER-878952	0,0195	ER-886869	0,1610
ER-879484	0,0180	ER-886949	0,0780
ER-879713	0,0800	ER-886953	0,0660
ER-880191	0,0100	ER-886955	0,0830
ER-880639	0,0500	ER-887138	0,0130
ER-885047	0,0940	ER-887139	0,0080
ER-885113	0,0110	ER-887142	0,1150
ER-885493	0,1007	ER-887143	0,1480
ER-885612	0,0550	ER-887144	0,0480
ER-885618	0,0050	ER-887145	0,1050
ER-885621	0,0250	ER-887199	0,0770
ER-885892	0,0370	ER-887253	0,0020

Composto Número	HEK/ hTLR8 IC50 (μM)	Composto Número	HEK/ hTLR8 IC50 (μM)
ER-885906	0,0200	ER-887258	0,1750
ER-885930	0,1470	ER-887259	0,0005
ER-886355	0,0660	ER-887261	0,0770
ER-886431	0,0310	ER-887269	0,0032
ER-886507	0,1820	ER-887271	0,0016
ER-886508	0,1860	ER-887272	0,0029
ER-886509	0,1190	ER-887443	0,1380
ER-886514	0,0050	ER-887444	0,1930
ER-886530	0,0050	ER-887526	0,1220
ER-886532	0,0300	ER-887528	0,1350
ER-886533	0,0140	ER-887538	0,0850
ER-886565	0,0290	ER-887539	0,0005
ER-886567	0,0050	ER-887540	0,0030
ER-886568	0,0050	ER-887586	0,1265
ER-886624	0,0860	ER-887587	0,0018
ER-886625	0,0100	ER-887588	0,0005
ER-886626	0,0050	ER-887722	0,0210
ER-886629	0,0050	ER-887723	0,0090
ER-886814	0,0600	ER-887724	0,0060
ER-886816	0,1070	ER-887725	0,0010
ER-886818	0,0810	ER-887927	0,0005
ER-886820	0,0780	ER-887928	0,0110
ER-886854	0,0460	ER-890963	0,0028
ER-886857	0,0720	ER-894594	0,1160

[0693]Ensaio in vivo a curto prazo (STIV): Para avaliar a potência do composto *in vivo* em relação a TLR7 de camundongo, utilizou-se um ensaio in vivo a curto prazo (STIV). Em resumo, os camundongos foram oralmente dosados com compostos e em vários pontos de tempo posteriores foram subcutaneamente injetados com agonista R848 para estimular TLR7. O nível de plasma IL-6 seguindo

o estímulo R848 foi, então, medido por ELISA para avaliar a potência e a duração de ação do composto. Com importância, a produção de citoquina seguindo um estímulo *in vitro* ou *in vivo* com R848 foi mostrada como sendo completamente TLR7-dependente utilizando um camundongo TLR7-deficiente. Portanto, a atividade de compostos no ensaio STIV pode ser confiavelmente atribuída a sua modulação da trajetória TLR7. Uma dose oral única de ER-899742 em 300 mg/kg suprime totalmente a trajetória R848/TLR7/IL-6 *in vivo* por ao menos 24 horas (consulte a Figura 1A e a Figura 1B). Um resumo da potência do ensaio STIV para um painel de compostos está presente na Tabela 4 abaixo.

TABELA 4. Resumo dos dados do ensaio in vivo a curto prazo (STIV) para compostos selecionados.

		% Supressão vs. Veículo															
Tempo	Dose (mg/kg)	ER-878419	ER-878629	ER-878952	ER-885493	ER-886611	ER-886788	ER-886814	ER-886820	ER-886948	ER-886953	ER-887137	ER-887145	ER-887259	ER-887268	ER-887269	ER-887270
3h	11					53							67				
	22				39												
	33					90	0	93	93	46	99	100	97				
	67				86												
	100					100	0	100	100	89	99	100	99				
	200				88												
	300	90	60			X	24	100	100	100	99	100	X				
5 h	22				26												
	67				99												
	200				94												
6 h	11					0							32		80		
	33					90	0	57	68	35	99	99	91	84	98	95	98
	100					100	27	100	96	44	99	100	99	99	99	100	
	300	60	54			X	26	100	100	81	99	100	X	99		98	
12 h	200			93													
	400				76												
	600			95													
13 h	33																37

		% Supressão vs. Veículo															
Tempo	Dose (mg/kg)	ER-878419	ER-878629	ER-878952	ER-885493	ER-886611	ER-886788	ER-886814	ER-886820	ER-886948	ER-886953	ER-887137	ER-887145	ER-887259	ER-887268	ER-887269	ER-887270
	100																81
	300																99
18 h	22				0												
	67				5												
	200			90	29												
	600			96													
19 h	11					19							0		25		
	33					0	0	14	43	0	23	38	0	15	63	9	
	100					100	17	19	35	5	45	63	96	62	95	58	
	300	30	14			X	28	100	39	49	99	100	X	99		95	
24 h	33																25
	100																26
	300																100

X = Camundongos não toleraram essa dose.

		% Supressão vs. Veículo													
	Dose (mg/kg)	ER-887586	ER-887723	ER-887724	ER-887725	ER-887927	ER-888070	ER-888201	ER-888281	ER-888288	ER-888320	ER-888321	ER-888322	ER-888480	ER-889469
	33			99	99				78	100		98			100
	100			99	99				92	98	100	100			100
	200														
	300			99	99										
	11													85	
	33	62	100	99	99	100	88	35	45	78	78	86	99	100	100
	100	99	100	99	99	100	100	50	75	99	94	100	100	100	100
	300	100	100	99	99	100	100	40		97			100		
	11														
	33										9	87			
	100										31	100			
	300														
	1,22					56									
	3,67					70									

		% Supressão vs. Veículo													
	Dose (mg/kg)	ER-887586	ER-887723	ER-887724	ER-887725	ER-887927	ER-888070	ER-888201	ER-888281	ER-888288	ER-888320	ER-888321	ER-888322	ER-888480	ER-889469
	11					94								63	
	33	15	77	83	90	98	70	45	0	50		59	24	89	
	100	45	97	91	91	100	90	71	61	53		59	82	98	73
	300	95	100	99*	99	100	99	79					100		
	11														
	33									14					
	100									0					
	300									55					

*Em 4/12 dos camundongos o composto é incompatível

		% Supressão vs. Veículo													
Tempo	Dose (mg/kg)	ER-889470	ER-889556	ER-889601	ER-889745	ER-890093	ER-890223	ER-890311	ER-890345	ER-890346	ER-890931	ER-890963	ER-890964	ER-893881	ER-894206	ER-894550
3h	33	100	100				93	88	100	99	100	90	96	95	96	
	67															
	100	98	100	96	93	92	99									
6 h	11															
	33	96	100	95	94	92	82					98		82	85	98
	100	100	100	90	84	95	99					99		99	98	
	300											100				
13 h	33				0	98						31		0	42	72
	100				99	100						80		19	77	97
	300				95							100				99
19 h	1,22		44													
	3,67		89					0								
	11		29					0	48	0	0					
	33		47		0			0	52	20	53	45	0			
	100	78	98	96	52		88									
24 h	33				0											48
	100				64							50				71
	300				100							100				99

		% Supressão vs. Veículo											
Tempo	Dose (mg/kg)	ER-894551	ER-895204	ER897968	ER-897969	ER-898566	ER-898694	ER-898946	ER-899017	ER-899018	ER-899122	ER-899193	ER-899285
6 h	11	98									98		
	33		98	81	0	100	93	61	34				
	100					99				73		43	75
	300												
13 h	11	52									37		
	33	56	22	3	29	73	2	2	0		90		
	100	98	43	35	54	86	36	16	0	12	100	52	0
	300	X	99	85	71	98	53	55	10		X		
24 h	11										0		
	33	53	39	0	0	0	0	28			15		
	100	91	39	8	4	30	0	0	0		89		
	300	X	78	80	29	100	35	34	0		X		

X = Camundongos não toleraram essa dose

		% Supressão vs. Veículo									
Tempo	Dose (mg/kg)	ER-899322	ER-899337	ER-899369	ER-899417	ER-899418	ER-899457	ER-899464	ER-899476	ER-899477	ER-899481	ER-899616
6 h	100	95	99	98	71	19	100	99	99	96	54	79
13 h	100	70	30	62	0	10	74	96	65	68	5	27

		% Supressão vs. Veículo								
Tempo	Dose (mg/kg)	ER-899619	ER-899688	ER-899718	ER-899722	ER-899742	ER-899745	ER-899820	ER-899835	ER-899836
6 h	100	79	100	74	89	100	100	97	99	99
13 h	100	35	96	51	33	61	5	20	79	88

[0694]Modelos da doença lúpus em camundongos. Dois modelos da doença lúpus distintos (NZB/W e Pristano) foram escolhidos para avaliação POC do composto porque (1) a cepa NZB/W desenvolve doença espontânea com etiologia poligênica, demonstrando muitas particularidades de lúpus humano, como

autorreatividade associada a DNA, proteinúria, e nefrite mediada por complexo imune, e (2) resultados positivos de validação alvo de TLR7 e/ou TLR9 foram reportados para ambos os modelos de doença.

[0695]Constatações fundamentais para ER-899742 nos modelos de doença SLE são as seguintes (consulte as Figuras 2A-2C, Figuras 3A-3E e Figuras 7A-7G, e a Tabela 7):

[0696]ER-899742 em várias doses entre 33 e 300 mg/kg produziu um benefício de sobrevivência pronunciado no modelo NZB/W, correspondente a proteinúria significativamente reduzida e sinais histológicos de glomerulonefrite.

[0697]ER-899742 suprimiu várias especificidades de auto-anticorpo no modelo de Pristano, com impacto particularmente robusto sobre a reatividade relacionada a RNA, como títulos anti-RiboP. Uma expressão reduzida de alguns genes IFN-modulados em sangue completo resultou a partir do tratamento com ER-899742 nesse modelo. O controle de artrite por ER-899742 nesse modelo também foi observado.

[0698]Constatações fundamentais para ER-899464 nos modelos de doença SLE são os seguintes (consulte as Figuras 4-5):

[0699]ER-899464 em várias doses entre 33 e 300 mg/kg produziu um benefício de sobrevivência significativa no modelo NZB/W, acompanhado por proteinúria significativamente reduzida.

[0700]ER-899464 suprimiu várias especificidades de auto-anticorpo no modelo de Pristano, com impacto particularmente robusto sobre a reatividade relacionada a RNA, como títulos anti-RiboP.

MATERIAIS E MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

Farmacologia *in vitro*:

[0701]Células HEK-293 (ATCC) foram modificadas por engenharia genética para expressar estavelmente um repórter de luciferase E-selectina (ELAM-1)

induzível por fator de transcrição NF-kappaB derivado a partir do plasmídeo pGL3 (Promega) contendo pares de base -2241bp a -254bp a partir do promotor do gene de E-selectina humano (Número de acesso NM_000450). Essas células foram, então, subsequentemente modificadas por engenharia genética para expressar estável e individualmente cDNAs ORF de comprimento completo TLR4, TLR7 ou TLR9. cDNA TLR4 humano (Número de acesso NM_138554) foi clonado em um vetor de expressão pcDNA 3,0 (Invitrogen). Células transfectadas por TLR4 também foram modificadas por engenharia genética para expressar um co-receptor MD-2 humano [MD-2 cDNA (Número de acesso NM_015364) foi clonado no vetor pEF-BOS] e foram suplementados com 10nM de CD14 solúvel (R&D Systems) no meio para otimizar a responsividade LPS. cDNA TLR9 humano (Número de acesso NM_017442) foi clonado no vetor pBluescript II KS (Agilent). cDNA TLR7 humano (Número de acesso NM_016562) foi obtido junto a OriGene. Células HEK-293 que expressam estavelmente TLR8 humano (Número de acesso NM_138636) ou TLR7 de camundongo (Número de acesso NM_133211) foram adquiridas junto a InvivoGen e, então, estavelmente transfectadas com plasmídeo repórter pNiFty2(NF-kappaB)-luciferase (InvivoGen). Cada tipo de célula foi plaqueado em um meio Dulbecco's modificado Eagle's (DMEM) contendo soro bovino fetal a 10% (FBS) em uma densidade de $2,22X10^5$ células/ml em uma placa com 384 poços e incubada por 2 dias a 37 °C, CO_2 a 5%. Concentrações variáveis de compostos antagonistas foram, então, adicionadas. As células foram, então, incubadas por outros 30 minutos antes de adicionar o agonista TLR apropriado da seguinte forma (concentrações finais indicadas): lipopolissacarídeo (LPS; Sigma) em 10ng/ml para TLR4, CL097 (InvivoGen) em 3 ug/ml para TLR7 e TLR8 humano e TLR7 de camundongo, e CpG-2006-2A [sequência: TCGTCGTTAAGTCGTTAAGTCGTT (SEQ ID NO: 1) com cadeia principal de fosforotioato, sintetizado por Sigma-Aldrich] em 0,6uM para TLR9. As células foram, então, incubadas de um dia para o outro, e a ativação de

repórter de luciferase dependente de NF-kappaB foi quantificada medindo-se a luminescência com reagente SteadyGlo® (Promega) ou Steadylite™ (Perkin Elmer) de acordo com o protocolo sugerido pelo fabricante.

[0702]Ensaio baseado em célula PBMC humano. Células mononucleares de sangue periférico humano (PBMC) foram isoladas do sangue completo de um doador saudável heparinizado recentemente coletado (10 USP unidades/ml, Hospira, Lakeforest, IL, EUA) por gradiente de densidade (Histopaque® 1077, Sigma, Inc., St. Louis, MO, EUA). Em resumo, 25 ml de sangue foram diluídos com 15 ml de PBS (sem Ca^{2+}, Mg^{2+}) em um tubo cônico de 50 ml, e 12 ml de Histopaque foram carregados usando uma agulha espinhal. Os tubos foram centrifugados durante 45 minutos em 1200 rpm (350xg), e PBMC foram coletados a partir da camada de células brancas. As células foram, então, lavadas duas vezes em PBS, e células sanguíneas vermelhas foram lisadas por suspensão em 5 ml de uma solução de cloreto de amônio (1X Red Blood Cell Lysis Buffer, eBioscience) durante 5 minutos em temperatura ambiente. Após uma lavagem final em PBS, PBMC foram ressuspensos em uma concentração final de $2X10^6$/ml em um meio RPMI-1640 com L-glutamina (Invitrogen) e suplementados com 25mM de HEPES (Mediatech, Inc, Manassas VA, EUA), soro bovino fetal a 10% (HyClone, Logan, UT, EUA), e Penicilina-Estreptomicina-Glutamina (Mediatech) e plaqueados em 100 ul/poço ($2X10^5$ células/poço) em placas de 96 poços tratadas com cultura de tecido (Falcon).

[0703]Os compostos antagonistas solubilizados e diluídos serialmente em DMSO a 100% foram adicionados três vezes às células para produzir uma concentração final de DMSO a 0,1% (v/v). Hidroxicloroquina (Acros Organics) solubilizada e diluída serialmente em PBS foi adicionada três vezes às células. PBMC foram incubados com compostos antagonistas ou HCQ durante 30 minutos a 37 °C, CO_2 a 5% antes de adicionar vários reagentes antagonistas TLR em 100 ul de meio completo por poço da seguinte forma (concentrações finais indicadas): R848

(Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA, EUA) a 1uM para TLR7 e TLR8, LPS (Sigma) a 10 ng/ml para TLR4, e CpG-2216 (InvivoGen) a 5ug/ml para TLR9. Para preparar um agonista TLR7/8 que imite complexos imunes de auto-anticorpo contendo RNA em pacientes com lúpus, um RNA 26-mer com uma sequência derivada a partir da estrutura alça-tronco U1 snRNA humano IV [(sequência: GGGGGACUGCGU-UCGCGCUUUCCC (SEQ ID NO: 2) com cadeia principal de fosforotioato] foi sintetizado (Dharmacon, Inc., Lafayette, CO, EUA), que foi mostrado previamente como sendo um agonista TLR7 e TLR8 potente. Essa molécula de RNA foi diluída a 2,5 μM em RPMI isento de soro, e anticorpo monoclonal de DNA de fita única anti-humano de camundongo (MAB3034, Millipore, Inc., Billerica, MA, EUA), que também reage cruzadamente com RNA, foi adicionado em uma diluição 1:25 ou em 1ug/ml. O estímulo “RNA-Ig” resultante foi incubado em temperatura ambiente por 15 a 30 minutos antes de adicionar às células. PBMC foram incubados com vários agonistas de TLR durante 20 horas a 37 °C, CO_2 a 5%. Os sobrenadantes de cultura celular foram coletados, e os níveis de várias citocinas humanas foram avaliados conforme indicado por um procedimento ELISA padrão de acordo com o protocolo recomendado pelo fabricante (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA, EUA). Os resultados são mostrados na Tabela 5. Em um ensaio subsequente (Tabela 6), a capacidade do ER-899742 em bloquear o estímulo de PBMC normal em vários ligantes TLR7/8, mas não uma ativação mediada por DNA de TLR9, foi analisada. Nesse ensaio, as células foram plaqueadas em $1X10^5$ células/poço a 100 ul em placas com 96 poços.

TABELA 5 – Resumo dos dados do ensaio PBMC para compostos selecionados

Composto Número	PBMCs humano IC_{50} (μM)	Composto Número	PBMCs humano IC_{50} (μM)
ER-878952	0,151	ER-886858	0,015
ER-878952	0,151	ER-886859	0,107
ER-879570	0,113	ER-886860	0,240

Composto Número	PBMCs humano IC_{50} (μM)	Composto Número	PBMCs humano IC_{50} (μM)
ER-879689	1,240	ER-886866	0,050
ER-880639	0,169	ER-886867	0,034
ER-884884	0,204	ER-886868	0,050
ER-885493	0,180	ER-886869	0,112
ER-885612	0,614	ER-886912	0,383
ER-885618	0,023	ER-886913	0,520
ER-885807	0,331	ER-886949	0,032
ER-885906	0,033	ER-886950	0,114
ER-886131	0,098	ER-886951	0,079
ER-886133	0,127	ER-886953	0,026
ER-886134	0,277	ER-886955	0,129
ER-886211	0,175	ER-886957	0,017
ER-886355	0,177	ER-886958	0,034
ER-886360	0,486	ER-887137	0,002
ER-886516	0,056	ER-887138	0,004
ER-886564	0,108	ER-887139	0,005
ER-886565	0,095	ER-887140	0,110
ER-886567	0,022	ER-887141	0,049
ER-886568	0,079	ER-887142	0,147
ER-886605	0,021	ER-887143	0,013
ER-886606	0,015	ER-887144	0,063
ER-886608	0,001	ER-887145	0,015
ER-886609	0,004	ER-887146	0,038
ER-886624	0,023	ER-887177	0,000
ER-886625	0,091	ER-887199	0,117
ER-886626	0,080	ER-887252	0,002
ER-886787	0,076	ER-887253	0,001
ER-886820	0,062	ER-887258	0,055
ER-886853	0,004	ER-887259	0,001
ER-886854	0,020	ER-887260	0,004
ER-886855	0,034	ER-887261	0,120
ER-886856	0,111	ER-887262	0,103
ER-886857	0,098	ER-887268	0,005
ER-887270	0,001	ER-887269	0,001
ER-887271	0,002	ER-888603	0,007
ER-887272	0,002	ER-888604	0,006
ER-887442	0,047	ER-888644	0,019

Composto Número	PBMCs humano IC_{50} (μM)	Composto Número	PBMCs humano IC_{50} (μM)
ER-887443	0,032	ER-888645	0,047
ER-887526	0,050	ER-888646	0,003
ER-887528	0,056	ER-888647	0,012
ER-887538	0,048	ER-888701	0,018
ER-887539	0,000	ER-888896	0,050
ER-887540	0,001	ER-888977	0,217
ER-887586	0,098	ER-889469	0,013
ER-887587	0,001	ER-889470	0,012
ER-887588	0,001	ER-889504	0,002
ER-887589	0,036	ER-889556	0,010
ER-887612	0,053	ER-889557	0,085
ER-887722	0,065	ER-889571	1,000
ER-887723	0,007	ER-889728	0,021
ER-887724	0,006	ER-889744	0,008
ER-887725	0,002	ER-889745	0,046
ER-887927	0,000	ER-889745	0,046
ER-887960	0,041	ER-889746	0,073
ER-888070	0,003	ER-889822	0,025
ER-888200	0,016	ER-890093	0,022
ER-888201	0,004	ER-890108	0,009
ER-888202	0,008	ER-890113	0,022
ER-888203	0,105	ER-890119	0,008
ER-888204	0,022	ER-890120	0,005
ER-888205	0,040	ER-890121	0,011
ER-888285	0,014	ER-890186	0,001
ER-888286	0,223	ER-890187	0,079
ER-888288	0,015	ER-890188	0,087
ER-888288	0,015	ER-890189	0,114
ER-888289	0,011	ER-890250	0,116
ER-888321	0,022	ER-890252	0,042
ER-888322	0,018	ER-890253	0,064
ER-888330	0,154	ER-890342	0,121
ER-888479	0,091	ER-890344	0,002
ER-888480	0,001	ER-895472	0,161
ER-890345	0,001	ER-895477	0,013
ER-890346	0,006	ER-897385	0,142
ER-890831	0,001	ER-897445	0,104

Composto Número	PBMCs humano IC_{50} (μM)	Composto Número	PBMCs humano IC_{50} (μM)
ER-890963	0,002	ER-897446	0,053
ER-890964	0,001	ER-897447	0,100
ER-892253	0,066	ER-897827	0,039
ER-893881	0,009	ER-897828	0,021
ER-893926	0,008	ER-897922	0,064
ER-893948	0,150	ER-897938	0,016
ER-894149	0,031	ER-897940	0,021
ER-894150	0,004	ER-897945	0,002
ER-894152	0,175	ER-897964	0,020
ER-894154	0,143	ER-897965	0,010
ER-894155	0,042	ER-897967	0,013
ER-894159	0,042	ER-897968	0,001
ER-894160	0,011	ER-897969	0,007
ER-894483	0,209	ER-7982	0,009
ER-894484	0,174	ER-899285	0,007
ER-894504	0,005	ER-899287	0,120
ER-894545	0,005	ER-899293	0,013
ER-894546	0,069	ER-899295	0,032
ER-894547	0,012	ER-899332	0,014
ER-894548	0,028	ER-899337	0,002
ER-894549	0,014	ER-899366	0,001
ER-894550	0,097	ER-899367	0,012
ER-894551	0,003	ER-899414	0,025
ER-894552	0,017	ER-899415	0,013
ER-894594	0,087	ER-899416	0,431
ER-894655	0,005	ER-899417	0,001
ER-894656	0,007	ER-899418	0,005
ER-895200	0,026	ER-899431	0,347
ER-895204	0,023	ER-899457	0,003
ER-895310	0,034	ER-899459	0,016
ER-895324	0,001	ER-899464	0,001
ER-895325	0,026	ER-899476	0,003
ER-895326	0,002	ER-899477	0,006
ER-895327	0,026	ER-899479	0,002
ER-898563	0,122	ER-899481	0,008
ER-898565	0,198	ER-899588	0,007
ER-898566	0,011	ER-899688	0,011

Composto Número	PBMCs humano IC_{50} (μM)	Composto Número	PBMCs humano IC_{50} (μM)
ER-898694	0,002	ER-899742	0,001
ER-898707	0,002	ER-899745	0,004
ER-898914	0,168	ER-899134	0,010
ER-898919	0,055	ER-899140	0,011
ER-898921	0,302	ER-899152	0,036
ER-898922	> 1,00	ER-899154	0,014
ER-898923	0,631	ER-899160	0,252
ER-898946	0,002	ER-899161	0,125
ER-899017	0,004	ER-899193	0,009
ER-899018	0,009	ER-899278	0,001
ER-899019	0,014	ER-899282	0,034
ER-899020	0,035	ER-899616	0,054
ER-899021	0,005	ER-899619	0,033
ER-899121	0,142	ER-899626	0,001
ER-899122	0,080		

TABELA 6. Bloqueio de IL-6 e IFN-α por ER-899742 em PBMC humano ao longo de vários ligantes comparados a hidróxi cloroquina

composto	doador #	ic50 (μm)									
		sl4-ig		rna40-dotap		r848		odn2006-dotap		odn2216-ig	
		il-6	ifn-α	il-6	ifn-α	il-6	ifn-α	il-6	ifn-α	il-6	ifn-α
er-899742	1	0,0077	na[1]	0,035	0,017	0,0034	0,01	>10	>10	na	na
	2	0,0032	na	0,023	na	0,0065	na	>10	na	>10	na
	3	0,0043	na	0,054	0,0096	0,007	na	>10	>10	>10	na
	4	0,0043	0,0022	0,033	0,018	0,0049	0,012	>10	>10	>10	>10
	5	0,0025	na	0,029	na	0,0055	na	>10	na	na	na
	6	0,0033	0,0005	0,014	0,011	0,0081	0,011	>10	>10	>10	>10
	ave.	0,0042	0,0014	0,0313	0,0139	0,0059	0,011	>10	>10	>10	>10
hcq	1	5,2	na	10	0,49	>10	1,25	1,2	0,91	na	na
	2	3,7	na	10,75	na	>10	na	1,24	na	0,6	na
	3	3,2	na	>10	0,41	>10	na	1,54	4,1	7,3	na
	4	3,6	0,459	15,5	0,99	>10	2,57	2,4	3,1	1,24	0,28
	5	4,3	na	18	na	>10	na	1,58	na	na	na
	6	4,6	0,324	6,1	0,502	>10	2,03	2,37	3,96	0,38	0,29
	ave.	4,10	0,3915	12,07	0,598	>10	1,95	1,72	3,02	2,38	0,29

[1] NA, dados não apresentados porque os valores se encontram abaixo do limite de detecção, ou réplicas mostraram alta variabilidade

[0704]Ensaio baseado em células do baço de camundongos. Removeram-se os baços de camundongos BALB/c fêmea (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) eutanasiados por CO_2. Uma suspensão de célula única foi obtida passando-se os baços através de um coador de células de náilon de 40 µm. As células foram lavadas duas vezes com 50 ml de PBS (Mediatech, Inc., Manassas, VA, EUA) e as células se sangue vermelhas foram lisadas em 5 ml de tampão de lise RBC (eBioscience, Inc., San Diego, CA, EUA) durante 5 minutes em temperatura ambiente. As células foram lavadas mais duas vezes em PBS e finalmente ressuspensas em RPMI-1640 suplementado em $2,5X10^6$ células/ml. AS células foram plaqueadas em 100 µl/poço ($2,5X10^5$ células/poço) em placas tratadas com cultura de tecido de 96 poços (Falcon). Diluições seriais de compostos solubilizados em DMSO a 100% foram adicionadas em triplicatas às células para produzir uma concentração final de DMSO a 0,1%. As células foram incubadas com composto durante 30 minutos a 37 °C, CO_2 a 5% antes de adicionar 100 µl/poço de 740 nM R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA, EUA) em um meio completo para uma concentração final de 370nM R848. As células foram incubadas durante 20 horas a 37 °C, CO_2 a 5%. Os sobrenadantes de cultura foram coletados, e os níveis de IL-6 foram avaliados por um procedimento ELISA padrão de acordo com o protocolo recomendado pelo fabricante (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA, EUA). Os dados são apresentados abaixo na Tabela 7.

TABELA 7 – Resultados do esplenócito de camundongos

Composto Número	Esplenócitos de camundongos IC_{50} (µM)	Composto Número	Esplenócitos de camundongos IC_{50} (µM)
ER-878952	1,611	ER-889601	0,179
ER-885493	0,517	ER-889745	0,090
ER-887253	0,049	ER-890093	0,088
ER-887268	2,124	ER-890311	0,428

Composto Número	Esplenócitos de camundongos IC_{50} (μM)	Composto Número	Esplenócitos de camundongos IC_{50} (μM)
ER-887722	0,463	ER-890831	0,170
ER-887723	0,047	ER-890963	0,250
ER-887724	0,070	ER-893881	0,270
ER-887927	0,026	ER-893948	0,420
ER-888070	0,076	ER-894152	0,660
ER-888288	0,135	ER-894655	0,084
ER-888480	0,087	ER-894656	0,023
ER-889469	0,097	ER-895204	0,051
ER-889470	0,152	ER-895325	0,120
ER-889556	0,432	ER-895326	0,090

Farmacologia in vivo:

[0705]Ensaio in vivo a curto prazo (STIV). Camundongos BALB/c fêmeas de seis a oito semanas de idade (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) foram dosados por gavagem oral em volume de 200 ul com compostos antagonistas formulados em metil celulose aquoso a 0,5% (Sigma, St. Louis, MO, EUA). Em vários pontos de tempo depois, os camundongos foram subcutaneamente injetados (s.c.) em volume de 100 ul com 15 ug de R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA, EUA) para estimular TLR7. O plasma sanguíneo foi coleado por punção cardíaca, e os níveis de IL-6 em 1,5 hora após o estímulo de TLR7 foram, então, medidos por um procedimento ELISA padrão de acordo com o protocolo recomendado pelo fabricante (R&D Systems).

[0706]Cepas de modelo de doença lúpus e camundongos. Camundongos NZBWF1/J fêmeas foram adquiridos junto a Jackson Labs (Bar Harbor, ME, EUA), sendo que ambos manifestam a doença lúpus espontânea. Os camundongos DBA/1 fêmeas foram adquiridos junto a Harlan Laboratories (Indianapolis, IN, EUA) e nas idades indicadas administrados com uma injeção intraperitoneal de 0,5 ml de pristano (2,6,10,14-Tetrametilpentadecano; Sigma, St. Louis, MO, EUA) para induzir quimicamente a doença lúpus ou de 0,5ml de PBS para gerar camundongos de controle sem doença com idade correspondida.

[0707]Um teste adicional de uma modalidade é mostrado nas Figuras 2A a 2C, que demonstra um teste de ER-899742 no modelo de doença lúpus de cepa NZBxNZW (doravante abreviado como NZBWF1/J ou NZB/W). Camundongos NZBWF1/J fêmeas foram recebidos em 5 semanas de idade, realizaram-se hemorragias de linha de base, e os camundongos foram monitorados para determinação da progressão da doença seguindo-se os títulos anti-dsDNA. Em 27 semanas de idade, os camundongos foram randomizados em grupos com títulos anti-dsDNA de mediana equivalente e tratados em 29 semanas de idade com Veículo (Veh; metil-celulose a 0,5%) sozinhos ou oralmente uma vez ao dia com 33, 100, ou 300mg/kg (QD PO). Em 46 semanas de idade após 17 semanas de tratamento, os camundongos foram sangrados e testados para títulos anti-dsDNA. Todos os camundongos foram sacrificados em 50 semanas de idade (21 semanas de tratamento com composto). A Figura 2(A) mostra que logo após a terminação em 50 semanas de idade (seguindo 21 semanas de tratamento), coletou-se urina de cada um dos camundongos, e a Razão entre Albumina e Creatinina Urinária (UACR, proteinúria) foi determinada para cada animal como uma medição indireta da função renal. A Figura 2(B) mostra um curso de tempo de mortalidade observada nesse estudo para os grupos de dose mais alta e mais baixa. Não foram observadas mortalidades com tratamento de composto. Ademais, não foram observadas mortalidades no grupo de dose intermediário (não mostrado). A Figura 2(C) mostra o impacto de tratamento em títulos anti-dsDNA após 17 semanas de dosagem, em 46 semanas de idade. Não foram observados efeitos estatisticamente significativos.

[0708]Ao final do experimento, os rins foram coletados dos animais testados nas Figuras 2A a 2C, colocados em formalina a 10% durante 24 horas, incrustados em parafina, e seções tingidas com H&E foram geradas para avaliação histopatológica às cegas (Grau 0/1+: WNL ao mínimo; Grau 2: Brando; Grau 3: Moderado a Marcado; Grau 4: Grave). Os resultados são mostrados na Tabela 8.

TABELA 8.

		Veículo	ER-899742, 33 mpk	ER-899742, 100 mpk	ER-899742, 300 mpk
# total de camundongos examinados		19	18	17	18
	Escore GN				
	0	0	11	15	9
	2+	1	5	1	7
	3+	4	1	1	0
	4+	14	1	0	2
% de incidência combinada de Grau 3 e 4		74%	11%	6%	11%

[0709]Avaliação de títulos de auto-anticorpo por ELISA. Títulos Anti-dsDNA, -Sm/nRNP, -RiboP, e –Histona foram avaliados por uma abordagem ELISA padrão. Em resumo, placas EIA/RIA ELISA de 96 poços (Corning) foram revestidas com 100 ul de antígeno diluído em PBS por 90 minutos em temperatura ambiente da seguinte forma (concentrações finais indicadas): 10 U/ml de complexo Sm/nRNP (Immunovision), 10 ug/ml de dsDNA do timo de bezerros (Sigma), 5 U/ml de RiboP (Immunovision), e 5 ug/ml de Histona (Immunovision). As placas foram lavadas com PBS/Tween20 a 0,05% (tampão de lavagem) e bloqueadas de um dia para o outro com PBS/BSA a 1% (tampão de bloqueio) a 4 ºC. As placas foram lavadas, amostras de plasma de camundongo diluídas em tampão de bloqueio (variando de 1:25 a 1:10.000 dependendo do modelo e do antígeno) foram adicionadas aos poços em 100 ul de volume por poço, e as placas foram incubadas por 90 minutos em temperatura ambiente. As placas foram, então, lavadas, 100 ul de anti-camundongo-IgG-HRPO (Southern Biotech) diluídos 1:50.000 em PBS/BSA a 1%/Tween a 0,05%foram adicionados a cada poço, e as placas foram incubadas por 90 minutos em temperatura ambiente. As placas foram lavadas, e 100 ul de uma mistura 1:1 de componentes de substrato do kit de substrato OptEIA TMB (BD Biosciences) foram adicionados aos poços. As placas foram incubadas em temperatura ambiente, e após um desenvolvimento suficiente de cor, a reação foi interrompida adicionando-se

100 ul de 0,18M de solução de ácido sulfúrico. As placas foram lidas por espectrofotometria em 450 nm.

[0710]Avaliação de proteinúria. Coletou-se urina manualmente de cada um dos camundongos ou alojando-se 1 a 2 camundongos por gaiola metabólica por 18 horas, e a Razão entre Albumina e Creatinina Urinária (UACR) foi determinada para cada animal como uma medição indireta da função renal (UACR calculado como a razão de mg de albumina/ g de creatinina por dL de urina). Os níveis de albumina nas amostras de urina foram determinados usando um protocolo ELISA sanduíche padrão usando um conjunto de anticorpo de albumina anti-camundongo (Betil Labs), que incluía um anticorpo de revestimento e um anticorpo secundário marcado com um conjugado HRP para detecção. Os níveis de creatinina foram determinados usando um kit de ensaio de creatinina comercial (Cayman).

[0711]Avaliação histológica de nefrite. Os rins foram coletados de camundongos individuais, colocados em formalina a 10% durante 24 horas, incrustados em parafina, e as seções tingidas com H&E foram geradas para avaliação histopatológica às cegas. Os recursos dos Escores da Doença Nefrite são os seguintes: Grau 0 – limites normais; Grau 1 – espessamento da parede capilar tipo faixa; Grau 2 – hipercelularidade, segmentação, formação crescente; Grau 3 – vide Grau 2, gravidade e extensão aumentadas (% de glomérulos afetados) de lesões glomerulares; Grau 4 – esclerose; doença glomerular grave (órgão não funcional).

[0712]Avaliação de expressão genética de interferon em sangue completo. A expressão de genes regulados por IFN em sangue completo foi medida por qPCR. Em resumo, os camundongos foram eutanasiados, coletou-se sangue através da veia cava, e 100 ul foram preservados em tubos contendo RNAlater (Ambion, Austin TX, EUA). RNA total foi isolado usando o kit de isolamento Mouse RiboPure Blood RNA (Ambion). As concentrações de RNA foram determinadas usando um

espectrofotômetro NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, Waltham MA, EUA). cDNA de primeira fita foi sintetizado a partir de 100 ng de RNA total usando SuperScript® VILO™ Master Mix (Life Technologies, Grand Island, NY, EUA). Após a transcrição reversa, cDNA foi diluído com água isenta de nuclease e misturado com TaqMan® Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems). A mistura foi, então, aplicada a um Arranjo de Baixa Densidade TaqMan® padrão (TLDA) fabricado junto a Applied Biosystems, e qPCR foi realizada no Sistema de PCR Rápido em Tempo Real ABI 7900HT (Applied Biosystems). Os dados brutos foram coletados usando RQ Manager 1.2.1 (Applied Biosystems) e analisados usando o software GeneData Analyst 2.2 (GeneData).

[0713]O painel TLDA continha 45 genes alvo escolhidos a partir da Tabela 9 abaixo, e 3 genes de manutenção para normalização. O gene de manutenção Hprt1 foi escolhido por normalização com base em coeficiente de variação. As quantidades relativas foram determinadas para os genes alvo e usadas para calcular uma alteração de enovelamento para cada camundongo doente em relação ao grupo de controle não doente que recebeu somente injeção PBS intraperitoneal. Um teste t de Student padrão foi realizado para determinar quais genes alvo foram significativamente aumentados entre o grupo não doente (tratado com PBS) e o grupo doente tratado com veículo (tratado com pristano), representando, assim, o conjunto de gene regulado por doença. Para a Figura 7G, realizou-se uma correção de taxa de constatação falsa (FDR) usando o comando p.ajuste em pacote "base" com opção padrão. Holm, S. *A simple sequentially rejective multiple test procedure*. Scandinavian Journal of Statistics, 1979. 6(2): p. 65–70. Um “escore IFN” foi subsequentemente calculado para cada camundongo como a alteração de enovelamento mediana de todos os genes regulados por doença identificados no teste t.

TABELA 9

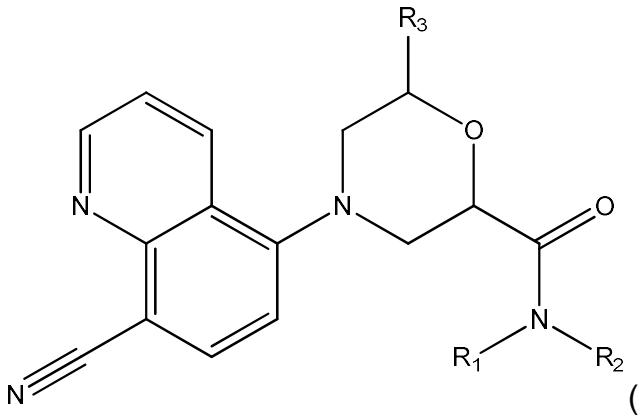
Símbolo do Gene	Taqman ID	Nome do gene

Símbolo do Gene	Taqman ID	Nome do gene
18S	Hs99999901_s1	18S rRNA eucariótico
Bst2	Mm01609165_g1	Antígeno de célula estromal da medula óssea 2
C1qa	Mm00432142_m1	componente complementar 1, subcomponente q, alfa polipeptídeo
C3	Mm00437858_m1	componente complementar 3
C3ar1	Mm02620006_s1	componente complementar 3a receptor 1
Ccl2	Mm00441243_g1	quimiocina (motivo C-C) ligante 2
Ccl5	Mm01302427_m1	quimiocina (motivo C-C) ligante 5
Ccr2	Mm00438270_m1	quimiocina (motivo C-C) receptor 2
Cd274	Mm00452054_m1	Antígeno CD274
Cd300e	Mm00468131_m1	Antígeno CD300e
Cd38	Mm01220906_m1	Antígeno CD38
Cd40	Mm00441891_m1	Antígeno CD40
Cdkn2c	Mm00483243_m1	Inibidor de quinase ciclina-dependente 2C (p18, inine CDK4)
Cmpk2	Mm00469582_m1	Monofosfato de citidina (UMP-CMP) quinase 2
Cxcl10	Mm00445235_m1	quimiocina (motivo C-X-C) ligante 10
Cxcl11	Mm00444662_m1	quimiocina (motivo C-X-C) ligante 11
Ddx60	Mm00460708_m1	Polipeptídeo DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box 60
Elane	Mm00469310_m1	elastase, neutrofil expressado
Epsti1	Mm00712734_m1	Interação estromal epitelial 1 (mama)
Fcgr1	Mm00438874_m1	receptor Fc, IgG, alta afinidade I
Fpr1	Mm00442803_s1	receptor de formil peptídeo 1
Gapdh	Mm99999915_g1	gliceraldeideo-3-fosfato deidrogenase
Herc6	Mm01341950_m1	Domínio hect e RLD 6
Hprt	Mm00446968_m1	hipoxantina guanina fosforibosil transferase
Ifi202b	Mm00839397_m1	Gene ativado por interferon 202B
Ifi204	Mm00492602_m1	Gene ativado por interferon 204
Ifi27l2a	Mm01329883_gH	Proteína alfa-induzível por interferon 27 tipo 2A
Ifi35	Mm00510329_m1	Proteína induzida por interferon 35
Ifi44	Mm00505670_m1	Proteína induzida por interferon 44
Ifih1	Mm00459183_m1	Interferon induzido com domínio helicase C 1
Ifit1	Mm00515153_m1	Proteína induzida por interferon com repetições de tetratricopeptídeo 1
Ifit2	Mm00492606_m1	Proteína induzida por interferon com repetições de tetratricopeptídeo 2
Ifit3	Mm01704846_s1	Proteína induzida por interferon com repetições de tetratricopeptídeo 3
Il3ra	Mm00434273_m1	interleucina 3 receptor, cadeia alfa

Símbolo do Gene	Taqman ID	Nome do gene
Il6	Mm00446190_m1	interleucina 6
Il6ra	Mm00439653_m1	interleucina 6 receptor, alfa
Irf5	Mm00496477_m1	Fator regulatório de interferon 5
Irf7	Mm00516788_m1	Fator regulatório de interferon 7
Isg15	Mm01705338_s1	Modificador tipo ubiquitina ISG15
Isg20	Mm00469585_m1	Proteína estimulada por interferon
Lta	Mm00440228_gH	Linfotoxina A
Ly6e	Mm01200460_g1	Antígeno de linfócito 6 complexo, locus E
Mmp8	Mm00439509_m1	Matriz de metallopeptidase 8
Mmp9	Mm00442991_m1	Matriz de metallopeptidase 9
Mpo	Mm00447886_m1	mieloperoxidase
Ms4a6c	Mm00459296_m1	Enovelamento de membrana 4-domínios, subfamília A, membro 6C
Mx1	Mm00487796_m1	Resistência a mixovirus (vírus influenza) 1
Oas3	Mm00460944_m1	2-5 oligoadenilato sintetase 3
Oasl2	Mm00496187_m1	2-5 oligoadenilato sintetase-tipo 2
Ppia	Mm02342430_g1	peptidilprolil isomerase A (ciclofilina A)
Prf1	Mm00812512_m1	perforina 1 (proteína de formação de poro)
Rsad2	Mm00491265_m1	Domínio de metionina de radical S-adenosil contendo 2
Siglec1	Mm00488332_m1	Ligação de ácido siálico Ig-tipo lectina 1, sialoadesina
Stat1	Mm00439531_m1	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 1
Tlr7	Mm00446590_m1	Receptor tipo toll 7
Tlr9	Mm00446193_m1	Receptor tipo toll 9
Tnf	Mm00443258_m1	Fator de necrose tumoral
Tnfsf10	Mm01283606_m1	Fator de necrose tumoral (ligante) superfamília, membro 10
Tnfsf13b	Mm00446347_m1	Fator de necrose tumoral (ligante) superfamília, membro 13b
Treml4	Mm00553947_m1	Receptor de disparo expressado em células tipo mielóide 4
Trex1	Mm00810120_s1	exonuclease 1 de reparo de extremidade três linha
Usp18	Mm00449455_m1	peptidase ubiquitina específica 18
Xaf1	Mm01248390_m1	Fator associado a XIAP 1

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



(I),

em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é –H, metila ou etila e o outro é

-H; ou o outro é

C_1-C_6 alquila que é opcionalmente substituída com:

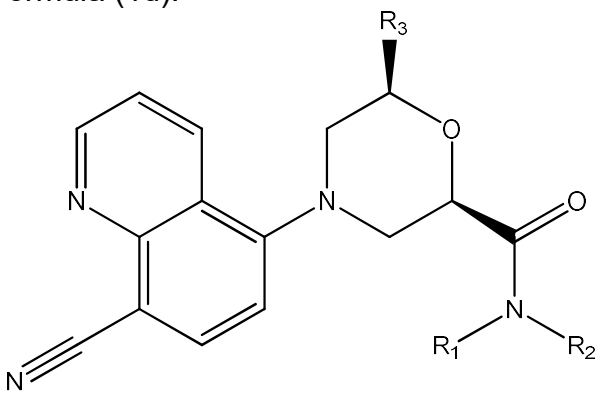
–OH, metóxi, etóxi, -$OCH(CH_3)_2$, -$O(CH_2)_2CH_3$, fenila, furanila, -$O(CH_2)_2OH$, fenóxi, metiltio, -F, -$N(CH_3)_2$, ciano, piridinilóxi, fluorofenóxi, isocromanila, fenol, benzilamino, -$NHCH_3$, oxo-, amino, carboxila, espiroaminila de 7 membros, uma cicloalquila de três a seis membros, saturada ou insaturada e inclui opcionalmente um ou mais heteroátomos selecionados a partir de O e N, e opcionalmente substituída em um ou mais átomos de C ou N por metila, ciano, fluoro, metilamino, ou trifluorometila; ou o outro é

C_3-C_7 cicloalcano, saturado ou insaturado, opcionalmente ligado, opcionalmente incluindo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de O, S, e N, e opcionalmente substituído em um ou mais átomos de C ou N por metila, etila, piridinila, azetidinila, acetamidila, carboxamidila, ciano, fluoro, metilamino, ou trifluorometila; ou

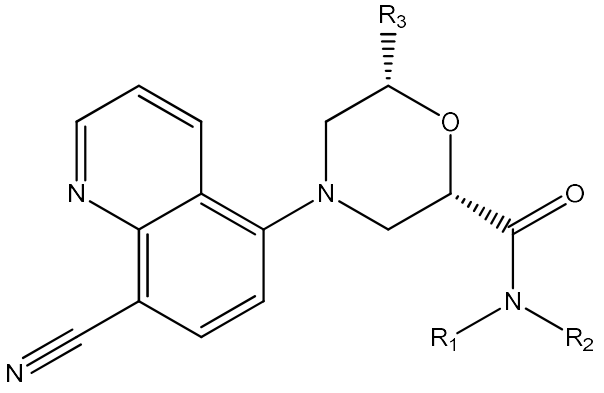
R_1 e R_2, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, formam uma espirodiamina de 8 a 11 membros, uma biciclodiamina de 8 membros, uma espiroxamina de 7 membros, uma piperidinila opcionalmente

substituída com etila, ou uma ciclalquila de quatro a seis membros, opcionalmente substituída com pelo menos um dentre carboxamidila, aminometila, metila, (etilamino)metila, (dimetilamino)metila, dimetilamino, (metilamino)metila e amino; e em que R_3 é –H ou metila.

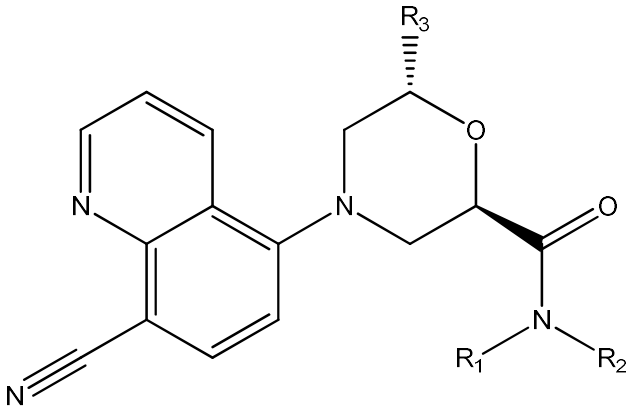
2. Composto de fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto ou sal tem uma configuração estereoquímica selecionada a partir de uma daquelas mostradas no grupo que consiste em Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (1c), e Fórmula (1d):



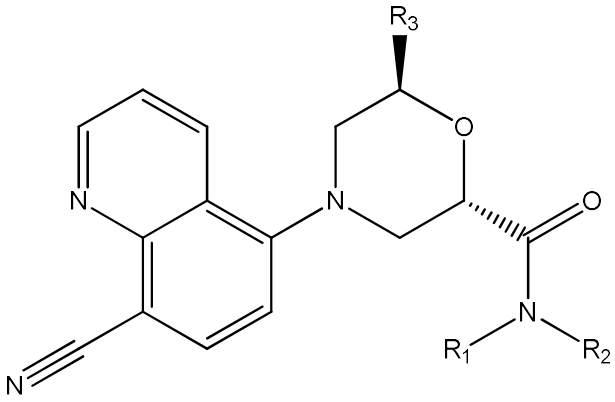
(Ia),



(Ib),



(Ic),



(Id).

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-etil-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-isopropil-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-((*S*)-3-etilpiperazina-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(3,4-difluorobenzil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-((*S*)-3-aminopirrolidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(azetidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-([1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-

carbonitrila;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-ciclopropil-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-(3-aminoazetidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-hidróxietil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-metóxietil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*R*)-2-hidróxipropil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidróxipropano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidróxipropano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidróxibutano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidróxi-3-metilbutano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*S*)-2-hidróxi-1-feniletil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*R*)-2-hidróxi-1-feniletil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-hidróxibutil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-etóxietil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidróxibutano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(1,3-di-hidróxipropano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2,3-di-hidróxipropil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(((*R*)-tetraidrofurano-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((tetraidrofurano-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(2-propóxietil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidróxipentano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-isopropóxietil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(1-metóxibutano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-(2-fluorofenil)-2-hidróxietil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidróxi-3-metilbutano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2,2-dimetóxietil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-(2-hidróxietóxi)etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*1S,2S*)-2-hidróxicicloexil)-6-

metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-hidróxicicloexil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(1-hidróxihexano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidróxi-3,3-dimetilbutano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidróxihexano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*2S,3S*)-1-hidróxi-3-metilpentano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidróxi-4-metilpentano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidróxi-4-metilpentano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((4-metilmorfolina-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidróxi-4-(metiltio)butano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(2-fenóxietil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidróxi-3-fenilpropano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(2-fenóxipropil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-hidróxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(2-(piridina-3-iloxi)propil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-(4-fluorofenóxi)etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-(3-fluorofenil)-2-hidróxietil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(*(S)*-1-cicloexil-3-hidróxipropano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(isocromano-1-ilmetil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-hidróxi-3-fenóxipropil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*1S,2R*)-1-hidróxi-1-(4-hidróxifenil)propano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*1S*)-1,3-dihidróxi-1-fenilpropano-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-hidróxi-3-(piperazina-1-il)propil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(azetidina-3-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-pirrolidina-3-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-pirrolidina-3-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-piperidina-3-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-piperidina-3-il)morfolina-2-

carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-pirrolidina-2-il metil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(2-(benzilamino)etil)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(piridina-2-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(6-metilpiridina-2-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

acetato de (*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(((*S*)-4-metilmorfolina-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida acético;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-fluoroetil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(3-fluoropropil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluoropropano-2-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluoropropano-2-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(cianometil)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(1-cianociclopropil)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(piperidina-4-il)morfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(2,6-diazaspiro[3,4]octano-2-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(3-((metilamino)metil)azetidina-1-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(4-fluoropiperidina-4-il)metil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(azetidina-3-ilmetil)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(2,6-diazaspiro[3,5]nonano-2-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(1,6-diazaspiro[3,4]octano-1-

carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(1,7-diazaspiro[4,4]nonano-7-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-*N*-(3-carbamoil-1-metil-*1H*-pirazol-4-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(oxetano-3-ilmetil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(tetraidro-2*H*-pirano-4-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(tetraidrofurano-3-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((3-metiloxetano-3-il)metil)morfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano-6-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(oxetano-3-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-((3-(aminometil)oxetano-3-il)metil)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(oxetano-2-ilmetil)morfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(piperazina-1-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(2-(metilamino)etil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(*(S)*-3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(*(R)*-3,3,3-trifluoro-2-hidróxipropil)morfolina-2-carboxamida;

Metil 2-((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamido) acetato;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(*(S)*-4,4,4-trifluoro-3-hidróxibutil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(*(R)*-4,4,4-trifluoro-3-hidróxibutil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(3-amino-4,4,4-trifluorobutil)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

ácido 2-((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamido)acético;

1-((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carbonil)azetidina-3-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(2,7-diazaspiro[4,4]nonano-2-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(3,9-diazaspiro[5,5]undecano-3-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-*N*-(3-carbamoilpiridina-4-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(*(R)*-morfolina-2-ilmetil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(piridina-4-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(piridina-3-il)morfolina-2-

carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(1-(piperidina-4-il)-*1H*-pirazol-4-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(1-(azetidina-3-il)-*1H*-pirazol-4-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-((1H-pirazol-5-il)metil)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-((1H-pirazol-4-il)metil)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((3-(trifluorometil)piridina-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(1-(piridina-2-il)etil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(piridina-2-ilmetil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((6-metilpiridina-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((1-metilpiperidina-2-il)metil) morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-((3-metilpiridina-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(4-ciano-*1H*-pirazol-3-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*3S,4R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidina-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*3S,4R*)-4-fluoropiperidina-3-il)-N,6-dimetilmorfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-(3-(aminometil)azetidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(3-((etilamino)metil)azetidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino) quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(3-((dimetilamino)metil)azetidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino) quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilazepano-4-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(((*2R,6R*)-6-metilmorfolina-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(octaidropirrolo[3,4-c]pirrola-2-carbonil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(*(R)*-pirrolidina-2-ilmetil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(*(S)*-piperidina-2-il metil)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-((*1R,3R,5S*)-8-azabiciclo[3,2,1]octano-3-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(azepano-4-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-((*1R,5S,6S*)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-6-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-6-dimetilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(((*2S,6R*)-4,6-dimetilmorfolina-2-il)metil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilpiperidina-4-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*3S,4R*)-4-fluoropirrolidina-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*3S,4R*)-4-fluoropiperidina-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(2-azaspiro[3,3]heptano-6-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(1-(2-amino-2-oxoetil)piperidina-4-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino) quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-N,6-dimetil-*N*-(*(R)*-piperidina-3-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(2-carbamoilpiridina-4-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-6-dimetil-*N*-(*(S)*-piperidina-3-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(1-etilpiperidina-4-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(1-etilpiperidina-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(*(R)*-1-metilpiperidina-3-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(4-metilpiperidina-4-il)morfolina-2-

carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(2-amino-2-metilpropil)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

rel-(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*3R,4S*)-4-fluoropirrolidina-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

rel-(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*3S,4R*)-4-fluoropirrolidina-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-*N*-(azepan-3-il)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilazepano-3-il)morfolina-2-carboxamida;

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(1,4-dimetilpiperidina-4-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida; e

(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-(4-fluoro-1-metilpiperidina-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

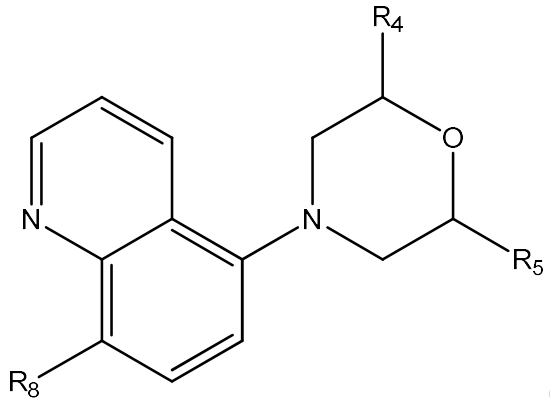
4. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto ou sal é selecionado a partir do grupo que consiste em cloridrato de rel-(*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-((*3R,4S*)-4-fluoropirrolidina-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida e (*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilpiperidina-4-il)morfolina-2-carboxamida.

5. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é (*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-[(3S,4R)-4-fluoropirrolidina-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida ou um sal farmaceuticamante aceitável do mesmo.

6. Sal farmaceuticamente aceitável, como definido na reivindicação 5,

CARACTERIZADO pelo fato de que é cloridrato de (*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-*N*-[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida.

7. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a Fórmula (II) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



(II)

em que:

R_4 é metila;

R_5 é C_1-C_5 alquila que é saturada, parcialmente saturada, ou insaturada, e que é opcionalmente substituída com:

-H, -Cl, -F, -OH, -NH_2, oxo-, -$N(CH_2CH_3)_2$, fenila, cicloexila, feniltriazolila, cicloexiltriazolila, piridinila, pirrolidinila, morfolinila opcionalmente substituída com metila ou hidroximetila,

-O-, substituído com:

C_1-C_6 alquila, metilfenila, metilcicloexila, piridinila, diazinila, ou fenila opcionalmente substituída com –F ou metila,

-NH-, substituído com:

C_2-C_7 alquila que é linear, ramificada ou cíclica, saturada ou insaturada, e opcionalmente substituída com oxo-, fenila, metila, ou –OH,

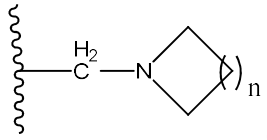
piridinila opcionalmente substituída com metila, metóxi, fenila, ou amino,

diazinila opcionalmente substituída com etila,

benzoimidazolila, metilfenila, fenil pirazolila, naftiridila,

fenila opcionalmente substituída com –F, metila, etila, ou etóxi ,

imidazolidinila opcionalmente substituída com metila

ou R_5 é  , em que n é 1 a 3, e em que a amina cíclica é opcionalmente substituída com

C_1-C_3 alquila opcionalmente substituída com

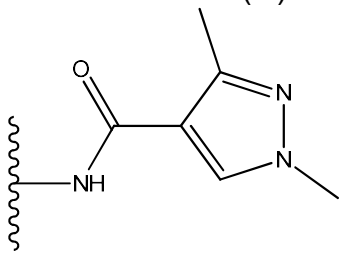
OH, -F, fenila, -NH_2, cicloexila, -$N(CH3)_2$, -$C(O)NH_2$, metilsulfonamidila, benzenossulfonamidila, metilbenzenossulfonamidila, ou

pirrolidinila opcionalmente substituída com metila ou hidroxila, ou

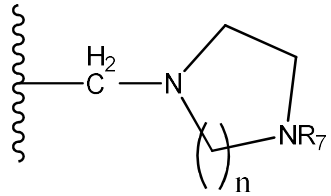
-$NHC(O)R_6$, em que R_6 é

C_1-C_5 alquila, fenila, piridinila, fluorofenila, metilsulfonila, fluorobenzeno sulfonila, dimetil pirazola sulfonila, ou

pirazolila opcionalmente substituída com metila;

piperidinila opcionalmente substituída com –$C(O)CH_3$, -$C(O)CH_2CH_3$, metil, oxo-, C(O)Ph, -NH_2, -NH-$C(O)CH_3$, ou  ,

piperazinila opcionalmente substituída com –$C(O)OC(CH_3)_3$, metila, -$C(O)CH_3$, -C(O)Ph, $C(O)CH(CH_3)_2$, -$C(O)CH_3$, ou metilsulfonila; ou

R_5 é  , em que n é 1 ou 2, e em que a diamina cíclica é opcionalmente substituída em pelo menos um átomo de carbono com

metil, oxo-, -$N(CH_3)_2$, amino, -CH_2CH_3, ou

piperidinila opcionalmente substituída com metila, -$C(O)CH_3$, -

$C(O)CH(CH_3)_2$, -C(O)Ph, ou $–C(O)OC(CH_3)_3$, e

em que R_7 é –H, fenila, $-C(O)CH_3$, C_1-C_3 alquila, $-C(O)NH_2$, ou –C(O)Ph; e

R_8 é metóxi ou ciano,

ou um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, selecionado a partir do grupo que consiste em:

5-((*2S,6R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,7R*)-2-(hidroximetil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)quinolina-8-carbonitrila,

5-((*2S,7R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)quinolina-8-carbonitrila,

5-((*2R,6S*)-2,6-dietilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila, e

5-((*2R,6R*)-2-((benziloxi)metil)-6-etilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila.

8. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto ou sal é selecionado a partir do grupo que consiste em:

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

di-cloridrato de 5-((*2R,6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila metanosulfonato;

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila bis(2,2,2-trifluoroacetato);

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila bis(sulfonato);

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila sulfonato;

5-(*(2S,6R)*-2,6-dimetilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila 2,3-di-hidróxisuccinato;

5-(*(2S,6R)*-2,6-dimetilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila dimetanosulfonato;

5-(2-(clorometil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*S*)-5-(2-(clorometil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)acetamida;

N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)pivalamida;

5-(2-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6S)*-2,6-dimetilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(2-etilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(aminometil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(2-(hidróximetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*2R,6S*)-4-(8-metóxiquinolina-5-il)-2,6-dimetilmorfolina;

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolina-8-carboxamida;

(*R*)-5-(2-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(hidróximetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(metóximetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-((benzilóxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(fluorometil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(etóximetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(isopropóximetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(isobutóximetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(clorometil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-((hexilóxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-((cicloexilmetóxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-propilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6S)*-2-(fluorometil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6S)*-2-(clorometil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-((2,6-dimetilfenóxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-pentilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-formil-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-((2S,6R)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)-2-fenilpropanamida;

5-((*2R,6R*)-2-(1-hidróxialil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-1-hidróxialil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-((2S,6R)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)-1-fenilciclobutanocarboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-1-hidróxialil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(pirrolidina-1-il metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((dietilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((benzilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(fenóximetil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-((m-tolilóxi)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-((p-tolilóxi)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(1-hidróxipropil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-1-hidróxipentil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-1-hidróxipentil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-cicloexil(hidróxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-cicloexil(hidróxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-((2S,6R)-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)-2-fenilacetamida;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-1-hidróxi-2-feniletil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-1-hidróxi-2-feniletil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-1-hidróxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-

carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-1-hidróxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((fenilamino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((m-tolilamino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((o-tolilamino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((p-tolilamino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-((3,4-difluorofenóxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-((3-fluorofenóxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((1,2-dimetil-*1H*-benzo[d]imidazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((1-etil-2-metil-*1H*-benzo[d]imidazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((cicloexilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-((2-fluorofenóxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-propionilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(cicloexanocarbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(3-fenilpropanoil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-((o-tolilóxi)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((pirimidina-2-ilamino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((piridina-2-ilamino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((6-metilpiridina-2-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((5-metilpiridina-2-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-

carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-2-(hidróximetil)pirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-((2,2-dimetilpirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((2-isopropilpirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(S)*-2-metilpirrolidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(S)*-3-fenilpirrolidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(R)*-3-metilpirrolidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-3-hidróxipirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((4-metilpiridina-2-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((3-fenilpirrolidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((6-metóxipiridina-3-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(R)*-2-metilpirrolidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((2,5-dimetilpirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((4-metóxipiridina-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((6-metóxipiridina-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((1-fenil-*1H*-pirazol-5-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-2-(hidróximetil)pirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-3-hidróxipirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(S)*-3-metilpirrolidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((3,3-dimetilpirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(*(R)*-3-fenil-1-(pirrolidina-1-il)propil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(*(S)*-3-fenil-1-(pirrolidina-1-il)propil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((3-metóxipiridina-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-3-hidróxipiperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((*2R,6S*)-2,6-dimetilpiperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-3-hidróxipiperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-hidróxipiperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((2-(hidróximetil)piperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-

8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((2-metilpiperidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((2-etilpiperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((2,3-dimetilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((piridina-3-ilamino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((piridina-4-ilamino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(S)*-2-(trifluorometil)pirrolidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-metilpiperidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4,4-difluoropiperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-fenilpiperidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-fluoropiperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((ciclopentilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((3-metilcicloexil)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((3-metilpiridina-2-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-etil-6-(hidróximetil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((4-fenilpiridina-2-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(piperazina-1-ilmetil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-fenilpiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((6-aminopiridina-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((2,5-dimetilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-acetilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((2S,4R)-4-hidróxi-2-(hidróximetil)pirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(R)*-2-metilpiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(R)*-3-metilpiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(S)*-3-metilpiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((2R,5R)-2,5-dimetilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((4-metilcicloexil)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((ciclobutilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((cicloheptilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((4-hidróxicicloexil)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((2-hidróxiciclopentil)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((2-metilcicloexil)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((5-fenilpiridina-2-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((3-fenilpiridina-2-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((((1S,3R)-3-hidróxiciclopentil)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((3-etóxipiridina-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((2-fenilpiridina-4-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((6-fenilpiridina-2-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

(*S*)-5-(2-((piridin-2-ilamino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((2-metil-5-oxo-piperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-metilpiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-propilpiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(dimetilamino)piperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-([1,4'-bipiperidina]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

dicloridrato de 5-(*(2S,6R)*-2-([1,4'-bipiperidina]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-3-aminopiperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-aminopiperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((5-fluoropirimidina-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(piperidina-1-il metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(morfolinometil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(2S,6R)*-2,6-dimetilmorfolino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((*2R,6R*)-2-(hidróximetil)-6-metilmorfolino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-(piridina-2-il)piperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-(piridina-4-il)piperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

*N-(*1-(((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)acetamida;

Cloridrato de *N-(*1-(((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)acetamida;

1-(((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-

carboxamida;

*N-(*1-(((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)benzamida;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-isopropilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

4-(((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperazina-1-carboxamida;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-cicloexilpiperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-(pirrolidina-1-il)piperidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-((4-cicloexil-*1H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-((4-fenil-*1H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((2-oxo-[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((5-etilpirimidina-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((6-amino-3,5-dimetilpiridina-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((pirazina-2-ilamino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(((1,3-dimetil-*1H*-pirazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-etilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((3-(pirrolidina-1-il)azetidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((3-(piperidina-1-il)azetidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-2,4-dimetilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(hidróximetil)piperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(*(R)*-[1,3'-bipirrolidina]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(R)*-3-(piperidina-1-il)pirrolidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-metil-1,4-diazepano-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-benzoilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)nicotinamida;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)isonicotinamida;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)picolinamida;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)hexanamida;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)isobutiramida;

cloridrato de *N*-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-

il)metil)piperidina-4-il)isobutiramida;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)pivalamida;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-morfolinopiperidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

terc-butil4-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)piperazina-1-carboxilato;

terc-butil4-(4-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperazina-1-il)piperidina-1-carboxilato;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-(piperazina-1-il)piperidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-(piperidina-4-il)piperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((3-(4-metilpiperazina-1-il)azetidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-([4,4'-bipiperidina]-1-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((1'-acetil-[4,4'-bipiperidina]-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((1'-metil-[4,4'-bipiperidina]-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((3-(piperazina-1-il)azetidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((3-(4-acetilpiperazina-1-il)azetidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((1'-isobutiril-[4,4'-bipiperidina]-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((3-(4-benzoilpiperazina-1-il)azetidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((1'-benzoil-[4,4'-bipiperidina]-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-(1-metilpiperidina-4-il)piperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(1-acetilpiperidina-4-il)piperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(1-isobutirilpiperidina-4-il)piperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(1-benzoilpiperidina-4-il)piperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((3-(4-isobutirilpiperazina-1-il)azetidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(4-acetilpiperazina-1-il)piperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(4-isobutirilpiperazian-1-il)piperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(4-benzoilpiperazina-1-il)piperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-(4-metilpiperazina-1-il)piperidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

tri-cloridrato de 5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((4-(4-metilpiperazina-1-il)piperidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-([1,4'-bipiperidina]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)-2-metilquinolina-8-carbonitrila;

N-(*(R)*-1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-

il)metil)pirrolidina-3-il)acetamida;

N-(*(R)*-1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)pirrolidina-3-il)isobutiramida;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(S)*-3-(piperidina-1-il)pirrolidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

di-cloridrato de 5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(S)*-3-(piperidina-1-il)pirrolidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((3-morfolinoazetidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((3-(*(S)*-2-metilpirrolidina-1-il)azetidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((*(S)*-2-metilpiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-2,4-dimetilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-3,4-dimetilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-3,4-dimetilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-3-etilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

di-cloridrato de 5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-3-etilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-3-etil-4-metilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(azepano-1-il)piperidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-(*(S)*-[1,3'-bipirrolidina]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((3-(4-aminopiperidina-1-il)azetidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-(1-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)azetidina-3-il)piperidina-4-il)acetamida;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((3-(4-(metilsulfonil)piperazina-1-il)azetidina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-(*(2S,6R)*-2-((3-(*(S)*-3-hidróxipirrolidina-1-il)azetidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)-1,3-dimetil-*1H*-pirazola-4-carboxamida;

N-(1-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)azetidina-3-il)piperidina-4-il)-1,3-dimetil-*1H*-pirazola-4-carboxamida;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)metano sulfonamida;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)benzeno sulfonamida;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)-4-fluorobenzeno sulfonamida;

5-(*(2S,6R)*-2-((3-aminoazetidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)azetidina-3-il)acetamida;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)azetidina-3-il)-4-fluorobenzamida;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)azetidina-

3-il)metanosulfonamide;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)azetidina-3-il)-4-fluorobenzeno sulfonamida;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)azetidina-3-il)-1,3-dimetil-*1H*-pirazola-4-sulfonamida;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)piperidina-4-il)-1,3-dimetil-*1H*-pirazola-4-sulfonamida;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)azetidina-3-il)isobutiramida;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((*S)*-2-metil-5-oxopiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((*R)*-2-metil-5-oxopiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((*R)*-2-metil-3-oxopiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-(((*S)*-2-metil-3-oxopiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((2,4,5-trimetilpiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((2,3,4-trimetilpiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-(*(R)*-1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)pirrolidina-3-il)benzamida;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-(*(S)*-1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)pirrolidina-3-il)acetamida;

N-(*(S)*-1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)pirrolidina-3-il)isobutiramida;

N-(*(S)*-1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)pirrolidina-3-il)benzamida;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-((pirazina-2-ilóxi)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)azetidina-3-il)benzamida;

di-cloridrato de 5-(*(2S,6R)*-2-((3,3-dimetilpiperazina-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

di-cloridrato de 5-((*2R,6S*)-2-metil-6-((3,3,4-trimetilpiperazina-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-1-hidróxietil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)-*N*-etil piperidina-4-carboxamida;

cloridrato de 1-(((*2S,6R)*-4-(8-cianoquinolina-5-il)-6-metilmorfolina-2-il)metil)-*N*-etil piperidina-4-carboxamida;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-1-hidróxietil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-((piridina-2-ilóxi)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-((pirimidina-2-ilóxi)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

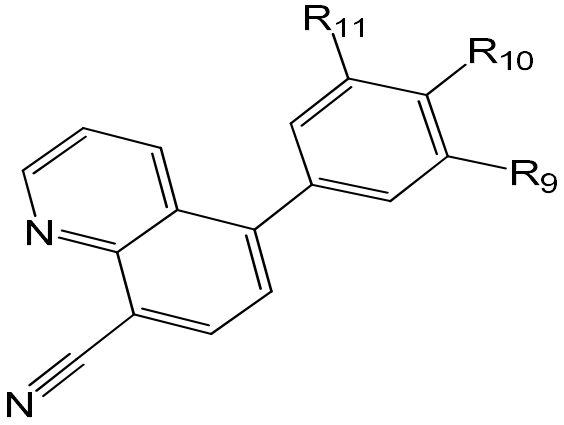
5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(*(R)*-1-(pirimidina-2-ilóxi)etil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila;

5-((*2R,6R*)-2-metil-6-(*(S)*-1-(pirimidina-2-ilóxi)etil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila; e

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-hidróxi(piridina-2-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-

carbonitrila.

9. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a Fórmula (III) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



(III),

em que:

R_{11} é H ou metila;

R_{10} é H ou, quando tanto R_{11} como R_9 são H, é metil-1,4'-bipiperidinila;

R_9 é –H ou é $–CH_2-$ substituído por 1,4'-bipiperidinila, oxo-, hidroxila, metil piridinila, ou piperidinila opcionalmente substituída com hidroxila, $-N(CH_3)_2$, ou piperidinila,

ou um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, selecionado a partir do grupo que consiste em 5-(3-clorometil)-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila e 5-(3-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)quinolina-8-carbonitrila.

10. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:

5-(3-([1,4'-bipiperidina]-1'-ilmetil)fenil)quinolina-8-carbonitrila;

5-(4-([1,4'-bipiperidina]-1'-ilmetil)fenil)quinolina-8-carbonitrila;

5-(3-formil-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila;

5-(3-(hidróximetil)-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila;

5-(3-((4-hidróxipiperidina-1-il)metil)-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila;

5-(3-((4-(dimetilamino)piperidina-1-il)metil)-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila; e

5-(3-([1,4'-bipiperidina]-1'-ilmetil)-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila.

11. Uso de um composto ou do sal farmaceuticamente aceitável, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico ou lúpus.

12. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende pelo menos um composto ou sal farmaceuticamente aceitável, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo tem uma IC50 menor ou igual a 100 nM contra receptores TLR7 humanos em uma linhagem celular HEK-293.

14. Uso de um composto ou do sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico, lúpus cutâneo, lúpus neuropsiquiátrico ou lúpus.

FIG. 1A

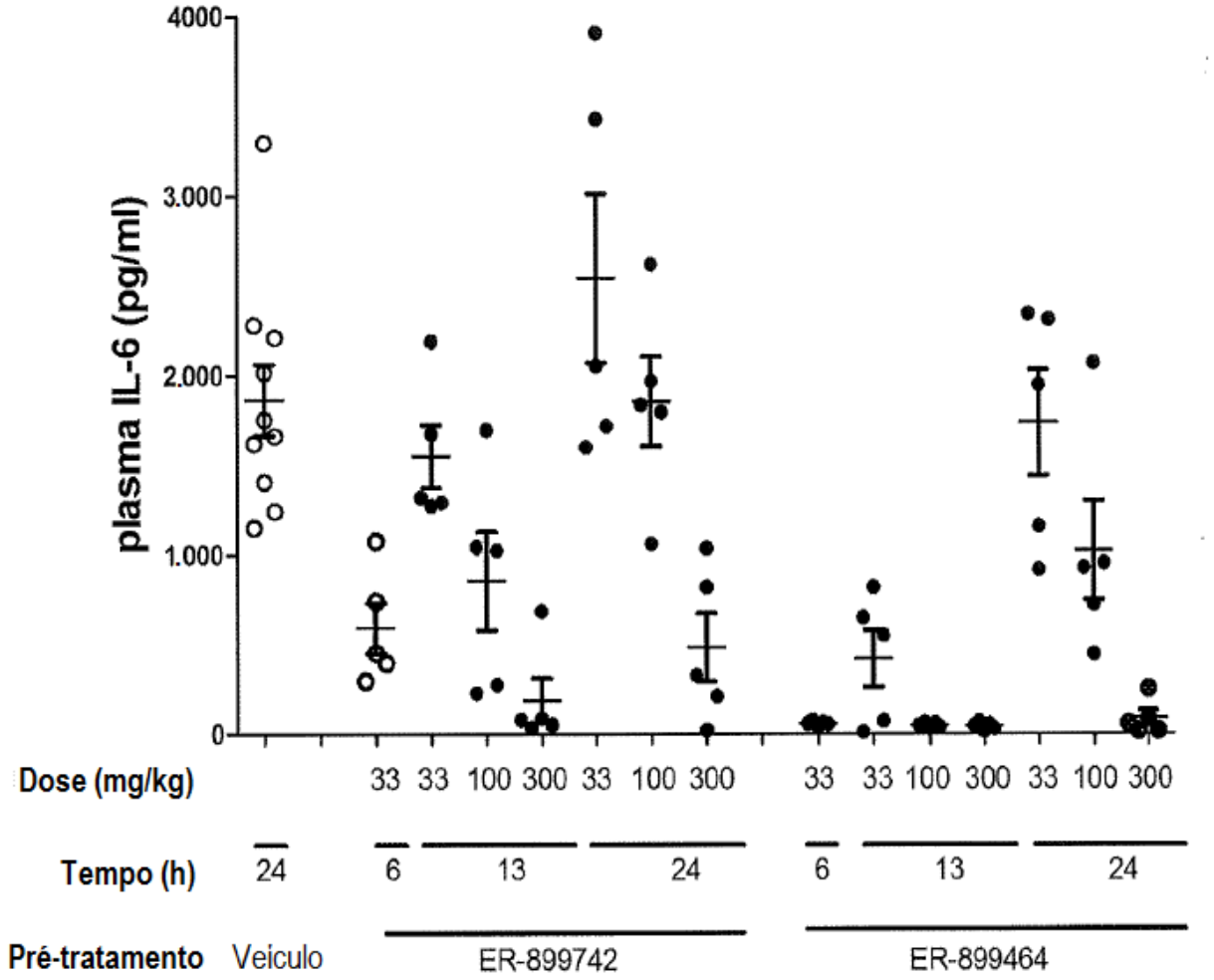

plasma IL-6 (pg/ml)
4000
3.000
2.000
1.000
0
Dose (mg/kg)
33 33 100 300 33 100 300 33 33 100 300 33 100 300
Tempo (h)
24 6 13 24 6 13 24
Pré-tratamento
Veículo
ER-899742
ER-899464

FIG. 1B

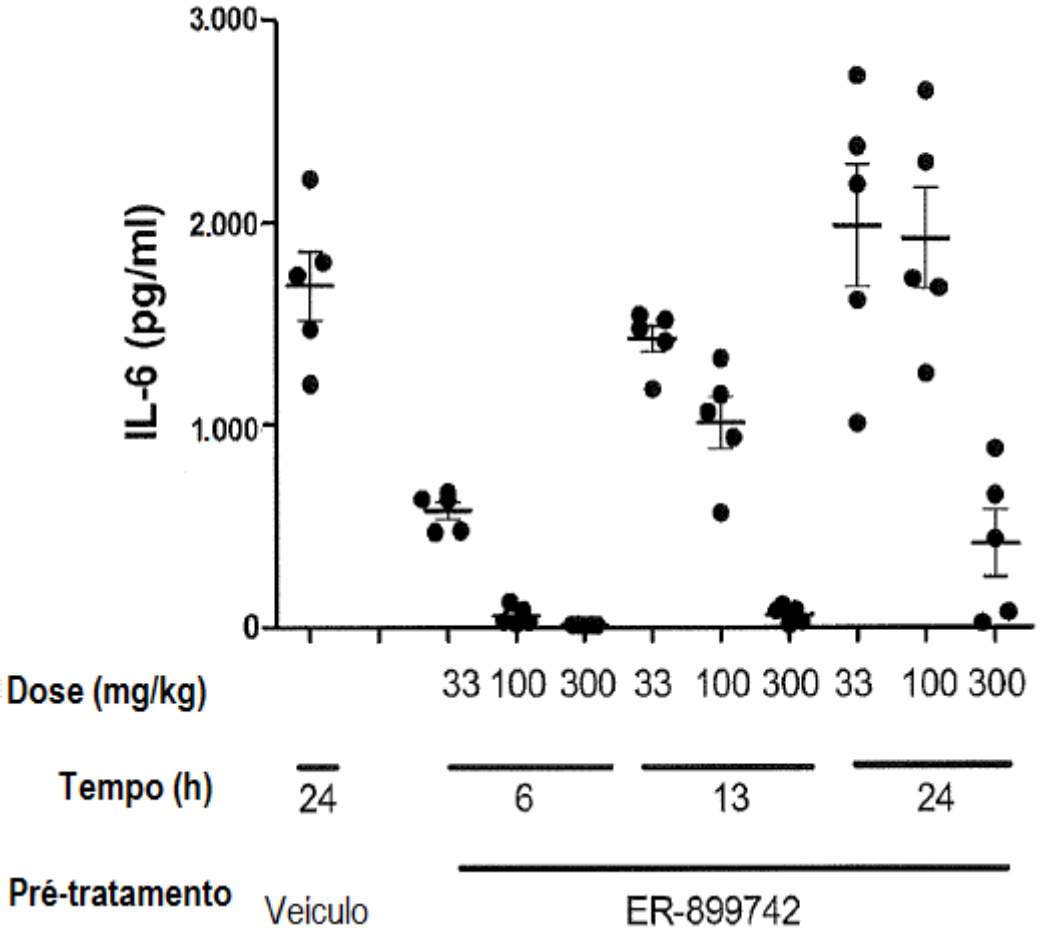
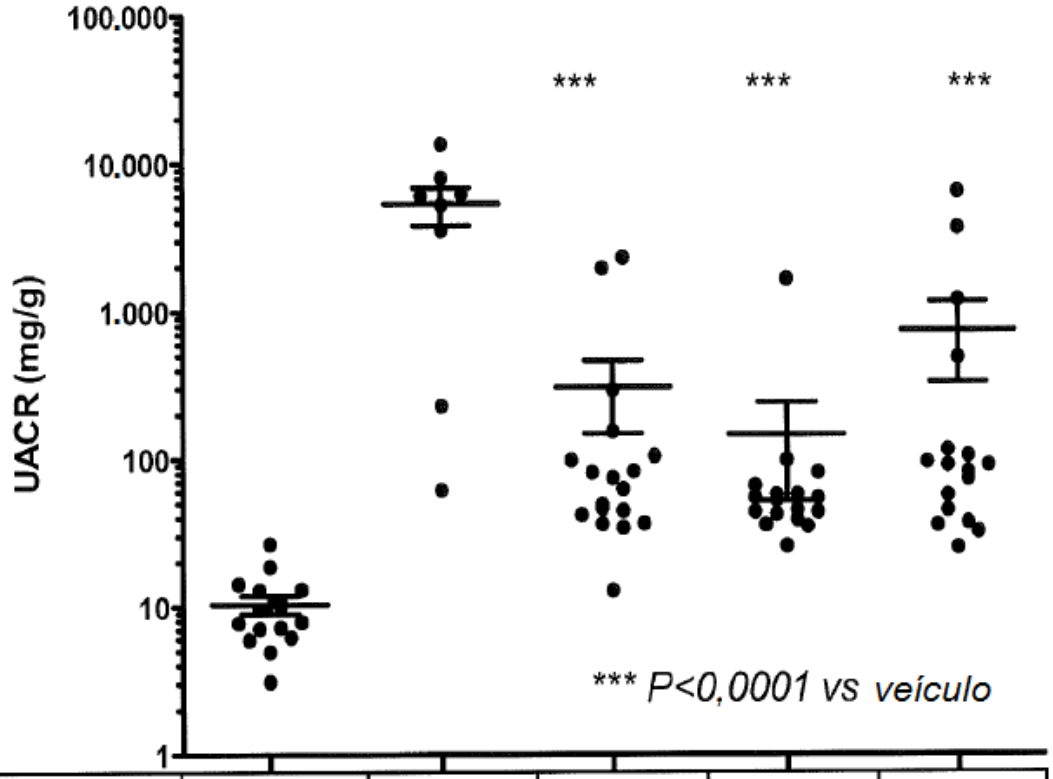

3.000
2.000
1.000
0
IL-6 (pg/ml)
Dose (mg/kg)
33 100 300 33 100 300 33 100 300
Tempo (h)
24
6
13
24
Pré-tratamento
Veiculo
ER-899742

FIG. 2A



Tratamento	Pré-doença	Veículo	-742	-742	-742
Dose (mpk)	---	---	33	100	300
Duração (semanas)	---	21	21	21	21
Idade (semanas)	9	50	50	50	50

FIG. 2B

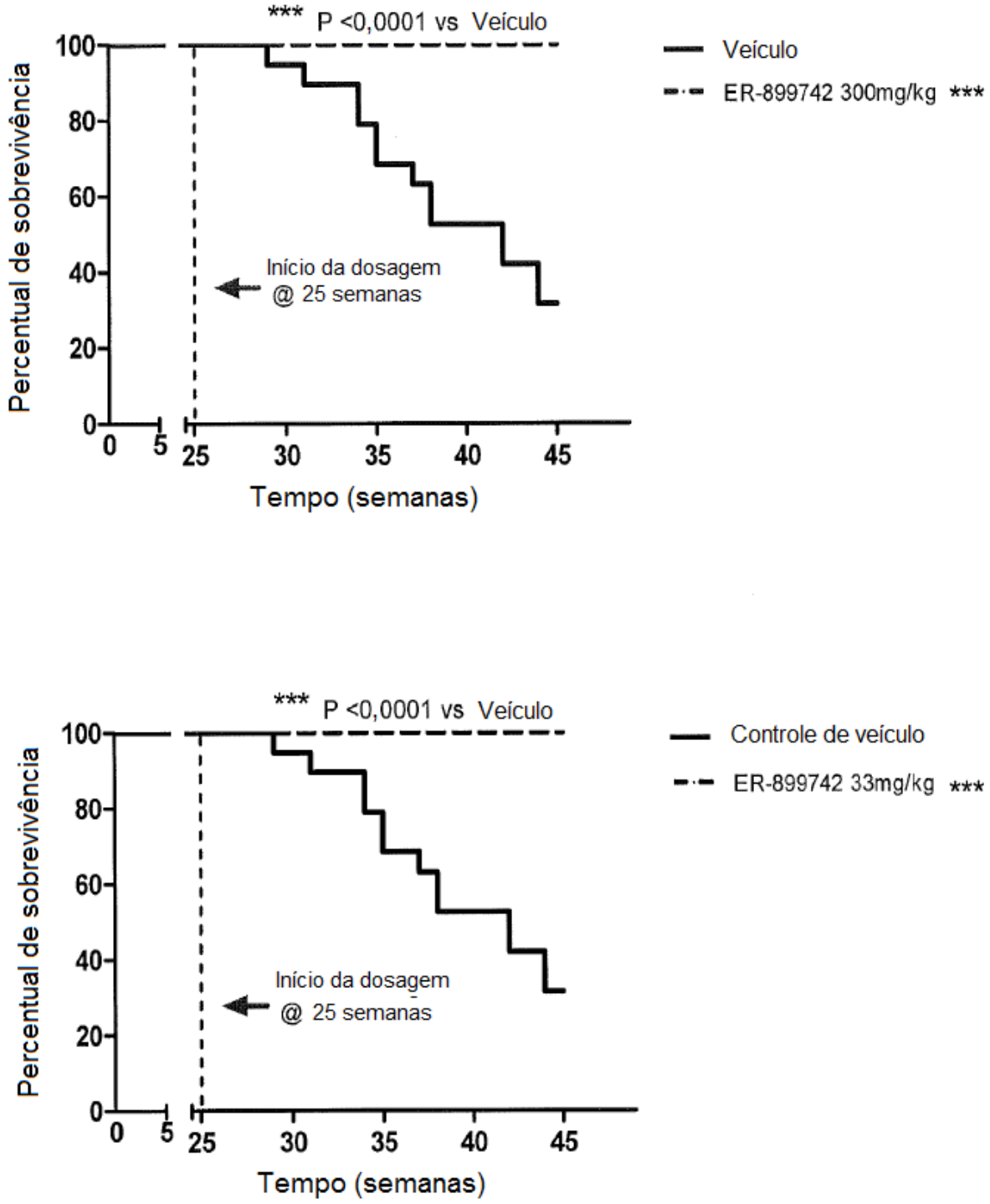
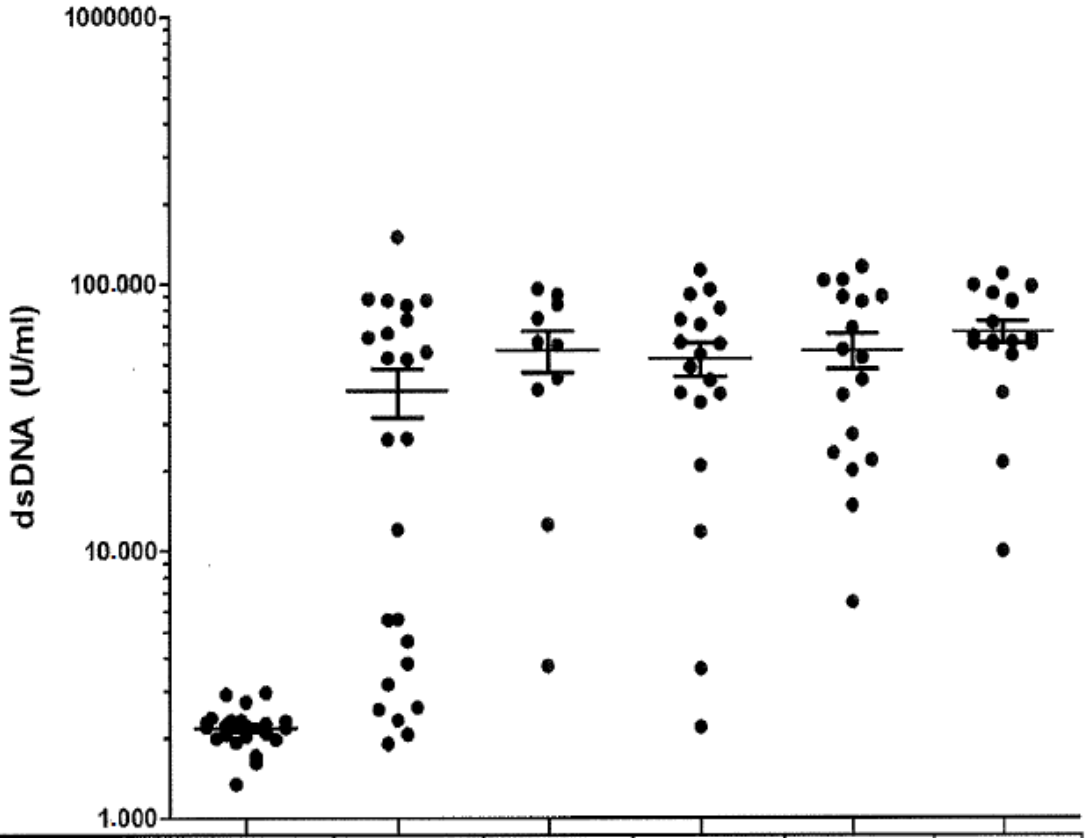
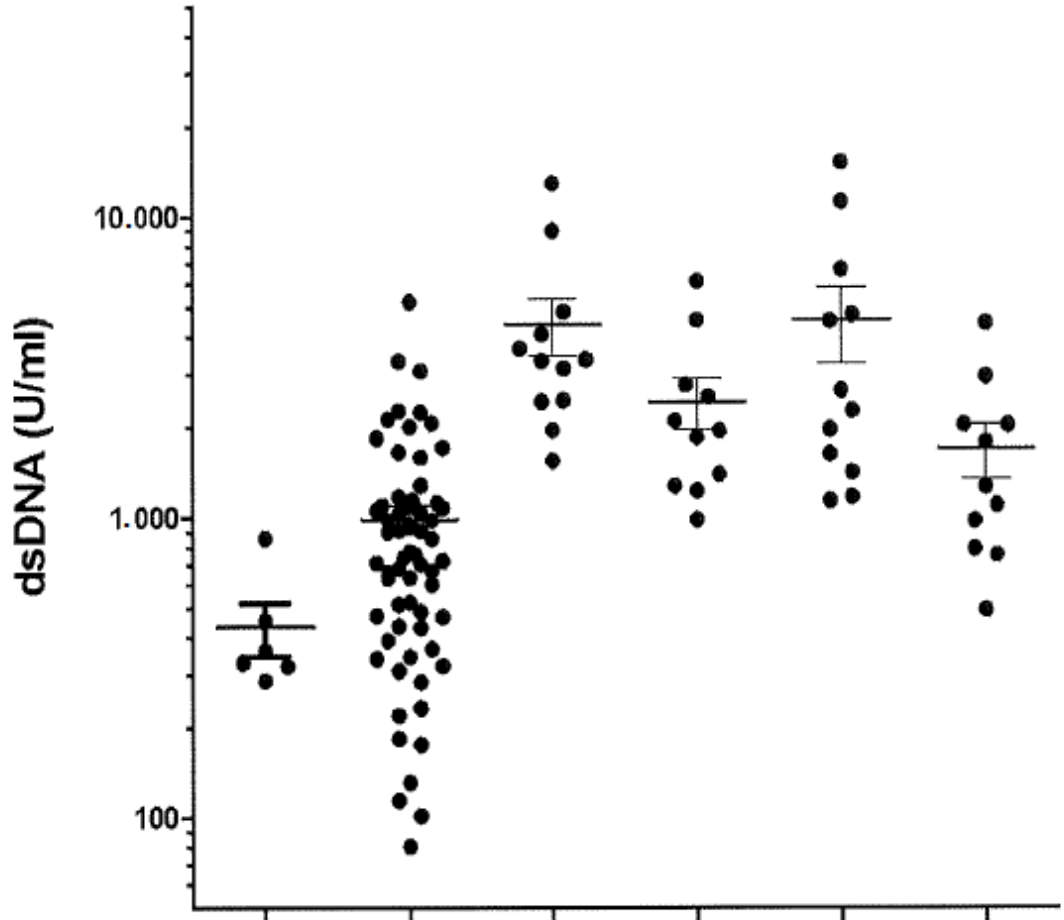

*** P <0,0001 vs Veículo
Percentual de sobrevivência
100
80
60
40
20
0
0
5
25
30
35
40
45
Tempo (semanas)
Início da dosagem
@ 25 semanas
Veículo
ER-899742 300mg/kg ***
*** P <0,0001 vs Veículo
Percentual de sobrevivência
Tempo (semanas)
Início da dosagem
@ 25 semanas
Controle de veículo
ER-899742 33mg/kg ***

FIG. 2C



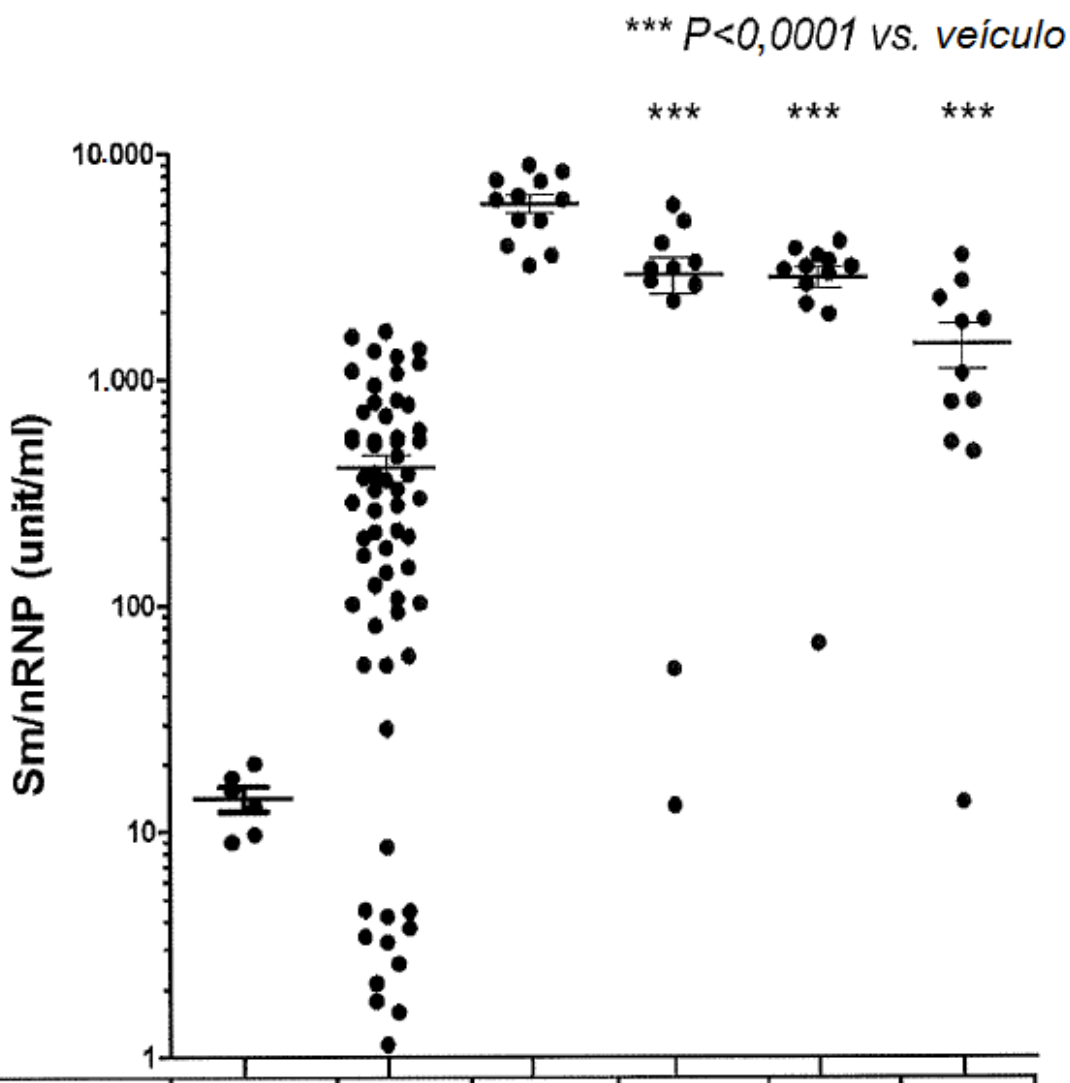
Tratamento	Pré-doença	Pré-dosagem	Veículo	-742	-742	-742
Dose (mpk)	---	---	---	33	100	300
Duração (semanas)	---	--	17	17	17	17
Idade (semanas)	9	27	46	46	46	46

FIG. 3A



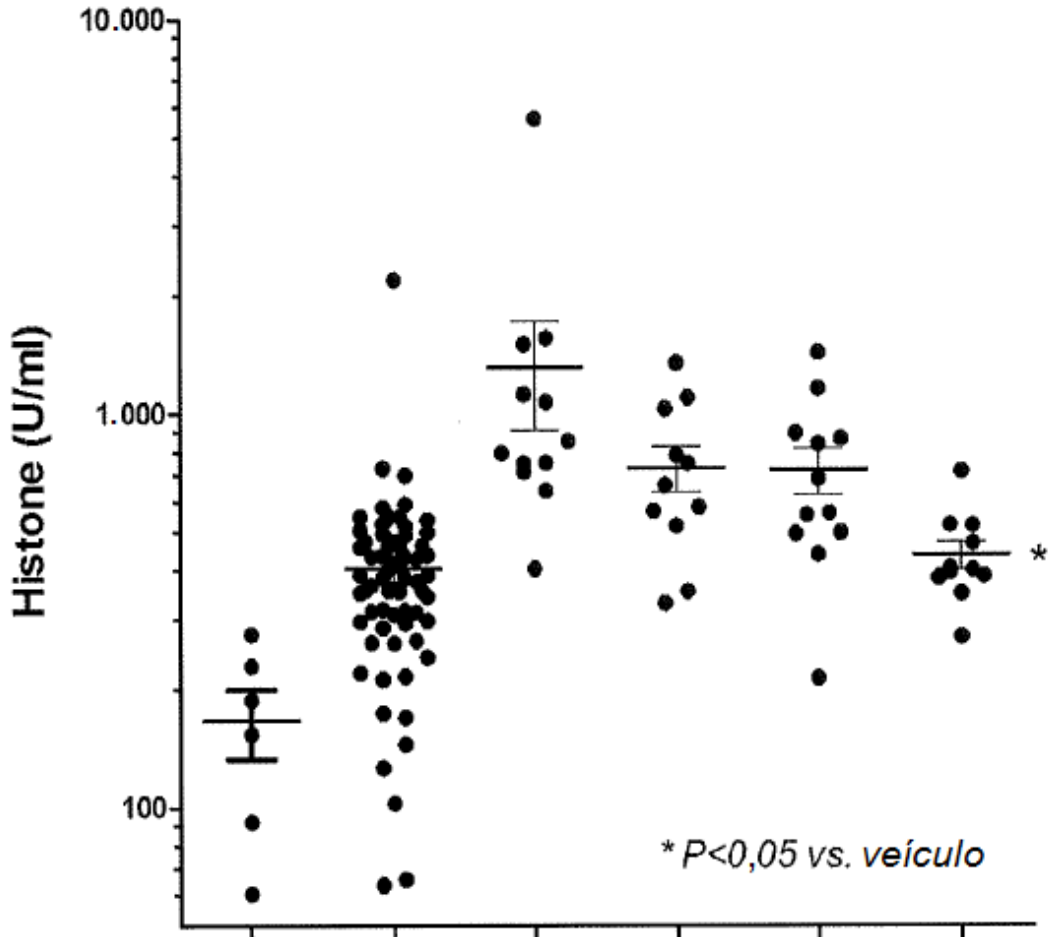
Tratamento	Normal	Pré-dosagem	Pris + veículo	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Dose (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duração pós-pristano (semanas)	--	9	23	23	23	23
Pré-dosagem	--	--	13	13	13	13
Idade (semanas)	18	18	32	32	32	32

FIG. 3B



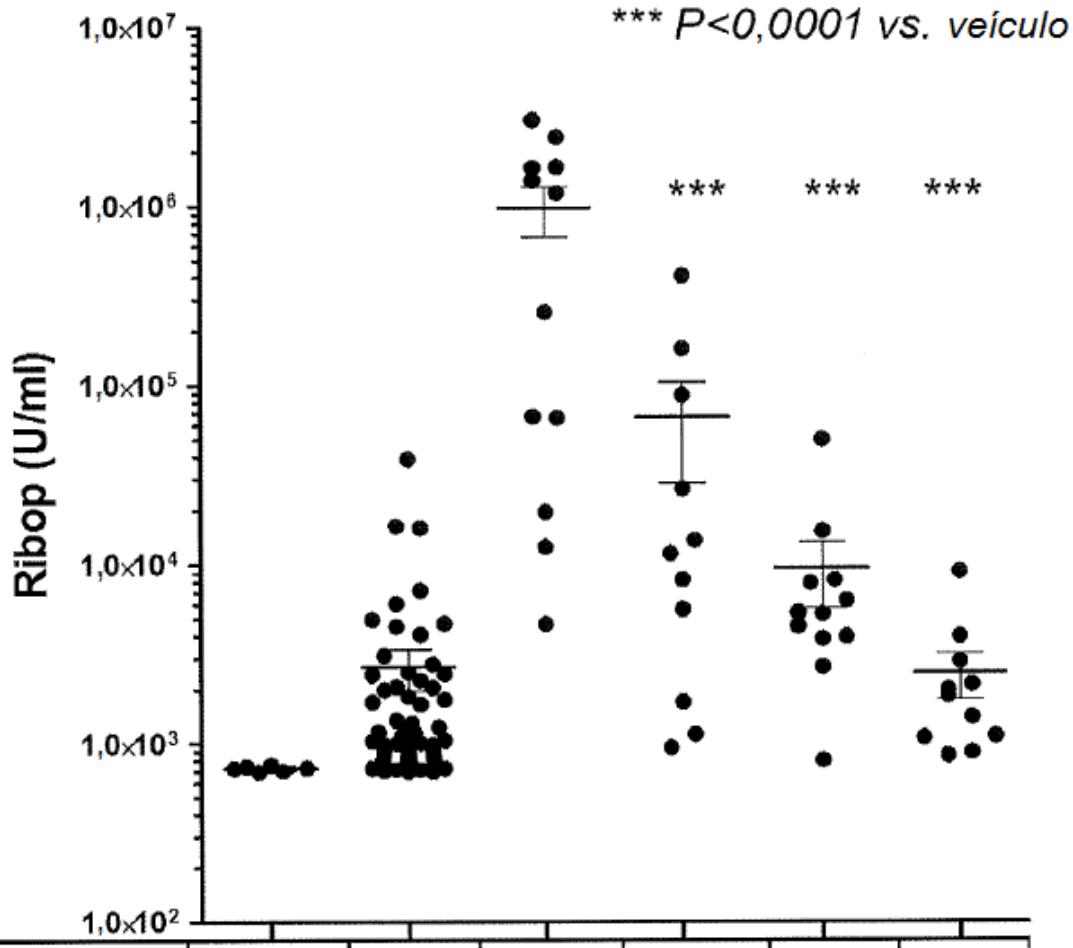
Tratamento	Normal	Pré-dosagem	Pris + veículo	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Dose (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duração pós-pristano (semanas)	--	9	23	23	23	23
Duração da dosagem	--	--	13	13	13	13
Idade (semanas)	18	18	32	32	32	32

FIG. 3C



Tratamento	Normal	Pré-dosa-gem	Pris + veículo	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Dose (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duração pós-pristano (semanas)	--	9	23	23	23	23
Duração da dosagem	--	--	13	13	13	13
Idade (semanas)	18	18	32	32	32	32

FIG. 3D



Tratamento	Normal	Pré-dosa-gem	Pris + veículo	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Dose (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duração pós-pristano (semanas)	--	9	23	23	23	23
Duração da dosagem	--	--	13	13	13	13
Idade (semanas)	18	18	32	32	32	32

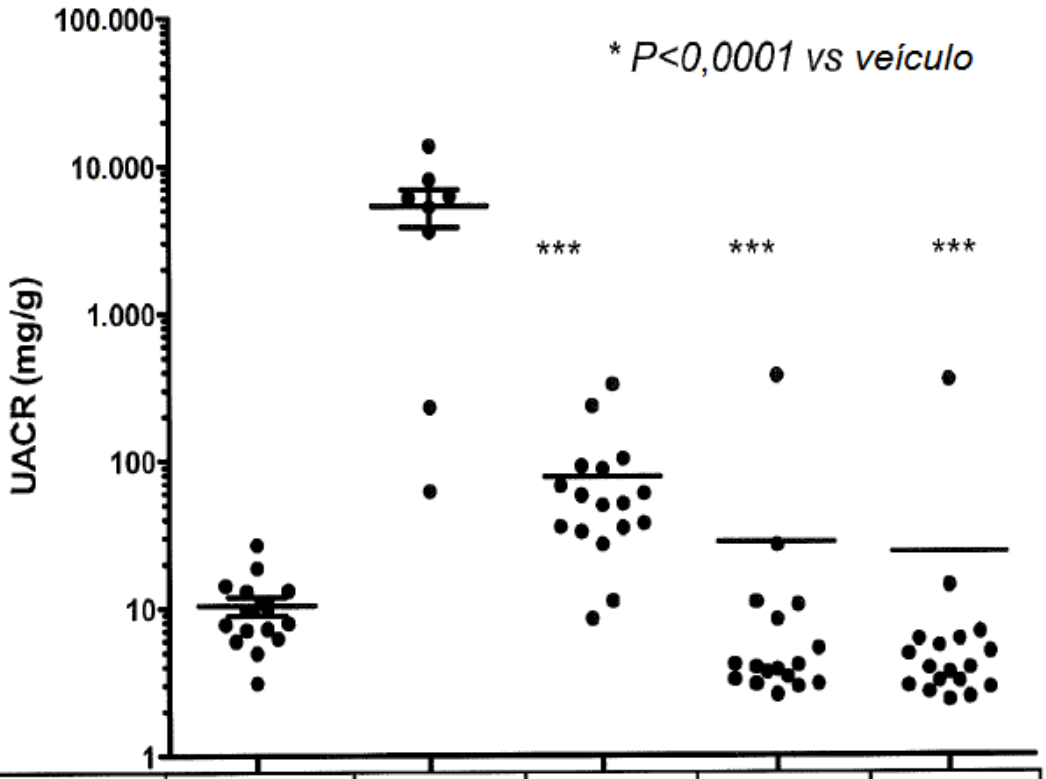
FIG. 3E

Número do Gene	Nome do Gene
1	Oas3
2	Ifi27l2a
3	**Ifi44 ***
4	Oasl2
5	**Irf7 ***
6	**Ifit1 ***
7	Cmpk2
8	Xaf1
9	Mx1
10	Fcgr1
11	Mmp8
12	Ddx60
13	Ifi204
14	**Usp18 ***
15	Ifi202b
16	**Siglec1 ***
17	**Isg15 ***
18	Herc6
19	Ifit3
20	Fpr1
21	Bst2
22	Cxcl10
23	Ms4a6c
24	Mmp9
25	Ccr2
26	Cd38
27	Tlr7
28	Prf1
29	C1qa

Vinte e nove (29) genes significativamente alterados entre Pristano + Veículo vs. controle PBS não induzido (P<0,05, uma alteração de pelo menos 1,5 vezes)

* Significativamente reduzido por ER-899742 vs. camundongos induzidos com pristano e tratados por veículo (6 genes) (P<0,05, uma alteração de pelo menos 1,5 vezes)

FIG. 4A



Tratamento	Pré-doença	Veículo	-464	-464	-464
Dose (mpk)	---	---	33	100	300
Duração (semanas)	---	21	21	21	21
Idade (semanas)	9	50	50	50	50

FIG. 4B

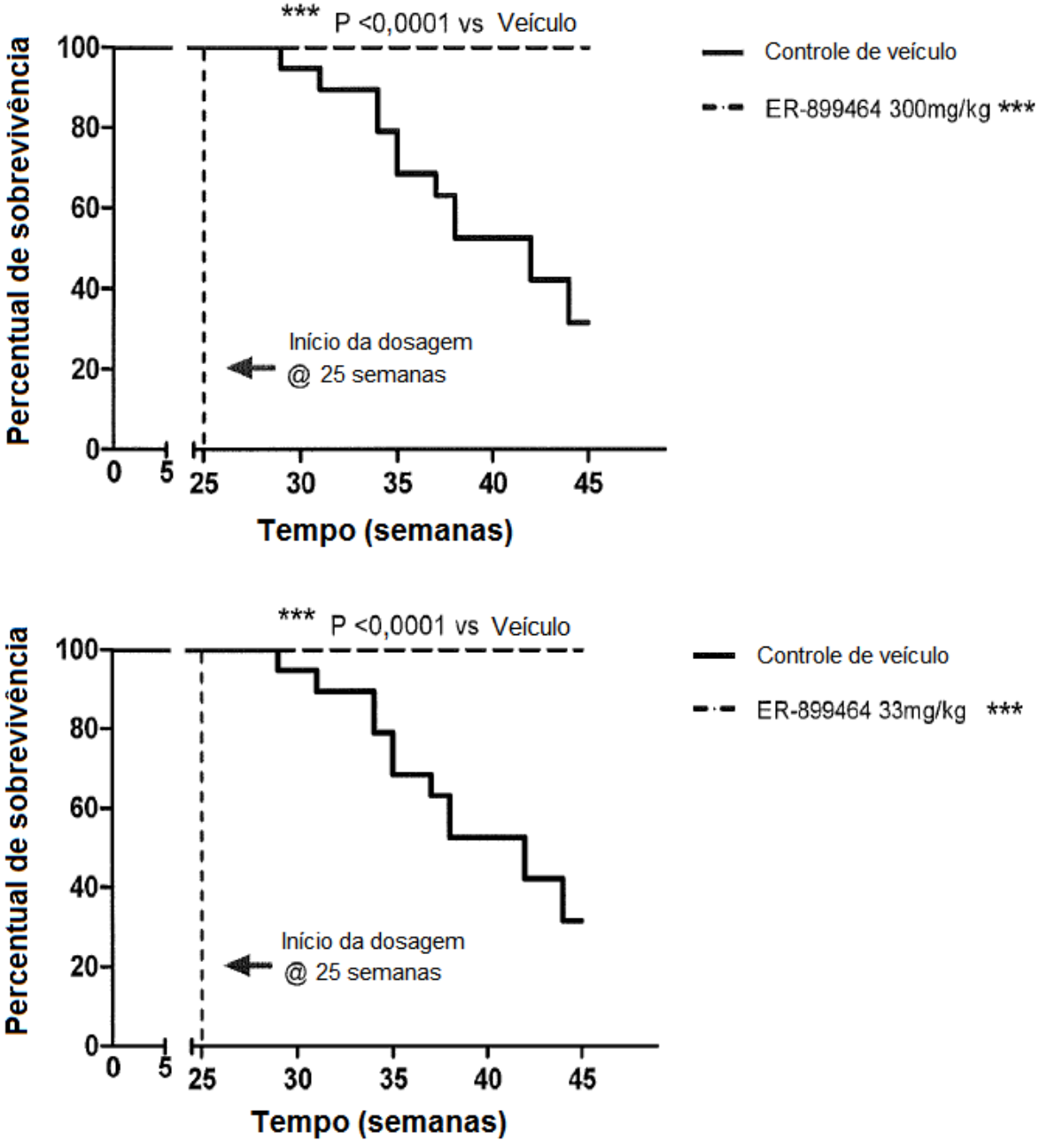
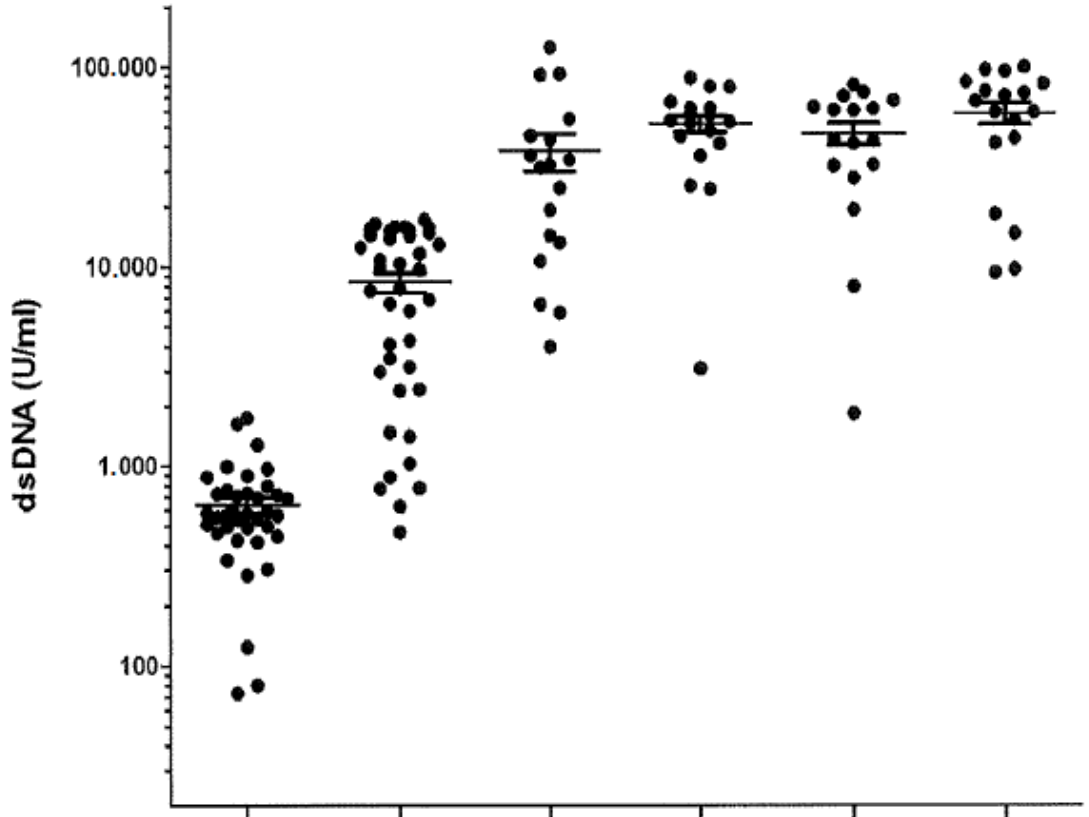
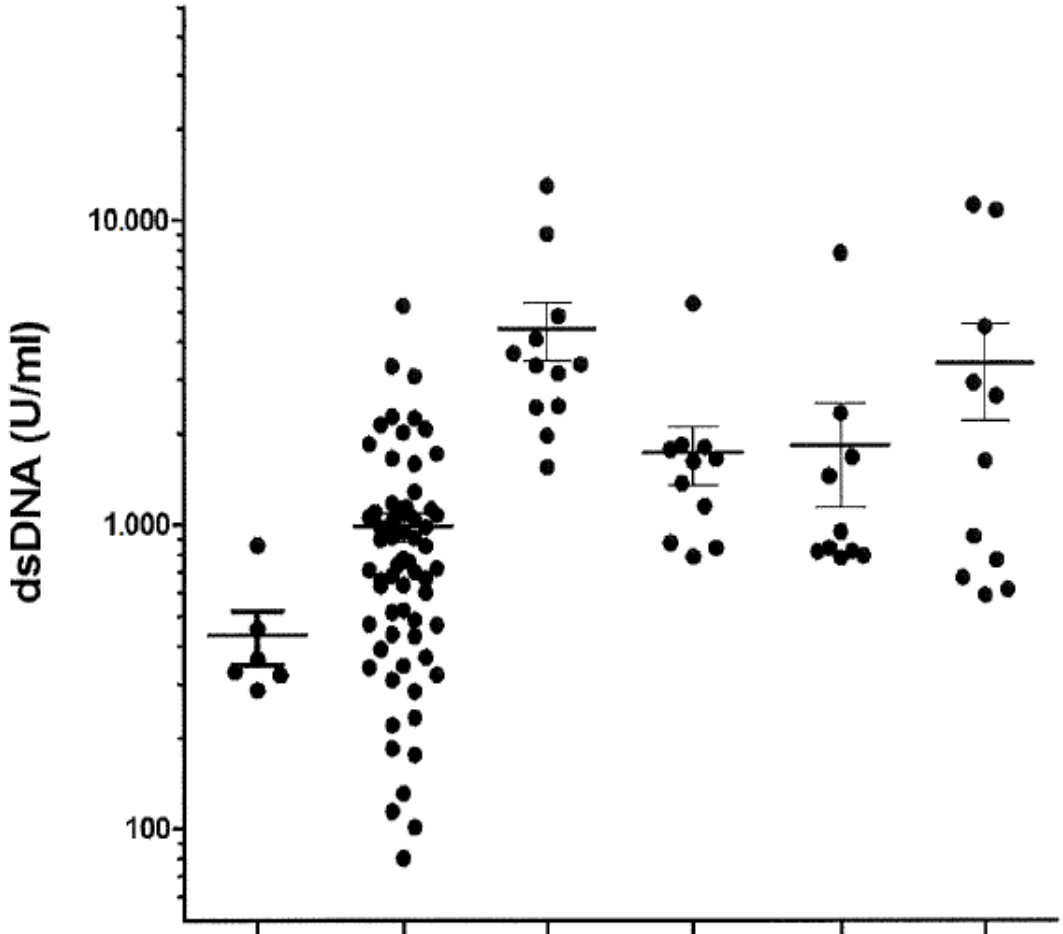

*** P <0,0001 vs Veículo
Percentual de sobrevivência
100
80
60
40
20
0
0
5
25
30
35
40
45
Tempo (semanas)
Início da dosagem
@ 25 semanas
Controle de veículo
ER-899464 300mg/kg ***
*** P <0,0001 vs Veículo
Percentual de sobrevivência
Tempo (semanas)
Início da dosagem
@ 25 semanas
Controle de veículo
ER-899464 33mg/kg ***

FIG. 4C



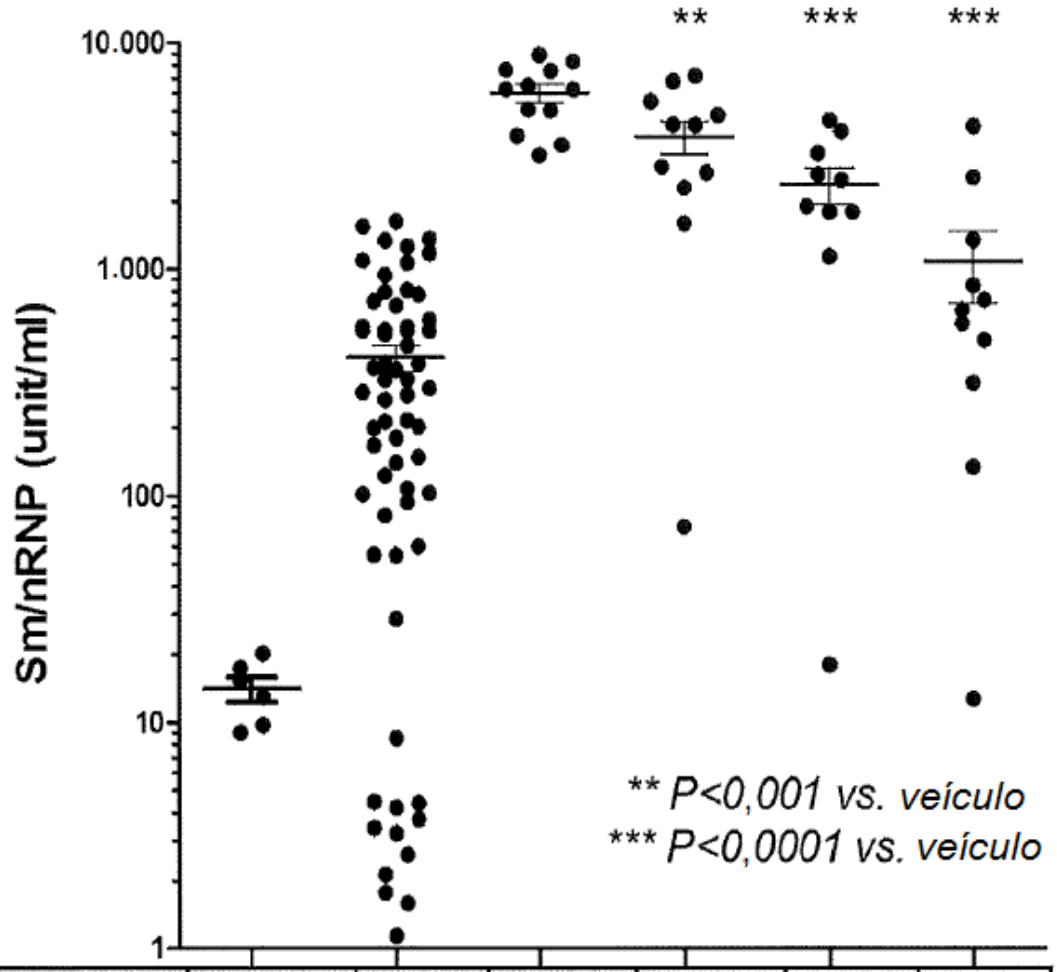
Tratamento	Pré-doença	Pré-dosagem	Veículo	-464	-464	-464
Dose (mpk)	---	---	---	33	100	300
Duração (semanas)	---	--	17	17	17	17
Idade (semanas)	9	27	46	46	46	46

FIG. 5A



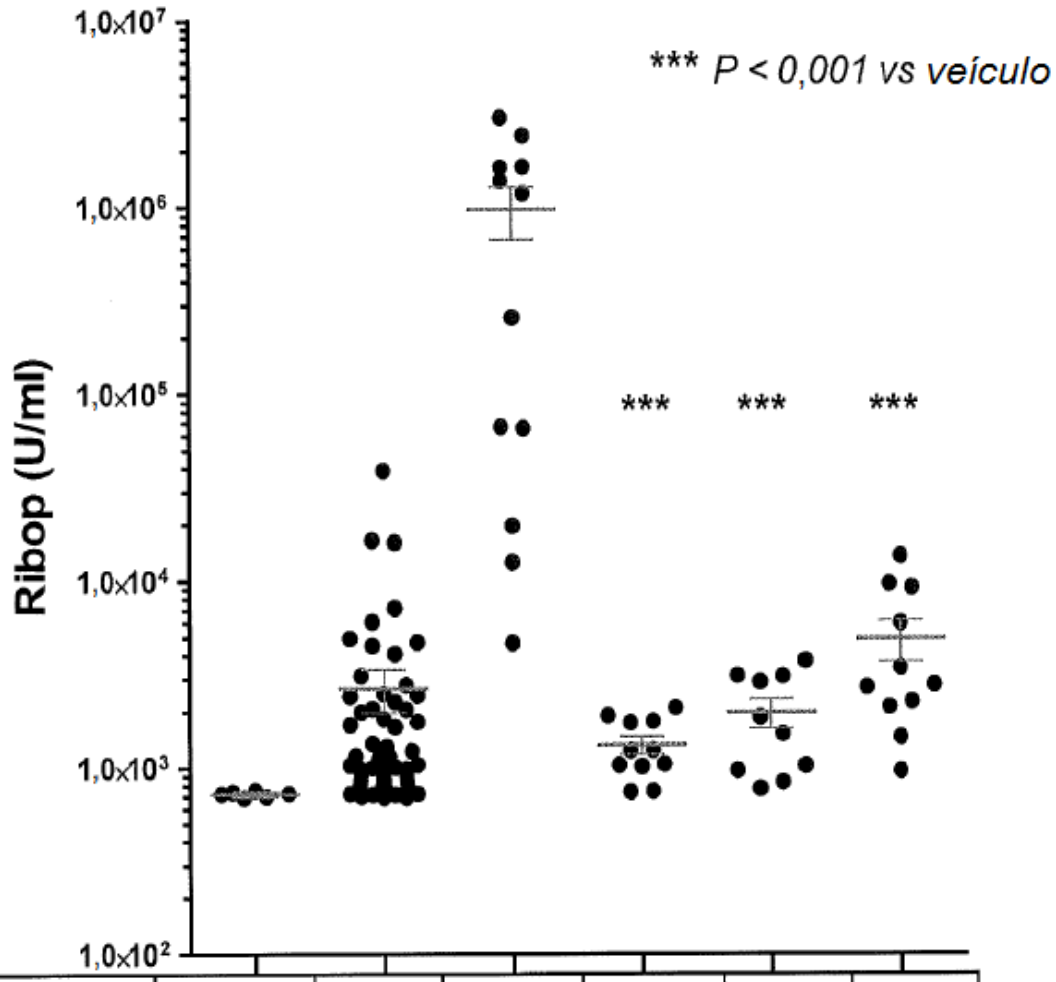
Tratamento	Normal	Pré-dosa-gem	Pris + veículo	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Dose (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duração pós-pristano (semanas)	--	9	23	23	23	23
Duração da dosagem	--	--	13	13	13	13
Idade (semanas)	18	18	32	32	32	32

FIG. 5B



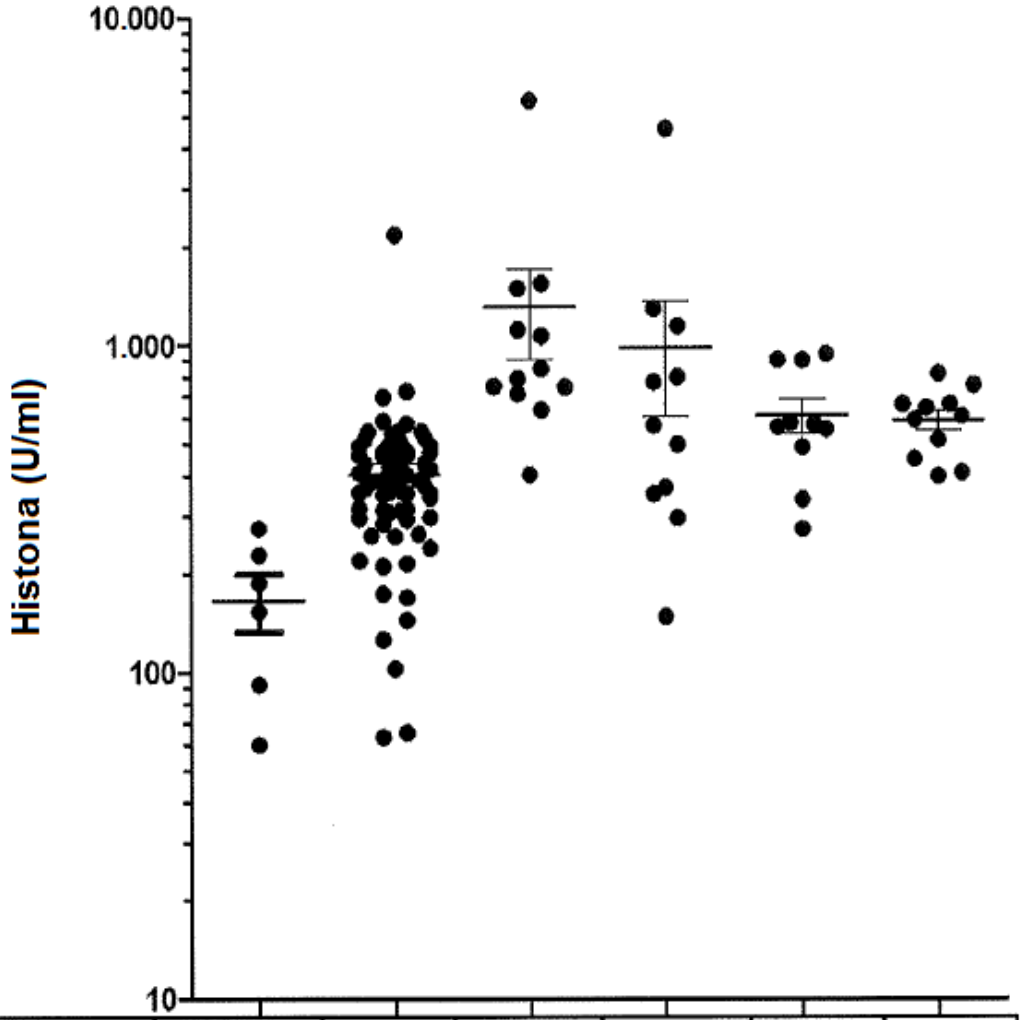
Tratamento	Normal	Pré-dosa-gem	Pris + veículo	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Dose (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duração pós-pristano (semanas)	--	9	23	23	23	23
Duração da dosagem	--	--	13	13	13	13
Idade (semanas)	18	18	32	32	32	32

FIG. 5C



Tratamento	Normal	Pré-dosa-gem	Pris + veículo	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Dose (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duração pós-pristano (semanas)	--	9	23	23	23	23
Duração da dosagem	--	--	13	13	13	13
Idade (semanas)	18	18	32	32	32	32

FIG. 5D



Tratamento	Normal	Pré-dosa-gem	Pris + veículo	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Dose (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duração pós-pristano (semanas)	--	9	23	23	23	23
Duração da dosagem	--	--	13	13	13	13
Idade (semanas)	18	18	32	32	32	32

FIG. 6A

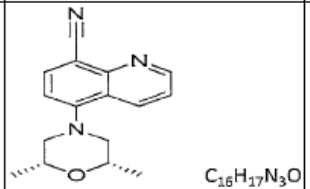
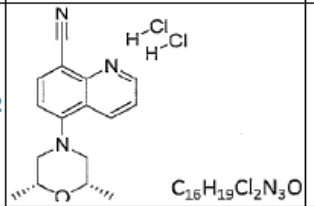
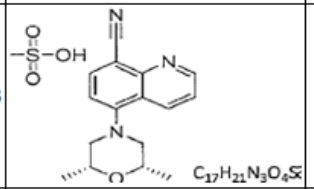
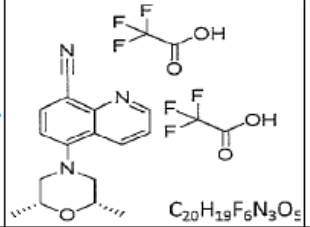
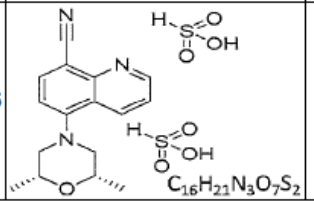
Número	Estrutura	PM	HEK/ HTLR7 IC50 (uM)	HEK/ HTLR9 IC50 (uM)	Nome químico	^{1}H-NMR	MS
ER-878952	 $C_{16}H_{17}N_3O$	267,3	0,1136	>30	5-((2R,6S)-2,6-dimetil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,93 (6H, d), 1,97 - 2,12 (2H, m), 2,31 - 2,45 (2H,m), 3,35 - 3,47 (2H,m), 7,09 - 7,22 (1H, m), 7,53 - 7,62 (1H, m), 8,01 - 8,10 (1H, m), 8,46 - 8,56 (1H, m), 8,86 - 8,95 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{16}H_{17}N_3O$ (M+ H^+) 268.3, encontrado 268,1
ER-878952-02	 $C_{16}H_{19}Cl_2N_3O$	340,3	0,0738	>20	Dicloridrato de 5-((2R,6S)-2,6-dimetil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,93 (6H, d), 1,97 - 2,12 (2H, m), 2,31 - 2,45 (2H, m), 3,35 - 3,47 (2H, m), 7,09 - 7,22 (1H, m), 7,53 - 7,62 (1H, m), 8,01 - 8,10 (1H, m), 8,46 - 8,56 (1H, m), 8,86 - 8,95 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{16}H_{17}N_3O$ (M+ H+) 268,3 encontrado 268,1
ER-878952-13	 $C_{17}H_{21}N_3O_4S$	363,4	0,1410	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimetil morfolino)quinolina-8-carbonitrila metanossulfonato	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,26 (d, *J*= 6,34 Hz, 7H), 2,84 - 2,98 (m, 14H), 3,40 - 3,54 (m, 2H), 4,02 - 4,13 (m, 2H), 7,42 (d, *J*= 8,54 Hz, 1H), 8,22 - 8,35 (m, 2H), 9,27 (d, *J*= 1,22 Hz, 1H), 9,44 (d, *J*= 4,64 Hz, 1H), 12,42 (br, s, 2H)	
ER-878952-24	 $C_{20}H_{19}F_6N_3O_8$	495,4	0,0490	>20	5-((2S,6S)-2,6-dimetil morfolino)quinolina-8-carbonitrila bis(2,2,2-trifluoroacetato)	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,94 (d, *J*= 6,45 Hz, 9H), 1,91 (br, s, 1H), 2,02 (dd, *J*= 7,32, 3,81 Hz, 3H), 2,39 (t, *J*= 11,57 Hz, 3H), 3,38 - 3,43 (m, 3H), 7,16 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,07 (d, *J=8,20 Hz*, 1H), 8,52 (dd, *J*=:8,64, 1,61 Hz, 1H), 8,91 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-878952-25	 $C_{16}H_{21}N_3O_7S_2$	431,5	0,1200	>20	5((2R,6S)-2,6-dimetil morfolino)quinolina-8-carbonitrila bis(sulfonato)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,09 (d, *J*= 6,15 Hz, 8H), 2,52 (t, *J*= 11,13 Hz, 3H), 3,26 - 3,30 (m, 5H), 3,86 3,95 (m, 3H), 7,16 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J*= 8,50, 4,10, 1,17 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J*= 7,91,1,17 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J*= 8,64, 1,32 Hz, 1H), 8,99 (dt, *J*= 2,71, 1,43 Hz, 1H)	

FIG. 6B

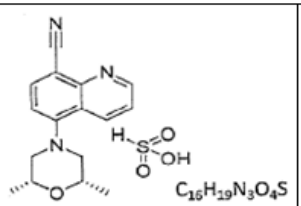
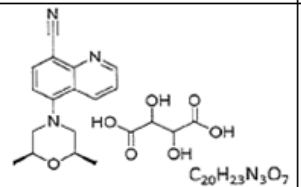
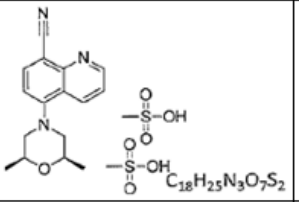
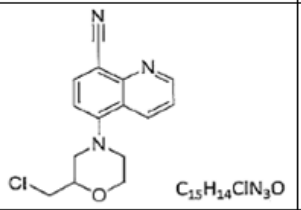
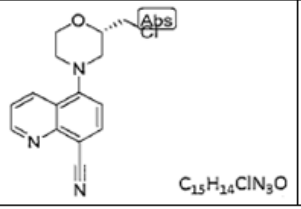
ER-878952-26	 $C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,4	0,0880	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimetil morfolino)quinolina-8-carbonitrila sulfonato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) d ppm 1,04 - 1,25 (m, 17H), 2,44 - 2,67 (m, 8H), 3,30 (s, 3H), 327 (s, 3H), 3,82 - 4,09 (m, 7H), 7,12 - 7,31 (m, 3H), 7,56 - 7,75 (m, 3H), 8,09 - 8,33 (m, 3H), 8,4-9 - 8,74 (m, 4H), 8,98 (ddd, *J=4,32*, 3,00, 1,76 Hz, 20H), 9,09 (m, 1H)	
ER-87895227	 $C_{20}H_{23}N_3O_7$	417,4	0,1250	>20	5-((2S,6R)-2,6-dimetil morfolino)quinolina-8-carbonitrila 2,3-diidróxi succinato		
ER-878952-28	 $C_{18}H_{25}N_3O_7S_2$	459,5	0,1040	>20	5-((2S,6R)-2,6-dimetil morfolino)quinolina-8-carbonitrila dimetanossulfonato		
ER-879484	 $C_{15}H_{14}ClN_3O$	287,7	0,3435	>20	5-(2-(clorometil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,20 (d, *J*= 6,15 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,64 (dd, *J*= 5,57, 0,88 Hz, 2H), 4,00 - 4,08 (m,H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,09 -8,14 (m, 2H)	
ER-879570	 $C_{15}H_{14}ClN_3O$	287,7	0,2230	>20	(S)-5-(2-clorometil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila		

FIG. 6C

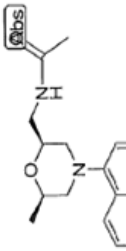
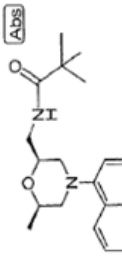
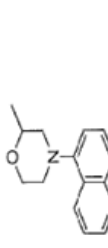
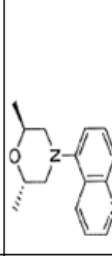
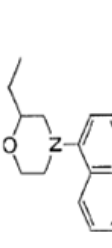
ER-879689	 $C_{18}H_{20}N_4O_2$	324,4	0,3400	>20	N-((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)acetamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,81 (br, s, 1H), 1,23 - 1,28 (m, 5H), 1,54 (3, 4H), 2,02 - 2,06 (m, 4H), 2,61 (s, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 3,17 3,24 (m, 2H), 3,26 - 3,28 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,60 - 3,66 (m, 1H), 3,96 - 4,04 (m, 2H), 5,89 (br, s, 1H), 7,05 (d, J= 7,91 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 0,59 Hz, 4H), 7,50 (dd, J= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,41 (dd, J= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 9,05 - 9,07 (m, 1H)
ER-879713	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,0920	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pivalamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,21 - 1,28 (m, 13H), 2,03 - 2,11 (m, 1H), 2,49 - 2,54 (m, 1H), 2,60 – 2,67 (m, 2H), 2,87 - 2,91 (m, 2H), 3,19 - 3,33 (m, 3H), 3,43 -3,47 (m, 1H), 3,60 - 3,67 (m, 1H), 3,98 - 4,05 (m, 2H), 6,27 (br, s, 1H), 7,05 (d, J= 7,91 Hz, 1H), 7,23 - 7,26 (m, 2H), 7,52 (dd, J= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 7,91 Hz, 1H), 8,44 (dd, J= 8,50, 1,46 Hz, 1H), 9,07 (dd, J= 4,39,1,76 Hz, 1H)
ER-879739	 $C_{15}H_{15}N_3O$	253,3	0,2750	>20	5-(2-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4)d ppm 1,16 - 1,21 (m, 4H), 2,67 (dd, J= 12,01, 9,96 Hz, 1H), 2,94 - 3,02 (m, 1H), 3,29 - 3,36 (m, 2H), 3,93 - 4,01 (m, 4H), 7,21 (d, J= 7,91 Hz, 1H), 7,61 (dd, J= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 7,91 Hz, 1H), 8,63 (dd, J= 8,64, 1,61 Hz, 1H), 8,94 (dd, J= 4,39, 1,76 Hz, 1H)
ER-880191	 $C_{16}H_{17}N_3O$	267,3	0,3095	>20	5-((2S,6S)-2,6- dimetil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4)d ppm 1,20 (d, J= 6,15 Hz, 8H), 1,38 (d, J= 6,45 Hz, 1H), 2,55 - 2,64 (m, 3H), 3,29 - 3,36 (m, 3H), 3,97 - 4,06 (m, 2H), 7,18 - 7,22 (m, 1H), 7,62 (dd, J= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 8,64 (dd, J= 8,64, 1,61 Hz, 1H), 8,94 (dd, J= 4,39, 1,46 Hz, 1H)
ER-880639	 $C_{16}H_{17}N_3O$	276,3	0,3490	>20	5-(2-etil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,00 (t, J= 7,47 Hz, 3H), 1,46 - 1,67 (m, 2H), 2,05 (br, s, 4H), 2,70 - 2,74 (m, 1H), 3,03 (td, J= 11,57, 3,22 Hz, 1H), 3,21 - 3,31 (m, 2H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 3,96 (td, J= 11,35, 2,49 Hz, 1H), 4,04 - 4,09 (m, 1H), 7,07 (d, J= 7,91 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 7,91 Hz, 1H), 8,46 (dd, J= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 9,06 (dd, J= 4,10, 1,76 Hz, 1H)

FIG. 6D

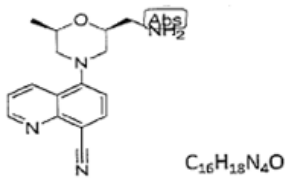
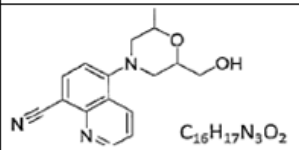
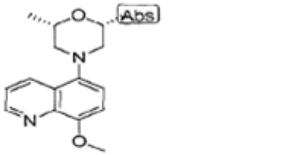
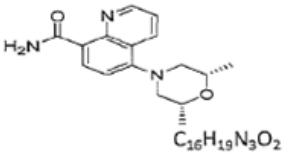
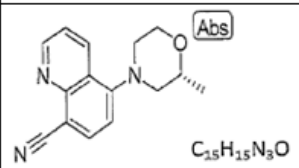
ER-884884	 $C_{16}H_{18}N_4O$	282,3	0,3060	>20	5-(2S,6R)-2-(aminometil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,27 (d, *J*= 6,15 Hz, 11H), 2,63 - 2,67 (m, 2H), 2,69 - 2,74 (m, 2H), 2,97 (d, *J*= 13,48 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,81 - 4,85 (m, 53H), 7,24 (d, *J*= 8,20 Hz, 3H), 7,60 - 7,63 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,60 (d, *J*= 1,46 Hz, 1H), 8,62 (d, *J*= 1,46 Hz, 1H), 8,96 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 2H)	
ER-885047	 $C_{16}H_{17}N_3O_2$	283,3	0,9558	>20	5-(2-(hidróxi metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER•885113	 $C_{16}H_{20}N_2O_2$	272,4	0,5285	>20	(2R,6S)-4-(8-metóxi quinolin-5-il)-2,6-dimetilmorfolina		
ER-885160	 $C_{16}H_{19}N_3O_2$	285,3	2,1600	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimetil morfolino)quinolina-8-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,21 (6H, d), 2,63 - 2,81 (2H, m), 3,34 - 3,48 (2H, m), 3,95 - 4,12 (2H, m), 7,34 - 7,48 (1H, m), 7,91 - 8,02 (1H, m), 8,49 - 8,67 (1H, m), 9,08 - 9,18 (1H, m), 9,18 - 9,27 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{16}H_{19}N_3O_2$ (M+ H+) 286,3, encontrado 286,3
ER-885211	 $C_{15}H_{15}N_3O$	253,3	0,0420	>20	(R)-5-(2-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		

FIG. 6E

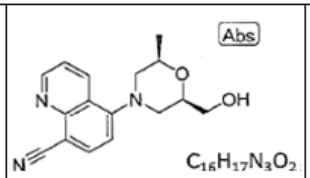
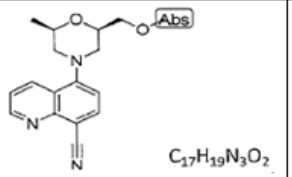
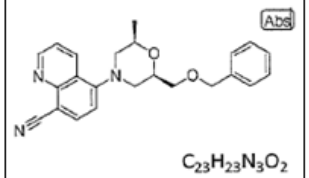
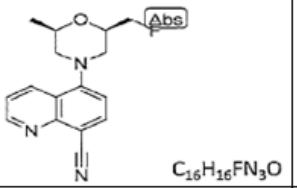
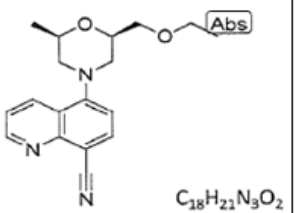
ER-885493		283,3	0,1043	>20	5-((2R,6R)-2-(hidróxi metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,21 (3H, d), 2,58 - 2,66 (1H, m), 2,67 - 2,75 (1H, m), 3,30 - 3,37 (1H, m), 3,38 - 3,44 (1H, m), 3,53 (1H, dd), 3,63 (1H, dd), 3,91 - 3,98 (1H, m), 4,00 - 4,08 (1H, m), 7,15 - 7,25 (1H, m), 7,56 - 7,65 (1H, m), 8,07 - 8,15 (1H, m), 8,56 - 8,68 (1H, m), 8,88 - 8,96 (1H, m),	LCMS (ESI+) calculado para $C_{16}H_{17}N_3O_2$ (M+H+) 284,3, encontrado 284,3
ER-885612		373,5	0,2750	>20	5-((2R,6R)-2-(metóxi metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,22 (3H, d), 2,62 (1H, t), 2,82 (1H, t), 3,30 - 3,41 (2H, m), 3,99 - 4,27 (2H,m), 4,41 (1H, d), 4,53 (1H, d), 7,18 -7,32(1H, m), 7,62 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,64 (1H, dd), 8,89 - 8,99 (1H, m),	LCMS (ESI+) calculado para $C_{16}H_{16}FN_3O$ (M+H+) 286,3, encontrado 286,3
ER-885618		373,5	0,0270	>20	5-((2R,6R)-2-((benzilóxi)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,21 (d, *J*= 6,45 Hz, 4H), 2,59 - 2,63 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,70 - 2,76 (m, 1H), 3,30 - 3,43 (m, 3H), 3,50 - 3,54 (m, 1H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 4,01 - 4,06 (m, 1H), 4,08 - 4,13 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,82 - 4,87 (m, 7H), 7,18 - 7,32 (m, 5H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 8,11 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 8,92 - 8,94 (m, 1H)	
ER-885621		285,3	0,1800	>20	5-((2R,6R)-2-(fluorometil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-885807		311,4	0,1560	>20	5-((2R,6R)-2-(etóxi metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,20 (t, *J*= 7,03 Hz, 3H), 1,26 (d, *J*= 6,45 Hz, 3H), 2,00 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,71 (d, *J*= 1,46 Hz, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 3,27 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 3,38 (d, *J*= 11,72 Hz, 1H), 3,49 - 3,64 (m, 4H), 4,02 - 4,14 (m, 2H), 5,77 (br, s, 1H), 7,14 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,24 - 7,25 (m, 2 H), 7,64 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J*= 8,50, 1,46 Hz, 1H), 9,13 - 9,15 (m, 1H),	

FIG. 6F

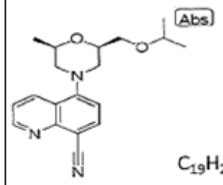
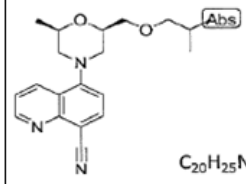
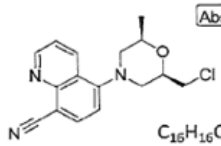
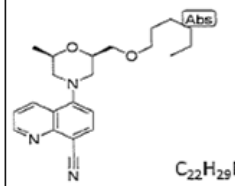
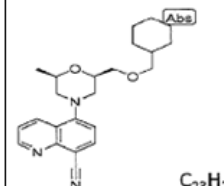
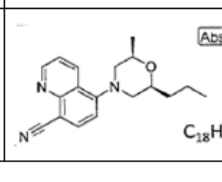
ER-885808	 $C_{19}H_{23}N_3O_2$	325,4	0,0880	>20	5-((2R,6R)-2-(isopropóxi metil)- 6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,15 (dd, *J*= 7,91, 6,15 Hz, 6H), 1,25 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,68 (d, *J*= 1,46 Hz, 1H), 2,70 - 2,73 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,41 - 3,47 (m, 2H), 3,59 -3,66 (m, 3H), 4,01 - 4,08 (m, 1H), 7,10 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,24 - 724 (m, 4H), 7,54 - 7,57 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,52 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 9,09 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER 885892	 $C_{20}H_{25}N_3O_2$	339,4	0,0740	>20	5-((2R,6R)-2-(isobutóxi metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,87 (d, *J*= 6,74 Hz, 7H), 1,25 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 1,68 (s, 21H), 1,81 - 1,88 (m, 1H), 2,63 - 2,66 (m, 1H), 2,69 - 2,74 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 4H), 3,41 - 3,48 (m, 3H), 3,59 (dd, *J*= 9,96, 4,98 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 724 (s, 6H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,45 (d, *J*= 1,76 Hz, 1H), 8,47 (d, *J*= 1,76 Hz, 1H), 9,06 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-885906	 $C_{16}H_{16}ClN_3O$	301,8	0,1980	>20	5-((2R,6R)-2-(clorometil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,27 (d, *J*= 6,15 Hz, 7H), 1,60 (s, 83H), 2,67 - 2,75 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,51 - 3,53 (m, 2H), 3,64 (d, *J*= 4,69 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,24 - 7,24 (m, 31H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 8,04 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,44 (d, *J*= 7,03 Hz, 1H)	
ER-885929	 $C_{22}H_{29}N_3O_2$	367,5	0,2190	>20	5-((2R,6R)-2-((hexilóxi)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,81 - 0,87 (m, 3H), 1,21 - 1,33 (m, 11H), 1,51 - 1,64 (m, 3H), 2,62 - 2,76 (m, 3H), 3,26 (dt, *J*= 11,72, 2,05 Hz, 1H), 3,38 - 3,50 (m, 5H), 3,58 (dd, *J*= 9,96, 5,27 Hz, 1H), 3,99 - 4,11 (m, 2H), 7,06 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 724 (s, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 8,01 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J*= 8,50, 1,46 Hz, 1H), 9,05 (dd, *J*= 4,10, 1,47 Hz, 1H)	
ER-885930	 $C_{23}H_{29}N_3O_2$	379,5	0,0710	>20	5-((2R,6R)-2-((cicloexil metóxi)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,83 - 0,93 (m, 2H), 1,10 - 1,27 (m, 6H), 1,55 - 1,73 (m, 5H), 2,66 - 2,70 (m, 1H), 2,73 (d, *J*= 7,32 Hz, 1H), 2,76 (d, *J*= 1,17 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 3,24 - 3,32 (m, 3H), 3,39 - 3,52 (m, 2H), 3,59 (dd, *J*= 9,96, 4,98 Hz, 1H), 3,80 (br, s, 7H), 4,01 - 4,12 (m, 2H), 7,11 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,24, 7,25 (m, 2H), 7,58 (dd, *J*= 3,79, 4,39 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,54 - 8,57 (m, 1H), 9,11 (dd, *J*= 4,39,1,76 Hz, 1H)	
ER-886331	 $C_{18}H_{21}N_3O$	295,4	0,1240	>20	5-((2R,6S)-2-metil-6-propilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 0,93 (3H,t), 1,25 (3H,d), 1,35 - 1,66 (4 H, m), 2,57 - 2,74 (2H, m), 3,26 (2H,d), 3,79 - 3,91 (1H, m), 3,92 - 4,05 (1H, m), 6,99 - 7,14 (1H, m), 7,49 - 7,59 (1H, m), 7,98 - 8,12 (1H, m), 8,43-8,53 (1H, m), 9,02 -9,14 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{21}N_3O$ (M+H+) 296,3, encontrado 296,1

FIG. 6G

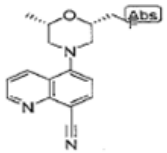
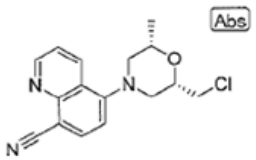
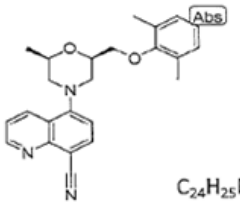
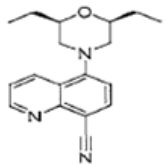
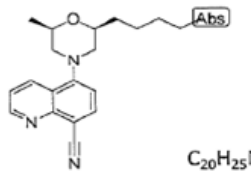
ER-886133	 $C_{16}H_{16}FN_3O$	285,3	0,3410	>20	5-((2S,6S)-2-(fluorometil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-886134	 $C_{16}H_{16}ClN_3O$	301,8	0,2700	>20	5-((2S,6S)-2-(clorometil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,27 (d, *J*= 6,45 Hz, 4H), 1,67 (br, s, 9H), 2,64 (s, 1H), 2,67 (d, *J*= 1,76 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,75 (d, *J*= 1,46 Hz, 1H), 2,78 (s, 1H), 326 (t, *J*= 2,05 Hz, 1H), 3,29 (t, *J*= 2,05 Hz, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 3H), 3,65 (dd, *J*= 11,43, 4,98 Hz, 1H), 4,04 - 4,14 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 820 Hz, 1H), 724 (s, 4H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,44 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 9,07 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886137	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387,5	0,2500	>20	5-((2R,6R)-2-((2,6- dimetil fenóxi)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,23 - 1,29 (m, 6H), 1,55 (s, 9H), 2,26 (s, 7H), 2,68 (d, *J*= 11,13 Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,82 (d, *J*= 11,43 Hz, 1H), 2,86 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,47 - 3,53 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,91 - 3,95 (m, 1H), 4,07 - 4,16 (m, 2H), 4,25 - 4,29 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24 (d, *J*= 0,88 Hz, 5H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,45 - 8,48 (m, 1H), 9,07 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H),	
ER-886211	 $C_{18}H_{21}N_3O$	295,4	2,7795	>20	5-((2R,6S)-2,6-dietil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,99 - 1,03 (m, 7H), 1,47 - 1,57 (m, 2H), 1,59 - 1,66 (m, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,67 (s, 1H), 327 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,71 - 3,77 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,08 (5, 1H), 7,24 - 7,24 (m, 6H), 7,51 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,45 - 8,48 (m, 1H), 9,07 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1 HH)	
ER-886212	 $C_{20}H_{25}N_3O$	323,4	0,2410	>20	5-((2R,6S)-2-metil-6-pentilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CDCI3-d) d ppm 0,88 (3H, t), 1,25 (3H, d), 128 - 1,35 (3H, m), 1,39 - 1,53 (2H, m), 1,54 - 1,65 (1H, m), 2,60 - 2,69 (2H,m), 2,73 - 2,83 (2H, m), 3,19 - 3,33 (2H, m), 3,76 - 3,88 (1H, m), 3,93 - 4,06 (1H, m), 7,00 - 7,14 (1H, m), 7,48 - 7,61 (1H, m), 7,98 - 8,10 (1H, m), 8,38 - 8,56 (1H, m), 9,00 - 9,13 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{25}N_3O$ (M+H+) 324,4, encontrado 324,5

FIG. 6H

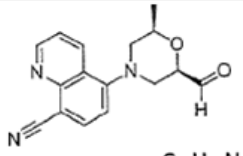
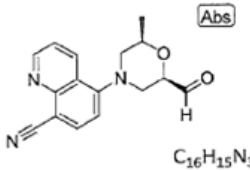
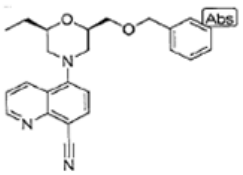
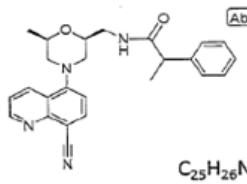
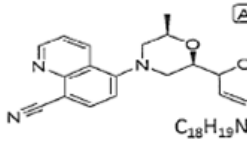
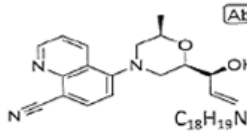
ER-886250	 $C_{16}H_{15}N_3O_2$	281,3	0,1860	>10,0	5-((2R,6R)-2-formil-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-d) 1,35 (3H,d) 2,65 - 2,85 (2H,m), 3,24 (1H, d), 3,58 (1H, d), 4,09 - 4,014 (1H, m), 4,50 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,53 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,53 (1H, d), 9,08 (1H, s), 9,75 (1H, s),	
ER-886250	 $C_{16}H_{15}N_3O_2$	309,4	0,1670	>20	5-((2R,6R)-2-formil-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,37(d, 3H), 2,64 - 2,88 (m, 2H), 3,33 (dt, *J*= 11,96, 2,14 Hz, 1H), 3,56 (dt, *J*= 11,96, 2,46 Hz, 1H), 4,06 -4,22 (m, 1H), 4,40 (cid, *J*= 10,79, 2,88 Hz, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 1H), 7,50 - 7,61 (m, 1H), 8,00 - 8,14 (m, 1H), 8,46 (dd, *J*= 8,65, 1,82 Hz, 1H), 9,05 - 9,15 (m, 1H), 9,73 (s, 1H)	
ER-886355	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387,5	0,0250	>20	5-((2R,6R)-2-((benzilóxi)metil)-6-etil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,97 - 1,01 (m, 8H), 1,52 - 1,65 (m, 20H), 2,62 - 2,66 (m, 1H), 2,68 - 2,76 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,51 (dd, *J*= 9,96, 5,86 Hz, 2H), 3,64 (dd, *J*= 10,25, 4,98 Hz, 2H), 4,57 (s, 5H), 5,28 (s, 3H), 7,05 (s, IH), 7,07 (s, 1H), 7,23 - 727 (m, 19H), 7,29 - 7,33 (m, 8H), 7,49 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,44 (dd, *J*= 8,79, 1,76 Hz, 2H), 9,05 - 9,06 (m, 1H)	
ER-886360	 $C_{25}H_{26}N_4O_2$	414,5	0,3710	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,15 - 1,18 (m, 4H) 1,43 (dd, *J*= 7,03, 3,81 Hz, 1H) 1,51 - 1,57 (m, 5H), 2,42 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,26 -7,37 (m, 12H), 7,50 - 7,53 (m, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 8,39 - 8,42 (m, 1H), 9,07 - 9,09 (m, 1H)	
ER-886418	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	387,5	0,2770	>20	5-((2R,6R)-2-(1-hidróxi alil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-886431	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	387,5	0,2070	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hidróxi alil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,30 (d, 3H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 2,80 (t, *J*= 11,32 Hz, 1H), 3,30 (d, 2H), 3,77 - 3,90 (m, 1H), 4,02 - 4,19 (m, 2H), 5,23 - 5,34 (m, 1H), 5,35 - 5, (m, 1H), 5,83 - 5,90 (m, 1H), 7,09 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 1H), 8,00 - 8,12 (m, 1H), 8,43 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,09 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{19}N_3O_2$ (M+H+): 310,15, encontrado: 310,16

FIG. 6I

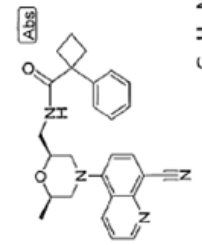
ER-886432	 $C_{27}H_{28}N_4O_2$	440,5	0,3050	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin- 5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-1-fenilciclobutanocarboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,81 - 0,88 (m, 1H), 1,10 (d, *J*= 8,15 Hz, 4H), 122 - 1,29 (m, 2H), 1,62 (br, s, 1H), 1,84 - 1,93 (m, 1H), 2,08 - 2,16 (m, 1H), 2,31 - 2,38 (m, 2H), 2,40 - 2,56 (m, 2H), 2,72 - 2,80 (m, 1H), 2,83 - 2,90 (m, 1H), 3,07 - 3,14 (m, 2H), 3,22 - 3,29 (m, 1H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 5,57 - 5,62 (m, 1H), 6,90 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 4H), 7,47 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J*=8,50, 1,46 Hz, 1H), 9,04 (dd, *J*= 4,10, 1,46 Hz, 1H)	
ER-886480	$C_{18}H_{19}N_3O_2$	309,4	0,2070	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hidróxi alil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,29 (d, 3H), 2,23 (d, *J*= 3,85 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J*= 11,75, 10,25 Hz, 1H), 2,91 (dd, *J*= 11,96, 10,47 Hz, 1H), 3,23 - 3,39 (m, 2H), 3,94 (ddd, *J*= 10,47, 4,27, 2,35 Hz, 1H), 4,02 - 4,13 (m, 1H), 4,28 - 4,41 (m, 1H), 5,27 (dt, *J*= 10,68, 1,50 Hz, 1H), 5,41 (dt *J*= 17,09, 1,50 Hz, 1H), 5,95 (ddd, *J*= 17,30, 10,68, 5,77 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 1H), 8,05 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{19}N_3O_2$ (M+H+): 310,15, encontrado: 310,14
ER-886507	$C_{20}H_{24}N_4O$	336,4	0,0750	13,287	5-((2R,6S)-2-metil-6-(pirrolidin-1-il metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, *J*= 6,15- Hz, 4H), 1,99 - 2,07 (m, 2H), 2,15 (d, *J*= 4,10 Hz, 2H), 2,65 , 2,79 (m, 2H), 3,12 - 3,25 (m, 3H), 3,30 - 3,42 (m, 5H), 3,67 -3,74 (m, 2H), 4,11 – 4,17 (m, 1H), 4,29 - 4,35 (m, 1H), 4,83 - 4,86 (m, 6H), 7,24 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,96 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886508	$C_{20}H_{26}N_4O$	338,5	0,1200	14,481	5-((2S,6R)-2-((dietilamino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24-1,36 (m, 21H), 2,65 - 2,75 (m, 3H), 3,29 - 3,41 (m, 14H), 4,81 - 4,85 (m, 12H), 7,25 (d, *J*= 8,20 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,62 - 8,65 (m, 1H), 8,93 - 8,97 (m, 2H)	
ER-886509	$C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,0440	3,94	5-((2S,6R)-2-((benzilamino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, *J*= 6,45- Hz, 4H), 2,64 - 2,72 (m, 2H), 2,74 - 2,79 (m, 1H), 3,07 -3,13 (m, 1H), 3,22 (d, *J*= 2,93 Hz, 2H), 3,34 - 3,41 (m, 2H), 4,09 - 4,13 (m, 1H), 4,22 - 4,30 (m, 3H), 4,82 - 4,85 (m, 9H), 7,23 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 5H), 7,61 (d, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,57 - 8,61 (m, 1H), 8,94 - 8,96 (m, 1H)	

FIG. 6J

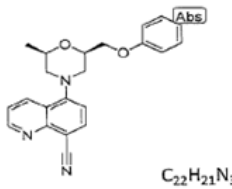
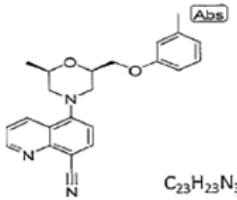
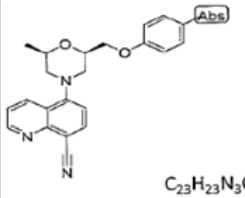
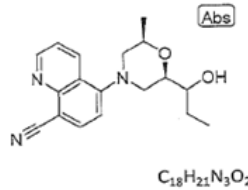
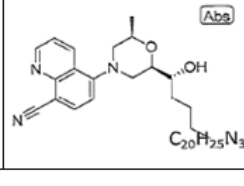
ER-886514	 $C_{22}H_{21}N_3O_2$	359,4	0,0030	>20	5-((2R,6R)-2-metil-6- (fenóxi metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 129 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,96 (br, s, 9H), 2,68 (s, 1H), 2,71 (d, *J*= 1,76 Hz, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,84 - 2,90 (m, 1H), 3,29 - 3,30 (m, 1H), 3,33 (t, *J*= 2,05 Hz, 1H), 3,52 - 3,54 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,98 (dd, *J*= 9,67, 6,74 Hz, 1H), 4,10 (ddd, *J*= 10,25, 6,45, 2,34 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J*= 9,67, 4,69 Hz, 1H), 4,28 - 4,32 (m, 1H), 6,88 - 6,91 (m, 2H), 6,93 - 6,98 (m, 1H), 7,10 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,24 - 729 (m, 6H), 7,53 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,04 (d, Hz, 1H), 8,49 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886515	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,0360	>20	5-((2R,6R)-2-metil-6-((m-tolilóxi)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H MNR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,29 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,90 (br, s, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,68 (s, 1H), 270 (d, *J*= 1,76 Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,82 - 2,86 (m, 1H), 2,88 (5, 1H), 3,29 (t, *J*= 2,05 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,48 - 3,53 (m, 1H), 3,55 - 3,56 (m, 1H), 3,93 - 3,98 (m, 1H), 4,07 - 4,12 (m, 1H), 4,16 (dd, *J*= 9,67, 4,69 Hz, 1H), 427 - 4,31 (m, 1H), 6,68 - 6,73 (m, 2H), 6,77 (d, *J*= 7,32 Hz, 1H), 7,09 (5, 1H), 7,10 - 7,13 (m, 1H), 7,15 - 7,17 (m, 1H), 7,24 (s, 4H), 7,52 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,03 (5, 1H), 8,05 (5, 1H), 8,48 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886516	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,0180	>20	5-((2R,6R)-2-metil-6-((p-tolilóxi)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,31 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,58 (s, 6H), 2-29 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,73 (d, *J*= 1,76 Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,87 (d, *J*= 1,46 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 3,31 - 3,33 (m, 1H), 3,34 - 3,35 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,55 (t, *J*= 2,05 Hz, 1H), 3,57 - 3,59 (m, 1H), 3,97 (dd, *J*= 9,67, 6,74 Hz, 1H), 4,18 (d, *J*= 4,69 Hz, 1H), 4,16 (d, *J*= 4,69 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 6,80 - 6,83 (m, 2H), 7,07 - 7,11 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,54 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,48 (d, *J*= 1,76 Hz, 1H), 8,50 (d, *J*= 1,76 Hz, 1H), 9,09 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886520	 $C_{18}H_{21}N_3O_2$	311,4	0,2150	>20	5-((2R,6R)-2-(1-hidróxi propil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,04 (t, *J*= 7,37 Hz, 3H), 1,23 - 1,33 (m, 3H), 1,44 - 1,72 (m, 2H), 2,02 (d, 1H), 2,64 (dd, *J*= 11,96, 10,25 Hz, 1H), 2,83 - 3,01 (m, 1H), 3,24 - 3,43 (m, 2H), 3,73 (dd, *J*= 8,55, 4,27 Hz, 1H), 3,76 - 3,90 (m, 1H), 3,97 - 4,15 (m, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 1H), 8,00 - 8,11 (m, 1H), 8,46 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,01 - 9,14 (m, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{21}N_3O_2$ (M+H+): 312,17, encontrado: 312,2
ER-886530	 $C_{20}H_{25}N_3O_2$	339,4	0,0440	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hidróxi pentil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,83 - 1,01 (m, 314), 1,23 - 1,30 (m, 3H), 1,30 -1,42 (m, 3H), 1,44 - 1,60 (m, 3H), 2,09 (d, *J*= 3,42 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J*= 11,75, 10,25 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J*= 11,86, 10,15 Hz, 1H), 3,20 - 3,44 (m, 2H), 3,71 - 3,89 (m, 2H), 3,99 - 4,14 (m, 1H), 7,10 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*= 8,55, 4,27 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J*= 8,65, 1,82 Hz, 1H), 9,07 (dd, *J*= 4,06, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{25}N_3O_2$ (M+H+): 340,20, encontrado: 340,18

FIG. 6K

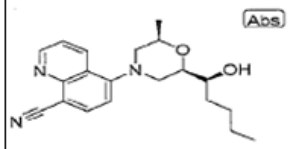
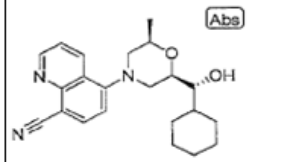
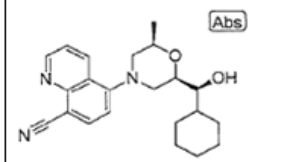
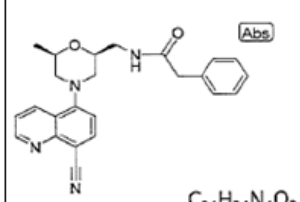
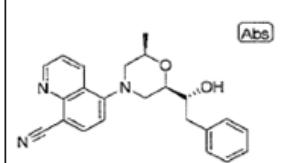
ER-886531	 $C_{20}H_{25}N_3O_2$	339,4	0,1930	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hidróxi pentil-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,82 - 0,97 (m, 3H), 1,21 -1,28 (m, 3H), 1,29 - 1,48 (m, 3H), 1,50 - 1,55 (m, 3H), 2,59 - 2,70 (m, 1H), 2,89 (dd, J= 11,75, 10,47 Hz, 1H), 3,21 - 3,34 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,72 - 3,86 (m, 1H), 400 - 4,13 (m, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 1H), 7,99 - 8,10 (m, 1H), 8,46 (dd, J= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,04 - 9,17 (m, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{25}N_3O_2$ (M+H+): 340,20, encontrado: 340,26
ER-886532	 $C_{22}H_{27}N_3O_2$	365,5	0,0690	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-cicloexil(hidróxi)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,98- 1,37 (m, 6H), 1,27 (d, 3H), 1,47-1,72 (m, 2H), 1,73 - 1,85 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,27 (d, 1H), 2,63 (dd, J= 11,96, 10,25 Hz, 1H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 3,25 - 3,41 (m, 2H), 3,56 (ddd, J= 7,42, 4,54, 3,20 Hz, 1H), 195 (ddd, J= 10,31, 4,75, 2,24 Hz, 1H), 4,01 - 4,17 (m, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 1H), 8,06 (d, J= 8,12 Hz, 1H), 8,41 - 8,52 (m, 1H), 9,01 - 9,13 (m, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_3O_2$ (M+H+): 366,21, encontrado: 366,22
ER-886533	 $C_{22}H_{27}N_3O_2$	365,5	0,0780	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-cicloexil(hidróxi)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,07 - 1,37 (m, 6H), 1,28 (d, 3H), 1,41 - 1,56 (m, 1H), 1,62 - 1,74 (m, 2H), 1,79 (br, s, 2H), 1,87 (d, J= 8,33 Hz, 1H), 2,28 (d, J= 6,20 Hz, 1H), 2,63 (dd, J= ,11,96, 10,25 Hz, 1H), 2,98 (dd, J= 11,54, 10,47 Hz, 1H), 3,16 - 3,35 (m, 3H), 3,96 (ddd, J= 10,31, 4,65, 2,35 Hz, 1H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 8,06 (m, J= 7,90 Hz, 1H), 8,39 - 8,52 (m, 1H), 9,00 - 9,15 (m, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_3O_2$ (M+H+): 366,21, encontrado: 366,24
ER-886563	 $C_{24}H_{24}N_4O_2$	400,5	0,2100	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin- 5-il)-6-metilmorfolin-2-il metil)-2-fenilacetamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,14 (d, J= 6,15 Hz, 3H), 2,40 (br, s, 5H), 2,48 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,53 (d, J= 2,05 Hz, 1H), 2,57 (d, J= 11,43 Hz, 1H), 3,18 - 3,24 (m, 3H), 3,54 - 3,60 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,91 - 3,96 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 723 - 7,28 (m, 6H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,51 (dd, J= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,40 (dd, J= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 9,07 (dd, J= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886564	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,1020		5-((2R,6R)-2-((R)-1-hidróxi-2-feniletil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,30 (d, J= 6,41 Hz, 3H), 2,38 (d, J= 5,77 Hz, 1H), 2,65 (dd, J= 11,96, 10,25 Hz, 1H), 2,84 - 2,94 (m, 1H), 2,94 - 3,06 (m, 2H), 3,15 - 3,33 (m, 2H), 3,73 - 3,93 (m, 2H), 3,95 - 4,12 (m, 1H), 7,06 (d, J= 8,12 Hz, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 3H), 729 - 7,36 (m, 2H), 7,49 (dd, J= 8,55, 4,06 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 7,90 Hz, 1H), 8,38 (dd, J= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,06 (dd, J= 427, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_2$ (M+H+): 374,18, encontrado: 374,16

FIG. 6L

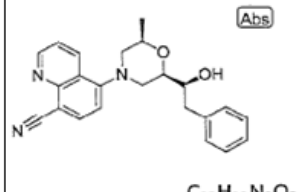
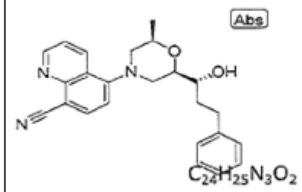
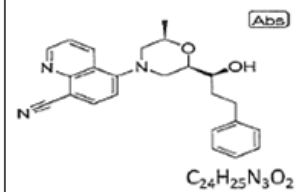
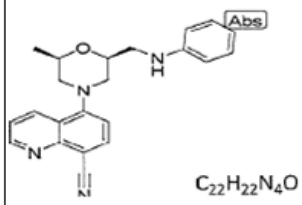
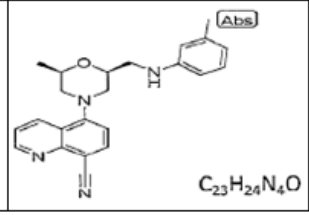
ER-886565		373,5	0,0490	> 2	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hidróxi-2-feniletil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,30 (d, *J*= 6,41 Hz, 3H), 2,38 (d, *J*= 5,77 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J*= 11,96, 10,25 Hz, 1H), 284 -2,94 (m, 1H), 2,94 - 3,06 (m, 2H), 3,15 - 3,33 (m, 2H), 3,73 - 3,93 (m, 2H), 3,95 - 4,12 (m, 1H), 7,06 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,49 (dd, *J*= *8,55*, 4,06 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,06 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_2$ (M+H+): 374,18, encontrado: 374,14
ER-886567		387,5	0,0225	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hidróxi-3-fenilpropil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,27 (d, 4H), 1,72 - 1,93 (m, 2H), 2,07 (d, *J*= 3,42 Hz, 1H), 2,56 - 2,79 (m, 2H), 2,85 - 2,99 (m, 2H), 3,21 - 3,39 (m, 2H), 3,75 - 3,88 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,09 (d, *J*= 6,12 Hz, 1H), 7,15 - 7,38 (m, 5H), 7,51 (dd, *J*= 8,55, 4,27 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*= 7,00 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H),	LCMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{25}N_3O_2$ (M+H+): 388,20, encontrado: 388,17
ER-886568		387,5	0,0540	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hidróxi-3-fenilpropil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,27 (d, 4H), 1,70 - 1,99 (m, 2H), 2,46 (d, *J*= 5,34 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J*= 11,86, 10,15 Hz, 1H), 2,75 (ddd, *J*= 13,62, 9,24, 7,05 Hz, 1H), 2,82 - 3,00 (m, 2H), 3,26 (ddt, *J*= *18,08*, 11,72, 2,08, 2,08 Hz, 2H), 3,51 - 3,65 (m, 1H), 3,73 - 3,89 (m, 1H), 4,05 (ddd, *J*= 10,15, 6,20, 2,24 Hz, 1H), 7,01 - 7,14 (m, 1H), 7,15 - 7,34 (m, 5 H), 7,47 - 7,59 (m, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,38 - 8,48 (m, 1H), 9,03 - 9,14 (m, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{25}N_3O_2$ (M+H+): 388,20, encontrado: 388,16
ER-886601		358,4	0,0115	>20	5-((2R,65)-2-metil-6-((fenilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,24 (d, *J*= 6,15 Hz, 5H), 2,62 (s, 1H), 2,65 (d, *J*= 1,76 Hz, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 3,24 (d, *J*= 5,27 Hz, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 6,59 - 6,67 (m, 3H), 7,09 (dd, *J*= 8,79, 7,32 Hz, 2H), 7,20 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,53 - 7,57 (m, 1H), 8,09 (s, IH), 8,11 (s, 1H), 8,52 - 8,55 (m, 1H), 8,92 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886602		372,5	0,1850	>20	5-((2R,65)-2-metil-6-((m-tolilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,32 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,66 - 2,80 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 2H), 3,49 - 3,56 (m, 2H), 4,06 - 4,18 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 4H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,56 -7,60 (m,1H), 8,12 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,55 - 8,58 (m, 1H), 8,94 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	

FIG. 6M

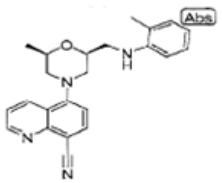
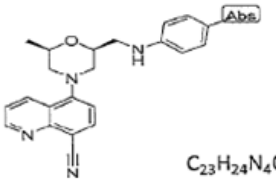
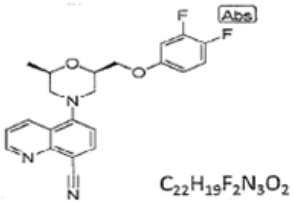
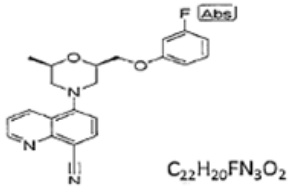
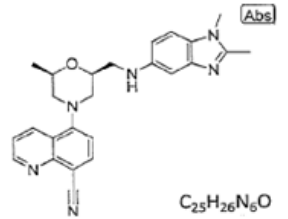
ER-886603	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,0110	>20	5-((2R,6S)-2-metil-6-((o-tolilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,32 (d, *J*= 5,57 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,68 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 2,74 (d, *J*= 13,48 Hz, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 3,38 - 3,45 (M, 4H), 3,53 (d, *J*= 3,22 Hz, 1H), 3,57 (d, *J*= 3,52 Hz, 1H), 4,09 (d, *J*= 4,69 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,85 (s, 9H), 7,20 -7,25 (m, 3 14), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,32 Hz, 1H), 8,57 (d, *J*= 8,50 Hz, 1H), 8,94 (d, *J*= 4,39 Hz 1H)	
ER-886604	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,0860	>20	5-((2R,6S)-2-metil-6-((p-tolilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,33 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 2,38 (s, 4H), 2,66 - 2,80 (m, 3H), 3,34 - 3,41 (m, 2H), 3,47 - 3,57 (m, 3H), 4,04 - 4,16 (m, 2H), 7,23 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 4H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 8,11 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,92 - 8,94 (m, 1H)	
ER-886605	 $C_{22}H_{19}F_2N_3O_2$	395,4	0,0220		5-((2R,6R)-2-((3,4-difluoro fenóxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,23 (d, *J*= 6,45 Hz, 4H), 2,66 (dd, *J*= 11,72, 10,25 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J*= 11,72, 10,55 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,99 - 4,13 (m, 4H), 4,25 - 4,31 (m, 1H), 4,82 - 4,86 (m, 4H), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 1H), 7,24 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,59 - 7,63), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 8,94 (dd, *J*= *H*-4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-836606	 $C_{22}H_{20}FN_3O_2$	377,4	0,0030	>20	5-((2R,6R)-2-((3-fluoro fenóxi)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,24 (3H,d), 2,68 (1H, t), 2,88 (1H, 1), 3,38 (1H, d), 3,49 (1H, d), 3,99 - 4,14 (3H,m), 4,25 - 4,3 6 (1H, m), 6,59 - 6,80 (3H,m), 7,17 - 7,30 (2H,m), 7,58 - 7,65 (1H, m), 8,08 - 8,18 (1H, m), 8,58 - 8,69 (1H, m), 8,90 - 8,99 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{20}FN_3O_2$ (M+ H+) 378,4, encontrado 378,5
ER-886608	 $C_{25}H_{26}N_6O$	426,5	0,0130	3,366	5-((2S,6R)-2-(((1,2-dimetil-1H- benzo[d]imidazol-5-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,24 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 2,62 - 2,68 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,77 - 2,84 (m, 1H), 3,29 - 3,39 (m, 4H), 3,46 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,08 (d, *J*= 6,74 Hz, 1H), 4,16 (d, *J=7,62 Hz*, 1H), 4,80 (s, 1H), 6,78 (d, *J*= 2,05 Hz, 1H), 6,95 - 6,98 (m, 1H), 7,22 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*= 8,79 Hz, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 8,11 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,56 - 8,59 (m, 1H), 8,92 - 8,94 (m, 1H)	

FIG. 6N

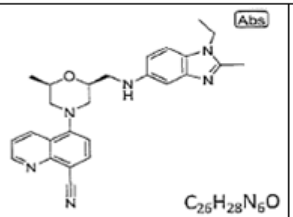
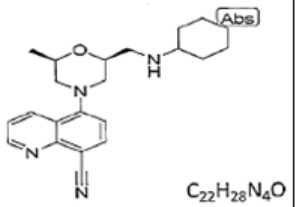
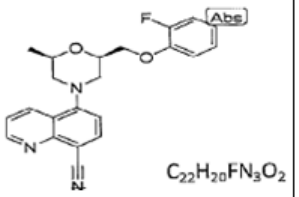
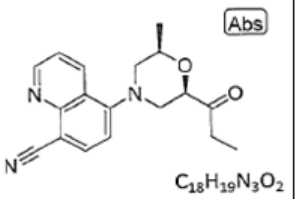
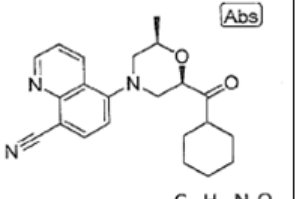
ER-886609	 $C_{26}H_{28}N_6O$	440,6	0,0120	6,929	5-((2S,6R)-2-(((1-etil-2-metil-1H-benzoplimidazol-5-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-886611	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,1070	8,112	5-((2S,6R)-2-((cicloexilamino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,26 - 1,28 (m, 3H), 1,31 - 1,40 (m, 4H), 1,70 (d, *J*= 12,89 Hz, 1H), 1,87 (d, *J*= 8,20 Hz, 2H), 2,11 (br, s, 2H), 2,64 - 2,71 (m, 1H), 2,73 2,77 (m, 1H), 3,07 - 3,15 (m, 2H), 322 (br, s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 4,09 - 4,13 (m, 1H), 4,22 (t, *J*= 9,96 Hz, 1H), 4,84 - 4,85 (m, 8H), 7,24 (dd, *J*= *7,91*, 2,34 Hz, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,59- 8,63 (m, 1H), 8,95 - 8,97 (m, 1H)	
ER-886624	 $C_{22}H_{20}FN_3O_2$	377,4	0,0027	>20	5-((2R,6R)-2-((2- fluoro fenóxi)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,24 (dd, *J*= 6,15, 0,813 Hz, 5H), 2,67 (d, *J*= *10,84 Hz*, 1H), 2,87 - 2,90 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 4,06 - 4,10 (m, 1H), 4,16 - 4,20 (m, 1H), 4,83 - 4,85 (m, 17H), 7,03 - 7,11 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 726 (s, 1H), 7,60 - 7,63 (m, 1H), 8,12 (d, *J*= 0,88 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*= 0,88 Hz, *iH)*, 8,63 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,94 - 8,96 (m, 1H)	
ER-886625	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	309,4	0,1570	>20	5-((2R,6R)-2-metil-6-propionilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,02 - 1,16 3H), 1,33 (d, *J*= 620 Hz, 3H), 2,58 - 2,86 (m, 5H), 3,30 (dt, *J*= 11,96, 2,14 Hz, 1H), 3,62 (dt, *J*= 12,02, 2,43 Hz, 1H), 4,01 - 4,16 (m, 1H), *4*,37 (dd, *J*= 10,58, 2,67 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*= 8,65, 4,17 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J=8,65*, 1,82 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,06,1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{19}N_3O_2$ (M+H+): 310,15, encontrado: 310,14
ER-886626	 $C_{22}H_{25}N_3O_2$	363,5	0,0730	>20	5-((2R,6R)-2-(cicloexano carbonil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,15 - 1,4,4 (m, 9H), 1,71 (d, *J*= 11,54 Hz, 1H), 1,75 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 1H), 2,68 (dd, *J*= 11,96, 10,25 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J*= 12,18, 10,68 Hz, 1H), 2,90 - 3,11 (m, 1H), 3,31 (dt, *J*= 11,91, 2,06 Hz, 1H), 3,61 (dt, *J*= 12,07, 2,30 Hz, 1H), 4,08 (ddd, *J*= 10,15, 6,30, 2,14 Hz, 1H), 4,44 (dd, J= 10,58, 2,67 Hz, 1H), 7,11 (d, *J*=7,90 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*= 8,55, 427 Hz, 1H), *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,46), dd, *J*= 8,55, 1 71 Hz, 1H), 9,09 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_2$ (M+H+): 364,20, encontrado: 365,32

FIG. 6O

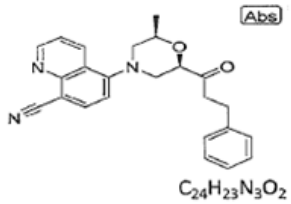
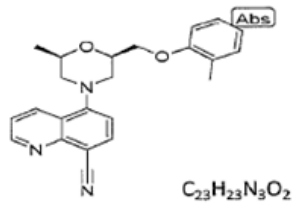
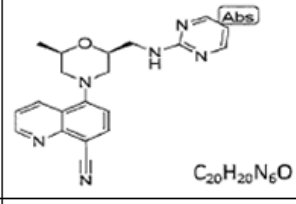
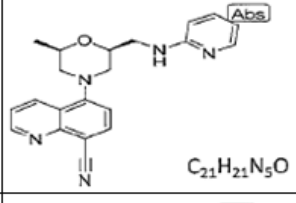
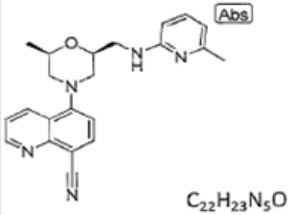
ER-886629	 $C_{24}H_{23}N_3O_2$	385,5	0,1930	>20	5-((2R,6R)-2-metil-6-(3-fenilpropanoil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,32 (d, *J*= 41 Hz, 3H), 2,56 - 2,79 (m, 2H), 2,88 - 2,98 (m, 2H), 3,01 - 3,12 (m, 2H), 3,29 (dt, *J*= 11,96, 2,14 Hz, 1H), 3,58 (dt, *J*= 11,96, 2,35 Hz, 1H), 3,97 - 4,15 (m, 1H), 4,35 (dd, *J*= 10,47, 2,78 Hz, 1H), 7,07 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 7,15 - 7,38 (m, 5H), 7,53 (dd, *J*= 8,55, 427 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J*= 8,65, 1,82 Hz, 1H), 9,09 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_2$ (M+H+): 386,18, encontrado: 386,15
ER-886786	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,0090	>2,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((o-tolilóxi)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,29 (d, *J*= 6,15 Hz, 4 H), 1,99 (s, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 2H), 2,17 (s, 4H), 2,72 (dd, *J*= 11,72, 10,25 Hz, 1H), 2,82 - 2,88 (m, 1H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 3,61 - 3,65 (m, 1H), 3,93 - 3,98 (m, 1H), 4,07- 4,14 (m, 1H), 4,17 - 4,21 (m, 1H), 4,30 - 4,37 (m, 1H), 6,80 - 6,88 (m, 2H), 7,07 - 7,16 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 9,07 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886787	 $C_{20}H_{20}N_6O$	360,4	0,0229	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((pirimidin-2-ilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila		
ER-886788	 $C_{21}H_{21}N_5O$	359,4	0,0060	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((piridin-2-ilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila		
ER-886789	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0070	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((6-metilpiridin-2-ilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,15 (d, *J*= 6,15 Hz, 7H), 2,66 - 2,71 (m, 9H), 2,94 (d, *J=11,72 Hz*, 1H), 3,31 (s, 1H), 4,84 - 4,85 (m, 61H), 6,83 (d, *J*=6,74 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 728 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 2H), 7,73 (d, *J*=8,79 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,97 (d, *J*= 2,64 Hz, 1H)	

FIG. 6P

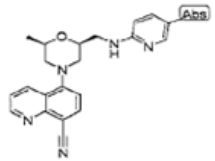
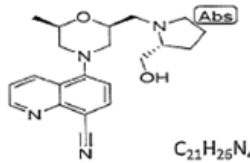
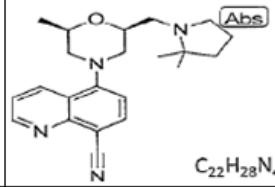
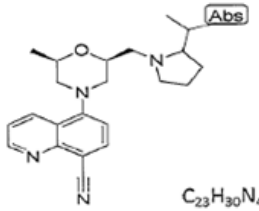
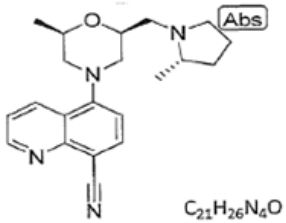
ER-886790	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0085	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((5-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila		
ER-886814	 $C_{21}H_{25}N_4O_2$	366,5	0,0720	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-2-(hidróxi metil)pirrolidin-1-il-metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-886815	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,3950	>2,0	5-((2R,6R)-2-((2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-886816	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,1970	>2,0	5-((2S,6R)-2-((2-isopropiipirrolidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,02 - 1,17 (m, 7H), 1,28 - 1,34 (m, 4H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,04 - 2,28 (m, 4H), 2,68 - 2,80 (m, 2H), 3,26 - 3,51 (m, 8H), 3,52 -3,60 (m, 1H), 3,73 - 3,81 (m, 1H), 4,11 - 4,21 (m, 1H), 4,35 - 4,44 (m, 1H), 4,85 - 4,91 (m, 8H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,65 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*= 7,62 Hz, 1H), 8,64 - 8,69 (m, 1H), 8,98 (dd, *J*= 4,10, 1,46 Hz, 1H)	
ER-886817	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0600	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,26 - 1,34 (m, 4H), 1,48 (d, *J*= 6,74 Hz, 3H), 1,71 - 1,77 (m, 1H), 1,98 - 2,14 (m, 3H), 2,29 - 2,38 (m, 2H), 2,67 - 2,81 (m, 4H), 3,19 - 3,26 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 4H), 3,52 (dd, *J*= 13,48, 2,34 Hz, 1H), 3,61 - 3,68 (m, 1H), 3,81 - 3,88 (m, 1H), 4,11 - 4,17 (m, 1H), 4,32 - 4,39 (m, 1H), 7,26 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 8,15 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,63 - 8,67 (m, 1H), 8,95 - 8,98 (m, 1H)	

FIG. 6Q

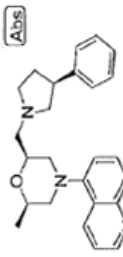
ER-886818	 $C_{26}H_{28}N_4O$	412,5	0,0800	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-3-fenilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,08 - 1,25 (m, 4H), 1,30 (d, J= 6,15 Hz, 4H), 1,73 - 1,78 (m, 1H), 2,66 - 2,82 (m, 3H), 3,32 - 3,48 (m, 6H), 4,02 - 4,24 (m, 1H), 4,24 - 4,40 (m, 1H), 7,26 (d, J= 8,20 Hz, 1H), 7,63 (dd, J= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,06 - 8,23 (m, 1H), 8,57 - 8,73 (m, 1H), 8,97 (dd, J= 4,39, 1,76 Hz, 1H)
ER-886819	$C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0360	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	
ER-886820	$C_{20}H_{24}N_4O_2$	352,4	0,0626	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-hidróxi pirrolidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, J= 6,15 Hz, 4H), 1,96 - 2,07 (m, 1H), 2,12 (d, J= 4,39 Hz, 1H), 2,32 (t, J= 820 Hz, 1H), 2,64 - 2,79 (m, 4H), 3,20 (d, J= 12,31 Hz, 1H), 3,29 - 3,54 (m, 7H), 3,58 (d, J= 11,72 Hz, 1H), 3,75 - 3,89 (m, 2H), 4,09 - 4,17 (m, 1H), 4,35 (br, s, 1H), 4,55 (d, J= 15,23 Hz, 1H), 4,81 - 4,87 (m, 7H), 7,22 (d, J= 820 Hz, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 8,11 (d, J= 7,91 Hz, 1H), 8,61 (d, J= 8,50 Hz, 1H), 8,91 - 8,95 (m, 1H)
ER-886853	$C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0040	>2	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((4-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,13 - 121 (m, 3H), 2,34 - 2,39 (m, 3H), 2,67 (dd, J= 12,01, 10,25 Hz, 1H), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 3,36 (d, J= 12,01 Hz, 1H), 3,53 (d, J= 11,72 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J= 10,25, 6,15, 2,34 Hz, 1H), 4,21 - 4,37 (m, 3H), 4,82 - 4,86 (m, 5H), 6,76 (dd, J= 7,03, 1,76 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,22 - 727 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,79 (d, J= 7,03 Hz, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 8,60 , 8,65 (m, 1H), 8,92 - 8,96 (m, 1H)
ER-886854	$C_{26}H_{28}N_4O$	412,5	0,0190	>2	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-fenilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 - 1,31 (m, 4 14), 2,50 - 2,53 (m, 1H), 2,65 - 2,78 (m, 2H), 3,24 (br, s, 1H), 3,29 - 3,32 (m, 1 14), 3,41 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,44 - 3,54 (m, 3H), 3,54 - 3,64 (m, 1H), 3,73 (br, s, 1H), 3,82 - 3,96 (m, 1H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 4,15 (br, s, 1H), 4,37 (br, s, 1H), 4,81 - 4,85 (m, 5H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 727 (m, 4H), 7,61 (d, J= 4,10 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 7,91 Hz, 1H), 8,60 - 8,65 (m, 1H), 8,95 (br, s, 1H)

FIG. 6R

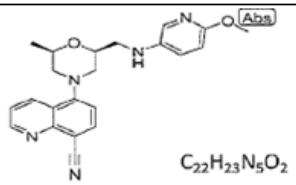
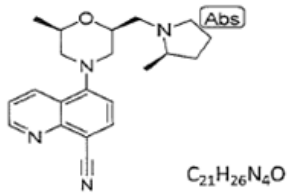
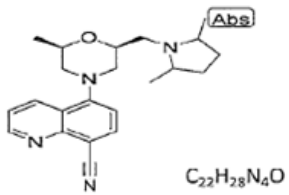
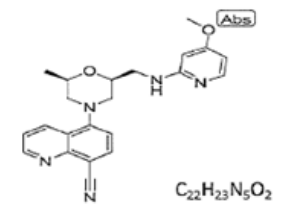
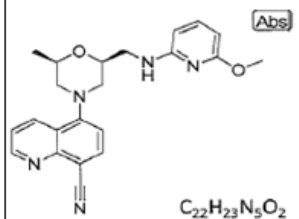
ER-886855	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0260	>2	5-((2S,6R)-2-(((6-metóxi piridin-3-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 - 1,26 (m, 3H), 2,60 - 2,67 (m, 1H), 2,76 - 2,e3 (m, 1H), 329 - 3,43 (m, 5H), 3,99 - 4,17 (m, 5H), 4,33 - 4,87 (m, 5H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 7,59 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*= 2,64 Hz, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 1H), 8,56 - 8,61 (m, 1H), 8,86 - 8,99 (m, 1H)	
ER-886856	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0760	>2	5-(2R,6S)-2-metil-6-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,19 - 1,37 (m, 4H), 1,37 - 1,53 (m, 3H), 1,67 - 1,85 (m, 1H), 2,01 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 2,39 (m, 1H), 2,58 - 2,86 (m, 3H), 3,14 (d, *J*= 12,89 Hz, 1H), 3,33 - 3,59 (m, 5H), 3,69 - 3,90 (m, 1H), 4,04 - 4,22 (m, 1H), 4,34 (t, *J*= 10,25 Hz, 1H), 7,14 - 7,30 (m, 1H), 7,61 (ddd, *J*= 8,50, 4,39, 0,88 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J*= 8,20, 0,88 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J*= 8,50, 1,46 Hz, 1H), 8,86 - 9,07 (m, 1H)	
ER-886857	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,1030	>2	5-((2S,6R)-2-((2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 – 1,30 (m, 4H), 1,34 - 1,37 (m, 1H), 1,46 -1,51 (m, 5H), 1,73 - 1,86 (m, 2H), 2,23 - 2,32 (m, 2H), 2,60 - 2,79 (m, 2H), 3,24 - 3,45 (m, 6H), 3,54 - 3,66 (m, 1H), 3,69 - 3,84 (m, 2H), 4,04 - 4,17 (m, 1H), 4,33 - 4,41 (m, 1H), 4,86 (s, 4H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 8,60 - 8,65 (m, 1H), 8,92 - 8,96 (m, 1H)	
ER-886858	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0080	>2	5-((2S,6R)-2-(((4-metóxi piridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,15 -1,22 (m, 3H), 2,65 (d, *J*= 10,55 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,75 - 2,82 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,52 (d, *J*= 11,43 Hz, 1H), 3,92 - 4,02 (m, 4H), 4,16 - 4,23 (m, 1H), 4,26 - 4,34 (m, 2H), 6,42 (d, *J*= 2,64 Hz, 1H), 6,53 - 6,56 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,59 - 7,70 (m, 1H), 7,79 (d, *J*= 7,62 Hz, 1H), 8,11 8,15 (m, 1H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	
ER-886859	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0810	>2	5-((2S,6R)-2-(((6-metóxi piridin-2-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR(400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 - 1,25 (m, 3H), 2,66 (dd, *J*= 12,01, 10,25 Hz, 1H), 2,76 - 2,82 (m, 1H), 3,34 -3,51 (m, 3H), 3,56 (d, *J*= 3,81 Hz, 1H), 3,59 (d, *J*= 3,81 Hz, 1H), 3,96 - 3,98 (m, 3H), 4,07 - 4,12 (m, 1H), 4,18 (dd, *J*= 74, 4,39 Hz, 1H), 4,83 - 4,85 (m, 7H), 6,27 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*= 8,50 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	

FIG. 6S

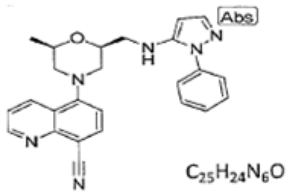
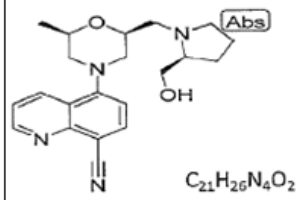
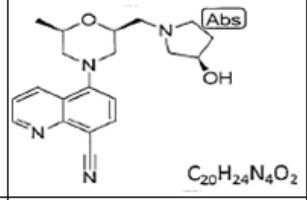
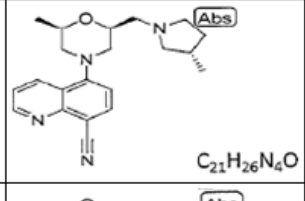
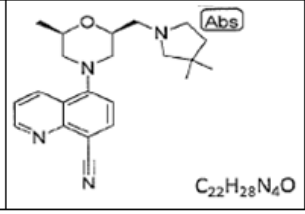
ER-886860	 $C_{25}H_{24}N_6O$	424,5	0,3280	>2	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((1-fenil-1H-pirazol-5-il)amino)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,23 (d, *J*= 8,455 Hz, 3H), 2,52 - 2,59 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,32 - 3,35 (m, 1H), 3,98 - 4,08 (m, 3H), 4,85 - 4,87 (m, 12H), 6,02 (d, *J*= 3,52 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,72 - 7,76 (m, 2H), 8,11 (d, 17,91 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*= 3,52 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,97 (dd, 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886866	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,1160	>2	5-((2S,6R)-2-(((S)-2-(hidróxi metil)pirrolidin-1-il-metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 125 - 1,29 (m, 3H), 1,85 - 1,94 (m, 1H), 2,00 - 2,26 (m, 3H), 2,64 - 2,77 (m, 2H), 3,26 - 3,40 (m, 14H), 3,59 - 3,71 (m, 2H), 3,74 - 3,83 (m, 2H), 3,87 - 3,92 (m, 1H), 4,09 - 4,17 (m, 1H), 4,32 - 4,39 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,87 (d, *J*= 0,88 Hz, 11H), 720 - 724 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 1H), 8,60 - 8,64 (m, 1H), 8,92 - 8,95 (m, 1H)	
FR-886867	 $C_{20}H_{24}N_4O_2$	352,4	0,0870	>2	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-hidróxi pirrolidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-886868	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0370	>2	metilpirrolidin-1- 5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-3-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,12 - 1,21 (m, 311), 128 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 2,65 - 2,76 (m, 2H), 3,30 - 3,49 (m, 5H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 4,10 - 4,16 (m, 1H), 4,82 - 4,85 (m, 5H), 7,24 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,62 (d, *J*= 8,50 Hz, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	
ER-886869	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,0310	>2	5-((2S,6R)-2-((3,3-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,19 - 1,29 (m, 9H), 1,86 - 1,93 (m, 1H), 1,95 - 1,99 (m, 1H), 2,65 - 2,74 (m, 2H), 2,96 - 3,05 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,30 - 3,52 (m, 7H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 4,10 - 4,15 (m, 1H), 4,32 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 4,83 - 4,85 (m, 5H), 7,24 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,59 7,63 (m, 1H), 8,11 - 8,14 (m, 1H), 8,62 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,94 - 8,96 (m, 1H)	

FIG. 6T

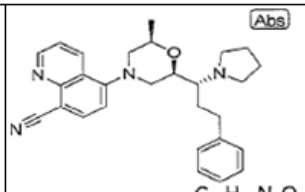
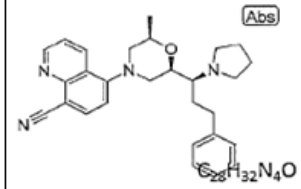
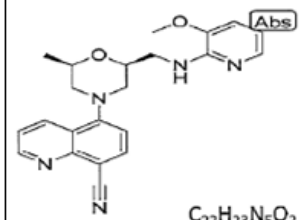
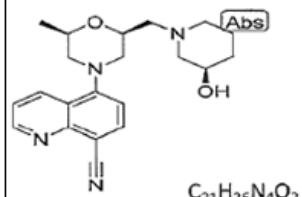
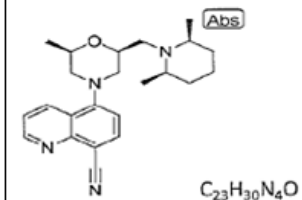
ER-886912	 $C_{28}H_{32}N_4O$	440,6	0,6480		5-((2R,6R)-2-metil-6-((R)-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-886913	 $C_{28}H_{32}N_4O$	440,6	1,8930		5-((2R,6R)-2-metil-6-((S)-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,21 -1,32 (m, 5H), 1,72 (d, *J*= 1,77 Hz, 4H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 2,59 - 2,83 (m, 6H), 3,28 (d, ,*J*= 12,18 Hz, 1H), 3,46 - 3,55 (m, 1H), 3,98 (br, s, 2H), 7,07 (t, *J*= 7,16 Hz, 1H), 7,14 - 7,34 (m, 5H), 7,49 (dt, *J*= 8,92, 4,62 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 8,45 (d, *J*= *8,55 Hz*, 1H), 9,03 - 9,11 (m, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{28}H_{32}N_4O$ (M+H+): 441,26, encontrado: 441,33
ER-886948	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0030		5-((2S,6R)-2-(((3-metóxi piridin-2-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,16 (d, *J*= 15 Hz, 4H), 2,67 (dd, *J*= 12,01, 10,25 Hz, 1H), 2,78 - 2,85 (m, 1H), 3,36 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 3,54 (d, *J*= 11,43 Hz, 1H), 3,96 - 4,03 (m, 5H), 4,34 - 4,43 (m, 3H), 4,82 - 4,86 (m, 7H), 6,82 - 6,86 (m, 1H), 7,26 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*= 7,62 Hz, 1H), 7,52 - 7,55 (m, 1H), 7,62 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J*= *8,50*, 1,76 Hz, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	
ER-886949	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,1450		5-((2S,6R)-2-(((R)-3-hidróxi piperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,23 – 1,29 (m, 4H), 1,69 (br, s, 1H), 1,72 - 1,87 (m, 2H), 2,63 – 2,76 (m, 2H), 3,13 (br, s, 1H), 3,16 - 3,26 (m, 3H), 3,30 - 3,45 (m, 4H), 3,70 (d, *J*= 12,31 Hz, 1H), 4,16 (br, s, 1H), 4,40 (d, *J*= 9,96 Hz, 1H), 4,81 - 4,85 (m, 7H), 7,24 (d, *J*= 7,62 Hz, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,59 - 8,64 (m, 1H), 8,96 (d, *J*= 4,39 Hz, 1H)	
ER-886950	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,7360		5-((2S,6R)-2-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,23 - 1,28 (m, 3H), 1,34 - 1,36 (m, 2 l-1), 1,39 - 1,42 (m, 3H), 1,47 (d, *J*= 5,57 Hz, 1H), 1,61 -1,66 (m, 1H), 1,80 (s, 1H), 2,62 -2,71 (m, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,76 - 2,82 (m, 1H), 3,05 - 3,11 (m, 1H), 3,34 (d, *J*= 14,65 Hz, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,46 - 3,56 (m, 1H), 4,11 (d, *J*= 9,67 Hz, 1H), 4,84 (d, *J*= 1,17 Hz, 12H), 7,25 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*= 8,79, 4,39 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,60 - 8,64 (m, 1H), 8,95 - 8,97 (m, 1H)	

FIG. 6U

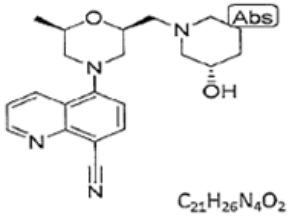
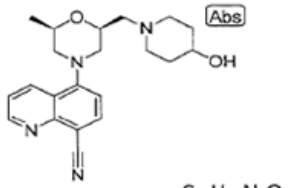
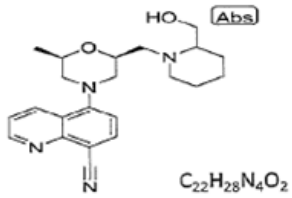
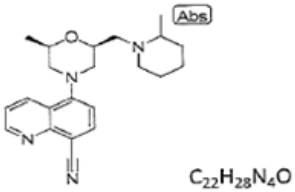
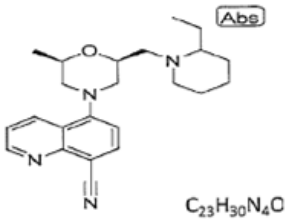
ER-886951	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,6320		5-((2S,6R)-2-(((S)-3-hidróxi piperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, *J*= 6,45 Hz, 11H), 3,22 (s, 7H), 3,38 (s, 1H), 4,81 - 4,85 (m, 115H), 7,25 (d, *J*= 8,20 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J*= 8,50,4,10 Hz, 2H), 8,14 (d, *J*= 8,20 Hz, 2H), 8,63 (d, *J*= 7,03 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H)	
ER-886953	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,0930		5-((2S,6R)-2-((4-hidróxi piperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,70 - 1,84 (m, 1H), 1,86 - 2,14 (m, 2H), 2,63 - 2,75 (m, 2H), 3,07 - 3,16 (m, 1H), 3,20 - 3,26 (m, 1H), 3,29 - 3,40 (m, 5H), 3,44 - 3,51 (m, 1H), 3,67 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 3,80 - 3,86 (m, 1H), 4,05 - 4,17 (m, 2H), 4,37 - 4,47 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,89 - 4,92 (m, 4H), 7,21 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 8,09 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,60 (d, *J*= 8,50 Hz, 1H), 8,93 (d, *J*= 4,10 Hz, 1H)	
ER-886955	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,1840		5-((2S,6R)-2-((2-(hidróxi metil)piperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 - 1,29 (m, 4H), 1,58 -1,72 (m, 2H), 1,75 -1,95 (m, 5H), 2,63 - 279 (m, 2H), 3,20 - 3,25 (m, 1H), 3,29 - 3,42 (m, 4H), 3,46 - 3,59 (m, 1H), 3,61 - 3,74 (m, 2H), 3,89 - 3,93 (m, 1H), 4,08 - 4,16 (m, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 1H), 4,82 - 4,85 (m, 6H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,60 - 8,64 (m, 1H), 8,95 (d, *J*= 4,39 Hz, 1H)	
ER-886957	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,0500		5-((2R,6S)-2-metil-6-((2-metilpiperidin-1-il metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 - 1,35 (m, 5H), 1,39 - 1,45 (m, 2H), 1,60 - 1,65 (m, 1H), 1,82 (d, *J*= 13,48 Hz, 1H), 1,93 (br, s, 1H), 2,63 - 2,79 (m, 2H), 3,13 - 3,26 (m, 2H), 3,29 - 3,51 (m, 5H), 3,76 (d, *J*= 12,89 Hz, 1H), 4,11 - 4,16 (m, 1H), 4,30 - 4,42 (m, 1H), 4,85 (s, 5H), 7,25 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,61 - 8,66 (m, 1H), 8,96 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886958	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,0840		5-((2S,6R)-2-((2-etilpiperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,98 - 1,04 (m, 3H), 1,24 - 1,29 (m, 3H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 1,73 - 1,96 (m, 3H), 2,64 - 2,79 (m, 2H), 3,08 - 3,26 (m, 2H), 3,29 -H), (m, 1H), 3,74 (d, *J*= 13,18H), 4,10 - 4,17 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,85 - 4,88 (m, 4H), 7,24 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,60 - 8,66 (m, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	

FIG. 6V

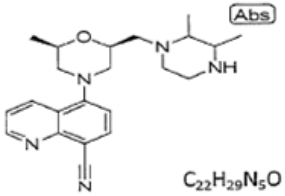
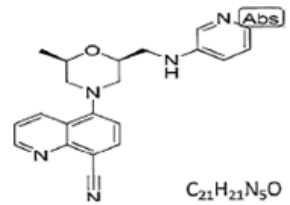
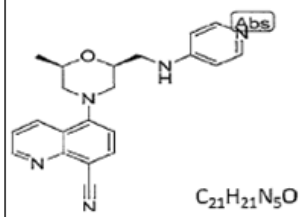
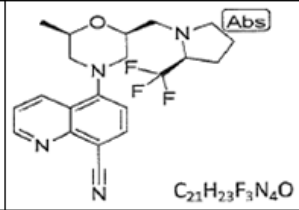
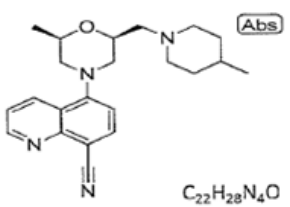
ER-887137	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0157	> 10 < 20,9	5-((2S,6R)-2-((2,3-dimetilpiperazin-1-metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 - 1,41 (m, 11H), 2,63 - 2,76 (m, 2H), 3,05 - 3,11 (m, 1H), 3,33 - 3,46 (m, 4H), 3,52 (s, 1H), 3,72 - 3,77 (m, 1H), 4,07 - 4,12 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,11 - 8,14 (m, 1H), 8,59 - 8,64 (m, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-887138	 $C_{21}H_{21}N_5O$	359,4	0,0440	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((piridin-3 ilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,18 - 1,23 (m, 3H), 2,63 - 2,69 (m, 1H), 2,71 – 2,82 (m, 1H), 3,36 (d, *J*= 10,84 Hz, 1H), 3,53 (d, *J*= 10,84 Hz, 1H), 3,97 - 4,05 (m, 1H), 4,33 - 4,40 (m, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 1H), 4,68 (d, *J*= 13,4-8 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*= 1,17 Hz, 4H), 7,25 (dd, *J*= 9,20, 1,17 Hz, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 3H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 2H), 8,61 - 8,66 (m, 1H), 8,96 (dt, *J*= 4,10, 1,46 Hz, 1H)	
ER-887139	 $C_{21}H_{21}N_5O$	359,4	0,0080	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((piridin-4-ilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,19 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 2,60 - 2,72 (m, 2H), 3,35 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 3,47 (d, *J*= 11,43 Hz, 1H), 3,96 - 4,03 (m, 1H), 4,14 - 4,20 (m, 1H), 4,22 - 4,28 (m, 1H), 4,34 (d, *J*= 2,05 Hz, 1H), 4,38 (8, 1H), 4,85 - 4,87 (m, 5H), 6,80 - 6,83 (m, 2H), 7,24 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 8,95 - 8,97 (m, 1H)	
M-887140	 $C_{21}H_{23}F_3N_4O$	404,4	0,3086	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 - 1,25 (m, 4H), 2,64 (d, *J*= 9,96 Hz, 1H), 2,75 (d, *J*= 10,55 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 3,15 - 3,19 (m, 1H), 3,30 - 3,40 (m, 4H), 4,08 (d, *J*= 7,03 Hz, 1H), 4,80 - 4,86 (m, 9H), 7,22 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 43,50, 4,39 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,62 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,93 - 8,96 (m, 1H)	
ER-887141	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,0630	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-metilpiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,99 (3H,d), 1,27 (3H,d), 1,40 - 1,60 (2H, m), 1,63 – 1,76 (1H, m), 2,03 (2H,m), 2,60 - 2,77 (2H,m), 2,96 - 3,09 (2H,m), 3,23 - 326 (2H, m), 3,32 - 3,46 (2H,m), 3,60 - 3,72 (2H,m), 4,08 - 4,24 (1H, m), 4,33 - 4,49 (1H, m), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,56 - 7,66 (1H, m), 8,08 - 8,17 (1H, m), 8,56 - 8,66 (1H, m), 8,99 - 8,99 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{28}N_4O$ (M+H+) 365,4, encontrado 365,2

FIG. 6W

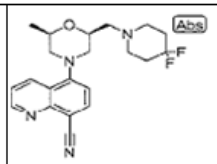
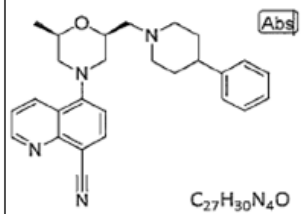
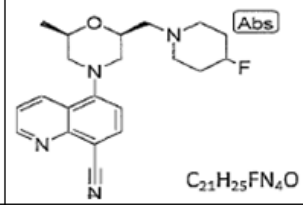
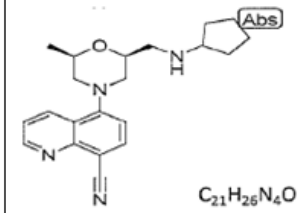
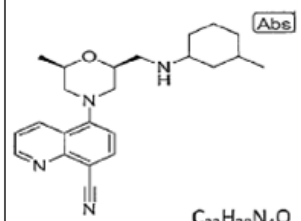
ER-887142	 $C_{21}H_{24}F_2N_4O$	386,4	0,1060	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,28 (d, *J*= 5,57 Hz, 3H), 1,33 (s, 1H), 2,39 (br, s, 3H), 2,45 (br, s, 1H), 2,66 - 2,76 (m, 2H), 3,33 - 3,43 (m, 4H), 4,11 - 4,19 (m, 1H), 4,41 – 4,48 (m, 1H), 7,22 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 8,61 (d, *J*= 8,79 Hz, 1H), 8,93 8,95 (m, 1H)	
ER-887143	 $C_{27}H_{30}N_4O$	426,6	0,0430	> 2,0	5-{(2R,6S)-2-metil-6-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolina- 8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,29 (3H,d), 1,97 - 2,20 (4 H, m), 2,63 - 2,80 (2H,m), 2,83 - 2,96 (1H, m), 3,14 - 3,26 (2H,m), 3,34 - 3,56 (4H, m), 3,72 - 3,86 (2H,m), 4,08 - 4,22 (1H, m), 4,38 - 4,56 (1H, m), 7,14 - 7,38 (6H, m), 7,55 - 7,66 (1H, m), 8,05 - 8,16 (1H, m), 8,57 - 8,66 (1H, m), 8,88 - 8,99 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{30}N_4O$ (M+H+) 427,5, encontrado 427,6
ER-887144	 $C_{21}H_{25}FN_4O$	368,5	0,0760	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,28 (3H,d), 1,95 - 2,39 (5 H, m), 2,62 - 2,83 (2H,m), 3,27 - 3,39 (2H,m), 3,51 - 3,77 (2H,m), 4,05 - 4,21 (2H,m), 4,35 - 4,55 (3H,m), 4,99 - 5,08 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,55 - 7,67 (1 1-4, m), 8,06 - 8,17 (1H, m), 8,62 (1H, d), 8,87 - 8,98 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{25}FN_4O$ (M+H+) 369,4, encontrado 369,2
ER-887145	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0870	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((ciclopentilamino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 128 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 1,61 - 1,71 (m, 4H), 1,81 (br, s, 2H), 2,09 - 2,16 (m, 2H), 2,65 - 2,77 (m, 2H), 3,07 - 3,14 (M, 1H), 3,22 - 3,26 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,58H), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,20 - 4,27 (m, 1H), 4,85 - 4,87 (m, 5H), 7,24 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 8,13 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,60 - 8,63 (m, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	
ER-887146	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,0680	> 2,0	5-((2R, 6S)-2-metil-6-(03-metilcicloexil)amino)metil) morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 0,86 - 1,10 (m, 5H), 1,25 - 1,40 (m, 4H), 1,47 - 1,54 (m, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,67- 1,76 (m, 1H), 1,85 - 1,91 (m, 1H), 2,09 (d, *J*= 5,27 Hz, 2H), 2,64 - 2,77 (m, 2H), 3,09 - 3,17 (m, 2H), 3,22 -3,26 (m, 1H), 3,37 - 3,43 (m, 2H), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,20 - 4,27 (m, 1H), 4,88 (br, s, 1H), 7,23 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91, 1H), 8,61 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	

FIG. 6X

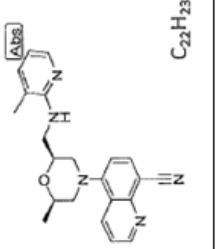
ER-887177	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0030	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((3-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4), d ppm 1,12 - 1,16 (m, 3H), 2,24- 2,28 (m, 3H), 2,61 - 2,68 (m, 1H), 277 - 2,84 (m, 1H), 3,24 - 3,26 (m, 1H), 3,31 - 3,36 (m, 1H), 3,55 (d, J= 11,72 Hz, 1H), 3,94 - 4,01 (m, 1H), 4,30 - 4,47 (m, 3H), 4,82 - 4,87 (m, 5H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,74 (d, J= 7,32 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 6,74 Hz, 1H), 8,07 - 8,11 (m, 1H), 8,57 - 8,62 (m, 1H), 8,90 - 8,93 (m, 1H)	
ER-887199	$C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4	0,1050	> 2,0	5-((2R,6R)-2-etil-6-(hidróxi metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,99 (3H, t), 1,43 - 1,68 (2H, m), 2,60 - 2,73 (1H, m), 2,74 - 2,89 (1H, m), 3,31 - 3,46 (2H,m), 3,76 - 3,88 (1H, m), 4,21 - 4,29 (1H, m), 4,48 (2H, br, 3,), 7,24 (1H, s), 7,53 - 7,67 (1H, m), 7,96 - 8,19 (1H, m), 8,53 - 8,70 (1H, m), 8,88 - 9,04 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{17}H_{19}N_3O_2$ (M+H+) 298,3, encontrado 298,4
ER-887252	$C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0,0066	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((4-fenilpiridin-2-il)amino)metillmorfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,16 - 1,22 (m, 4H), 2,70 (dd, J=12,01, 10,25 Hz, 1H), 2,79 - 2,88 (m, 1H), 3,31 - 3,39 (m, 1H), 3,57 (d, J= 11,43 Hz, 1H), 4,00 - 4,06 (m, 1H), 4,29 - 4,44 (m, 3H), 4,80 - 4,85 (m, 5H), 7,20 - 7,33 (m, 3H), 7,52 - 7,64 (m, 4H), 7,74 - 7,79 (m, 2H), 7,99 (d, J= 7,03 Hz, 1H), 8,11 - 8,15 (m, 1H), 8,29 (br, 5, 1H), 8,62 - 8,67 (m, 1H), 8,93 - 8,97 (m, 1H)	
ER-887253	$C_{20}H_{25}N_5O$	351,5	0,0072		5-((2R,6S)-2-metil-6-(piperazin-1-il metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (d, J= 6,15 Hz, 4H), 1,96 - 2,04 (m, 1H), 2,27 - 2,34 (m, 1H), 2,64 - 2,79 (m, 3H), 325 (br, s, 1H), 3,29 - 3,43 (m, 5H), 3,48 (s, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 9H), 4,07 - 4,14 (m, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 8,94 (dd, J= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-887258	$C_{26}H_{29}N_5O$	427,6	0,0852	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-fenilpiperazin-1-il)metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,29 (d, J= 6,15 Hz, 3H), 2,67 - 2,79 (m, 2H), 3,30 - 3,43 (m, 7H), 4,13 - 4,19 (m, 1H), 4,44 - 4,51 (m, 1H), 4,82 - 4,86 (m, 5H), 6,88 - 6,93 (m, 1H), 6,98 - 7,03 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 8,11 - 8,15 (m, 1H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	

FIG. 6Y

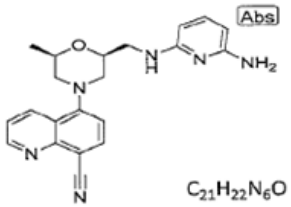
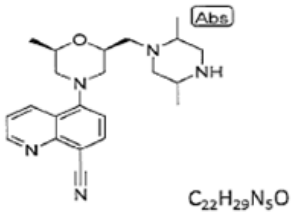
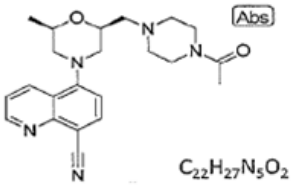
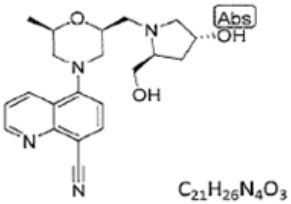
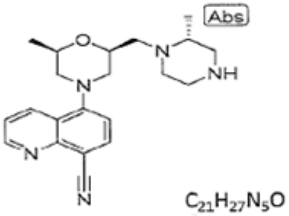
ER-887259	 $C_{21}H_{22}N_6O$	374,4	0,0019	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((6-aminopiridin-2-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 - 1,24 (m, 4H), 2,61 - 2,68 (m, 1H), 2,77 - 2,84 (m, 1H), 3,34 - 3,43 (m, 4H), 3,47 - 352 (m, 1H), 4,05 - 4,19 (m, 2H), 4,84 - 4,87 (m, 6H), 5,96 - 6,04 (m, 2H), 7,22 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,51 - 7,62 (m, 2H), 8,11 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H), 8,92 - 8,95 (m, 1H)	
ER-887260	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0901	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 1,61 - 1,71 (m, 4H), 1,81 (br, s, 2H), 2,09 - 2,16 (m, 2H), 2,65 - 2,77 (m, 2H), 3,07 - 3,14 (m, 1H), 3,22 - 3,26 (m, 1H), 3,37 - 3,42 (m, 2H), 3,58 (t, *J*= 7,32 Hz, 1H), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,20- 4,27 (m, 1H), 4,85 - 4,87 (m, 5H), 7,24 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 8,13 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,60 - 8,63 (m, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	
ER-887261	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,5	0,0917	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-acetil piperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-cabonitrila		
ER-887262	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,5	0,2720	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((2S,4R)-4-hidróxi-2-(hidróxi metil)pirrolidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinoiina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 - 1,34 (m, 3H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 2,07 - 2,16 (m, 2H), 2,30 - 2,34 (m, 1H), 2,66 - 2,79 (m, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 5H), 3,64 - 3,68 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,74 - 3,84 (m, 2H), 3,95 (d, *J*= 3,81 Hz, 1H), 3,97 - 4,02 (m, 1H), 4,11 - 4,15 (m, 1H), 4,34 - 4,40 (m, 1H), 4,53 (br, s, 1H), 7,25 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*= 8,50,4,39 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,63 - 8,66 (m, 1H), 8,96 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-887268	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0360	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-2-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 - 1,27 (m, 3H), 1,34 - 1,44 (m, 4H), 1,98 - 2,04 (m, 1H), 2,30 - 2,34 (m, 1H), 2,64 - 2,71 (m, 1H), 2,74 - 2,80 (m, 2H), 3,10 - 3,25 (m, 2H), 3,36 - 3,51 (m, 6H), 3,55 - 3,63 (m, 3H), 3,81 - 3,86 (m, 1H), 4,08 - 4,14 (m, 1H), 4,35 - 4,41 (m, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,61 - 8,64 (m, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	

FIG. 6Z

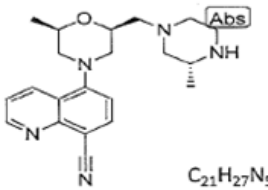
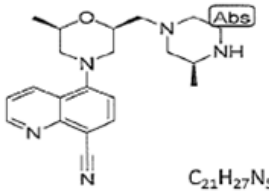
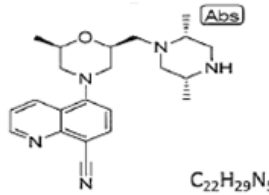
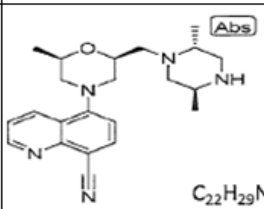
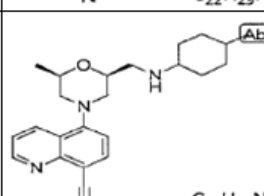
ER-887269	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0195	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-3-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,23 (3H, d), 1,35 (3H, d), 2,58 - 2,76 (2H, m), 2,77 - 2,93 (1H, m), 3,12 (3H, d), 3,38 (3H, br, s,), 3,50 - 3,71 (4H, m), 4,02 - 4,15 (1H, m), 4,28 - 4,40 (1H, m), 7,17 - 7,29 (1H, m), 7,55 - 7,66 (1H, m), 8,08 - 8,17 (1H, m), 8,55 - 8,68 (1H, m), 8,89 - 8,99 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{27}N_5O$ (M+H+) 366,4, encontrado 366,5
ER-887270	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0120	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,25 (3H, d), 1,38 (3H, d), 2,60 - 2,79 (2H, m), 3,00 - 3,14 (1H, m), 3,35 - 3,56 (5H, m), 3,58 - 3,85 (5H, m), 4,02 - 4,19 (1H, m), 4,33 - 4,49 (1H, m), 7,09 - 7,28 (1H, m), 7,53 - 7,71 (1H, m), 8,05 - 8,15 (1H, m), 8,55 - 8,67 (1H, m), 8,87 - 9,02 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{27}N_5O$ (M+H+) 366,4, encontrado 366,5
ER-887271	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0150	>2,0	55-((2S,6R)-2-(((2R,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,20 - 1,28 (3H, d), 1,33-1,40 (6H, m), 2,62 - 2,77 (2H, m), 3,03 - 3,18 (4 H, m), 3,31 - 3,50 (4H, m), 3,55 - 3,70 (2H, m), 4,02 - 4,14 (1H, m), 4,23 - 4,34 (1H, m), 7,19 - 729 (1H, m), 7,57 - 7,64 (1H, m), 8,08 - 8,18 (1H, m), 8,58 - 8,65 (1H, m), 8,92 - 8,99 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{29}N_5O$ (M+H+) 380,5, encontrado 380,7
ER-887272	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0340	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-887442	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,1487	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((4-metilcicloexil)amino)metil) morfolino)quinolina-8-carbonitrila		

FIG. 6AA

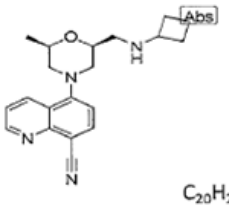
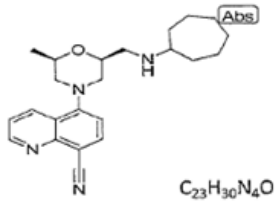
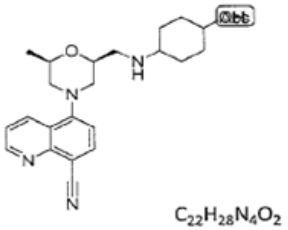
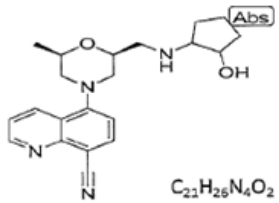
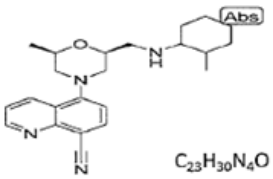
ER-887443	 $C_{20}H_{24}N_4O$	336,4	0,1250	>2,0	5-((2S,6R)-2-((ciclobutilamino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d,) d ppm 1,28 (0, *J*= 6,15 Hz, 4H), 1,85 - 1,95 (m, 2H), 2,13 - 226 (m, 2H), 2,33 (d, *J*= 9,38 Hz, 2H), 2,64 - 2,75 (m, 2H), 2,95 - 3,01 (m, 1H), 3,09 - 3,15 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 4,09 (d, *J*= 6,15 Hz, 1H), 4,16 - 4,23 (m, 1H), 4,85 - 4.86 (m, 6H) 7,23 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,12 (dt, *J*= 7,91, 0,88 Hz, 1H), 8,61 (d, *J*= 8,79 Hz, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	
ER-837444	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,1007	>2,0	5-((2S,6R)-2-((cicloeptilamino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d,) d ppm 125 - 1,29 (m, 4H), 1,55 (br, s, 4H), 1,60 (br, s, 4H), 1,63 - 1,71 (m, 3H), 1,78 (br, s, 2H), 2,08 (d, *J*= 5,88 Hz, 2H), 2,63 - 2,77 (m, 2H), 3,08 - 3,15 (m, 1H), 3,23 (d, *J*= 14,65 Hz, 1H), 3,29 (br, s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 4,11 (d, *J*= 7,82 Hz, 1H), 4,18 - 4,25 (m, 1H), 4,85 - 4,87 (m, 6H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 8,58 - 8,63 (m, 1 14), 8,93 - 8,96 (m, 1H)	
ER-887526	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,1190	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((4- hidróxi cicloexil)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina- 8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,24-1,37 (m, 6H), 1,40 - 1,54 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 2,09 - 2,17 (m, 2H), 2,64 - 2,76 (m, 2H), 3,06 - 3,15 (m, 2H), 321 - 3,25 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,49 - 3,57 (m, 1H), 4,07 - 4,14 (m, 1H), 4,19 4,26 (m, 1H), 4,80 - 4,85 (m, 7H), 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J*= 8,79, 1,76 Hz, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-887528	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	>2,0	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2- hidróxi ciclopentil)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-6-carbonitrila		
ER-887538	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,0400	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((2-metilcicloexil)amino)metil) morfolino)quinolina-8-carbonitrila		

FIG. 6BB

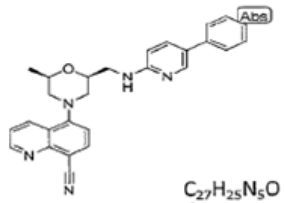
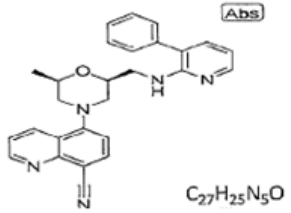
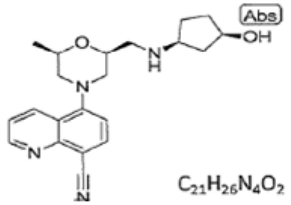
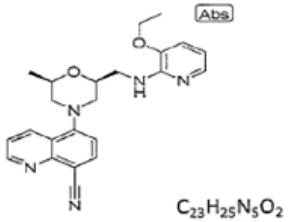
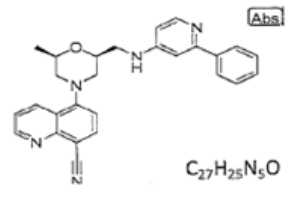
ER-887539	 $C_{27}H_{25}N_5O$	43 5,5	0,00 20	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((5-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,19 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 272 (dd, *J*= 12,01, 10,25 Hz, 1H), 2,83 - 2,89 (m, 1H), 3,37 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 3,59 (d, *J*= 11,43 Hz, 1H), 4,00 - 4,05 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 4H), 4,80 - 4,86 (m, 17H), 7,18 (d, *J*= 9,38 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,57 - 7,64 (m, 4H), 8,14 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,19 - 8,26 (m, 2H), 8,64 - 8,68 (m, 1H), 8,96 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-887540	 $C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0,0 0 60	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((3-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d,) d ppm 1,17 - 1,21 (m, 4H), 2,67 - 2,73 (m, 1H), 2,84 - 2,90 (m, 1H), 3,38 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 3,59 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 4,02 - 4,08 (m, 1H), 4,41 - 4,53 (m, 3H), 4,83 - 4,87 (m, 14H), 7,00 - 7,05 (m, 1H), 7,28 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,44 - 7,64 (m, 6H), 7,78 (dd, *J*= 7,32, 1,17 Hz, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 1H), 8,14 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,63 - 8,67 (m, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	
ER-887586	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,0860	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((((1S,3R)-3-hidróxi ciclopentil)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,23 - 129 (m, 4H), 1,80 - 1,87 (m, 3H), 1,93 - 2,04 (m, 3H), 2,12 - 2,19, (m, 2H), 2,29 – 2,34 (m, 2 14), 2,64 - 2,79 (m, 5H), 3,09 - 3,16 (m, 1H), 3,24 (d, *J*= 2,93 Hz, 1H), 3,36 - 3,43 (m, 4H), 3,64 - 3,70 (m, 1H), 4,08 - 4,13 (m, 1H), 4,20 - 4,26 (m, 1H), 4,30 - 4,34 (m, 1H), 4,82 - 4,86 (m, 7H), 724 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H), 8,94 - 8,96 (m, 1H)	
ER-887587	 $C_{23}H_{25}N_5O_2$	403,5	0,0020	> 2,0	5-((26,6R)-2-(((3-etóxi piridin-2-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,14 - 1,18 (m, 4H), 1,45 - 1,50 (m, 4H), 2,63 - 2,70 (m, 1H), 2,80 - 2,87 (m, 1H), 3,33 - 3,42 (m, 1H), 3,54 (d, *J*= 11,43 Hz, 1H), 3,97 - 4,03 (m, 1H), 4,24 (q, *J*= 7,03 Hz, 3H), 4,35 - 4,43 (m, 3H), 4,81 - 4,85 (m, 7H), 6,80 - 6,86 (m, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,60 - 8,66 (m, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	
ER-887588	 $C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0030	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((2-fenilpiridin-4-il)amino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,18 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,57 (d, *J*= 11,72 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 3,03 (d, *J*= 11,72 Hz, 1H), 3,39 - 3,43 (m, 1H), 4,05 - 4,10 (m, 1H), 4,20 - 4,23 (m, 1H), 4,81 - 4,86 (m, 21H), 6,73 (d, *J*= 2,93 Hz, 1H), 6,87 - 6,89 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 6H), 8,08 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,93 - 8,95 (m, 1H)	

FIG. 6CC

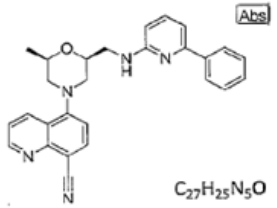
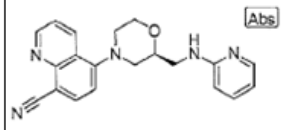
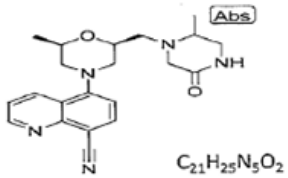
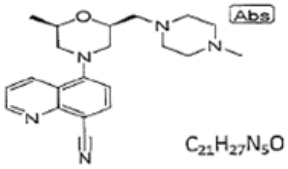
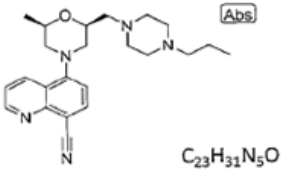
ER-887589	 $C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0,1730	> 2_0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((6-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,06 (br, 8, 1H), 1,97 - 2,02 (m, 1H), 2,30 - 2,32 (m, 1H), 2,64 (d, *J*= 9,96 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,85 - 2,88 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,36 - 3,41 (m, 1H), 3,43 (d, *J*= 4,98 Hz, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,75 - 3,79 (m, 1H), 4,81 - 4,85 (m, 19H), 7,12 (d, *J*= 9,38 Hz, H), 7,19 (d, *J*= 7,32 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 4H), 7,78- 7,82 (m, 2H), 7,98 - 8,03 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,61 - 8,64 (m, 1H), 8,94 - 8,96 (m, 1H)	
ER-887612	 $C_{20}H_{19}N_5O$	345,4	0,6110	> 20	(S)-5-(2-((piridin-2-ilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 2,64 - 2,78 (m, 1H), 3,04 (td, *J*= 11,80, 3,10 Hz, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,79 - 4,09 (m, 4H), 4,35 (t, *J*= 9,51 Hz, 1H), 4,80 (d, 1H), 6,52 (br, s, 1H), 7,02 - 7,13 (m, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 1H), 7,37 - 7,56 (m, 3H), 8,00 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,41 - 8,52 (m, 1H), 9,01 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{19}N_5O$ (M+H+): 346,16, encontrado: 346,33
ER-887722	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,0170	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((2-metil 5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-887723	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0160	>10 & < 30	5-((2R,65)-2-metil-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3H, d), 2,57 - 2,75 (2H, m), 2,93 (3H,s), 3,11 - 3,22 (2H,m), 3,31 - 3,42 (3H,m), 3,44 - 3,60 (7H, m), 4,04 - 4,18 (1H, m), 4,29 - 4,43 (1H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,54 - 7,64 (1H, m), 8,06 - 8,14 (1H, m), 8,57 - 8,65 (1H, m), 8,90 - 8,98 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{27}N_5O$ (M+H+) 366,4, encontrado 366,6
ER-887724	 $C_{23}H_{31}N_5O$	393,5	0,0150	> 30	5-((2R,6S)-2-m etil-6-((4-propilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,99 (3H,t), 1,23 (3H,d), 1,65 - 1,78 (2H,m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,68 - 2,77 (1H, m), 2,91 - 3,00 (2H, m), 3,02 - 3,16 (2H,m), 3,27 (4 H, d), 3,34 - 3,49 (6H, m), 3,98 - 4,15 (1H, m), 4,21 - 4,37 (1H, m), 7,16 - 7,27 (1H, m), 7,57 - 7,63 (1H, m), 8,07 - 8,17 (1H, m), 8,54 - 8,65 (1H, m), 8,90 - 8,99 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{31}N_5O$ (M+H+) 394,5, encontrado 394,6

FIG. 6DD

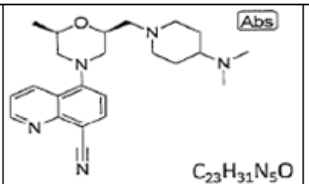
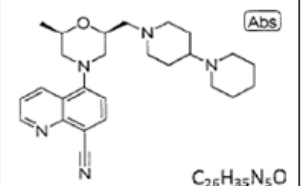
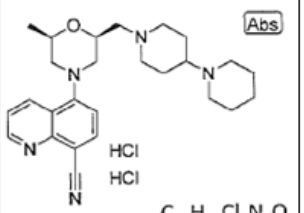
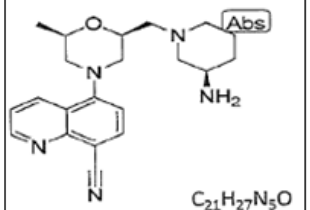
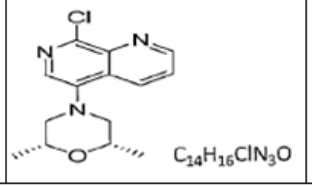
ER-887725	 $C_{23}H_{31}N_5O$	393,5	0,0080	0,8	5-((2S,6R)-2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,27 (3H, d), 2,03 - 2,26 (2H, m), 2,28 - 2,46 (2H, m), 2,62 - 2,78 (2H, m), 2,90 (6H, s), 3,13 - 3,22 (2H, m), 3,29 - 3,44 (4H, m), 3,47 - 3,63 (1H, m), 3,78 - 3,96 (2H, m), 4,06 - 4,19 (1H, m), 4,35 - 4,52 (1H, m), 7,16 - 7,32 (1H, m), 7,54 - 7,66 (1H, m), 8,12 (1H, d), 8,61 (1H, d), 8,88 - 9,02 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{31}N_5O$ (M+H+) 394,5, encontrado 394,7
ER-887927	 $C_{26}H_{35}N_5O$	433,6	0,0114	0,719	5-((2S,6R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'- il metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,26 (3H, d), 1,43 - 1,60 (1H, m), 1,71 - 1,86 (3H, m), 1,90 - 2,04 (2H, m), 2,08 - 2,28 (2H, m), 2,38 (2H,br, s,), 2,63 - 2,79 (2H, m), 3,00 - 3,05 (3H, m), 3,30 - 3,42 (4H, m), 3,52 (4H, br, s,), 3,77 - 3,94 (2H, m), 4,12 (1H, d), 4,43 (1H, br, s,), 7,23 (1H, d), 7,49 - 7,71 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,50 - 8,66 (1H, m), 8,85 - 8,99 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{26}H_{35}N_5O$ (M+H+) 434,5, encontrado 434,6
ER-887927	 $C_{26}H_{37}Cl_2N_5O$	433,6	0,0109	0,41482	Dicloridrato de 5-((2S,6R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'- il metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) d ppm 1,21 (d, *J*= 6,20 Hz, 3 14), 1,31 - 1,51 (m, 1H), 1,71 (d, *J*=13,03 Hz, 1H), 1,76 - 2,03 (m, 4H), 2,11 - 230 (m, 2H), 2,30 -2,41 (m, 2H), 2,60 - 2,80 (m, 2H), 2,80 - 3,01 (m, 2H), 3,03 - 3,21 (m, 2H), 3,37 - 3,53 (m, 2H), 3,63 (d, *J*= 11,75 Hz, 1H), 3,80 (d, *J*=12,60 Hz, 1 I-1), 3,97 - 4,15 (m, 1H), 4,50 (t, *J*= 9,19 Hz, 1H), 7,19 - 7,34 (m, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 1H), 8,29 (d, *J*=8,12 Hz, 1H), 8,55 - 8,67 (m, 1H), 9,07 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H), 10,84 (br, s, 1H), 10,94 (br, s, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{26}H_{37}Cl_2N_5O$ (M+H+): 434.23, encontrado: 434.55
ER-887928	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,1410	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-aminopiperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,26 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,41 (br, s, 1H), 1,51 - 1,77 (m, 2H), 1,78, 2,02 (m, 2H), 2,03 - 229 (m, 2 H), 2,57 - 2,81 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,32 (br, s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,59 (br, s, 2H), 3,73 (br, s, 2H), 4,12 (dd, *J*= 8,20, 6,45 Hz, 2H), 4,42 (br, s, 1H), 4,59 - 4,82 (m, 1H), 7,24 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,44 - 7,65 (m, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,61 (dd, ,*J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,92 - 8,99 (m, 1H)	
ER-887960	 $C_{14}H_{16}ClN_3O$	277,8	1,1800	>20	(2R,6S)-4-(8-cloro-1,7-naftiridin-5-il)-2,6-dimetilmorfolina		

FIG. 6EE

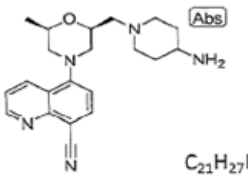
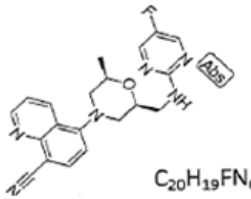
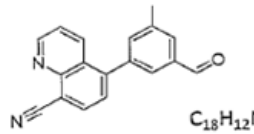
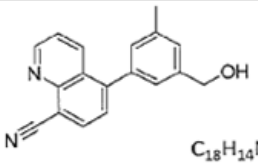
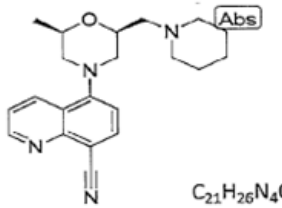
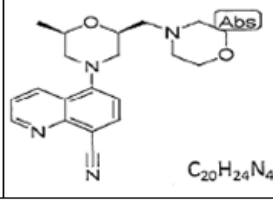
ER-888070	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0215	0,352	5-((2S,6R)-2-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (3H, d), 1,95 - 2,10 (2H, m), 2,18 - 2,32 (2H, m), 2,63 - 2,74 (2H, m), 3,32 - 3,39 (5H, m), 3,41 - 3,54 (2H, m), 3,72 - 3,92 (2H, m), 4,08 - 4,18 (1H, m), 4,36 - 4,52 (1H, m), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,54 – 7,64 (1H, m), 8,04 – 8,17 (1H, m), 8,54 - 8,66 (1H, m), 8,89 - 9,02 (1H, m)	LCMS (ESL+) calculado para $C_{21}H_{27}N_5O$ (M+H+) 366,4, encontrado 366,2
ER-888137	 $C_{20}H_{19}FN_6O$	378,4	0,1860	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((5-fluoropirimidin-2-il)-amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 - 1,27 (m, 7H), 2,61 (d, *J*= 11,72 Hz, 1H), 2,65 -2,71 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,47 - 3,50 (m, 2H), 4,81 - 4,90 (m, 18H), 7,19 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,56 - 7,59 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,38 (br, s, 1H), 8,568,59 (m, 1H), 8,92 - 8,94 (m, 1H)	
ER-888200	 $C_{18}H_{12}N_2O$	272,305	0,8580	> 2,0	5-(3-formil-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 2,57 (s, 3H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,60 (d, *J*=7,48 Hz, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,85 (d, *J*= 0,85 Hz, 1H), 8,15 - 8,28 (m, 2H), 9,15 (dd, *J*= 4,17, 1,60 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{12}N_2O$ (M+H+) 273,10, encontrado: 273,26
ER-888201	 $C_{18}H_{14}N_2O$	274,322	0,1240	> 2,0	5-(3-(hidróxi metil)-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 2,47 (d, *J*= 0,64 Hz, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,51 (dd, *J*= 8,65, 4,17 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 7,26 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J*= 8,76, 1,71 Hz, 1H), 9,10 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{13}ClN_2$ (M+H+) 275,11, encontrado: 275,24
ER-888202	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0670	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(piperidin-1-il metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}HNMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, *J*= 6,45 Hz, 4H), 1,75 - 1,99 (m, 5H), 2,65 - 2,75 (m, 3H), 2,98 - 3,07 (m, 3H), 3,19 - 325 (m, 2H), 3,33 - 3,41 (m, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 4,11 - 4,16 (m, 1H), 4,37 - 4,44 (m, 1H), 4,80 - 4,84 (m, 3H), 7,24 (d, *J*= 7,91 Hz, 1 I-1), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,11 - 8,14 (m, 1H), 8,63 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,96 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-888203	 $C_{20}H_{24}N_4O_2$	350,5	0,2060	5 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(morfolinometil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 - 1,29 (m, 4H), 2,65 - 2,76 (m, 2H), 3,26 - 3,40 (m, 6H), 4,09 - 4,16 (m, 1H), 4,41 - 4,48 (m, 1H), 4,80 - 4,86 (m, 18H), 4,90 (s, 1H), 7,23 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 8,92 - 8,95 (m, 1H)	

FIG. 6FF

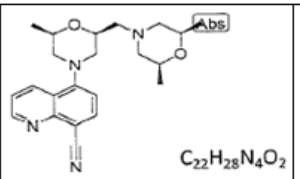
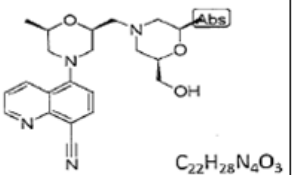
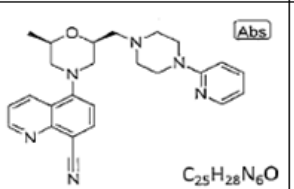
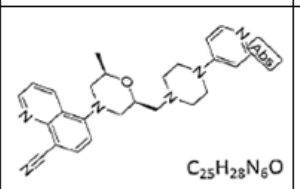
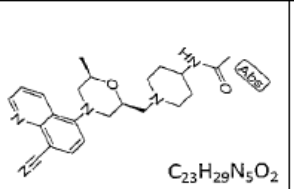
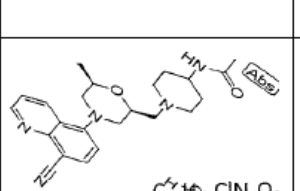
ER-888204	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,3350	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((2S,6R)-2,6-dimetil morfolino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,19 , 1,29 (m, 11H), 2,66 - 2,80 (m, 5H), 3,29 - 3,41 (m, 4H), 3,55 (dd, *J*= 18,16, 12,89 Hz, 2H), 4,12 - 4,18 (m, 1H), 4,46 (br, s, 1H), 4,80 - 4,86 (m, 11H), 7,24 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,62 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,94 - 8,97 (m, 1H)	
ER-888205	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,5	0,3550	> 2,0	5-((26,6R)-2-(((2R,6R)-2-(hidróxi metil)-6-metil morfolino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (dd, *J*= 12,89, 6,15 Hz, 8H), 2,66 - 2,84 (m, 4H), 2,98 (t, *J*= 11,72 Hz, 1H), 3,30 - 3,42 (m, 5H), 3,56 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 3,60 - 3,66 (m, 4H), 3,83 (d, *J*= 10,25 Hz, 1H), 4,13 - 4,18 (m, 1H), 4,80 - 4,87 (m, 12H), 7,25 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,61 - 8,64 (m, 1H), 8,94 -8,97 (m, 1H)	
ER-888285	 $C_{25}H_{28}N_6O$	428,5	0,1200	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,29 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 2,67 - 2,78 (m, 2H), 3,35 - 3,43 (m, 5H), 3,53 (br, s, 2H), 4,14 - 4,19 (m, 1H), 4,47 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 6,86 - 6,90 (m, 1H), 7,08 (d, *J*= 8,79 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 2H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 8,95 - 8,97 (m, 1H)	
ER-888286	 $C_{25}H_{28}N_6O$	428,5	1,3700	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MI-I H, METANOL-d4) d ppm 1,22 (d, *J*= 6,15 Hz, 2H), 2,60 - 2,80 (m, 2H), 3,29 - 3,49 (m, 5H), 3,56 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,94 - 4,13 (m, 2H), 4,18 - 4,42 (m, 2H), 4,43 - 4,66 (m, 1H), 4,83 - 5,07 (m, 5H), 7,25 - 7,48 (m, 2H), 7,59 - 7,75 (m, 1H), 8,18 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,37 (d, *J*= 7,62 Hz, 2H), 8,63 - 8,77 (m, 1H), 8,99 - 9,03 (m, 1H)	
ER-888288	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0220	> 10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)acetamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, *J*= 6,45 Hz, 3H), 1,72, 1,85 (m, 1H), 1,90 - 1,96 (m, 3H), 2,09 - 2,20 (m, 2H), 2,64 - 2,75 (m, 2H), 3,11 - 3,20 (m, 2H), 3,29 - 3,41 (m, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,85 - 3,92 (m, 1H), 4,09 - 4,16 (m, 1H), 4,41 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 4,81 - 4,86 (m, 8H), 7,23 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J*= 8,50, 1,47 Hz, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-888288	 $C_{23}H_{30}ClN_5O_2$	407,5	0,0050	> 10,0	Cloridrato de N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)acetamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (3H, d), 1,69 - 1,86 (2H, m), 1,93 (3H, s), 2,04 - 2,20 (3H, m), 2,60 - 2,79 (3H, m), 3,07 - 3,22 (2H, m), 3,36 - 3,42 (2H, m), 3,67 - 3,76 (2H, m), 3,82 - 3,94 (1H, m), 4,08 -4,18 (1H, m), 4,35 – 4,46 (1H, m), 7,15 - 7,28 (1H, m), 7,54 - 7,66 (1H, m), 8,05 - 8,17 (1H, m), 8,56 - 8,65 (1H, m), 8,89 - 8,99 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{29}N_5O_2$ (M+H+) 408,5, encontrado 408,6

FIG. 6GG

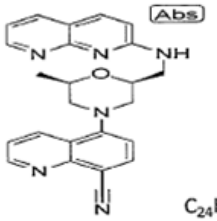
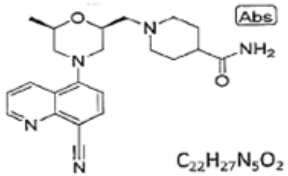
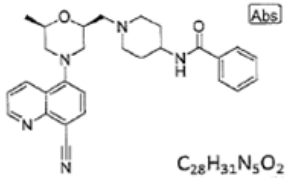
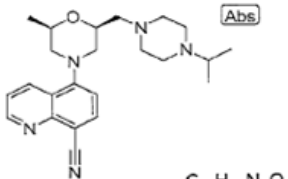
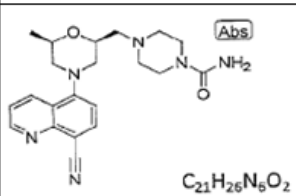
ER-888289	 $C_{24}H_{22}N_6O$	410,5	0,0740	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((1,8-naftiridin-2-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,17 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,94 (s, 1H), 2,64 (dd, *J*= 12,01, 10,25 Hz, 2H), 2,86 - 2,99 (m, 1H), 3,29 - 3,46 (m, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,80 - 4,05 (m, 2H), 4,37 - 4,57 (m, 1H), 4,66 (dd, *J*= 13,18, 8,20 Hz, 1H), 4,78 - 4,98 (m, 6H), 5,37 (dd, *J*= 13,18, 2,64 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*= 9,08 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,42 - 7,59 (m, 1H), 7,65 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 2H), 8,04 - 8,29 (m, 2H), 8,56 - 8,75 (m, 2H), 8,76 - 8,90 (m, 1H), 8,91 - 9,09 (m, 1H)	
ER-888320	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,5	0,0520	> 2,0	1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidina-4-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,25 (3H, d), 2,05 - 2,23 (3H, m), 2,35 - 2,47 (2H, m), 2,61 - 2,77 (2H, m), 3,10 - 3,21 (3H, m), 3,31 - 3,42 (2H, m), 3,68 (1H, br, s,), 3,74 - 3,94 (2H, m), 4,08 - 4,21 (1H, m), 4,38 - 4,50 (1H, m), 7,17 - 7,27 (1H, m), 7,54 - 7,66(1H, m), 8,09 - 8,16 (1H, m), 8,57 - 8,66 (1H, m), 8,89 - 8,98 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_2$ (M+H+) 394,4, encontrado 394,5
ER-888321	 $C_{28}H_{31}N_5O_2$	469,6	0,0072	> 2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pipeddin-4-il)benzamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,27 (3H, d), 1,85 - 2,08 (2H, m), 2,10 - 2,35 (3H, m), 2,59 - 2,82 (2H, m), 3,24 -3,31 (2H, m), 3,33 - 3,43 (3H, m), 3,72 - 3,82 (2H, m), 4,09 - 421 (2H, m), 4,35 - 4,50 (1H, m), 7,21 - 7,27 (1H, m), 7,39 - 7,48 (2H, m), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,58 - 7,66 (1H, m), 7,72 - 7,86 (2H, m), 8,08 - 8,19 (1H, m), 8,57 - 8,69 (1H, m), 8,90 - 9,02 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{28}H_{31}N_5O_2$ (M+H+) 470,5, encontrado 470,6
ER-888322	 $C_{23}H_{31}N_5O$	393,5	0,0630	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,22 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 1,31 - 1,36 (m, 8H), 2,63 (dd, *J*= 12,31, 10,25 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J*= 12,01, 10,25 Hz, 1H), 2,81 - 2,87 (m, 2H), 3,29 - 3,41 (m, 6H), 343 - 3,52 (m, 1H), 4,04 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,25 (m, 1H), 7,22 (d, *J*= 820 Hz, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-888330	 $C_{21}H_{26}N_6O_2$	394,5	0,4570	> 2,0	4-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperazina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,25 (br, s, 1H), 1,33 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 2,67 – 2,84 (m, 2H), 3,23 (br, s, 2H), 3,27 – 3,49 (m, 6H), 4,19 (d, *J*= 6,15 Hz, 2H), 4,47 (br, s, 2H), 4,84 - 5,07 (m, 6H), 7,30 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,49 - 7,77 (m, 2H), 8,18 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,67 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,85 - 9,06 (m, 1H)	

FIG. 6HH

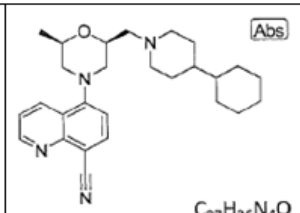
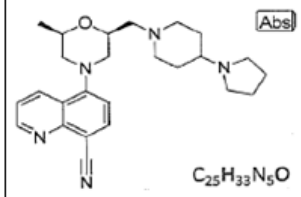
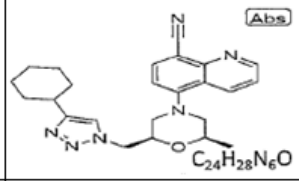
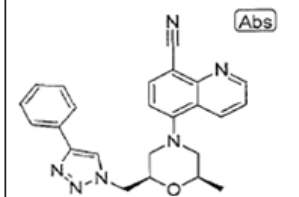
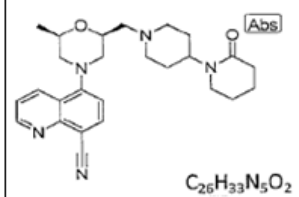
ER-888479	 $C_{27}H_{36}N_4O$	432,6	0,3220	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-cicloexil piperidin-1-il)metil)- 6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 0,85 - 1,04 (2H, m), 1,11 - 1,21 (3H, m), 1,27 (3H, d), 1,38 - 1,41 (2H, m), 1,66 (1H, d), 1,69 - 1,80 (5H, m), 1,89 - 2,06 (2H, m), 2,61 - 2,77 (2H, m), 2,87 - 3,06 (2H, m), 320 - 3,24 (2H, m), 3,31 - 3,43 (3H, m), 3,63 - 3,72 (2H, m), 4,06 - 4,18 (1H, m), 4,37 - 4,44 (1H, m), 7,18 - 7,27 (1H, m), 7,56 - 7,65 (1H, m), 8,06 - 8,16 (1H, m), 8,57 - 8,65 (1H, m), 8,91 - 8,98 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{36}N_4O$ (M+H+) 433,6, encontrado 433,2
ER-888480	 $C_{25}H_{33}N_5O$	419,6	0,0263	0,536	5-((2R,2S)-2-metil-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,29 (d, *J*= 6,45 Hz, 2H), 1,98 (s, 2H), 2,12 (s, 2H), 2,45 (br, s, 2H), 2,64 - 2,80 (m, 1H), 3,19 (br, s, 2H), 3,24 - 3,51 (m, 4H), 3,70 (br, s, 1H), 3,81 (br, s, 1H), 3,88 (br, s, 1H), 4,09 - 4,20 (m, 1H), 4,45 (br, s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,81 - 4,88 (m, 16H), 4,92 (s, 1H), 7,26 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,58 - 8,68 (m, 1H), 8,90 - 9,06 (m, 1H)	
ER-888603	 $C_{24}H_{28}N_6O$	416,5	0,4060	>2,0	5-((2R,6R)-2-((4-cicloexil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-888604	 $C_{24}H_{22}N_6O$	410,5	0,1230	> 2,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,21 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 2,58 - 2,73 (m, 2H), 3,33 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 3,44 - 3,50 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,36 - 4,42 (m, 1H), 4,54 - 4,61 (m, 1H), 4,63 - 4,69 (m, 1H), 4,83 - 4,86 (m, 4H), 7,21 (d, *J*= 2,20 Hz, 1H), 7,29 -7,34 (m, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,59 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 7,77 - 7,81 (m, 2H), 8,10 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 8,91 - 8,94 (m, 1H)	
ER-888605	 $C_{26}H_{33}N_5O_2$	432,6	0,0360	> 2,0	5-((2R, 2S)-2-metil-6-((2-oxo-[1,4'-bipiperidin]-1'-metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,24 (d, *J*= 6,45 Hz, 3H), 1,32 (s, 1H), 1,39 (s, 1H), 1,57 - 1,82 (m, 4H), 1,83 - 2,05 (m, 2H), 2,17 - 2,42 (m, 2H), 2,48 - 2,74 (m, 3H), 2,74 - 2,90 (m, 2H), 3,24 (br, s, 2H), 3,30 (br, s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 4,08 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 4,23 br, s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,75 (br, s, 1H), 4,80 (br, s, 1H), 4,90 (s, 1H), 7,22 (d, *J*= 8,20 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,43 (br, s, 2 14), 8,62 (d, *J*= 8,50 Hz, 2H), 8,95 (d, *J*= 4,10 Hz, 1H)	

FIG. 6II

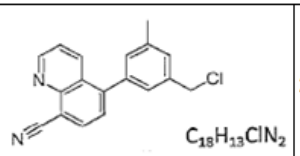
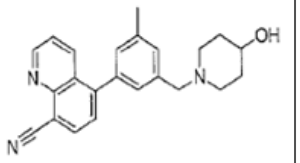
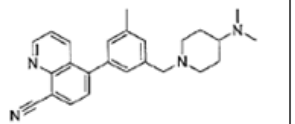
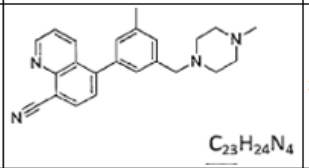
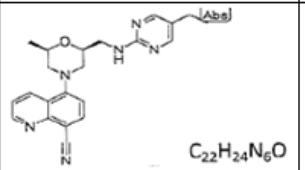
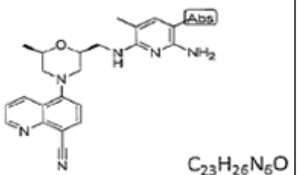
ER-888644	 $C_{18}H_{13}ClN_2$	292,768	1,0940	> 2,0	5-(3-(clorometil)-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 2,48 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,53 (dd, *J*= 8,65, 4,17 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,14 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{14}N_2O$ (M+H+) 293,08, encontrado: 293,26
ER-888645	 $C_{23}H_{23}N_3O$	357,455	0,3220	> 2,0	5-(3-((4-hidróxi piperidin-1-il)metil)-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,52 - 1,78 (m, 2H), 1,83 - 1,98 (m, 2H), 2,21 (t, *J*= 9,61 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,70 - 2,88 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,65 - 3,85 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,51 (dd, *J*= 8,55, 4,06 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,12 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{23}N_3O$ (M+H+) 358,19, encontrado: 358,41
ER•888646	 $C_{25}H_{28}N_4$	384,524	0,1380	0,4850	5-(3-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,51 - 1,68 (m, 2H), 1,70 - 1,97 (m, 2H), 1,99 - 2,11 (m, 2H), 2,25 - 2,40 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, 2H), 3,56 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,51 (dd, *J*= 8,55, 4,27 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J*= 8,76, 1,71 Hz, 1H), 9,12 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{28}N_4$ (M+H+) 385,23, encontrado: 385,46
ER-888647	 $C_{23}H_{24}N_4$	356,472	0,2300	> 2,0	5-(3-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 2,31 (s, 3H), 2,36 - 2,65 (m, 11H), 3,59 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 7,51 (dd, *J*= 8,65, 4,17 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,12 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{24}N_4$ (M+H+) 357,20, encontrado: 357,43
ER-888701	 $C_{22}H_{24}N_6O$	388,5	0,0710	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((5-etilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-888838	 $C_{23}H_{26}N_6O$	402,5	0,0020	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((6-amino-3,5-dimetilpiridin-2-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,22 (3H,d), 1,96 (3H,s), 1,98 (3H,s), 2,57 - 2,69 (1H, m), 2,72 - 2,85 (1H, m), 3,30 - 3,44 (2H,m), 3,45 - 3,63 (2H, m), 4,03 - 4,10 (1H, m), 4,13 - 4,25 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,16 - 7,24 (1H, m), 7,51 - 7,63 (1H, m), 8,03 - 8,15 (1H, m), 8,52 - 8,61 (1H, m), 8,86 - 8,96 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{26}N_6O$ (M+H+) 403,4, encontrado 403,6

FIG. 6JJ

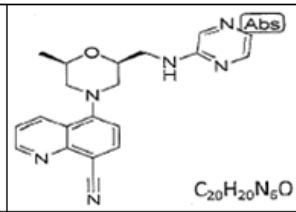
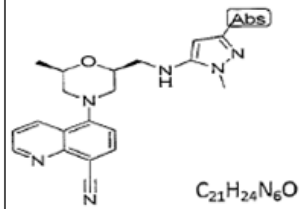
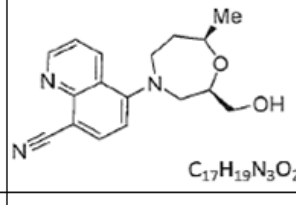
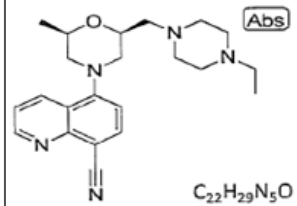
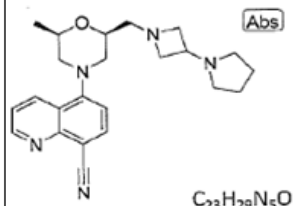
ER-888896	 $C_{20}H_{20}N_6O$	360,4	0,2100	> 30	5-((2R,6S)-2-metil-6-((pirazin-2-ilamino)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila		
ER-888977	 $C_{21}H_{24}N_6O$	376	0,2100	> 2,0	5-(2S,6R)-2-(((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-889363	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4			5-((2R,7R)-2-(hidróxi metil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)quinolina-8-carbonitrila	CDCl3/400 MHz: 1,36 (d, 3 H, *J*= 6,4 Hz), 1,96 (m, 1H), 2,18 (dd, 1H,1= 4,4 & 8,4 Hz), 2,27 (m, 1H), 3,39 (d, 1H, *J*= 8,8 & 12,8 Hz), 3,45 -3,69 (m, 5H), 4,01 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, *J*= 8,0 Hz), 7,51 (dd, 1H, *J*= 4,4 & 8,4 Hz), 8,02 (d, 1H, *J*= 8,0 Hz), 8,52 (dd, 1H, *J*= 1,2 & 8,4 Hz), 9,08 (dd, 1H, *J*= 1,2 & 4,4 Hz),	
ER-889448	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0210	> 2,0	5-PS,6R)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,17 - 1,38 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,54 - 2,81 (m, 4H), 2,88 (br, s, 1H), 2,97 - 3,13 (m, 3H), 3,17 (br, s, 2H), 3,29 - 3,53 (m, 3H), 3,95 - 4,09 (m, 1H), 4,13 (br, s, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 2H), 7,56 - 7,83 (m, 2H), 8,11 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,28 (br, s, 1H), 8,60 (d, *J*= 8,79 Hz, 1H), 8,90 - 9,16 (m, 1H),	
ER-889469	 $C_{23}H_{29}N_5O$	391,5	0,0160	4,969	((2R,6S)-2-metil-6-((3-(pirrolidin-1-il)azelidin-1- 5-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 (d, *J*= 6,15 Hz, 2H), 1,88 - 2,04 (m, 3H), 2,31 (s, 2H), 2,53 - 2,75 (m, 2H), 2,81 - 2,94 (m, 3H), 2,94 - 3,09 (m, 2H), 329 - 3,50 (m, 2H), 3,61 - 3,81 (m, 2H), 3,90 - 4,14 (m, 3H), 7,07 - 7,29 (m, 2H), 7,55 - 7,72 (m, 2H), 7,99 - 8,23 (m, 2H), 8,52 - 8,72 (m, 1H), 8,78 - 9,01 (m, 1H),	

FIG. 6KK

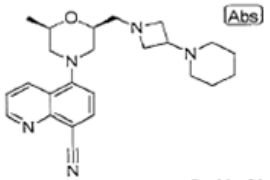
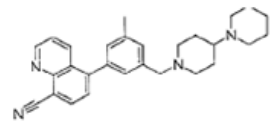
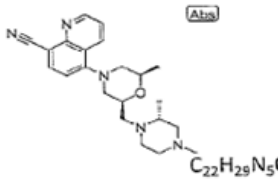
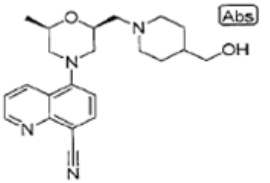
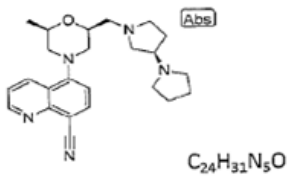
ER-889470	 $C_{24}H_{31}N_5O$	405,5	0,0205	6,516	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-(piperidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolina- 8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,23 (d, *J*= 6,45 Hz, 2H), 1,54 (d, *J*= 4,39 Hz, 2H), 1,60 - 1,83 (m, 3H), 202 (d, *J*= 16,11 Hz, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,48 - 2,75 (m, 4H), 2,88 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 3,06 - 3,25 (m, 2H), 3,29 - 3,39 (m, 2H), 3,40 - 3,61 (m, 1H), 3,72 - 3,94 (m, 2H), 3,99 - 4,26 (m, 3H), 4,90 (br, s, 1H), 7,22 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,51 - 7,75 (m, 2H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 2H), 8,19 (br, s, 2H), 8,39 - 8,63 (m, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,39, 1,46 Hz, 1H)	
ER-889504	 $C_{28}H_{32}N_4$	424,589	0,4590	0,3170	5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-il metil)-5-metilfenil)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,44 (d, *J*= 4,91 Hz, 2H), 1,50 - 1,69 (m, 6H), 1,79 (d, *J*= 11,96 Hz, 2H), 2,00 (td, *J*= 11,75, 2,14 Hz, 2H), 2,29 (t, *J*= 11,43 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,51 (br, s, 4H), 2,99 (d, *J*= 11,75 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 724 - 7,30 (m, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 7,57 (m, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,17 (m, *J*= 7,48 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,12 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{28}H_{32}N_4$ (M+H+) 425,27, encontrado: 425,48
ER-889556	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0855	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,01 - 1,10 (m, 4H), 1,16 - 1,23 (m, 4H), 1,87 - 1,97 (m, 1H), 2,16 - 2,25 (m, 5H), 2,29 - 2,38 (m, 1H), 2,46 - 2,70 (m, 7H), 2,84 - 2,98 (m, 2H), 3,25 - 3,37 (m, 3H), 3,96 - 4,12 (m, 2H), 4,80 -4,85 (m, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 1H), 8,00 - 8,08 (m, 1H), 8,52 - 8,59 (m, 1H), 8,86 - 8,92 (m, 1H)	
ER-889557	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,4970	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-(hidróxi metil)piperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,26 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,47 - 1,69 (m, 2H), 1,75 (d, *J*= 3,22 Hz, 1H), 1,83 - 2,04 (m, 2H), 2,29 (s, 1H), 2,53 - 2,75 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,94 - 3,10 (m, 2H), 3,13 - 325 (m, 2H), 3,29 - 3,50 (m, 3H), 3,53 - 3,71 (m, 2H), 3,90 - 4,17 (m, 1H), 4,27 - 4,50 (m, 1H), 7,09 - 7,29 (m, 1H), 7,53 - 7,67 (m, 1H), 7,96 - 8,16 (m, 1H), 8,38 (br, s, 1H), 8,49 - 8,76 (m, 1H), 8,77 - 8,99 (m, 1H)	
ER-889571	 $C_{24}H_{31}N_5O$	405,5	0,0050	5,01	5-((2S,6R)-2-((R)-(1,3'-bipirrolidin]-1-il metil)-6- metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,18 - 1,25 (3H,d), 1,94 - 2,01 (3H,m), 2,29 - 2,36 (4H, m), 2,60 - 2,73 (4H, m), 2,91 - 3,00 (1H, m), 3,09 - 3,19 (3H, m), 3,32 - 3,40 (2H, m), 7,15 - 7,26 (3H, m), 7,58 - 7,63 (1H, m), 7,64 - 7,71 (2H,m), 8,08 - 8,16 (1H, m), 8,43 - 8,49 (2H, m), 8,57 - 8,66 (1H, m), 8,91 - 9,01 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{31}N_5O$ (M+H+) 406,5, encontrado 406,4

FIG. 6LL

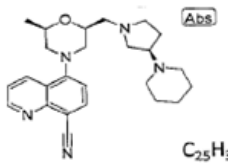
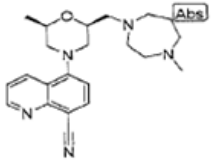
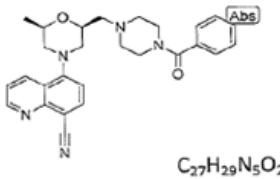
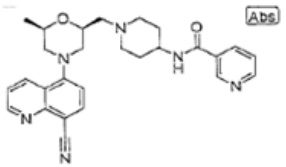
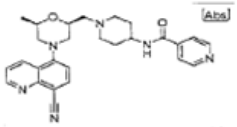
ER-889572	 $C_{25}H_{33}N_5O$	419,6	0,2515	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-3-(piperidtn-1-il)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-889601	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0185	9A	5-(2R,6S)-2-metil-6-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,23 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 2,22 (br, s, 2H), 2,29 (s, 4H), 2,55 - 2,81 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 3,04 - 3,25 (m, 2H), 3,29 - 3,40 (m, 2H), 3,45 (br, s, 3H), 3,66 (br, s, 3H), 3,90 - 4,18 (m, 2H), 4,32 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,04 - 7,27 (m, 4H), 7,38 - 7,61 (m, 1H), 7,66 (d, *J*= 8,20 Hz, 3H), 7,97 - 8,12 (m, 1H), 8,59 (d, *J*= 7,62 Hz, 1H), 8,92 (d, *J*= 2,64 Hz, 1H), 8,82 - 9,00 (m, 1H)	
ER-889602	 $C_{27}H_{29}N_5O_2$	455,6	0,0530	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(4-benzoil piperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,22 (dd, *J*= 6,15, 0,88 Hz, 4H), 2,31 (s, 1H), 2,58 - 2,86 (m, 8H), 3,30 - 3,46 (m, 3H), 3,51 (br, s, 2H), 3,79 (br, s, 3H), 3,91 - 4,11 (m, 2H), 4,13 - 4,26 (m, 1H), 7,04 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,46 (m, 6H), 7,49 - 7,70 (m, 2H), 7,76 - 8,00 (m, 2H), 8,04 - 8,19 (m, 2H), 8,47 - 8,62 (m, 1H), 8,78 - 8,95 (m, 1H)	
ER 889728	 $C_{27}H_{30}N_6O_2$	470,6	0,0370	> 2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)nicotinamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL d$_4$) d ppm 1,06 (s, 1H), 1,22 (d, *J*= 6,45 Hz, 1H), 1,30 (s, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,47 (s, 1H), 1,69 (br, s, 1H), 1,92 (br, s, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 3,17 (br, s, 1H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 3,34 (br, s, 1H), 3,39 (br, s, 1H), 3,87 (s, 1H), 4,06 (br, s, 1H), 4,15 (br, s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 5,00 (br, s, 1H), 7,22 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,50 (br, s, 1H), 7,59 (br, s, 1H), 7,82 (br, S, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,62 Hz, 11-I), 8,21 (br, s, 1H), 8,35 -8,56 (m, 1H), 8,56 - 8,78 (m, 1H), 8,93 (d, *J*= 4,10 Hz, 1H)	
ER-889729	 $C_{27}H_{30}N_6O_2$	470,6	0,0220	> 2,0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)isonicotinamida		

FIG. 6MM

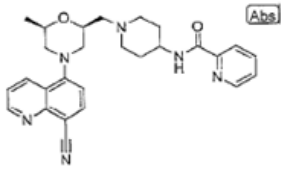
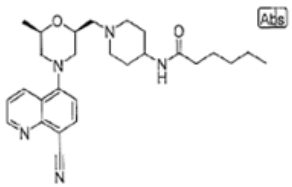
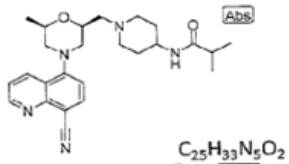
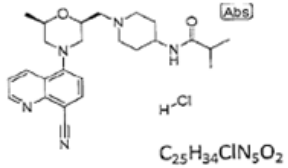
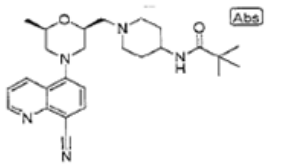
ER-889734	 $C_{27}H_{30}N_6O_2$	470,6	0,2690	> 2,0	N-(1-(((26,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)picolinamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,75 - 1,97 (m, 2H), 2,08 (br, s, 2H), 2,59 - 2,84 (m, 3H), 2,84 - 3,09 (m, 2H), 3,24 - 3,49 (m, 4H), 3,94 - 4,22 (m, 2H), 4,30 (br.s, 1H), 7,26 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 1H), 7,64 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 7,91 - 8,02 (m, 1H), 8,04 - 8,30 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,55 - 8,82 (m, 2H), 8,94 - 9,16 (M, 1H)	
ER-889744	 $C_{27}H_{37}N_5O_2$	40,6	0,0590	> 2,0	N-(1-((26,6R)-4-(8-metilmorfolin-2-cianoquinolin-5-il)-6-il)metil)piperidin-4-il)hexanamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,72 - 0,96 (m, 2H), 1,13 - 1,39 (m, 4H), 1,46 - 1,75 (m, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 2,03 - 2,28 (m, 2H), 2,40 (br, s, 1H), 2,51 - 2,80 (m, 2H), 2,91 (br, s,„ 1H), 3,06 (d, *J*= 6,45 Hz, 1H), 3,17 (br, s, 1H), 3,24 - 3,33 (m, 2H), 3,33 - 3,55 (m, 2H), 3,70 (br, s, 1H), 4,07 (br, s, 1H), 4,20 (br, s, 1H), 4,87 (s, 3H), 724 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,14 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,57 8,81 (m, 1H), 8,97 (dd, *J*= 4,39, 1,46 Hz, 1H)	
ER-889745	 $C_{25}H_{33}N_5O_2$	435,6	0,0675	0,0052? >10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)isobutiramida		
ER-889745	 $C_{25}H_{34}ClN_5O_2$	472,0	0,0062	> 10,0	Cloridrato de N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)isobutiramida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,97 - 1,08 (7 H, m), 1,11 - 1,17 (2H,m), 1,20 - 1,29 (5H, m), 1,96 - 2,04 (2H, m), 2,32 - 2,45 (1H, m), 2,60 - 2,74 (2H, m), 2,95 - 3·03 (1H, m), 3,32 - 3,40 (2H, m), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,57 - 7,66 (1H, m), 8,08 - 8,17 (1H, m), 8,26 - 8,37(5H, m), 8,59 - 8,66 (1H, m), 8,92 - 8,99 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{33}N_5O_2$ (M+H4-) 436,5, encontrado 436,6
ER-889746	 $C_{26}H_{35}N_5O_2$	449,6	0,1100	0,0049	N-(1-(((26,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)pivalamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,18 (s, 2H), 1,28 (t, *J*= 6,15 Hz, 2H), 1,44 (s, 1H), 1,72 - 1,90 (m, 2H), 1,93 (br, s, 1H), 2,02 (br, s, 1H), 2,23 (d, *J*= 9,96 Hz, 1H), 2,57 - 2,83 (m, 2H), 2,92 (d, *J*= 7,62 Hz, IH), 3,08 (br, s, 1H), 3,20 - 3,35 (m, 3H), 3,35 - 3,56 (m, 2 14), 3,89 (br, s, 2H), 4,13 (br, s, 1H), 4,29 (br, s, 1H), 4,34 (br, s, 1H), 4,88 (s, 3 14), 7,23 - 7,45 (m, 1H), 7,56 - 7,82 (m, 1 14), 8,11 - 8,24 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,66 (d, *J*= 8,79 Hz, 1H), 8,95 -9,11 (m, 1H)	

FIG. 6NN

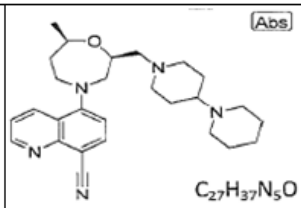
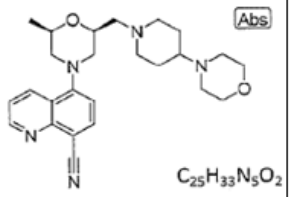
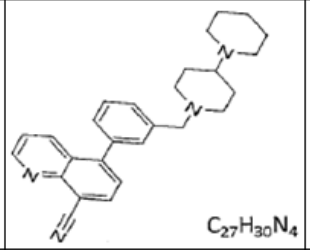
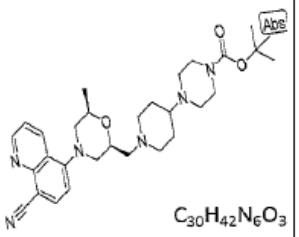
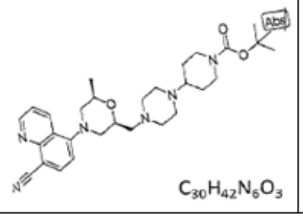
ER-889822	 $C_{27}H_{37}N_5O$	447,6	0,1470	0,155	5-((2S,7R)-2-((1,4'-bipiperidin-1-1'-il metil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d ppm 1,30 (3H), 1,58 (5H), 1,77 (3H), 1,9 (3H), 2,02 (2H), 2,20 (2H), 2,35 (1H), 2,49 (2H), 2,67 (3H), 2,84 (1H), 3,04 (1H), 3,28 (1H), 3,49 (2H), 3,63 (1H), 3,96 (1H), 4,06 (1H), 7,12 (1H), 7,48 (1H), 7,99 (1H), 8,50 (1H), 9,05 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{37}N_5O$ (M+H+) 448,6, encontrado 448,5
ER-890093	 $C_{25}H_{33}N_5O_2$	435,6	0,0400	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,19 (3H), 1,71 (1H), 1,99 (1H), 2,42 (1H), 2,68 (6H), 3,06 (1H), 3,21 (1H), 3,32 (6H), 3,40 (2H), 3,66 (4H), 4,03 (1H), 4,36 (1H), 7,25 (1H), 7,70 (1H), 828 (1H), 8,60 (1H), 9,07 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{33}N_5O_2$ (M+H+) 436,27, encontrado: 436,41
ER-890094	 $C_{27}H_{30}N_4$	410,562	0,7930	0,3870	5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-il metil)fenil)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d_1) d ppm 1,56 (2H), 1,81 (6H), 2,06 (4H), 2,78 (4H), 3,04 (3H), 3,61 (2H), 7,35 (1H), 7,47 (4H), 7,58 (1H), 8,18 (1H), 8,30 (1H), 9,13 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{30}N_4$ (M+H+) 411,25, encontrado: 411,39
ER-890104	 $C_{30}H_{42}N_6O_3$	534,7	0,2890	2,845	terc-butil 4(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)piperazina-1-carboxilato		
ER-890105	 $C_{30}H_{42}N_6O_3$	534,7	0,1020	7,002	terc-butil 4-(4-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,27 (d, *J*= 6,41 Hz, 4H), 1,40 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,50 - 2,74 (m, 12H), 3,24 - 3,35 (m, 1H), 3,41 (d, *J*= 11,75 Hz, 1H), 3,97 - 4,13 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 8,05 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,06, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{30}H_{42}N_6O_3$ (M+H+) 535,34, encontrado: 535,49

FIG. 6OO

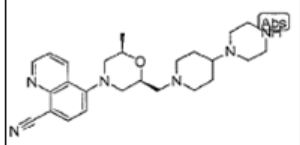
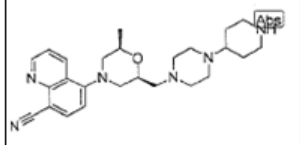
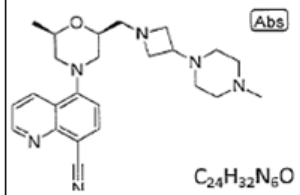
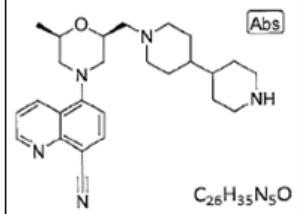
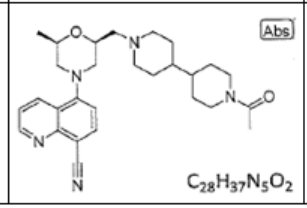
ER-890106	 $C_{25}H_{34}N_6O$	434,6	0,0209	0,0973	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)metill)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,26 (d, *J*= 6,20 Hz, 3H), 1,44, 1,62 (m, 2H), 1,62 - 1,88 (m, 4H), 1,95 - 2,07 (m, 1H), 2,08 - 2,26 (m, 2H), 2,38 - 2_47 (m, 1H), 2,47 – 2,59 (m, 4H), 2,59 - 2,72 (m, 2H), 2,81 - 2,95 (m, 4), 3,08 - 3,15 (m, 1H), 3,23 - 3,33 (m, 1H), 3,33 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,94 - 4,11 (m, 2H), 7,00 -7,14 (m, 1H) 7,50 (dd, *J*= 8,55, 4,27 Hz, 1H), 7,97 - 8,08 (m, 1H), 8,45 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,00 - 9,12 (m, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{34}N_6O$ (M+H+) 435,28, encontrado: 435,41
ER-890107	 $C_{25}H_{34}N_6O$	434,6	0,2173	0,7285	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(piperidin-4-ilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,26 (d, *J*= 620 Hz, 3H), 1,39 (qd, *J*= 12,03, 406 Hz, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,32 (tt, *J*= 11,43, 3,63 Hz, 1H), 2,48 (d, *J*= 6,20 Hz, 1H), 2,44 - 2,77 (m, 5H), 3,13 - 3,16 (m, 2H), 329 (dt, *J*= 11,70, 1,95 Hz, 1H), 3,36 - 3,48 (m, 1H), 3,95 - 4,15 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*= 8,55, 4,27 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,4,6 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,06, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{34}N_6O$ (M+H+) 435,28, encontrado: 435,41
ER-890108	 $C_{24}H_{32}N_6O$	420,6	0,1570	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,11 - 1,30 (m, 3H), 1,35 - 1,46 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 2,45 (br, s, 1H), 2,55 - 2,81 (m, 3H), 2,87 - 3,03 (m, 6H), 3,05 - 3,15 (m, 1H), 3,20 (br, s, 1H), 3,29 - 3,41 (m, 3H), 3,42 - 3,67 (m, 3H), 4,07 (br, s, 1H), 4,10 - 4,23 (m, 1 14), 4,90 (br, s, 1H), 7,23 (d, *J*= 8,20 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,34 (br, s, 2H), 8,55 - 8,78 (m, 1H), 8,90 - 9,04 (m, 1H)	
ER-890112	 $C_{26}H_{35}N_5O$	433,6	0,0290	0,103	5-((2S,6R)-2-([4,4'-bipiperidin]-1- il metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d$_2$) d ppm 1,19 - 1,41 (m, 6H), 1,47 -1,62 (m, 4H), 1,76 1,89 (m, 5H), 2,42 - 2,54 (m, 2H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 2,71 - 2,82 (m, 3H), 2,90 - 2,96 (m, 1H), 3,24 - 3,40 (m, 6H), 3,61 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 3,98 - 4,06 (m, 1H), 4,36 (dd, *J*= 9,96, 7,62 Hz, 1H), 5,30 - 5,31 (m, 1H), 7,05 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,47 (dd, *J*= 8,50, 1,46 Hz, 1H), 9,00 - 9,02 (m, 1H)	
ER-890113	 $C_{28}H_{37}N_5O_2$	475,6	0,1200	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((1'-acetil-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		

FIG. 6PP

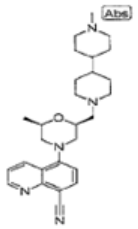
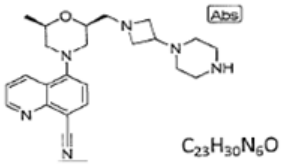
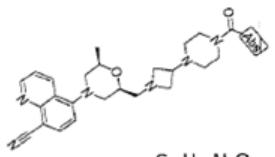
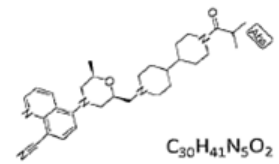
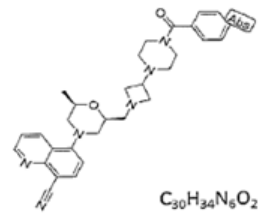
ER-890114	 $C_{27}H_{37}N_5O$	447,6	0,0045	0,0665	5-((2R,6S)-2-metil-6-(1'-metil[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,27 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,49 (br, s, 3H), 1,55 (s, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,51 - 2,79 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,90 - 3,08 (m, 3H), 3,10 - 326 (m, 2H), 3,26 - 3,33 (m, 2H), 3,39 (d, *J*= 12,60 Hz, 2H), 3,50 (d, *J*= 10,84 Hz, 2H), 3,57 - 3,78 (m, 2H), 4,12 (d, *J*= 6,15 Hz, 1H), 4,43 (br, s, 2H), 4_52 - 4,68 (m, 1H), 4,77 - 5,03 (m, 6H), 7,16 - 7,42 (m, 3H), 7,58 - 7,79 (m, 2H), 8,14 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,30 (br, s, 2H), 8,64 (dd, *J*= 8,50, 1,47 Hz, 2H), 8,97 (dd, *J*= 4,39, 1,46 Hz, 2H)	
ER-890119	 $C_{23}H_{30}N_6O$	406,5	0,0110	0,141	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-piperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,25 (d, *J*= 6,45 Hz, 3H), 2,52 - 2,78 (m, 6H), 3,01 - 3,25 (m, 4H), 3,29 - 3,53 (m, 5H), 3,97 - 4,16 (m, 3H), 4,16 - 4,44 (m, 4H), 7,23 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 439 Hz, 1H), 8,05 - 8,21 (m, 2H), 8,60 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 2H), 8,89 - 9,11 (m, 1H)	
ER-890120	 $C_{25}H_{32}N_6O_2$	448,6	0,1340	> 2-0	5-((2S,6R)-2-((3-(4-acetil piperazin-1-il)azetidin-1-il) metil)-6- metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,24 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 2,00 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,31 - 2,41 (m, 4H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 3,21 - 3,25 (m, 1H), 3,29 - 3,39 (m, 3H), 3,52 - 3,60 (m, 4H), 3,89 - 3,98 (m, 2H), 4,04 - 4,09 (m, 1H), 4,14 - 4,22 (m, 3H), 4,85 (s, 5H), 7,23 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 4,50, 4,39 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H),	
ER-890121	 $C_{30}H_{41}N_5O_2$	503,7	0,2420	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((1-isobutiril-(4,4'- bipiperidin]-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 0,98 - 1,24 (m, 6H), 1,29 (d, *J*= 6,15 Hz, 2H), 1,48 (br, s, 1H), 1,51 - 1,69 (m, 2H), 1,70 -1,95 (m, 2H), 1,95 - 218 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,43 - 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,83 (m, 2H), 2,87 - 3,13 (m, 3H), 3,17 - 3,34 (m, 3H), 3,34 - 3,53 (m, 2H), 3,67 (d, *J*= 1 1,43 Hz, 2H), 4,04 - 4,26 (m, 2H), 4,43 (br, s, 1H), 4,59 (d, *J*= 12,31 Hz, 1H), 4,87 (s, 3H), 7,15 - 7,42 (m, 2H), 7,59 - 7,81 (m, 1H), 8,15 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,59 - 8,80 (m, 1H), 8,94 - 9,16 (m, 1H)	
ER-890122	 $C_{30}H_{34}N_6O_2$				5-((2S,6R)-2-((3-(4-benzoil piperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,26 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 2,34 (br, s, 2H), 2,46 (br, s, 2H), 2,54 - 2,80 (m, 2H), 2,94 - 3,22 (m, 2H), 3,23 - 3,44 (m, 4H), 3,48 (br, s, 2H), 3,61 - 3,88 (m, 4H), 4,00 - 4,22 (m, 3H), 4,82 - 5,05 (m, 3H), 7,25 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,35 - 7,55 (m, 3H), 7,55 - 7,79 (m, 2H), 8,02 - 8,28 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,52 - 8,8O (m, 2H), 8,92 - 9,11 (m, 1H)	

FIG. 6QQ

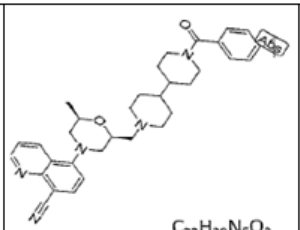
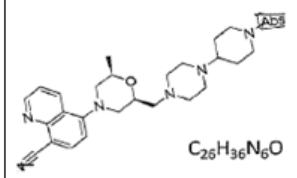
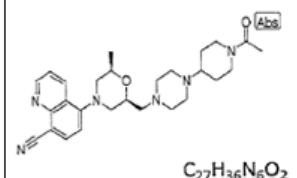
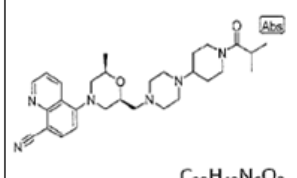
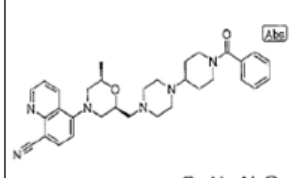
ER-890142	 $C_{33}H_{39}N_5O_2$	537,7	0,0880	1,271	5-((2S,6R)-2-((1'-benzoil-[4,4'- bipiperidin)-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,21 (br, s, 2H), 1,24 - 1,37 (m, 3H), 1,40 - 1,67 (m, 4H), 1,71 (d, *J*= 13,48 Hz, 1H), 1,88 (br, s, 1H), 1,93 - 2,15 (m, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,62 - 2,89 (m, 3H), 2,90 - 3,14 (m, 3H), 3,15 - 3,32 (m, 3H), 3,33 - 3,53 (m, 2H), 3,55 - 3,81 (m, 3H), 4,07 - 4,20 (m, 1H), 4,29 - 4,56 (m, 1H), 4,68 (d, *J*= 9,67 Hz, 1H), 4,87 (d, *J*= 0,59 Hz, 2H), 7,09 - 7,31 (m, 2H), 7,33 - 7,49 (m, 4H), 7,51 - 7,69 (m, 2H), 7,84 - 8,06 (m, 1H), 8,13 (dd, *J*= 7,91, 0,88 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*= 0,88 Hz, 1H), 8,49 - 8,70 (m, 1H), 8,90 - 8,99 (m, 1H)	
ER-890186	 $C_{26}H_{36}N_6O$	448,6	0,0135	1,3615	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,26 (d, *J*= 6,20 Hz, 3H), 1,48 -1,66 (m, 2H), 1,66 - 1,85 (m, 4H), 1,85 - 2,00 (m, 2H), 2,15 - 2,3 2 (m 4H), 2,27 - 2,74 (m, 12H), 2,90 (d, 2H), 329 (dt, *J*= 11,86, 1,98 Hz, IH), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 3,92 - 4,15 (m, 2H), 7,08 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*= 8,55, 427 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J*= 8,65, 1,82 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,06, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{26}H_{36}N_6O$ (M+H+) 449,30, ^{s} encontrado: 449,4
ER-890187	 $C_{27}H_{36}N_6O_2$	476,6	0,0870	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-acetil piperidin-4-il)piperazin-1-metil morfolino)quinolina-8-il)metil)-6- carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,26 (d, *J*= 6,20 Hz, 3H), 1,31 - 1,50 (m, 2H), 1,79 - 1,95 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,42 - 2,71 (m, 12H), 2,95 - 3,12 (m, 1H), 329 (d, *J*= 11,75 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J*= 11,96, 2,14 Hz, 1H), 3,78 - 3,90 (m, 1H), 3,94 - 4,16 (m, 2H), 4,57 - 4,69 (m, 1H), 7,09 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*= 8,55, 4,27 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J*= 8,55, 1,71 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,17, 1,60 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{36}N_6O_2$ (M+H+) 477,29, encontrado: 477,39
ER-890188	 $C_{29}H_{40}N_6O_2$	504,7	0,0870	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-isobutiril piperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,06 - 1,20 (m, 6H), 1,26 (d, *J*= 6,20 Hz, 3H), 1,32 - 1,52 (m, 2H), 1,89 (t, *J*= 14,31 Hz, 2H), 2,41 - 2,71 (m, 12H), 2,74 - 2,88 (m, 1H), 3,02 (t, *J*= 12,39 Hz, 1H), 3,29 (d, *J*= 11,75 Hz, 1H), 3,41 (d, *J*= 11,96 Hz, 1H), 3,90 - 4,18 (m, 3H), 4,67 (d, *J*= 12,60 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*= 8,55, 4,06 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J*= 8,55, 1,50 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,06, 1,50 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{29}H_{40}N_6O_2$ (M+H+)505,32, encontrado: 505,44
ER-890189	 $C_{32}H_{38}N_6O_2$	538,7	0,1100	> 2,0	5-((2S,6R)-2((4-(1-benzoil piperidin-4-il)piperazin-1-il)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,26 (d, Hz, 3H), 1,32 - 1,53 (m, 2H), 1,80 -1,96 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 2,36 -2,74 (m, 12H), 2,79 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,29 (d, *J*= 11,75 Hz, 1H), 3,41 (d, *J*= 11,75 Hz, 1H), 3,80 (br, s, 1H), 3,94 - 4,16 (m, 2H), 4,74 (br, s, 1H), 7,09 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 5H), 7,51 (dd, ,*J*= 8,55, 4,27 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J*= 8,55, 1,50 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J*= 4,27, 1,50 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{32}H_{38}N_6O_2$ (M+H+) 539,31, encontrado: 539,42

FIG. 6RR

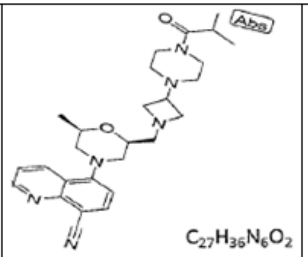
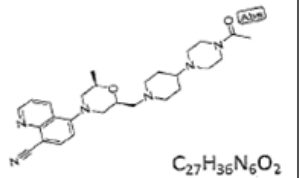
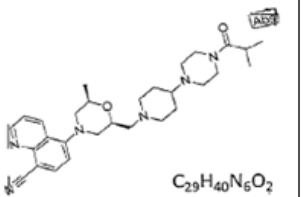
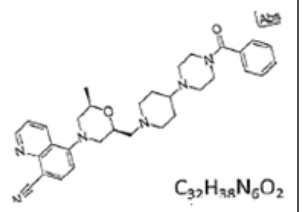
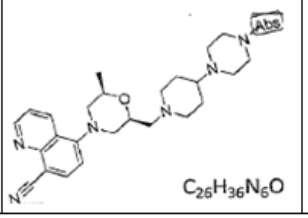
ER-890190	 $C_{27}H_{36}N_6O_2$	476,6	0,2150	> 30	5-((2S,6R)-2-((3-(4-isobutiril piperazin-1-il)azetidin- 1-il) metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-890219	 $C_{27}H_{36}N_6O_2$	476,6	0,1110	6,44	5-((2S,6R)-2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) d ppm 1,27 (3H), 1,67 (3H), 1,86 (3H), 2,09 (3H), 2,59 (10H), 3,28 (2H), 3,47 (4H), 3,64 (2H), 4,07 (1H), 7,08 (1H), 7,54 (1H), 8,03 (1H), 8,50 (1H), 9,08 (1H)	
ER-890221	 $C_{29}H_{40}N_6O_2$	504,7	0,1,240	3,82	5-((2S,6R)-2-((4-(4- isobutiril piperazin-1-il)piperidin 1-il)metil)-6- metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) d ppm 1,12 (6H), 126 (3H), 1,72 (2H), 1,85 (2H), 2,35 (3H), 2,55 (4H), 2,64 (4H), 2,78 (1H), 3,06 (1H), 3,28 (2H), 3,43 (1H), 3,53 (2H), 3,64 (2H), 4,05 (1H), 4,25 (1H), 7,07 (1H), 7,52 (1H), 8,03 (1H), 8,48 (1H), 9,07 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{29}H_{40}N_6O_2$ (M+H+) 505,32, encontrado: 505,49
ER-890222	 $C_{32}H_{38}N_6O_2$	538,7	0,1130	3,05	5-((2S,6R)-2-((4-(4-benzoil piperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,22 (3H), 1,57 (2H), 1,86 (2H), 2,12 (2H), 2,31 (1H), 2,45 (1H), 2,53 (2H), 2,64 (4H), 1,22 (1H), 3,17 (1H), 3,33 (4H), 3,38 (1H), 3,44 (1H), 3,76 (1H), 4,04 (1H), 4,12 (1H), 7,22 (1H), 7,39 (2H), 7,45 (3H), 7,62 (1H), 8,12 (1H), 8,63 (1H), 8,96 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{32}H_{38}N_6O_2$ (M+H+) 539,31, encontrado: 539,52
ER-890223	 $C_{26}H_{36}N_6O$	448,6	0,0137	0,181	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) d ppm 1,24 (3H), 1,58 (2H), 1,83 (2H), 2,07 (1H), 2,18 (1H), 2,36 (4H), 2,47 (1H), 2,64 (11H), 2,95 (1H), 3,13 (1H), 3,27 (1H), 3,41 (1H), 4,01 (1H), 4,07 (1H), 7,06 (1H), 7,49 (1H), 8,02 (1H), 8,44 (1H), 9,05 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{26}H_{36}N_6O$ (M+H+) 449,30, encontrado: 449,41

FIG.6SS

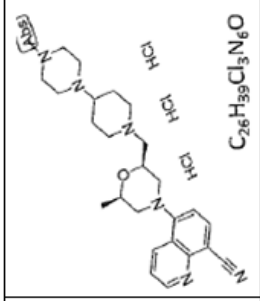
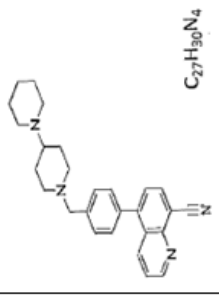
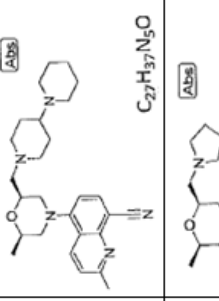
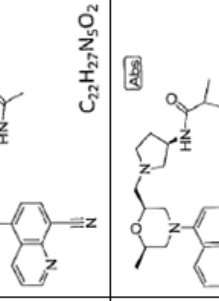
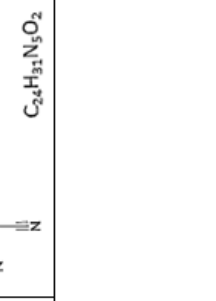
ER-890223	 $C_{26}H_{39}Cl_3N_6O$	558,0	0,0010	0,083	Tricloridrato de 5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(4-metil piperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) d ppm 1,12 -1,28 (m, 3H), 2,09 - 2,43 (m, 4H), 2,60 - 2,77 (m, 2H), 2,83 (br, s, 3H), 2,97 - 3,21 (m, 4H), 3,23 - 3,53 (m, 8H), 3,67 (br, s, 4H), 3,74 - 4,01 (m, 6H), 4,02 - 4,17 (m, 1H), 4,48 (t, J= 9,08 Hz, 1H), 727 (m, J= 8,12 Hz, 1H), 7,70 (dd, J= 8,65, 4,17 Hz, 1H), 8,29 (m, J= 8,12 Hz, 1H), 8,62 (dd, J= 8,55, 1,50 Hz, 1H), 9,07 (dd, J= 4,27, 1,50 Hz, 1H), 10,70 (br, s, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{26}H_{36}N_6O$ (M+H+) 449,30, encontrado: 449,41
ER-890244	 $C_{27}H_{30}N_4$	410,562	0,0225	0,0465	5-(4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il metil)fenil)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,50 (2H), 1,65 (6H), 1,91 (2H), 2,08 (2H), 2,44 (1H), 2,67 (4H), 3,04 (2H), 3,61 (2H), 7,45 (2H), 7,52 (2H), 8,26 (1H), 8,37 (1H), 9,01 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{30}N_4$ (M+H+) 411,25, encontrado: 411,35
ER-890250	 $C_{27}H_{37}N_5O$	447,6	2,0590	0,841	5-((2S,6R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'- il metil)-6-metil morfolino)-2-metilquinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) d ppm 1,14 (3H), 1,35 (4H), 1,44 (4H), 1,63 (2H), 1,94 (3H), 2,39 (6H), 2,48 (1H), 2,55 (1H), 2,58 (1H), 2,61 (1H), 2,71 (3H), 2,84 (1H), 3,00 (1H), 3,98 (2H), 7,13 (1H), 7,54 (1H), 8,17 (1H), 8,42 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{37}N_5O$ (M+H+) 448,30, encontrado: 448,4
ER-890252	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,5	0,0330	> 10,0	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)acetamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) d ppm 1,25 (3H), 1,80 (1H), 1,94 (2H), 1,99 (1H), 2,35 (1H), 2,65 (3H), 2,78 (1H), 2,84 (1H), 2,92 (1H), 3,13 (1H), 3,27 (2H), 3,37 (1H), 4,04 (1H), 4,22 (1H), 4,59 (1H), 6,84 (1H), 7,05 (1H), 7,50 (1H), 7,99 (1H), 8,43 (1H), 9,03 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_2$ (M+H+) 394,22, encontrado: 394,22
ER-890253	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421,5	0,1610	> 10,0	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)isobutiramida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) d ppm 1,09 (6H), 1,24 (3H), 1,60 (1H), 2,28 (2H), 2,38 (1H), 2,66 (6H), 3,01 (1H), 3,27 (1H), 3,37 (1H), 4,03 (2H), 4,42 (1H), 6,02 (1H), 7,05 (1H), 7,50 (1H), 7,98 (1H), 8,43 (1H), 9,02 (1H),	LCMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{31}N_5O_2$ (M+H+) 422,25, encontrado: 422,31

FIG. 6TT

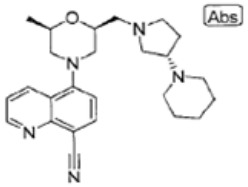
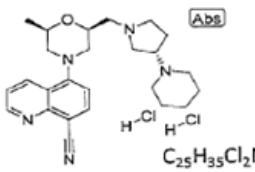
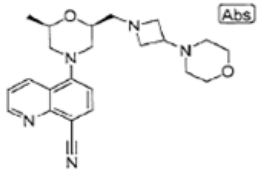
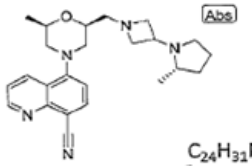
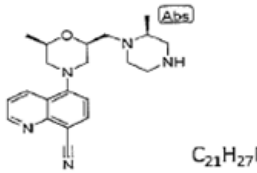
ER-890311	 $C_{25}H_{33}N_5O$	419,6	0,1409	>10,0? 4,736	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-3-(piperidin-1-il)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 - 1,49 (m, 3H), 1,66 (br, s, 2H), 1,75 - 1,89 (m, 2H), 1,94 (br, s, 1H), 2,01 - 2,25 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,55 - 2,78 (m, 2H), 2,83 - 2,98 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 3,19 (d, *J*= 6,45 Hz, 3H), 3,25 - 3,35 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,59 - 3,88 (m, 2H), 3,94 - 4,15 (m, 1H), 4,18 (br, s, 1H), 4,81 - 5,07 (m, 4H), 7,24 (t, *J*= 7,91 Hz, 2H), 7,56 - 7,80 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,15 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,42 - 8,67 (m, 1H), 8,83 -9,10 (m, 1H)	
ER-890311	 $C_{25}H_{35}Cl_2N_5C$	492,6	0,0218	6,541	Dicloridrato de 5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-3- (piperidin-l-il)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-890342	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0710	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6((3-morfolinoazetidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,38 (br, s, 4H), 2,62- 2,74 (m, 2H), 3,29 - 3,39 (m, 5H), 3,65 - 3,70 (m, 5H), 3,99 - 4,09 (m, 3H), 420 - 4,27 (m, 2H), 4,81 - 4,85 (m, 7H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,67 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,19 (br, s, 1H), 8,61 (dd, *J*= 4,50, 1,47 Hz, 1H), 8,94 - 8,96 (m, 1H),	
ER-890343	 $C_{24}H_{31}N_5O$	405,5	0,0082	5,241	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-((S)-2- metilpirrolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-890344	 $C_{21}H_{27}N_5C$	365,5	0,0180	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila		

FIG. 6UU

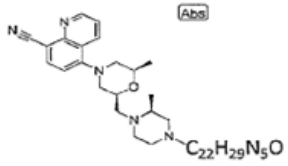
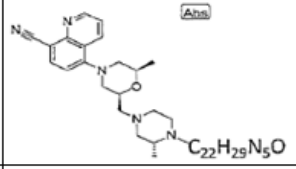
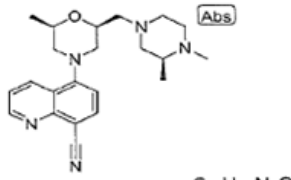
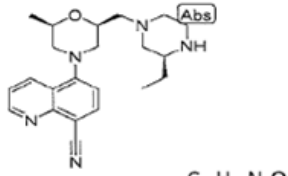
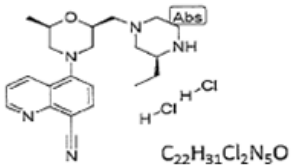
ER-890345	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0180	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-890346	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0240	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-890831	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0051	> 10,0	54(2S,6R)-2-(((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,05 (3H, d), 1,17 - 1,22 (3H,m), 1,89 - 1,98 (1H, m), 2,27 (4 H, s), 2,30 - 2,37 (2H,m), 2,39 - 2,46 (1H, m), 2,46 - 2,67 (3H,m), 2,72 - 2,81 (1H, m), 2,82 - 2,97 (2H,m), 3,26 - 3,40 (2H,m), 3,92 - 4,05 (1H, m), 4,07 - 4,18 (1H, m), 7,09 - 7,19 (1H, m), 7,50 - 7,59 (1H, m), 7,99 - 8,08 (1H, m), 8,49 - 8,61 (1H, m), 8,84 - 8,99 (1H, m),	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{29}N_5O$ (M+H+) 380,5, encontrado 380,3
ER-890963	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0005	> 10,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 0,96 (3H,t), 1,20 (3H,d), 1,52 - 1,64 (2H,m), 2,10 - 2,23 (1H, m), 2,29 - 2,43 (1H, m), 2,52 - 2,63 (3H,m), 2,66 - 2,74 (1H, m), 3,00 - 3,18 (4 H, m), 3,29 - 3,42 (2H,m), 3,98 - 4,07 (1H, m), 4,08 - 4,20 (1H, m), 7,15 - 7,23 (1H, m), 7,54 - 7,64 (1H, m), 8,07 - 8,15 (1H, m), 8,43 - 8,53 (1H, m), 8,57 - 8,66 (1H, m), 8,88 - 8,99 (1H, m),	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{29}N_5O$ (M+H+) 380,5, encontrado 380,2
ER-890963	 $C_{22}H_{31}Cl_2N_5O$	452,4	0,0085	> 10,0	Dicloridrato de 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		

FIG. 6VV

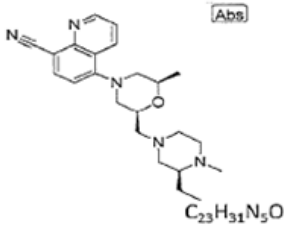
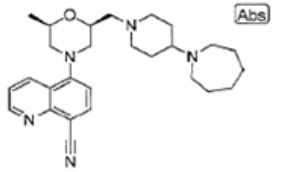
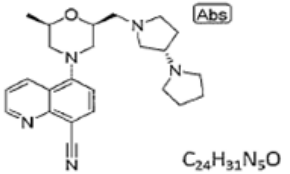
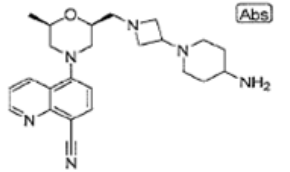
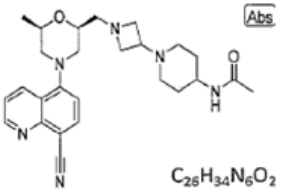
ER-890964	 $C_{23}H_{31}N_5O$	393,5	0,0009	> 10,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-etil-4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,86 (t, *J*= 7,62 Hz, 2H), 1,18 - 1,40 (m, 4H), 1,48 - 1,76 (m, 2H), 1,82 - 2,10 (m, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,19 - 2,33 (m, 4H), 2,44 (dd, *J*= 12,89, 6,45 Hz, 1H), 2,54 (dd, *J*= 12,89, 5,57 Hz, 1H), 2,59 - 2,79 (m, 3H), 2,83 - 3,06 (m, 1H), 3,26 (dt, *J*= 11,72, 2,05 Hz, 1H), 3,34 - 3,56 (m, 2H), 3,89 - 4,13 (m, 2H), 7,06 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,48 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,32 - 8,49 (m, 1H), 9,05 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-891084	 $C_{27}H_{37}N_5O$	447,6	0,0034	0,0362	5-((2S,6R)-2-((4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL d$_4$) d ppm 1,16 1,31 (m, 3H), 1,71 (br, s, 4H), 1,74 - 1,85 (m, 2H), 1,88 (br, s, 3H), 2,02 (d, *J*= 9,38 Hz, 2H), 2,10 - 2,30 (m, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,45 - 2,74 (m, 4H), 3,12 - 3,41 (m, 9H), 3,99 - 4,23 (m, 2H), 4,87 (s, 4H), 7,17 - 7,42 (m, 2H), 7,57 - 7,84 (m, 2H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,57 - 8,79 (m, 2H), 8,82 - 9,07 (m, 2H)	
ER-891090	 $C_{24}H_{31}N_5O$	4Ds,s	0,0081	1,262	5-((2S,6R)-2-((S)-(1,3'-bipirrolidin]-1-il metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,16 – 1,31 (m, 3H), 1,71 (br, s, 4H), 1,74 – 1,85 (m, 2H), 1,88 (br, s, 3 H), 2,02 (d, *J*= 9,38 Hz, 2H), 2,10 – 2,30 (m, 2H), 2,35 (s, 1H), 2,45 – 2,74 (m, 4H), 3,12 - 3,41 (m, 9H), 3,99 – 4,23 (m, 2H), 4,87 (s, 4H), 7,17 – 7,42 (m, 2H), 7,57 – 7,84 (m, 2H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,57 – 8,79 (m, 2H), 8,72 – 9,07 (m, 2H)	
ER-892253	 $C_{24}H_{32}N_6O$	420,6	0,0664	> 10,0	5-((2S,6R)-2-((3-(4-aminopiperidin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,27 (d, *J*= 6,45 Hz, 2H), 1,57 - 1,77 (m, 2H), 2,03 (br, s, 3H), 2,59 - 2,82 (m, 2H), 2,92 (d, *J*= 9,96 Hz, 2H), 3,12 (d, *J*= 12,01 Hz, 1H), 3,25 - 3,49 (m, 5H), 4,00 - 4,17 (m, 2H), 4,17 - 4,30 (m, 1H), 4,34 (d, *J*= 7,03 Hz, 2H), 7,25 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,58 - 7,84 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,95 - 9,07 (m, 1H)	
ER-892254	 $C_{26}H_{34}N_6O_2$	462,6	0,0696	>10,0	N-(1-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azelidin-3-il)piperidin-4-il)acetamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,24 (d, *J*= 6,15 Hz, 2H), 1,35 - 1,58 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,95 - 2,19 (m, 2H), 2,51 - 2,76 (m, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 3,22 (br, *s*, 1H), 3,29 - 3,48 (m, 3H), 3,50 - 3,77 (m, 1H), 3,80 - 4,01 (m, 2H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 4,13 - 4,36 (m, 2H), 7,23 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,56 - 7,76 (m, 1H), 8,12 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,26 (br, s, 1H), 8,61 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,10, 1,47 Hz, 1H)	

FIG. 6WW

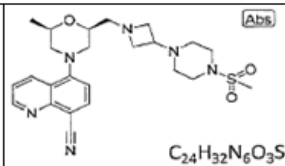
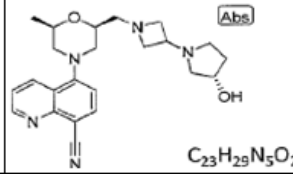
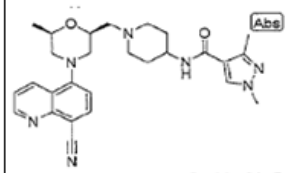
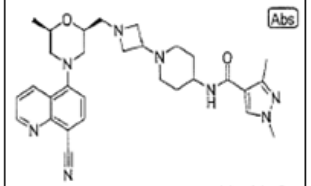
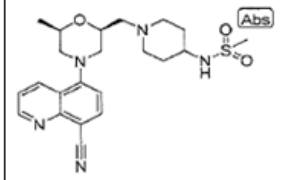
ER 892256	 $C_{24}H_{32}N_6O_3S$	484,6	0,3116	> 10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-893881	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0055	> 10,0	5-((2S,6R)-2-((3-((S)-3-hidróxi pirrolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-893926	 $C_{27}H_{33}N_7O_2$	487,6	0,0123	5,9	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-1H-pirazola-4-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,76 - 2,01 (m, 2H), 2,05 - 2,28 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,51 - 2,77 (m, 2H), 3,02 - 3,25 (m, 4H), 3,29 - 3,47 (m,2H), 3,50 - 3,70 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,94 -4,17 (m, 2H), 4,41 (br, s, 1H), 7,23 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,55 - 7,72 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,49 - 8,66 (m, 1H), 8,79 - 9,07 (m, 1H)	
ER-893927	 $C_{30}H_{38}N_8O_2$	542,7	0,0910	>10,0	N-(1-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-1H-pirazola-4-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (d, *J*= 6,15 Hz, 2H), 1,47 - 1,66 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 2,00 - 2,21 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,57 - 2,79 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 3,29 - 3,57 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,86 - 4,04 (m, 2H), 4,08 (d, *J*= 57 Hz, 1H), 421 (br, s, 3H), 723 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,42 - 7,69 (m, 2H), 7,76 (d, *J*= 7,62 Hz, 1H), 7,90 (5, 1H), 8,13 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,24 (br, s, 2H), 8,61 (d, *J*= 8,79 Hz, 2H), 8,91 - 9,11 (m, 1H)	
ER-893948	 $C_{22}H_{29}N_5O_3S$	443,6	0,0995	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianaquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)metanossultonamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,38 (br, s, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,83 - 1,96 (m, 1H), 2,04 (br, s, 1H), 2,10 (br, s, 2H), 2,52 - 2,76 (m, 2H), 2,77 - 2,92 (m, 2H), 2,92 - 3,06 (m, 3H), 3,12 (s, 1H), 3,29 - 3,55 (m, 3H), 4,09 (br, s, 1H), 4,28 (br, s, 2H), 4,74 (br, s, 1H), 4,85 (s, 6H), 5,46 (s, 1H), 7,23 (d, *J*= 7.91 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,34 (br, s, 2H), 8,47 – 8,73 (m, 1H), 8,80 – 9,00 (m, 1H)	

FIG. 6XX

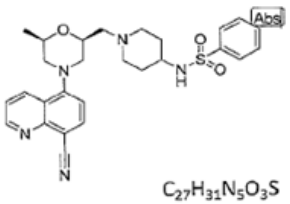
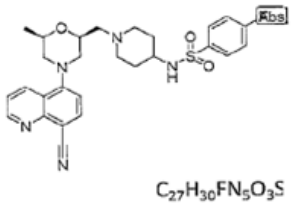
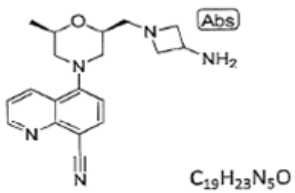
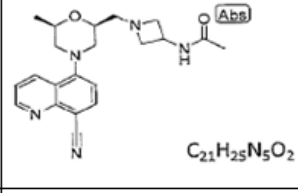
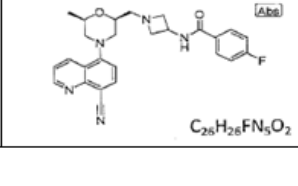
ER-894149	 $C_{27}H_{31}N_5O_3S$	505,6	0,1130	9,9	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)benzenossulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,58 - 1,85 (m, 2H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 2,54- 2,72 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,98 (5, 1H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 329 - 3,52 (m, 4H), 3,96 - 4,16 (m, 1H), 4,31 (Dr_ s, 1H), 721 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,28, 7,42H), 7,82 - 7,98 (m, 1H), 8,11 (d, *J*= 9,20 Hz, 1H), 8,23 (br, s, 1H), 8,59 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,89 - 9,11 (m, 1H)	
ER-894150	 $C_{27}H_{30}FN_5O_3S$	523,6	0,1275	>10,0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluorobenzenossulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (d, *J*= 6,45 Hz, 2H), 1,64 -1,90 (m, 2H), 1,90 - 2,11 (m, 2H), 2,54 - 2,74 (m, 2H), 2,90 (br, s, 1H), 2,99 - 3,24 (m, 3H), 3,25 - 3,53 (m, 4H), 3,96 - 4,22 (m, 1H), 4,24 – 4,42 (m, 1H), 7,06 – 7,17 (m, 1H), 7,23 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,26 – 7,45 (m, 1H), 7,61 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 7,73 - 7,88 (m, 1H), 7,89 - 8,03 (m, 1H), 8,13 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,23 (br, s, 1H), 8,62 (dd, *J=8,79,* 1,47 Hz, 1H), 8,93 - 9,11 (m, 1H)	
ER-894151	 $C_{19}H_{23}N_5O$	337,4	0,0052	11,46	5-((2S,6R)-2-((3-aminoazetidin-1-il)metil)-8-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4)d ppm 1,08 - 1,30 (m, 4H), 2,56 - 2,82 (m, 3H), 2,83 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 3,19 (m, 1H), 3,21 - 3,43 (m, 5H), 3,44 - 3,59 (m, 2 l-1), 3,59 - 3,78 (m, 1H), 3,79 - 3,99 (m, 2H), 4,00 - 4,11 (m, 2H), 4,14 (Dr, s, 1H), 4,52 - 4,67 (m, 1H), 4,75 - 4,90 (m, 5H), 7,17 -7,31 (m, 1H), 7,44 - 7,68 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,15 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,51 - 8,80 (m, 2H), 8,81 -9,04 (m, 1H)	
ER-894152	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,0740	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)acetamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,03 - 1,30 (m, 3,14), 1,94 (s, 2H), 2,57 - 2,79 (m, 2H), 3,00 - 3,25 (m, 2H), 3,29 - 3,57 (m, 2H), 3,79 (br, s, 2H), 4,05 (br, s, 1H), 4,17 (d, *J*= 8,79 Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 7,22 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,55 - 7,80 (m, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,39 (br, s, 1H), 8,60 (d, *J*= 8,50 Hz, 2H), 8,95 (d, *J*= 2,64 Hz, 1H)	
ER-894153	 $C_{26}H_{26}FN_5O_2$	459,5	0,1210	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)-4-fluorobenzamida		

FIG. 6YY

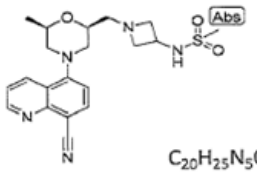
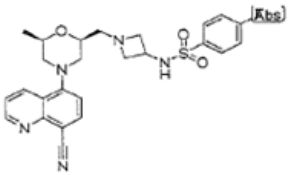
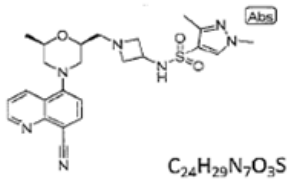
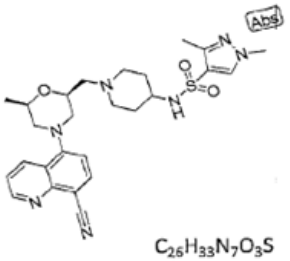
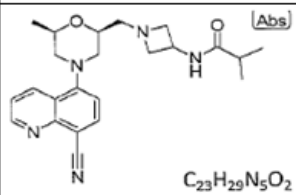
ER-894154	 $C_{20}H_{25}N_5O_3S$	415,5	0,1710	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azeidin-3-il)metanossulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 2,52 - 2,78 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 3,01 - 3,21 (m, 2H), 3,23 - 3,42 (m, 4H), 3,55 - 3,77 (m, 2H), 3,91 - 4,17 (m, 2H), 4,17 - 4,40 (m, 3H), 4,88 (s, 3H), 7,25 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,57 - 7,84 (m, 1H), 8,15 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,30 (br, s, 1H), 8,64 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,93 - 9,17 (m, 1H)	
ER-894155	 $C_{25}H_{26}FN_5O_3S$	495,6	0,2820	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil) azetidin-3-il)-4-fluorobenzenossulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,09 - 1,33 (m, 2H), 1,44 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 2,54 - 2,76 (m, 1H), 2,95 - 3,23 (m, 1H), 3,23 - 3,50 (m, 2H), 3,62 -3,80 (m, 1H), 3,97 - 4,24 (m, 3H), 6,94 - 7,16 (m, 1H), 7,20 (d, *J*= 820 Hz, 1H), 7,26 - 7,46 (m, 1H), 7,60 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 7,73 - 8,01 (m, 1H), 8,11 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,23 (br, s, 1H), 8,50 - 8,65 (m, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-894159	 $C_{24}H_{29}N_7O_3S$	495,5	0,1780	>10,0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azelidln-3-il)-1,3-dimetil-1 H-pirazola-4-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 (d, *J*= 6,45 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,52 - 2,71 (m, 2H), 2,93 - 3,14 (m, 2H), 3,29 - 3,46 (m, 2H), 3,60 (br, s, 2H), 3,69 - 3,89 (m, 3H), 3,91 - 4,12 (m, 4H), 7,20 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,46 - 7,69 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,10 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,26 (br, s, 2H), 8,43 -8,63 (m, 1H), 8,77 - 8,97 (m, 1H)	
ER-894160	 $C_{26}H_{33}N_7O_3S$	523,7	0,1990	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-1H-pirazola-4-sulfonamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,14 - 1,41 (m, 4H), 1,73 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 2,17 (m, 3H), 2,20 - 2,37 (m, 4H), 2,44 (d, *J*= 18,75 Hz, 1H), 2,59 - 2,79 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 3,06 - 3,25 (m, 4H), 3,29 - 3,44 (m, 3H), 3,50 (br, s, 2H), 3,57 - 3,75 (m, 3H), 3,77 - 3,88 (m, 3H), 3,94 (s, 1H), 3,98 - 4,23 (m, 2H), 4,24 - 4,45 (m, 2H), 7,22 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,83 - 8,02 (m, 1H), 8,08 - 8,25 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,49 - 8,78 (m, 2H), 8,95 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-894206	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0197	>10,0	N-(1-(2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)isobutiramida		

FIG. 6ZZ

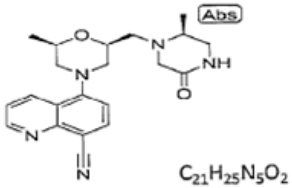
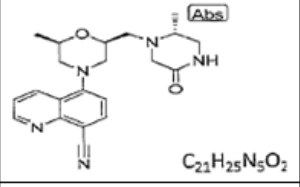
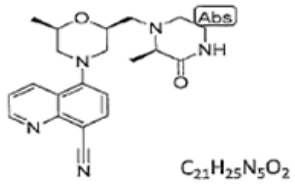
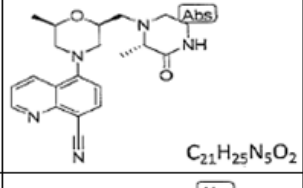
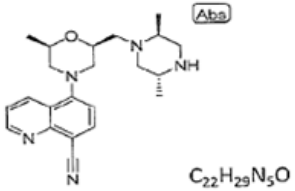
ER-894472	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,1210	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-894473	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,4060	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-894483	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,1350	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (CD3OD) d ppm 8,93 (dd, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,39-3,07), sobrepondo multipletos, 6H), 2,28-2,57 (sobrepondo multipletos 5H), 1,32 (d, 3H), 1,21 (d, 3H)	LCMS (ESI+) calcd, for: $C_{21}H_{25}N_5O_2$ (M+H+): 380,2, encontrado 380,2
ER-894484	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,1470	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (CD3OD) d ppm 8,92 (dd, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,13-4,01 (m, 2H), 3,45-3,13 (sobrepondo m, 6H), 2,28-2,57 (sobrepondo multipletos 5H), 1,30 (d, 3H), 1,21 (d, 3H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{25}N_5O_2$ (M+H+): 380,2, encontrado 380,2
ER-894504	 $C_{22}H_{29}N_5O$	393,5	0,0170	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (CD3OD), d ppm 8,92 (dd, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,00-2,77 (sobrepondo multipletos (2H, 2,72 - 2,54 (sobrepondo multipletos, 2H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,24 (d, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 120 (m, 3H), 1,03 (m, 6H),	LCMS (ESI+) calcd, for: $C_{23}H_{31}N_5O$ (M+H+): 394,3, encontrado 394,3

FIG. 6AAA

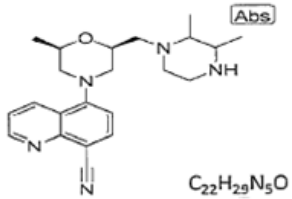
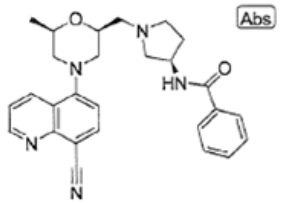
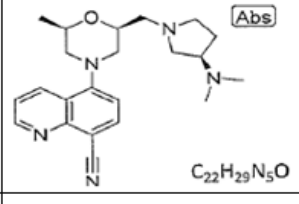
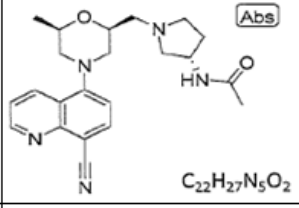
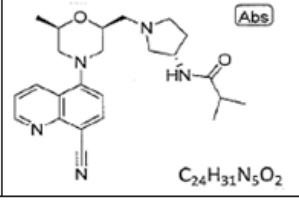
ER-894505	 $C_{22}H_{29}N_5O$	393,5	0,0040	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((2,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (CD3OD) d ppm 8,93 (dd, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,13- 4,01 (m, 2H), 3,45-3,31 (sobrepondo m, 4H), 3,04- 2,572,35 (sobrepondo multipletos 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,20 (m, 3H), 1,21 (m, 6H)	LCMS (ESI+) calcd, for: $C_{23}H_{31}N_5O$ (M+H+): 394,3, encontrado 394,4
ER-894544	 $C_{27}H_{29}N_5O_2$	455,6	0,0430	6,2	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)benzamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) d ppm 1,26 (3H), 2,37 (2H), 2,70 (6H), 3,07 (1H), 3,28 (1H), 3,39 (1H), 3,46 (1H), 4,04 (2H), 4,66 (1H), 6,70 (1H), 7,07 (1H), 7,39 (2H), 7,49 (2H), 7,75 (2H), 8,04 (1H), 8,45 (1H), 9,03 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{29}N_5O_2$ (M+H+) 456,24, encontrado 456,39
ER-894545	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0050	>10,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,25 (3H), 1,91 (1H), 2,18 (1H), 2,57 (6H), 2,65 (1H), 2,75 (2H), 2,85 (1H), 2,97 (1H), 3,35 (2H), 3,4 (3H), 4,11 (2H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,14 (1H), 8,52 (1H), 8,64 (1H), 8,97 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{29}N_5O$ (M+H+) 380,24, encontrado 380,25
ER-894546	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,5	0,0222	>10,0	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)acelamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) d ppm 1,25 (3H), 1,80 (1H), 1,94 (2H), 1,99 (1H), 2,35 (1H), 2,65 (3H), 2,78 (1H), 2,84 (1H), 2,92 (1H), 3,13 (1H), 3,27 (2H), 3,37 (1H), 4,04 (1H), 4,22 (1H), 4,59 (1H), 6,84 (1H), 7,05 (1H), 7,50 (1H), 7,99 (1H), 8,43 (1H), 9,03 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_2$ (M+H+) 394,22, encontrado 394,27
ER-894547	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421,5	0,0272	>10,0	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)isobutiramida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) d ppm 1,09 (6H), 1,24 (3H), 1,60 (1H), 2,28 (2H), 2,38 (1H), 2,66 (6H), 3,01 (1H), 3,27 (1H), 3,37 (1H), 4,03 (2H), 4,42 (1H), 6,02 (1H), 7,05 (1H), 7,50 (1H), 7,98 (1H), 8,43 (1H), 9,02 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{31}N_5O_2$ (M+H+) 422,25, encontrado 422,28

FIG. 6BBB

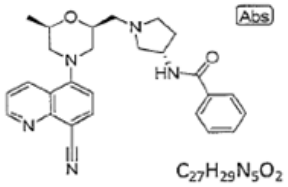
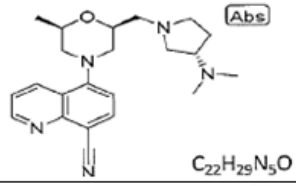
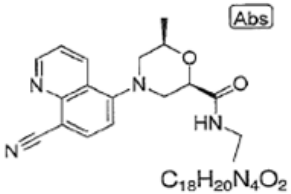
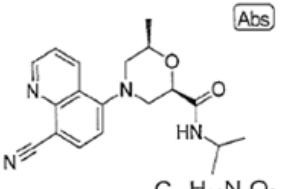
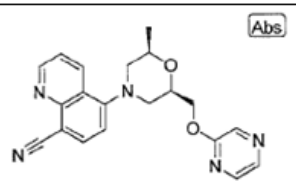
ER-894548		455,6	0,0213	4,33	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)benzamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d_1) d ppm 126 (3H), 2,37 (2H), 2,70 (6H), 3,07 (1H), 3,28 (1H), 3,39 (1H), 3,46 (1H), 4,04 {2H), 4,66 (1H), 6,70 (1H), 7,07 (1H), 7,39 (2H), 7,49 (2H), 7,75 (2H), 8,04 (1H), 8,45 (1H), 9,03 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{29}N_5O_2$ (M+H+) 456,24, encontrado 456,18
ER-894549		379,5	0,0044	3,9	5-((2S,6R)-2-({(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25 (3H), 1,91 (1H), 2,18 (1H), 2,57 (6H), 2,65 (1H), 2,75(2H), 2,85 (1H), 2,97 (1H), 3,35 (2H), 3,4 (3H), 4,11 (2H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,14 (1H), 8,52 (1H), 8,64 (1H), 8,97 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{29}N_5O$ (M+H+) 380,24, encontrado 380,26
ER-894550		324,38	0,0347	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-etil-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,10 (2H), 1,29 (3H), 2,71 (2H), 3,23 (3H), 3,35 (1H), 3,67 (1H), 4,11 (1H), 4,42 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,12 (1H), 8,64 (1H), 8,95 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{20}NO_2$ (M+H+): 325,16; Encontrado: 325,27
ER-894551		338,41	0,0350	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-isopropil-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,15 (6H), 1,3 (3H), 2,71 (2H), 3,35 (1H), 3,65 (1H), 4,07 (2H), 4,40 (1H), 7,22 (1H), 7,47 (1H), 7,61 (1H), 8,10 (1H), 8,62 (1H), 8,94 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{22}N_4O$ (M+H+): 339,18; encontrado: 339,17
ER-894552		361,4	0,1010	> 10,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((pirazina-2-ilóxi)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d ppm 1,31 (3H), 2,73 (1H), 2,93 (1H), 3,33 (1H), 3,46 (1H), 4,13 (1H), 4,34 (1H), 4,43 (1H), 4,52 (1H), 7,13 (1H), 7,54 (1H), 8,07 (1H), 8,09 (1H), 8,16 (1H), 8,30 (1H), 8,49 (1H), 9,09 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{19}NO_2$ (M+H+) 362,4, encontrado 362,3

FIG. 6CCC

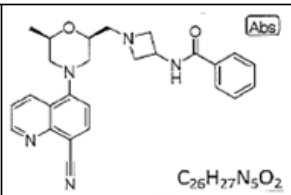
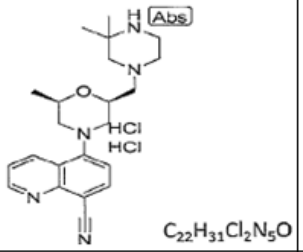
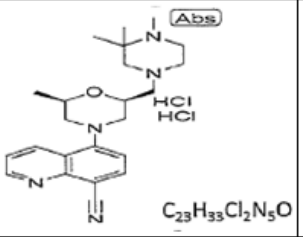
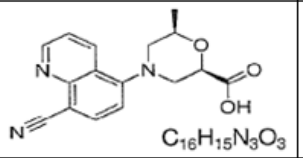
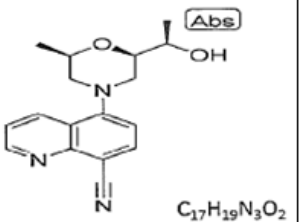
ER-894594	 $C_{26}H_{27}N_5O_2$	441,5	0,0690	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquino1in-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)benzamida		
ER-894655	 $C_{22}H_{31}Cl_2N_5O$	452,4	0,0010	14,72	Dicloridrato de 5-((2S,6R)-2-((3,3- dimetilpiperazin-1-il)metil)-6- metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-894656	 $C_{23}H_{33}Cl_2N_5O$	466,5	0,0008	10,63	Dicloridrato de 5-((2R,6S)-2-metil-6-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (DMSO d_6) d ppm 9,007 (m, 1H), 8,56 (9 m, 1H), 8,22 (9d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,13 (br s, 8 H, 3,39 (m, 1H), 2,62 (m, 2H,2,45 (s, 3H), 1,35 (br s, 6H), 1,14 (d, 3H)	LCMS (ESI+) calcd, for: $C_{23}H_{31}N_5O$ (M+H+): 393,3; encontrado 393,4
ER-895194	 $C_{16}H_{15}N_3O_3$	297,30	> 10,0	> 10,0	5-((2R,6R)-2-formil-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,34 (3H,d), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,85 - 2,91 (1H, m), 3,24 (1H, d), 3,74 (1H, d), 4,04 - 4,09 (1H, m), 4,50 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,53 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,51 (1H, d), 9,05 (1H, s)	
ER-895200	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4	0,1772	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hidróxi etil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,21 - 1,28 (m, 9H), 1,59 (br, s, 4H), 2,04 (br, s, 1H), 2,58 - 2,65 (m, 1H), 2,84 - 2,91 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,78 (d, *J*= 10,55 Hz, 1H), 3,94 (br, s, 1H), 4,04 (d, *J*= 6,45 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*= 8,79, 4,10 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,43 (d, *J*= 8,50 Hz, 1H), 9,05 (d, *J*= 2,64 Hz, 1H)	

FIG. 6DDD

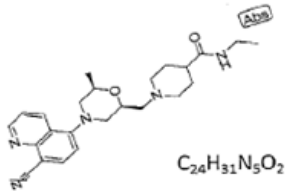
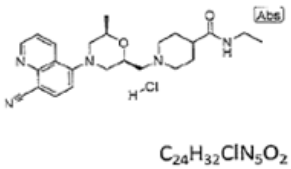
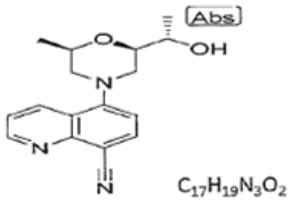
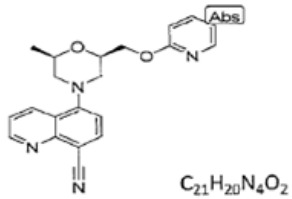
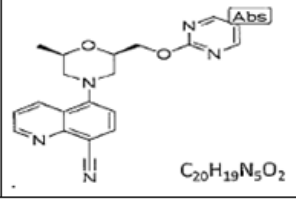
ER-895204	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421,5	0,0017	> 10,0	1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il-6-metilmorfolin-2-il)metil)-N-etilpiperidina-4-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$)d ppm 1,00 - 1,18 (m, 2H), 1,26 (d, *J*= 6,15 Hz, 3H), 1,96 (br, s, 3 14), 2,32 (s, 2H), 2,42 (br, s, 1H), 2,53 - 2,82 (m, 2H), 2,93 (br, s, 2H), 3,03 - 3,25 (m, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 4,11 (br, s, 1H), 4,35 (br, s, 1H), 4,89 (br, s, 1H), 7,13 - 7,41 (m, 2H), 7,56 - 7,72 (m, 2H), 8,12 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,34 (br, s, 1H), 8,43 8,74 (n, 1H), 8,95 (dd, *J*= 4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-895204	 $C_{24}H_{32}ClN_5O_2$	458,0	0,0270	> 10,0	Cloridrato de 1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-N-etilpiperidina-4-carboxamida		
ER-895310	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4	0,3940	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hidróxi etil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		
ER-895324	 $C_{21}H_{20}N_4O_2$	360,4	0,0280	> 10,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((piridin-2-ilóxi)metil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,29 (3H,d), 2,63 - 2,75 (1H, m), 2,80 - 2,94 (1H, m), 3,22 - 3,36 (1H, m), 3,40 - 3,50 (1H, m), 4,01 - 4,14 (1H, m), 4,27 - 4,40 (2H,m), 4,44 - 4,56 (1H, m), 6,73 - 6,80 (1H, m), 6,83 - 6,91 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,41 - 7,52 (1H, m), 7,53 - 7,61 (1H, m), 7,98 - 8,06 (1H, m), 8,08 - 8,16(1H, m), 8,39 - 8,53 (1H, m), 8,99 - 9,11 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{20}N_4O_2$ (M+H+) 361,4, encontrado 361,5
ER-895325	 $C_{20}H_{19}N_5O_2$	361,4	0,0345	5,351	5-((2R,6R)-2-metil-6-((pirimidin-2-ilóxi)metil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,19 - 1,33 (3H,d), 2,65 - 2,74 (1H, m), 2,89 - 2,99 (1H, m), 3,26 - 3,33 (1H, m), 3,45 - 3,52 (1H, m), 4,04 - 4,13 (1H, m), 4,30 - 4,37 (1H, m), 4,37 - 4,44 (1H, m), 4,48 - 4,59 (1H, m), 6,88 - 7,00 (1H, m), 7,05 - 7,15 (1H, m), 7,45 - 7,54 (1H, m), 7,97 - 8,08 (1H, m), 8,42 - 8,57 (3H,m), 8,99 - 9,12 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{19}N_5O_2$ (M+H+) 362,4, encontrado 362,0

FIG. 6EEE

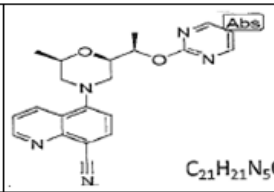
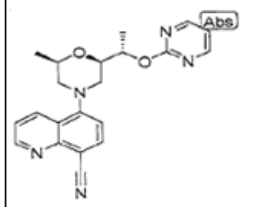
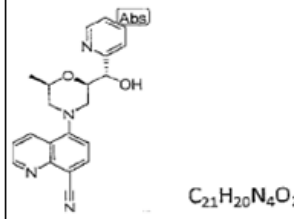
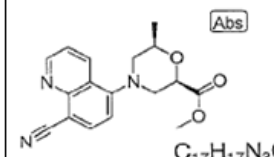
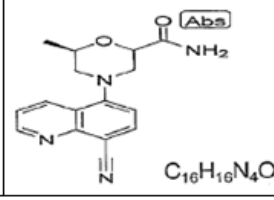
ER 895326	 $C_{21}H_{21}N_5O_2$	375,4	0,0380	> 10,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((R)-1-(pirimidin-2-iloxi)etil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,25 (3H,d), 1,46 (3H,d), 2,61 - 2,70 (1H, m), 2,74 - 2,89 (1H, m), 3,18 - 3,31 (1H, m), 3,47 - 3,59 (1H, m), 3,95 - 4,11 (2H,m), 5,16 - 5,31 (1H, m), 6,85 - 6,95 (1H, m), 7,00 – 7,12 (1H, m), 7,45 - 7,56 (1H, m), 7,94 - 8,06 (1H, m), 8,41 - 8,52 (3H,m), 8,98 - 9,09 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{21}N_5O_2$ (M+H+) 376,4, encontrado 376,4
ER-895327	 $C_{21}H_{21}N_5O_2$	375,4	0,1750	> 10,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((S)-1-(pirimidin-2-iloxi)etil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,84 -0,88 (m, 1H), 1,24 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 1,43 (d,*J*= 6,45 Hz, 4H), 1,59 (s, 6H), 2,62 - 2,69 (m, 1H), 2,93 - 3,00 (m, 1H), 3,27 (d, *J*= 11,72 Hz, 1H), 3,37 (d, *J*= 11,43 Hz, 1H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 4,11 - 4,16 (m, 1H), 5,34 – 5,40 (m, 1H), 6,90 – 6,93 (m, 1H), 7,07 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,48 (dd, *J*= 8,50, 4,10 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,40 - 8,44 (m, 1H), 8,49 (d, *J*= 4,98 Hz, 2H), 9,03 - 9,06 (m, 1H)	
ER-895412	 $C_{21}H_{20}N_4O_2$	360,4	0,0961	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-hidróxi (piridin-2-il)metil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,10 - 1,20 (3H,m), 2,59 - 2,70 (1H, m), 2,81 - 2,91 (1H, m), 3,37 - 3,45 (1H, m), 3,93 - 4,03 (1H, m), 4,16 - 4,28 (1H, m), 4,56 - 4,62 (1H, m), 4,70 - 4,78 (1H, m), 7,13 - 7,22 (1H, m), 7,25 - 7,34 (1H, m), 7,49 - 7,59 (2H,m), 7,75 - 7,85 (1H, m), 8,03 - 8,14 (1H, m), 8,44 - 8,57(2H,m), 8,86 - 8,94 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{20}N_4O_2$ (M+H+) 361,4, encontrado 361,4
ER-895415	 $C_{17}H_{17}N_3O_3$	311,34	0,2367	> 10,0	(2R,6R)-metil 4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxilato	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,67 - 0,81 (m, 1H), 0,86 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 1,07 (s, 1H), 2,24 (dd, *J*= 12,01, 10,25 Hz, 2H), 2,40 - 2,61 (m, 1H), 2,79 (dt, *J*= 11,87, 2,27 Hz, 2H),3,14 (dt, *J*= 11,87, 2,42 Hz, 1H), 3,45 - 3,67 (m, 1H), 4,10 (dd, *J*= 10,69, 2,49 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 *(dd, J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,97 dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 8,59 (0d, *J*= 4,25, 1,61 Hz, 1H)	
ER-895472	 $C_{16}H_{16}N_4O_2$	296,33	0,0870	> 10,0	(6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4)d ppm 1,30 (3H), 2,74 (2H), 3,36 (1H), 3,69 (1H), 4,11 (2H), 4,43 (1H), 7,24 (1H), 7,63 (1H), 8,12 (1H), 8,19 (1H), 8,64 (1H), 8,95 (1H)	LCMS (E SI+) calculado para $C_{16}H_{16}N_4O_2$ (M+H+): 297,13; Encontrado: 297,27

FIG. 6FFF

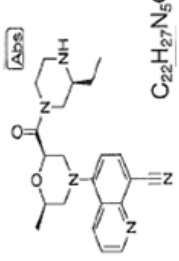
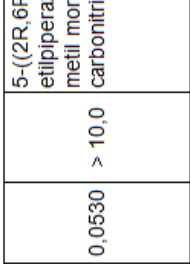
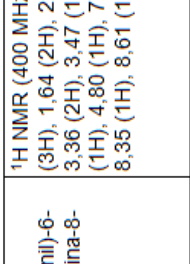
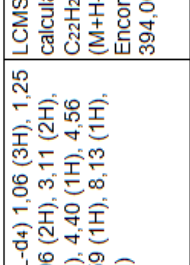
ER-895473	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0530	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-3-etilpiperazina-1-carbonil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) 1,06 (3H), 1,25 (3H), 1,64 (2H), 2,67 (1H), 2,96 (2H), 3,11 (2H), 3,36 (2H), 3,47 (1H), 4,18 (2H), 4,40 (1H), 4,56 (1H), 4,80 (1H), 7,26 (1H), 7,59 (1H), 8,13 (1H), 8,35 (1H), 8,61 (1H), 8,94 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_2$ (M+H-O: 394,22; Encontrado: 394,06
ER-895474	 $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$	422,43	0,1030	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(3,4-difluorobenzil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,31 (3H), 2,74 (3H), 3,36 (1H), 3,69 (1H), 4,11 (1H), 4,36 (2H), 4,5 (1H), 7,19 (4H), 7,62 (1H), 8,11 (1H), 8,64 (1H), 8,95 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$ (M+H+): 423,16; Encontrado: 423,4
ER-895475	 $C_{20}H_{23}N_5O_2$	365,43	0,0440	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-3-aminopirrolidina-1-carbonil)-6-metil morfolino)quinoiina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (1H), 1,76 (1H), 2,00 (1H), 2,09 (2H), 2,67 (2H), 3,03 (2H), 3,16 (1H), 3,27 (1H), 3,35 (2H), 3,46 (2H), 3,63 (2H), 3,96 (1H), 4,11 (1H), 4,67 (1H), 7,23 (1H), 7,59 (1H), 8,1 (1H), 8,61 (1H), 8,93 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{23}N_5O_2$ (M+H+): 366,19; Encontrado: 366,39
ER-895476	 $C_{19}H_{20}N_4O_2$	336,39	0,0370	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(azetidina-1-carbonil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3H), 2,31 (2H), 2,67 (1H), 2,92 (1H), 3,35 (1H), 3,52 (1H), 4,05 (3H), 4,51 (3H), 7,25 (1H), 7,63 (1H), 8,13 (1H), 8,65 (1H), 8,96 (1H)	
ER-895477	$C_{26}H_{33}N_5O_2$	447,58	0,1110	> 10,0	5-((2R,6R)-2-([1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4), 1,25 (3H), 1,53 (m, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,98 (2 l-1), 2,13 (3H), 2,69 (2H), 3,06 (4H), 3,44 (4H), 4,14 (1H), 4,38 (1H), 4,64 (1H), 7,27 (1H), 7,61 (1H), 8,13 (1H), 8,63 (1H), 8,95 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{26}H_{33}N_5O_2$ (M+H+): 448,26; Encontrado: 448,5

FIG. 6GGG

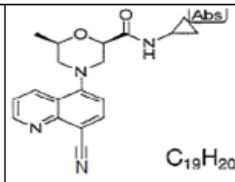
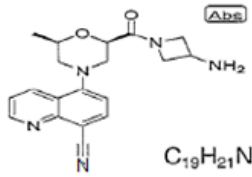
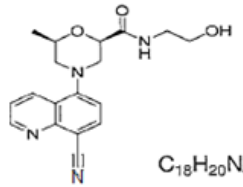
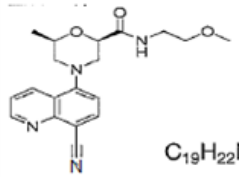
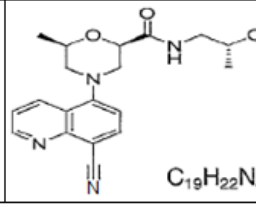
ER-895478	 $C_{19}H_{20}N_4O_2$	336,39	0,0110	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-ciclopropil-6-metilmorfolina-2-carboxamida	$_1$H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) 0,55 (2H), 0,72 (2H), 0,86 (1H), 1,28 (3H), 2,71 (2H), 3,34 (1H), 3,64 (1H), 4,08 (1H), 4,41 (1H), 7,73 (1H), 7,62 (1H), 7,83 (1H), 8,12 (1H), 8,63 (1H), 8,95 (1H),	LCMS (ESI-1-) calculado para $C_{19}H_{20}N_4O_2$ (M+H+): 337,16; Encontrado: 336,98
ER-896479	 $C_{19}H_{21}N_5O_2$	351,41	0,0030	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(3-aminoazetidina-1-carbonil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) 1,25 (3H), 2,67 (1H), 2,91 (1H), 3,35 (1H), 3,53 (1H), 3,66 (1H), 3,79 (1H), 4,08 (2H), 4,16 (2H), 4,57 (3H), 7,24 (1H), 7,61 (1H), 8,12 (1H), 8,62 (1H), 8,95 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{21}N_5O_2$ (M+H+): 352,17; Encontrado: 352,34
ER-897383	 $C_{18}H_{20}N_4O_3$	340,38	0,2965	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidróxi etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCI3-d) d ppm 1,30 (3H,d), 2,66 (1H, s), 2,76 (1H, s), 3,22 - 3,35 (1H, m), 3,40 - 3,58 (3H, m), 3,69 - 3,85 (4 H, m), 4,01-4,13 (1H, m), 4,35 - 4,50 (1H, m), 6,96 - 7,16 (1H, m), 7,41 - 7,60 (1H, m), 7,92 -(05 (1H, m), 8,34 - 8,50 (1H, m), 8,95 - 9,11 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{20}N_4O_3$ [M+H+] 341,2, encontrado 341,2
ER-897385	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0483	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)- N-(2-metóxi etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,30 (3H, d), 2,59 - 2,82 (2H, m), 3,35 - 3,49 (8H, m), 3,54 - 3,71 (1H, m), 4,03 - 4,17 (1H, m), 4,36 - 4,50 (1H, m), 7,13 - 7,27 (1H, m), 7,54 - 7,69 (1H, m), 8,06 - 8,15 (1H, m), 8,54 - 8,71 (1H, m), 8,89 - 9,11 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_3$ (M+H+) 355,4, encontrado 355,2
ER-897445	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0440	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-2-hidróxi propil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,12 (3H,d), 1,30 (3H,d), 2,63 - 2,81 (2H,m), 3,14 (1H, dd), 3,24 - 3,31 (1H, m), 3,36 (1H, d), 3,68 (1H, d), 3,74 -3,88 (1H, m), 4,00 - 4,18 (1H, m), 4,47 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,10 (1H, d), 8,57 - 8,69 (1H, m), 8,84 - 9,04 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_3$ (M+H+) 355,4, encontrado 355,2

FIG. 6HHH

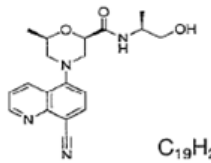
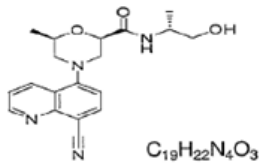
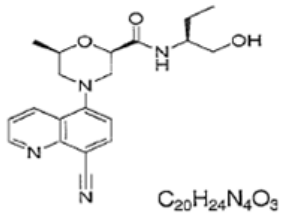
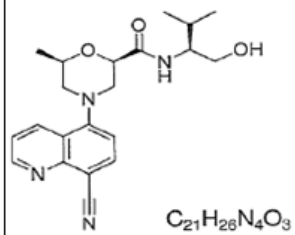
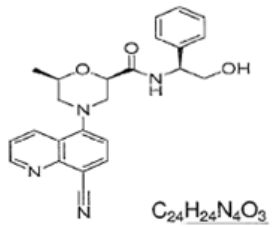
ER-897446	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0255	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il) N-((S)-1-hidróxi propan-2-il)-6- metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCI3-d) d ppm 122 (3H,d), 1,31 (3H,d), 1,92 - 2,28 (1H, ors), 2,61 - 2,71 (1H, m), 2,72 - 2,84 (1H, m), 3,22 - 3,31 (1H, m} 3,50 - 3,61 (1H, m), 3,64 - 3,72 (1H, m), 3,73 - 3,84 (1H, m), 403 - 4,17 (2H,m), 4,35 - 4,46 (1H, m), 6,69 - 6,85 (1H, m), 6,98 - 7,13 (1H, m), 7,45 - 7,57 (1H, m), 7,94 - 8,07 (1H, m), 8,37 - 8,50 (1H, m), 8,93 - 9,16 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_3$ (M+H+) 355,4, encontrado 355,2
ER-897447	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0920	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-1-hidróxi propan-2-il)-6- metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,12 (3H,s), 1,30 (3H,d), 2,62 - 2,82 (3H,m), 3,34 (1H, d), 3,61 - 3,72 (1H, m), 3,92 - 4,17 (3H,m), 4,44 (1H, dd), 7,14 - 7,29 (1H, m), 7,56 - 7,66 (1H, m), 8,00 - 8,15 (1H, m), 8,55 - 8,66 (1H, m), 8,86 - 8,98 (1H, m)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_3$ (M+H+) 355,4, encontrado: 355,2
ER-897827	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0200	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il) N-((S)-1-hidróxi butan-2-il)-6- metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,99 - 1,12 (m, 1H), 1,17 (t, *J*= 7,47 Hz, 4H), 1,38 - 1,48 (m, 2H), 1,52 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 1,66 - 1,92 (at, 3H), 2,80 - 3,04 (m, 3H), 3,48 (dt, *J*= 11,94, 2,09 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J*= 11,13, 6,15 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J*= 11,13, 3,52 Hz, 1H), 3,98 (dt, *J*= 12,01, 2,34 Hz, 1H), 4,02 - 4,13 (m, 1H), 4,21 - 4,36 (m, 2H), 4,63 (dd, *J*= 10,84, 2,64 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,71 (dd, *J*= 8,64, 4,25 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 9,24 (dd, *J*= 4,25, 1,61 Hz, 1H)	
ER-897828	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il) N-((S)-1-hidróxi-3-metilbutan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,79 - 0,87 (m, 1H), 0,95 (dd, *J*= 10,40, 6,89 Hz, 7H), 1,16 - 1,27 (m, 2H), 1,30 (d, *J*= 6,15 Hz, 4H), 1,85 - 2,03 (m, 2H), 2,65 (dd, *J*= 12,01, 10,25 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J*= 12,01, 10,84 Hz, 2H), 3,25 (dt, *J*= 12,01, 2,05 Hz, 1H), 3,55 - 3,80 (m, 5H), 3,98 -4,15 (m, 1H), 4,43 (dd, *J*= 10,55, 2,64 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*= 8,50 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*= 8,64, 4,25 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J*= 8-50, 1,76 Hz, 1H), 9,01 (dd, *J*= 4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-897829	 $C_{24}H_{24}N_4O_3$	416,48	0,0550	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-2-hidróxi-1-feniletil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,76 - 0,89 (m, 1H), 1,14 - 1,41 (m, 6H), 2,68 (dd, *J*= 11,87, 10,40 Hz, 1H), 2,79 - 2,86 (m, 1H), 3,23 - 3,31 (m, 1H), 3,76 - 3,82 (m, 1H), 3,89 (d, *J*= 4,98 Hz, 2H), 4,03 4,13 (m, 1H), 4,43 (dd, ,/2,10,84, 2,64 Hz, 1H), 5,07 (dt, *J*= 7,47, 5,05 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 7H), 7,48 (del, *J*= 8,64, 425 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J*= 8,64, 1,61 Hz, 1H), 9,01 (dd, *J*= 4,25, 1,61 Hz, 1H)	

FIG. 6III

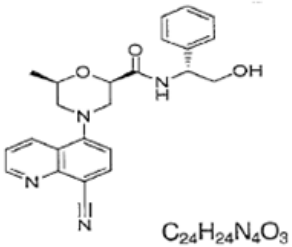
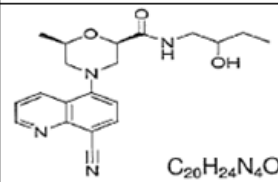
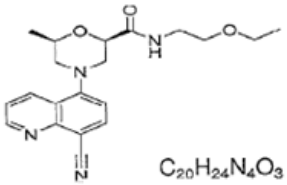
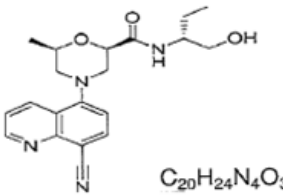
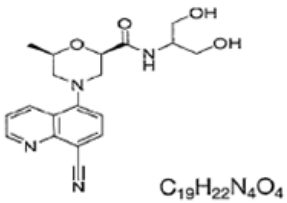
ER-897830	 $C_{24}H_{24}N_4O_3$	416,48	0,1050	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-2-hidróxi-1-feniletil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,79 - 0,88 (m, 1H), 1,15 - 1,37 (m, 6H), 2,63 - 2,77 (m, 2H), 3,28 (dt, *J*= 12,01, 2,05 Hz, 1H), 3,76 (dt, *J*= 12,01, 2,20 Hz, 1H), 3,92 (d, *J*= 4,98 Hz, 3H), 4,06 - 4,15 (m, 1H), 4,49 (dd, *J*= 10,55, 2,64 Hz, 1H), 5,09 (dt, *J*= 7,62, 4,98 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H), 7,23 - ,40 (m, 7H), 7,50 (dd, *J*= 8,50, 4,39 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J*= 8,50, 1,76 Hz, 1H), 9,03 (dd, *J*= 4,25, 1,61 Hz, 1H)	
ER-897922	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0280	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidróxi butil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{24}N_4O_3$ (M+H+): 369,19, encontrado: 369,18
ER-897923	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0520	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-etóxi etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{24}N_4O_3$ (M+H+): 369,19, encontrado: 369,18
ER-897924	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0880	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-1-hidróxi butan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{24}N_4O_3$ (M+H+): 369,19, encontrado: 369,18
E R-897925	 $C_{19}H_{22}N_4O_4$	370,41	0,1780	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolln-5-il)-N-(1,3-diidróxi propan-2-il)-6- metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_4$ (M+H+): 371,17, encontrado: 371,16

FIG. 6JJJ

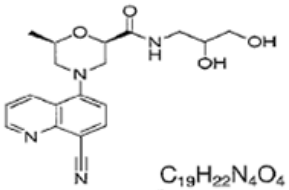
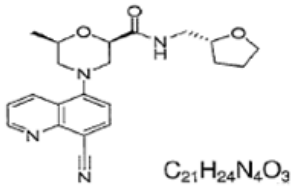
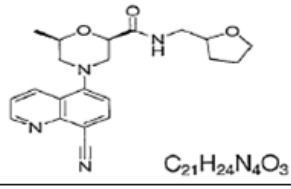
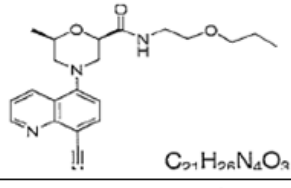
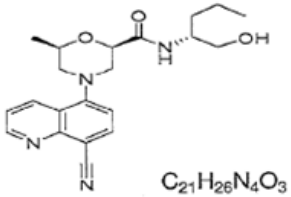
ER-897926	 $C_{19}H_{22}N_4O_4$	370,41	0,1710	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2,3-diidróxi propil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C19H_{22}N_4O_4$ (M+H+): 371,17, encontrado 371,16
ER-897927	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	380,45	0,0500	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(((R)-tetraidrofuran-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{24}N_4O_3$ (M+H+): 381,19; encontrado: 381,18
ER-897928	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	380,45	0,0440	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquilolin-5-il)-6-metil-N-((tetraidrofuran-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{24}N_4O_3$ (M+H+): 381,19; encontrado: 381,18
ER-897929	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,40	0,0800	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2-propóxi etil)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 38320; encontrado: 383,2
ER-897930	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,24	0,0810	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-1-hidróxi pentan-2-il)-6- metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 383,20; encontrado: 383,2

FIG. 6KKK

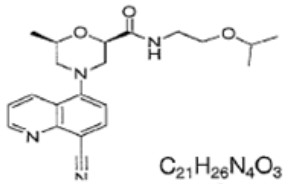
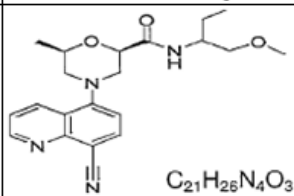
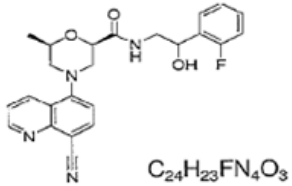
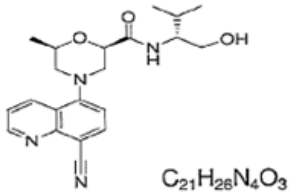
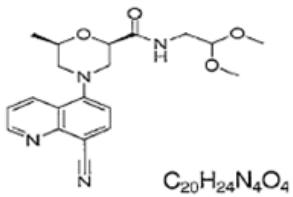
ER-897931	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0750	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolIn-5-il)- N-(2-isopropóxi etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 383,20; encontrado: 383,2
ER-897932	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0220	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinoin-5-il)- N-(1-metóxi butan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 383,20; encontrado: 383,2
ER-897933	 $C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434,47	0,0560	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)- N-(2-(2-fluorofenil)-2-hidróxi etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ (M+H+):435,18; encontrado: 435,18
ER-897934	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,1180	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)- N-((R)-1-hidróxi-3-metilbutan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 383,20; encontrado: 3832
ER-897935	 $C_{20}H_{24}N_4O_4$	384,43	0,0240	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2,2-dimetóxi etil)-8-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{24}N_4O_4$ (M+H+): 385,18; encontrado: 385,18

FIG. 6LLL

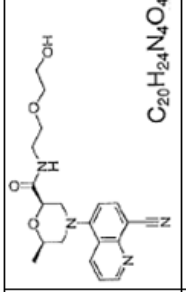
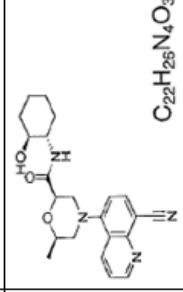
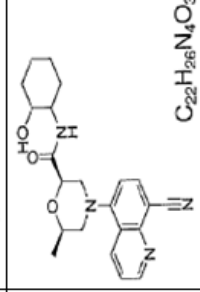
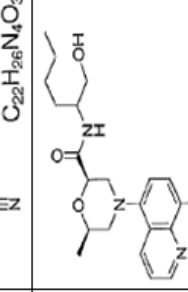
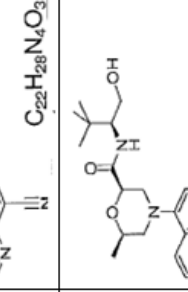
ER-897936	 $C_{20}H_{24}N_4O_4$	384,43	0,0510	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)- N-(2-(2-hidróxi etóxi)etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{24}N_4O_4$ (M+H+): 385,18; encontrado: 385,18
ER-897937	 $C_{22}H_{25}N_4O_3$	394,47	0,0520	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((15,26)-2-hidróxi cicloexil)- 6-metilmorfolina-2-carboxamida	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 395,20; encontrado: 395,18
ER-897938	 $C_{22}H_{26}N_4O_3$	394,47	0,0190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidróxi cicloexil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 395,20; encontrado: 395,2
ER-897939	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0630	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1-hidróxi hexan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{28}N_4O_3$ (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22
ER-897940	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0270	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidróxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{28}N_4O_3$ (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22

FIG. 6MMM

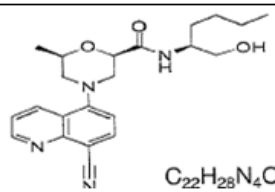
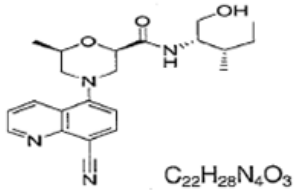
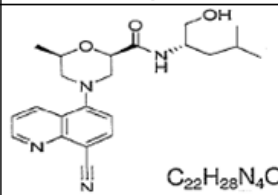
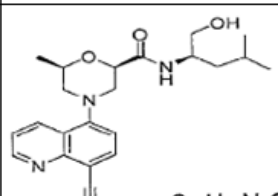
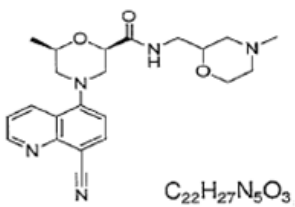
ER-897941	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0390	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidróxi hexan-2-il)-6- metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{28}N_4O_3$ (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22
ER-897942	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((2S,3S)-1-hidróxi-3-metilpentan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{28}N_4O_3$ (M+H+): 397,22; encontrado: 39722
ER-897943	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0710	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidróxi-4-metilpentan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{28}N_4O_3$ (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22
ER-897944	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,1390	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-1-hidróxi-4-metilpentan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{28}N_4O_3$ (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22
ER-897945	 $C_{22}H_{27}N_5O_3$	409,49	0,0070	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((4-metilmorfolin-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_3$ (M+H+): 410,21; encontrado: 410,21

FIG. 6NNN

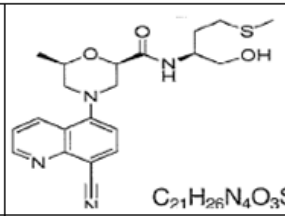
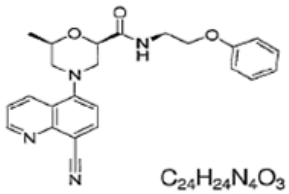
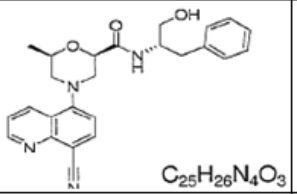
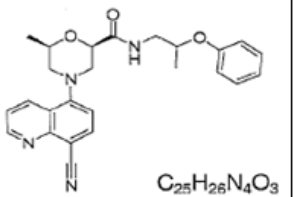
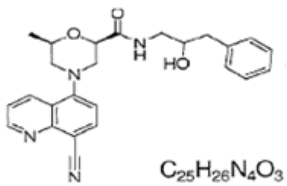
ER-897946	 $C_{21}H_{26}N_4O_3S$	414,53	0,0540	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidróxi-4-(metiltio)butan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3S$ (M+H+): 415,18; encontrado: 415,17
ER-897947	 $C_{24}H_{24}N_4O_3$	416,48	0,3950	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquInolin-5-il)-6-metil-N-(2-fenóxi etil)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3S$ (M+H+): 415,18; encontrado: 417,18
ER-897948	 $C_{25}H_{26}N_4O_3$	430,51	0,0600	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-Hidróxi-3-fenilpropan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 431,2; encontrado: 431,20
ER-897949	 $C_{25}H_{26}N_4O_3$	430,51	0,4830	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2- fenóxi propil)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 431,2; encontrado: 431,20
ER-897950	 $C_{25}H_{26}N_4O_3$	430,51	0,0700	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidróxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 431,2; encontrado: 431,20

FIG. 6OOO

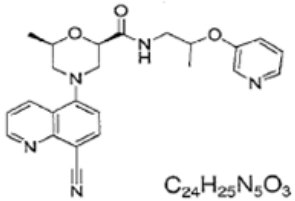
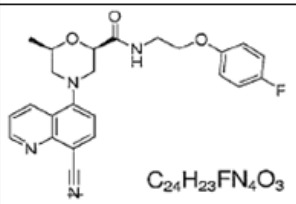
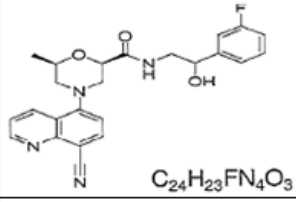
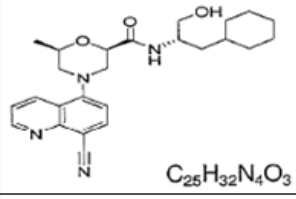
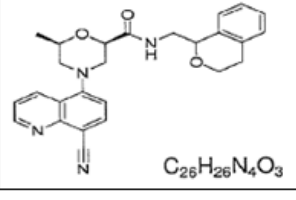
ER-897952	 $C_{24}H_{25}N_5O_3$	431,49	0,0380	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il) 6-metil-N-(2-(piridin-3-ilóxi)propil)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{25}N_5O_3$ (M+H+): 432,2; encontrado: 432,2
ER-897955	 $C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434,47	0,3550	9,200	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-(4-fluoro fenóxi)etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ (M+H+): 435,18; encontrado: 435,18
ER-897956	 $C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434,47	0,0620	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-(3-fluorofenil)-2-hidróxi etil-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ (M+H+): 435,18; encontrado: 435,18
ER-897957	 $C_{25}H_{32}N_4O_3$	436,55	0,0800	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-cicloexil-3-hidróxi propan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{32}N_4O_3$ (M+H+): 437,25; fou: 437,25
ER-897958	 $C_{26}H_{26}N_4O_3$	442,52	0,1330	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N -(isocroman-1-il metil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{26}H_{26}N_4O_3$ (M+H+): 44320; encontrado: 443,20

FIG. 6PPP

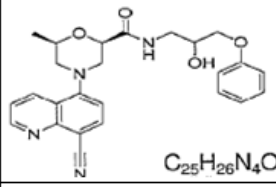
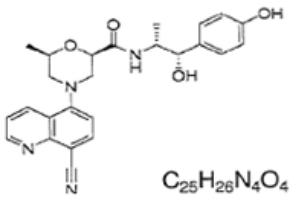
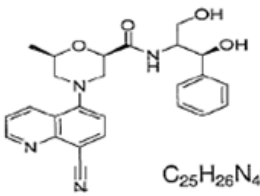
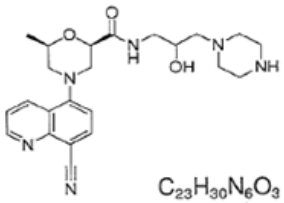
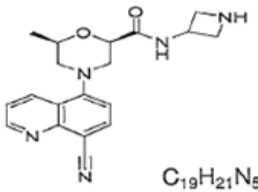
ER-897960	 $C_{25}H_{26}N_4O_4$	446,50	0,1490	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidróxi-3- fenóxi propil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_4$ (M+H+):447,20; encontrado: 447,2
ER-897961	 $C_{25}H_{26}N_4O_4$	446,50	0,0280	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((1S,2R)-1-hidróxi-1-(4-hidróxi fenil)propan-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_4$ (M+H+): 447,20; encontrado: 447,2
ER-897962	 $C_{25}H_{26}N_4O_4$	446,50	0,0230	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((1S)-1,3-diidróxi-1-fenilpropan-2-il)-6- metóxi morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_4$ (M+H+):447,20; encontrado: 447,2
ER-897963	 $C_{23}H_{30}N_6O_3$	438,53	0,0330	5,024	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidróxi-3-(piperazin-1-il)propil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{30}N_6O_3$ (M+H+):439,24; encontrado: 439,24
ER-897964	 $C_{19}H_{21}N_5O_2$	351,41	0,0280	4,526	(2R,6R)-N-(azetidin-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{21}N_5O_2$ (M+H+): 352,17; encontrado: 352,17

FIG. 6QQQ

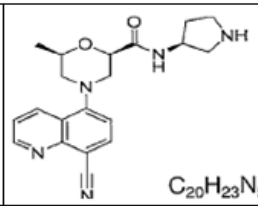
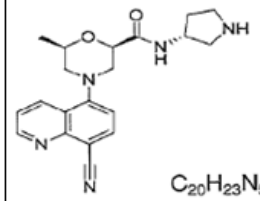
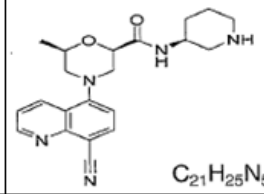
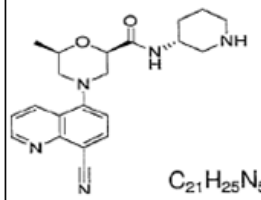
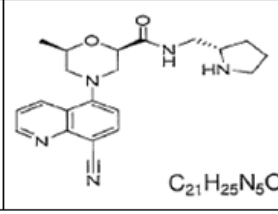
ER-897965	 $C_{20}H_{23}N_5O_2$	365,43	0,0100	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-pirrolidin-3-il)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{23}N_5O_2$ (M+H+): 366,19; encontrado: 366,19
ER-897966	 $C_{20}H_{23}N_5O_2$	365,43	0,0370	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-pirrolidin-3-il)morfolino-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{23}N_5O_2$ (M+H+): 366,19; encontrado: 366,19
ER-897967	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0100	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-piperidin-3-il)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{25}N_5O_2$ (M+H+): 380,20; encontrado: 380,2
ER-897968	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0095	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-piperidin-3-il)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{25}N_5O_2$ (M+H+): 380,20; encontrado: 380,2
ER-897969	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0150	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)morfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{25}N_5O_2$ (M+H+): 380,20; encontrado: 380,19

FIG. 6RRR

ER-897970	$C_{25}H_{27}N_5O_2$	429,52	0,0380	> 10,0	(2R,6R)-N-(2-(benzilamino)etil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	LCMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{27}N_5O_2$ (M+H+): 430,22; encontrado: 430,22
ER-898560	$C_{21}H_{19}N_5O_2$	373,41	0,0380	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(piridin-2-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4), 1,38 (3H), 2,76 (1H), 2,91 (1H), 3,41 (1H), 3,77 (1H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (1H), 7,65 (1H), 7,8 (1H), 8,14 (2H), 8,28 (1H), 8,68 (1H), 8,97 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{19}N_5O_2$ (M+H+): 374,16; encontrado: 374,16
ER-898561	$C_{22}H_{21}N_5O2$	387,44	0,0530	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4), 1,39 (3H), 2,44 (1H), 2,76 (1H), 2,90 (1H), 3,41 (1H), 3,76 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,02 (1H), 7,28 (1H), 7,66 (1H), 7,96 (2H), 8,13 (1H), 8,68 (1H), 8,97 (1H)	
ER-898562	$C_{20}H_{19}N_5O3$	377,40	0,1570	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(5-metilisoxazol-3-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) 1,35 (3H), 2,40 (3H), 2,71 (1H), 2,86 (1H), 3,32 (1H), 3,80 (1H), 4,16 (1H), 4,56 (1H), 6,68 (1H), 7,10 (1H), 7,54 (1H), 8,04 (1H), 8,47 (1H), 8,99 (1H), 9,09 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{19}N_5O_3$ (M+H+): 378,15; encontrado: 378,1
ER-898563	$C_{18}H_{16}N_4F_3O_2$	378,35	0,0180	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) 1,37 (3H), 2,76 (2H), 3,33 (1H), 3,82 (1H), 3,99 (2H), 4,15 (1H), 4,53 (1H), 7,00 (1H), 7,12 (1H), 7,56 (1H), 8,07 (1H), 8,49 (1H), 9,11 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{17}F_3N_4O_2$ (M+H+): 378,15; encontrado: 380,3

FIG. 6SSS

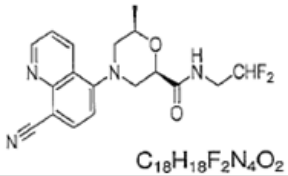
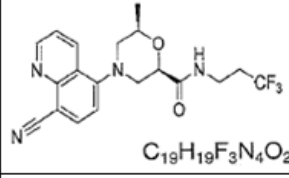
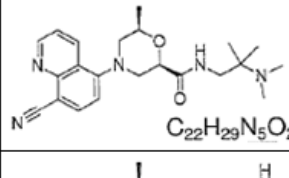
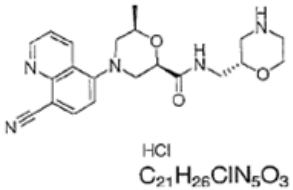
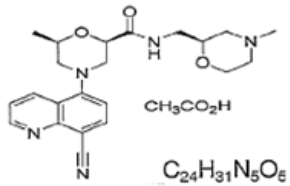
ER-898564	 $C_{18}H_{18}F_2N_4O_2$	360,36	0,3330	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2,2-difluoroetil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{18}F_2N_4O_2$ (M+H+): 361,14; encontrado: 361,1
ER-898565	 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$	392,38	0,0340	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$), ppm 1,31 (3H), 2,38 (2H), 2,70 (3H), 3,28 (1H), 3,56 (2H), 3,77 (1H), 4,09 (1H), 4,42 (1H), 7,07 (1H), 7,52 (1H), 8,03 (1H), 8,45 (1H), 9,07 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$ (M+H+): 393,15; encontrado: 393,25
ER-898566	 $C_{22}H_{29}N_5O_2$	395,50	0,0030	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) ppm 1,03 (6H), 1,35 (3H), 2,24 (6H), 2,75 (2H), 3,23 (2H), 3,31 (1H), 3,77 (1H), 3,83 (1H), 4,11 (1H), 4,45 (1H), 7,10 (1H), 7,54 (1H), 8,05 (1H), 8,50 (1H), 9,09 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{29}N_5O_2$ (M+H+): 396,24; encontrado: 397,56
ER-898694	 HCl $C_{21}H_{26}ClN_5O_3$	4,31,92	0,0020	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-morfolin-2-il metil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (d6 DMSO) d ppm 9,2 (br s 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,97 (0, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,02 m, 1H), 3,89 {m,1H), 3,73 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (t, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,20 (0, 3H),	(ESI+) calculado para: $C_{21}H_{25}N_5O_3$ 395,5 encontrado 396,4 (m+1)
ER-898707	 CH_3CO_2H $C_{24}H_{31}N_5O_5$	469,54	0,0050	> 10,0	Acetato (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(((S)-4-metilmorfolin-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida acético	^{1}H NMR (d4 METANOL) d ppm 8,95 (ddd, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,10 (0, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,14 (m,1H), 3,88 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 3H), 3,37-3,29 (m, 3H), 2,83- 2,67 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,95 (3, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,20 (0, 3H),	(ESI+) calculado para: $C_{22}H_{27}N_5O_3$ 409,2 encontrado 410,2 (m+1)

FIG. 6TTT

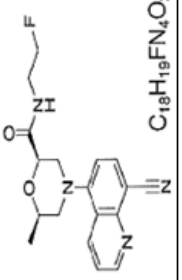
ER-898914	 $C_{18}H_{19}FN_4O_2$	342,37	0,0310	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-fluoroetil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) ppm 1,33 (3H), 2,75 (2H), 3,32 (1H), 3,65 (2H), 3,82 (1H), 4,12 (1H), 4,48 (2H), 4,61 (1H), 7,03 (1H), 7,10 (1H), 7,55 (1H), 8,06 (1H), 8,49 (1H), 9,10 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{19}FN_4O_2$ (M+H+): 343,15; encontrado: 343,06
ER-898915	$C_{19}H_{21}FN_4O_2$	356,40	0,0374	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(3-fluoropropil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) ppm 1,33 (3H), 1,97 (2H), 2,71 (2H), 3,30 (1H), 3,47 (2H), 3,81 (1H), 4,10 (1H), 4,42 (1H), 4,49 (1H), 4,61 (1H), 6,88 (1H), 7,08 (1H), 7,53 (1H), 8,03 (1H), 8,47 (1H), 9,07 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{21}FN_4O_2$ (M+H+): 357,17; encontrado: 357,26
ER-898916	$C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$	420,43	0,0584	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)- 6-metil-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) ppm 1,37 (6H), 2,73 (2H), 3,31 (1H), 3,31 (1H), 4,12 (1H), 4,72 (1H), 6,74 (1H), 7,10 (1H), 7,55 (1H), 8,05 (1H), 8,47 (1H), 9,09 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$ (M+H+): 393,15; encontrado: 393,15
ER-898917	$C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$	420,43	0,4860	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)- 6-metil-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) ppm 1,01 (6H), 1,35 (3H), 2,21 (1H), 2,73 (2H), 3,32 (1H), 3,85 (1H), 4,14 (1H), 4,51 (2H), 6,83 (1H), 7,11 (1H), 7,54 (1H), 8,05 (1H), 8,48 (1H), 9,09 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$ (M+H+): 421,18; encontrado: 421,18
ER-898918	$C_{21}H_{22}N_6O_2$	390,45	0,0321	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1,3 dimetil-1H-pirazol-5-il)- 6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) ppm 1,41 (3H), 2,24 (3H), 2,76 (1H), 2,89 (1H), 3,35 (1H), 3,70 (3H), 3,86 (1H), 4,20 (1H), 4,62 (1H), 6,11 (1H), 7,13 (1H), 7,56 (1H), 8,06 (1H), 8,24 (1H), 8,49 (1H), 9,10 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{22}N_6O_2$ (M+H+): 391,18; encontrado: 391,27

FIG. 6UUU

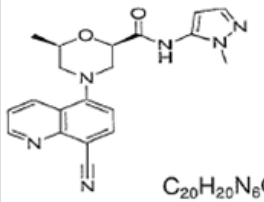
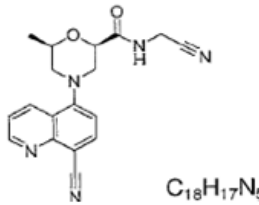
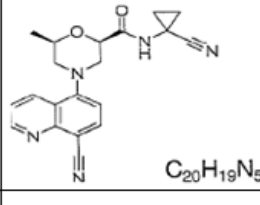
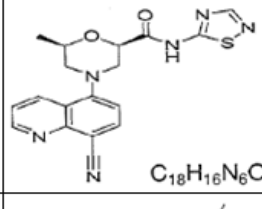
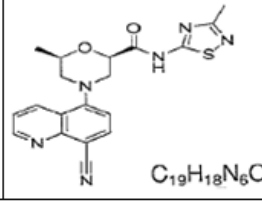
ER-898919	 $C_{20}H_{20}N_6O_2$	376,42	0,0137	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metil-1H-pirazol- 5-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) ppm 1,41 (3H), 2,77 (1H), 2,91 (1H), 3,37 (1H), 3,79 (3H), 3,88 (1H), 4,22 (1H), 4,64 (1H), 6,32 (1H), 7,14 (1H), 7,46 (1H), 7,57 (1H), 8,07 (1H), 8,30 (1H), 8,50 (1H), 9,11 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{20}N_6O_2$ (M+H+): 377,17; encontrado: 377,28
ER-898920	 $C_{18}H_{17}N_5O_2$	335,37	0,0450	> 10,0	(2R,6R)-N-(cianometil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) 1,35 (3H), 2,70 (1H), 2,81 (1H), 3,32 (1H), 3,79 (1H), 4,14 (1H), 4,27 (2H), 4,52 (1H), 7,11 (2H), 7,56 (1H), 6,06 (1H), 8,47 (1H), 9,10 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{17}N_5O_2$ (M+H-F): 336,14; encontrado: 336,14
ER-898921	 $C_{20}H_{19}N_5O_2$	361,40	0,0870	> 10,0	(2R,6R)-N-(1-cianociclopropil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) ppm 1,34 (5H), 1,62 (2H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,31 (1H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,46 (1H), 7,11 (1H), 7,16 (1H), 7,11 (1H), 8,06 (1H), 8,46 (1H), 9,10 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{19}N_5O_2$ (M+H+): 362,16; encontrado: 362,15
ER-898922	 $C_{18}H_{16}N_6O_2S$	380,43	0,0650	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) ppm 1,42 (3H), 2,76 (1H), 2,95 (1H), 3,39 (1H), 3,87 (1H), 4,25 (1H), *4,78* (1H), 7,14 (1H), 7,59 (1H), 8,08 (1H), 8,39 (1H), 8,50 (1H), 9,22 (1H), 10,17 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{16}N_6O_2S$ (M+H+): 381,11; encontrado: 381,11
ER-898923	 $C_{19}H_{18}N_6O_2S$	394,46	0,0650	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolln-5-il)-6-metil-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d$_1$) 1,39 (3H), 2,60 (3H), 2,75 1H), 2,93 (1H), 3,37 (1H), 3,86 1H), 4,24 (1H), 4,75 (1H), 7,13 (1H), 7,58 (1H), 8,08 (1H), 8,49 (1H), 9,12 (1H), 10,08 (1H)	LCMS (ESIF) calculado para $C_{19}H_{18}N_6O_2S$ (M+H+): 395,12; encontrado: 395,12

FIG. 6VVV

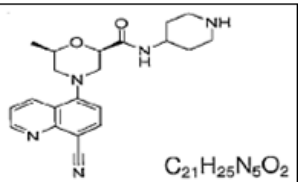
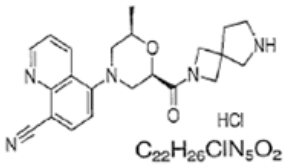
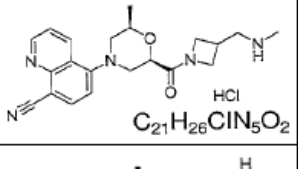
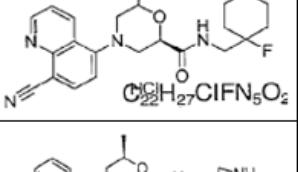
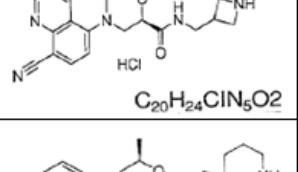
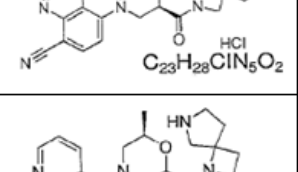
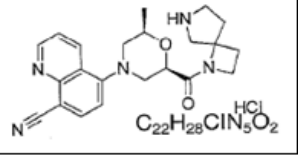
ER-898946	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0030	2,110	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(piperidin-4-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD), a ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 1,45-1,58 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,63-2,83 (m, 4H), 3,03-3,11 (m, 2H), 3,35-3,41 (dt, 1H), 3,65- 3,71 (dt, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,43-4,48 (dd, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,63-7,67 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,64-8,68 (dd, 1H), 8,96-8,99 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{25}N_5O_2$ (M+H+): 380,20; encontrado: 380,2
ER-899017	 HCl $C_{22}H_{26}ClN_5O_2$	427,93	0,0160	1,070	Cloridrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(2,6-diazaspiro(3.4)octane-2-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	δ 1,15, (d, 3H), 1,22, (t, 2H), 2,10, (m, 2H), 2,61, (m, 1H), 2,84, (m, 1H), 3,08, (m, 2H), 3,12, (m, 1H), 3,40, (d, 1H), 3,79, (dd, 1H), 3,89, (dd, 1H), 3,96, (m, 1H), 4,25, *(dd,* 1H), 4,33, (dd, 1H), 4,49, (t, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 111), 8,98, (br s, 2H), 9,01, (d, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{25}N_5O_2$ (M+H+): 392,40; encontrado: 392,33
ER-899018	 HCl $C_{21}H_{26}ClN_5O_2$	415,92	0,0220	>10,0	Cloridrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(3-((metilamino)metil)azetidie-1-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	δ 1,14 (d, 3H), 2,49, (m, 2H), 2,63, (s, 3H), 2,86, (m, 2H), 3,12, (m, 2H), 3,32, (m, 1H), 3,40, (m, 1H), 3,68, (m, 1H), 3,94, (m, 2H), 4,15, (m, 1H), 4,38, (m, 1H), 4,47, (m, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 1H), 8,62, (br s, 2H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899019	 HCl $C_{22}H_{27}ClFN_5O_2$	447,94	0,0300	>10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((4-fluoropiperidIn-4-il)metil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,17, (d, 3H), 1,62, (m, 2H), 1,74, (m, 2H), 2,60, (m, 1H), 2,89, (m, 3H), 3,18, (m, 1H), 3,32, (m, 3H), 3,42, (d, 1H), 3,75, (1, 1H), 3,97, (m, 2H), 4,17, (dd, 1H), 4,49, (t, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 1H), 8,70, (br s, 2H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899020	 HCl $C_{20}H_{24}ClN_5O2$	401,90	0,0290	>10,0	Cloridrato de (2R,6R)-N-(azetidin-3-il metil)- 4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,21, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,76, (t, 1H), 2,87, (m, 1H), 2,99, (m, 1H), 3,28, (m, 2H), 3,33, (d, 1H), 3,54, (m, 1H), 3,68, (m, 2H), 3,85, (m, 1H), 4,01, (m, 1H), 4,38, (m, 2H), 7,23, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (m, 2H), 8,55, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899021	 HCl $C_{23}H_{28}ClN_5O_2$	441,96	0,0230	11,800	Cloridrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(2,6-diazaspiro[3.5]nonano-2-carbonil)morfolino)quinolina-8- carbonitrila	δ 1,16, id, 3H), 1,35, (d, 1H), 1,62, (m, 2H), 1,75, (m, 2H), 2,60, (m, 1H), 2,88, (m, 2H), 3,18, (m, 2H), 3,33, (m, 2H), 3,42, (d, 1H), 3,75, (t, 1H), 3,97, (m, 2H), 4,16, (dd, 1H), 4,49, (1, 1), -l), 7,21, (d, 1l-1), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 1H), 8,70, (br s, 2H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899023	 HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	427,93	0,0360	1,250	Cloridrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(1,6-diazaspiro[3.4]octano-1-carbonil)morfolino)quinolina-8- carbonitrila	δ 1,15, (d, 3H), 2,08, (m, 1H), 2,30, (m, 1H), 2,44, (m, 1H), 2,61, (t, 1l-1), 2,87, (m, 1H), 3,19, (m, 2H), 3,33, (m, 2H), 3,41, (m, 2H), 3,81, (m, 1H), 3,96, (m, 1H), 4,18, (m, 2H), 4,46, (dd, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 1H), 8,70, (br s, 2H), 9,01, (d, 1H),	

FIG. 6WWW

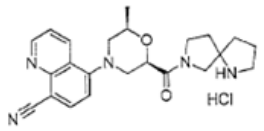
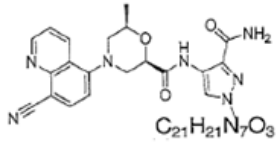
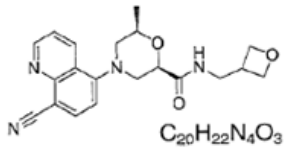
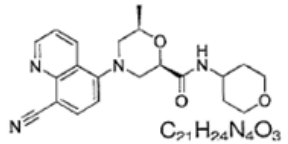
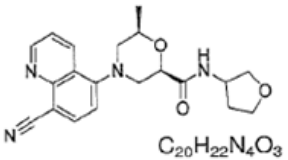
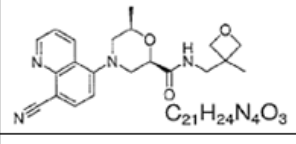
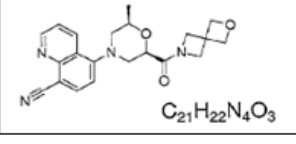
ER-899024	 $C_{23}H_{28}ClN_5O_2$	441,96	0,2050	2,190	Cloridrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(1,7-diazaspiro[4.4]nonano-7-carbonil)morfolino)quinolina-8- carbonitrila	δ 1,15, (d, 3H), 1,87, (m, 4H), 2,63, (m, 1H), 2,95, (m, 1H), 3,09, (m, 2H), 3,23, (m, 2H), 3,35, (m, 4H), 3,60, 01 , 1H), 4,00, (m, 2H), 4,58, (t, 1H), 7,23, (d, 1H), 7,63, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899025	 $C_{21}H_{21}N_7O_3$	419,4 4	0,0510	>10,0	(2R,6R)-N-(3-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,23, (d, 3H), 2,67, (m, 1H), 2,83, (t, 1H), 3,38, (d, 1H), 3,62, (d, 1H), 3,84, (s, 3H), 4,12, (m, 1H), 4,61, (d, 1H), 7,25, (d, 1H), 7,42, (s, 1H), 7,66, (m, 2H), 8,18, (s, 1H),8,22, (d, 1H), 8,59, (d, 1H), 9,02, (d, 1H), 10,59, (s, 1H)	
ER-899121	 $C_{20}H_{22}N_4O_3$	366,42	0,0200	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)- 6-metil-N-(oxetan-3-il metil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,28-1,33 (d, 3H), 2,67-2,81 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 1H, sobrepondo-se ao sinal de CD3OD), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,48-3,53 (d, 2H), 3,64-3,70 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,38- 4,48 (m, 3H), 4,69-4,76 (m, 2H), 7,21-7,25 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8,10-8,14 (d, 1H), 8,61-8,66 (dd, 1H), 8,94-8,97 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_3$ (M+H+): 367,17; encontrado: 367,29
ER-899122	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	380,45	0,0080	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(tetraidro-2H-piran- 4-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,28-1,35 (d, 3H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,71 - 1,84 (m, 2H), 2,65-2,83 (m, 2H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,62- 3,72 (m, 1H), 3,88-4,00 (m, 3H), 4,05-4,18 (m, 1H), 4,414,48 (dd, 1H), 7,23-7,28 (d, 1H), 7,62-7,67 (dd, 1H), 8,13-8,16 (d, 1H), 8,63-8,68 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{24}N_4O_3$ (M+H+): 381,19; encontrado: 381,3
ER-899123	 $C_{20}H_{22}N_4O_3$	366,42	0,0655	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(tetraidrofuran-3-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,34 (d, 3H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,67-2,76 (t, 1H), 2,76-2,85 (t, 1H), 3,34-3,41 (d, 1H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,75-3,82 (q, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,90- 3,98 (q, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 2H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,62-7,67 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,63-8,68 (dd, 1H), 8,96-8,99 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{22}N_4O_3$ (M+H+): 367,17; encontrado: 367,25
ER-899131	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	366,42	0,0423	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)morfolina-2-carboxamida	δ 1,14, (s, 3H), 1,21, (d, 3H) 2,64, (t, 1H), 2,75, (t, 1H), 3,11, (d, 2H), 3,34, (d, 1H), 3,52, (d, 1H), 4,05, (m, 1H), 4,09, (d, 2H), 4,36, (d, 2H), 4,41, (d, 1l-1), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,00, (t, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899132	 $C_{21}H_{22}N_4O_3$	378,43	0,1470	>10,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3] heptano-6-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	δ 1,16, (d, 3H), 2,59, (t, 1H), 2,83, (t, 1H), 3,31, (d, 1H), 3,39, (d, 1H), 3,95, (m, 1H), 4,01, (s, 2H), 4,44, (m, 1H), 4,46, (s, 2H), 4,62, (m, 4H), 7,21, (d, 1H), 7,64, (dd, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,52, (d, 1H), 9,00, (d, 1H)	

FIG. 6XXX

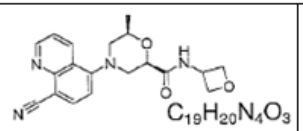
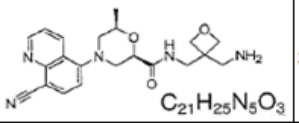
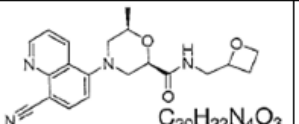
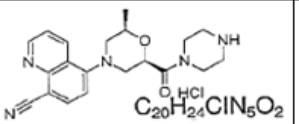
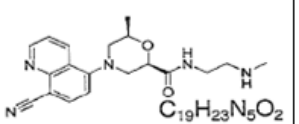
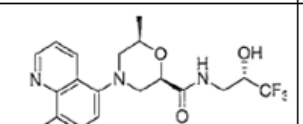
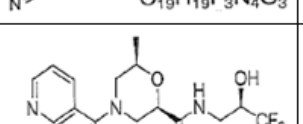
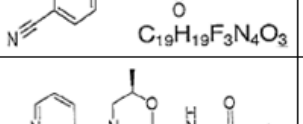
ER-899133	 $C_{19}H_{20}N_4O_3$	378A3	0,1280	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)- 6-metil-N-(oxetan-3-il)morfolina-2-carboxamida 1H)	δ 1,22, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,77, (t, 1H), 3,34, (d, 1H), 3,49, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,36, (d, 1H), 4,50, (m, 2H), 4,62, (m, 2H), 4,79, (m, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,55, (t, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899134	 $C_{21}H_{25}N_5O_3$	395_46	0,0640	>10,0	(2R,6R)-N-((3-(aminometil)oxetan-3-il)metil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,20, (d, 3H), 2,62, (m, 3H), 2,72, (t, 1H), 3,09, (m, 1H), 3,32, (m, 4H), 3,52, (d, 1H), 4,03, (m, 1H), 4,24, (m, 2H), 4,41, (d, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,12, (t, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899135	 $C_{20}H_{22}N_4O_3$	366,42	0,2520	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(oxetan-2-il metil)morfolina-2-carboxamida	δ 1,20, (d, 3H), 2,28, (m, 114), 2,53, (m, 1H), 2,63, (m, 1H), 2,75, (2, 1H), 3,28, (m, 1H), 3,34, (m, 2H), 3,53, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,39, (m, 3H), 4,69, (m, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,65, dd, (1H), 7,83, (m, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899136	 $C_{20}H_{24}ClN_5O_2$	378,43	0,1080	>10,0	Cloridrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(piperazina-1-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	δ 1,14, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,98, (m, 5H), 3,33, (m, 3H), 3,45, (m, 2H), 3,54, (m, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,69, (d, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,63, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 8,75, (br, S, 2H), 9,00, (d, 1H)	
ER-899140	 $C_{19}H_{23}N_5O_2$	353,42	0,0160	3,271	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2-(metilamino)etil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,67-2,85 (m, 4H), 3,33-3,48 (m, 3H), 3,67-3,74 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,45-4,51 (dd, 1H), 7,25-7,28 (d, 1H), 7,63- 7,68 (dd, 1H), 8,13-8,17 (d, 1H), 8,65-8,69 (dd, 1H), 8,97-9,00 (dd, 1H), massa exata calculada: 353,4	LCMS {ESI+) calculado para $C_{19}H_{23}N_5O_2$ (M+H+): 354,19; encontrado: 354,3
ER-899151	 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_3$	408,38	0,0330	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidróxi propil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (403 M Hz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 2,66-2,83 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,58-3,65 (dd, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,47-4,53 (dd, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,13-8,17 (d, 1H), 8,65-8,70 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{19}F_3N_4O_3$ (M+H+): 409,14; encontrado: 409,24
ER-899152	 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_3$	408,38	0,0260	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidróxi propil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 2,66-2,83 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,58-3,65 (dd, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,47- 4,53 (dd, 1H), 7,23-7,28 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,17 (d, 1H), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{19}F_3N_4O_3$ (M+H+): 409,14; encontrado: 409,24
ER-899153	 $C_{19}H_{20}N_4O_4$	368,39	0,0400	> 10,0	metil 2-((2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamido)acetato	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31 - 1,36 (d, 3H), 2,68-2,77 (t, 1H), 2,79-2,87 (t, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,50-4,56 (dd, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,18 (d, 1H), 8,64-8,70 (dd, 1H), 8,95-9,00 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{19}H_{20}N_4O_4$ (M+H+): 369,15; encontrado: 369,19

FIG. 6YYY

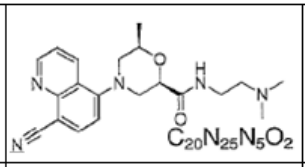
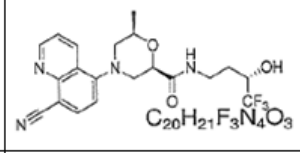
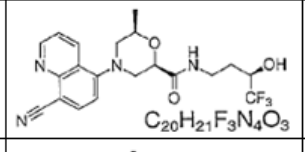
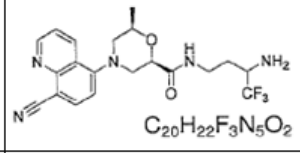
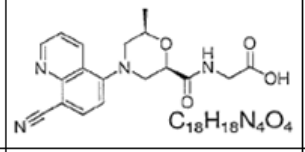
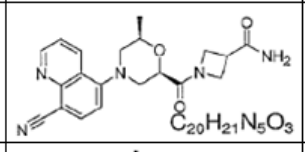
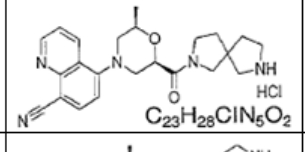
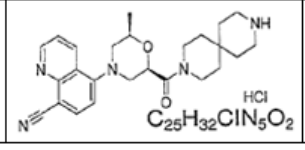
ER-899154	 $C_{20}N_{25}N_5O_2$	367,45	0,0150	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) 6 ppm: 1,28-1,35 (d, 3H), 2,65-2,72 (t, 1H), 281 (s, 61-), 3,10-3,18 (t, 2H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,35-3,40 (d, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 2H), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,47-4,53 (dd, 1H), 7,20-7,26 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8,08-8,15 (d, 1H), 8,60-8,66 (dd, 1H), 8,94-8,98 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{25}N_5O_4$ (M+H+): 368,20; encontrado: 368,27
ER-899159	 $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$	422,40	0,0360	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidróxi butil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,37 (d, 3H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 2H), 3,35-3,54 (m, 3H), 3,68-3-75 (m, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,45-4,52 (dd, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,64-7,70 (dd, 114), 8,13-8,19 (d, 114), 8,66-8,70 (dd, 1H), 8,97-9,01 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$ (M+H+): 423,16; encontrado: 423,19
ER-899160	 $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$	422,40	0, 0290	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinotin-5-il)-6-metil-N-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidróxi butil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) 6 ppm: 1,31-1,37 (d, 31-l), 1,67-1,78 (m, 114), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 2H), 3,35-3,53 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,45-4,52 (dd, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,63-7,69 (dd, 1H), 8,13-8,18 (d, 1H), 8,65-8,70 (dd, 1H), 8,97-9,01 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$ (M+H+): 423,16; encontrado: 423,2
ER-899161	 $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$	421,42	0,0350	> 10,0	(2R,6R)-N-(3-amino-4,4,4-trifluorobutil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) 5 ppm: 1,31-1,36 (d, 3H), 1,53-1,63 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,68-2,83 (m, 2H), 3,16-323 (m, 1H), 3,35-3,52 (m, 3H), 3,67-3,74 (d, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,46-4,51 (dt, 1H), 7,25-729 (dd, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,13-8,17 (d, 1H), 8,65-8,70 (dd, 1H), 8,97-9,00 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$ (M+H+): 422,18; encontrado: 422,21
ER-899162	 $C_{18}H_{18}N_4O_4$	354,36	0,4280	> 10,0	Ácido 2-((2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamido) acético	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) 5 ppm: 1,30-1,35 (d,3H), 2,68-2,76 (dd, 1H), 2,79-2,88 (dd, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 2H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,49-4,55 (dd, 1H), 7,23-7,28 (d, 1H), 7,62-7,67 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 11-4), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,95-8,99 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{18}H_{18}N_4O_4$ (M+H+): 355,14; encontrado: 355,22
ER-899191	 $C_{20}H_{21}N_5O_3$	379,42	0,0920	> 10,0	1-((2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carbonil)azetidina-3-carboxamida	δ 1,15, (d, 314), 2,60, (t, 1H), 2,84, (t, 1H), 3,29, (m, 1H), 3,41, (d, 1H), 3,83, (m, 1H), 3,94, (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,39, (m, 1H), 4,49, (m, 1H), 7,02, (s, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,44, (s, 1H), 7,64, (dd, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,54, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899192	 $C_{23}H_{28}ClN_5O_2$	379,42	0,0780	0,365	Cloridrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	δ 1,15, (d, 3H), 1,87, (m, 4H), 2,63, (m, 1H), 2,95, (m, 1H), 3,09, (m, 2H), 3,23, (m, 2H), 3,35, (m, 4H), 3,56, (m, 1H), 3,67, (m, 1H), 3,99, (m, 1H), 4,59, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,64, (m, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 9,01, (d, 1H), 9,21, (br s, 2H)	
ER-899193	 $C_{25}H_{32}ClN_5O_2$	470,01	0,0192	0,087	Cloridrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carbonil)morfolino)quinolina-8-carbonitrila	δ 1,15, (d, 3H), 2,65, (t, 1H), 2,97, (t, 1H), 3,03, (m, 2H), 3,18, (m, 1H), 3,35, (m, 2H), 3,64, (m, 2H), 3,79, (m, 2H), 4,00, (m, 10H), 4,74, (d, 1H), 723, (d, 1H), 7,63, (dd, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 9,01, (d, 1H), 9,22, (br s, 2H)	

FIG. 6ZZZ

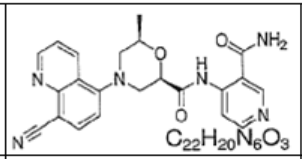
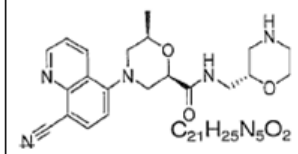
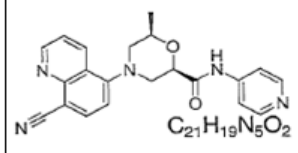
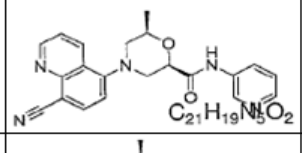
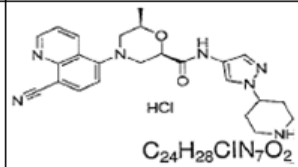
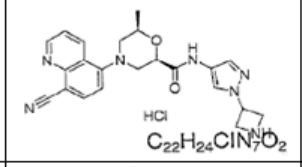
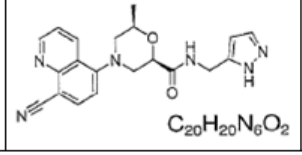
ER-899196	 $C_{22}H_{20}N_6O_3$	416,44	0,0640	> 10,0	(2R,6R)-N-(3-carbamoilpiridin-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,26, (d, 3H), 2,68, (t, 1H), 2,89, (t, 1H), 3,39, (d, 1H), 3,62, (d, 1H), 4,14, (m, 1H), 4,66, (d, 1H), 7,26, (d, 1H), 7,67, (dd, 1H), 7,96, (s, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,39, (m, 1H), 8,49, *J*= ab q, 2H), 8,60, (d, 1H), 8,91, (s, 1H), 9,02, (d, 1H), 12,58, (s, 1H)	
ER-899278	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	395,46	0,0020	10,207	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-morfolin-2-il metil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD), δ ppm: 1,31-1,34 (d, 3H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,68-2,90 (m, 5H), 3,25-3,42 (m, 3H), (parcialmente sobreposto ao sinal CD3OD), 3,52-3,75 (m, 3H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,46-4,51 (dd, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,17 (d, 1H), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{25}N_5O_3$ (M+H+): 396,20; encontrado: 396,33
ER-899282	 $C_{21}H_{19}N_5O_2$	373,41	0,0150	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il) 6-metil-N-(piridin-4-il)morfolina-2-carboxamida	δ 1,24, (d, 3H), 2,68, (t, 1H), 2,96, (t, 1H), 3,38, (d, 1H), 3,58, (d, 1H), 4,09, (m, 1H), 4,58, (d, 1H), 7,26, (d, 1H), 7,63, (d, 2H), 7,66, (dd, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,40, (d, 2H), 8,60, (d, 1H), 9,02, (d, 1H), 10,15, (s, 1H), 6 1,25, (d, 3H), 2,68, (t, 1H), 2,95, (t, 1H), 3,39, (d, 1H), 3,59, (d, 1H), 4,09, (m, 1H), 4,59, (d, 1H), 7,26, (d, 1H), 7,32, (q, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,03, (d, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,25, (d, 1H), 8,60, (d, 1H), 8,78, (s, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,98, (s, 1H)	
ER-899283	 $C_{21}H_{19}N_5O_2$	373,41	0,0680	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(piridin-3-il)morfolina-2-carboxamida	δ 1,25, (d, 3H), 2,68, (t, 1H), 2,95, (t, 1H), 3,39, (d, 1H), 3,59, (d, 1H), 4,09, (m. 1H), 4,59, (d, 1H), 7,26, (d, 1H), 7,32, (q, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,03, (d, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,25, (d, 1H), 8,60, (d, 1H),. 8,78, (s, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,98, (s, 1H)	
ER-899285	 HCl $C_{24}H_{28}ClN_7O_2$	481,99	0,0110	1,264	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)morfolina-2-carboxamida	δ 1,24, (d, 3H), 2,07, (m, 5H), 2,65, (t, 1H), 2,84, (t, 1H), 2,97, (m, 2H), 3,37, (d, 1H), 3,57, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,40, (m, 1H), 4,51, (d, 1H), 7,24, (d, 1H), 7,58, (s, 1H), 7,66, (dd, 1H), 7,93, (s, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,58, (d, 1H), 8,69, (br s, 1H), 8,89, (br s, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,90, (s, 1H)	
ER-899286	 HCl $C_{22}H_{24}ClN_7O_2$	453,93	0,0480	1,071	Cloridrato de (2R,6R)-N-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(8-cianoquinolin- 5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,24, (d, 3H), 2,66, (t, 1H), 2,84, (t, 1H), 3,37, (d, 1H), 3,57, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,25, (in, 3H), 4,54, (d, 1H), 5,36, (m, 1H), 7,24, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 7,75, (s, 1H), 8,10, (s, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,59, (d, 11-l), 9,02, (d, 1H), 9,13, (br S, 2H), 9,98, (s, 1H)	
ER-899287	 $C_{20}H_{20}N_6O_2$	376,42	0,0300	> 10,0	(2R,6R)-N-((1H-pirazol-5-il)metil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,19, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,77, (t, 1H), 3,34, (d, 1H), 3,54, (d, 1H), 4,01, (m, 1H), 4,26, (m, 2H), 4,40, (d, 1H), 6,06, (s, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,08, (m, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H), 12,51, (s, 1H)	

FIG. 6AAAA

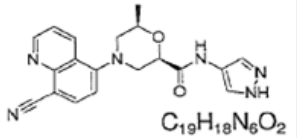
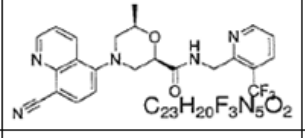
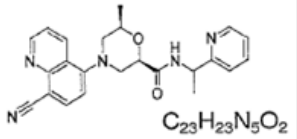
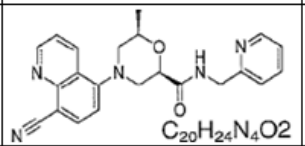
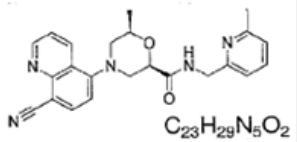
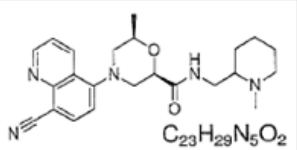
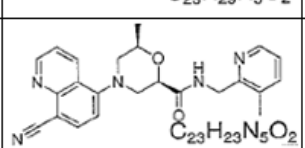
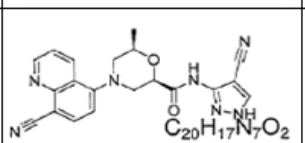
ER-899288	 $C_{19}H_{18}N_6O_2$	376,42	0,1460	> 10,0	(2R,6R)-N-((1H-pirazol-4-il)metil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,25, (d, 3H), 2,68, (t, 1H), 2,86, (t, 1H), 3,37, (d, 1H), 3,58, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,50, (d, 1H), 7,24, (d, 1H), 7,67, (dd, 1H), 7,72, (m, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,58, (d, 1H), 9,01, (d, 1H), 9,80, (s, 1H), 12,55, (s, 1H)	
ER-899289	 $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$	455,44	0,0480	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida	δ 1,23, (d, 3H), 2,67, (1, 1H), 2,80, (t, 1H), 3,37, (d, 1H), 3,56, (a, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,49, (d, 1H), 4,57, (m, 2H), 7,23, (d, 1H), 7,51, (m, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,13, (d, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,28, (t, 1H), 8,58, (d, 1H), 8,78, (d, 1H), 9,01, (d, 1H),	
ER-899290	 $C_{23}H_{23}N_5O_2$	401,47	0,0550	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-(piridin-2-il)etil)morfolina-2-carboxamida	δ 1,22, (d, 3H), 1,35, (d, 3H), 2,67, (t, 1H), 2,78, (m, 1H), 3,34, (m, 1H), 3,53, (t, 1H), 4,05, (m, 1H), 4,44, (t, 1H), 4,98, (t, 1H), 7,23, (m, 2H), 7,34, (t, 1H), 7,65, (dd, 1H), 7,73, (t, 1H), 8,15, (m, 1H), 8,20, (t, 1H), 8,49, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899291	 $C_{20}H_{24}N_4O2$	387,44	0,0530	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(piridin-2-il metil)morfolina-2-carboxamida	δ 1,22, (d, 3H), 2,66, (t, 1H), 2,80, (t, 1H), 3,36, (d, 1H), 3,57, (d, 1H), 4,06, (m, 1H), 4,37, (d, 2H), 4,47, (d, 1H), 7,23, (m, 3H), 7,66, (dd, 1H),7,71, (t, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,40, (t, 1H), 8,45, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899292	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	401,47	0,1060	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida	δ 1,22, (d, 3H), 2,39, (s, 3H), 2,66, (1, 1H), 2,80, (t, 1H), 3,36, (d, 1H), 3,57, (d, 1H), 4,05, (m, 1H), 4,32, (d, 2H), 4,47, (d, 1H), 7,01, (d, 1H), 7,07, (d, 1H), 724, (d, 1H), 7,59, (t, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,42, (t, 1H), 8,57, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899293	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0050	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((1-metilpiperidin-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida	δ 1,13, (m, 2H), 1,20, (d, 3H), 1,33, (m, 1H), 1,45, (m, 2H), 1,59, (m, 1H), 1,92, (m, 2H), 2,14, (s, 3H), 2,62, (m, 1H), 2,70, (m, 2H), 3,07, (m, 2H), 3,34, (d, 1H), 3,52, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,38, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,48, (br t, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899294	 $C_{23}H_{23}N_5O_2$	401,47	0,1960	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((3-metilpiridin-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida	δ 1,23, (d, 3H), 2,23, (s, 3H), 2,67, (t, 1H), 2,79, (t, 1H), 3,37, (d, 1H), 3,58, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,38, (m, 2H), 4,48, (d, 1H), 7,19, (dd, 1H), 7,23, (d, 1H), 755, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,28, (t, 1H), 8,33, (d, 1H), 8,58, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899295	 $C_{20}H_{17}N_7O_2$	387,40	0,0320	> 10,0	(2R,6R)-N-(4-ciano-1H-pirazol-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		

FIG. 6BBBB

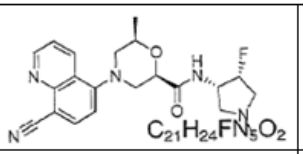
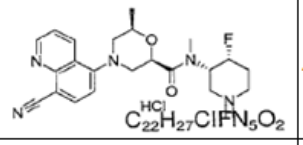
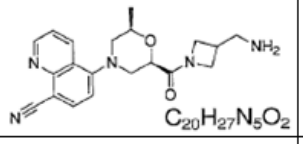
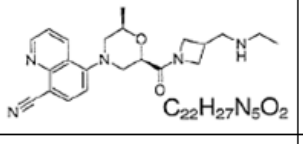
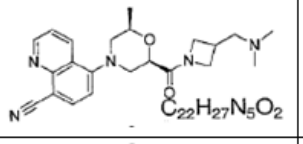
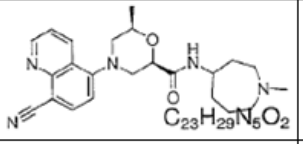
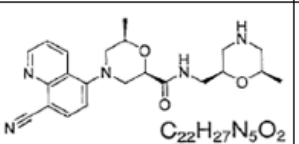
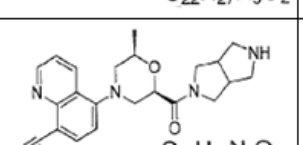
ER-899332	 $C_{21}H_{24}FN_5O_2$	397,45	0,0228	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((3S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d_1) 1,34 (3H), 2,41 (3H), 2,67 (2H), 2,84 (2H), 2,97 (1H), 3,30 (1H), 3,80 (1H), 4,10 (1H), 4,46 (1H), 4,60 (1H), 5,02 (1H), 5,16 (1H), 7,13 (2H), 7,54 (1H), 8,05 (1H), 8,48 (1H), 9,09 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{24}FN_5O_3$ (M+H+): 398,19; encontrado: 398,4
ER-899333	 HCl $C_{22}H_{27}ClFN_5O_2$	447 94,	0,0820	7,352	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-N,6-dimetilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25 (4H), 1,94 (1H), 2,30 (2H), 2,75 (2H), 2,92 (1H), 3,21 (4H), 3,53 (6H), 4,15 (1H), 7,34 (1H), 7,74 (1H), 8,23 (1H), 8,82 (1H), 9,00 (1H),	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{26}FN_5O_2$ (M+H+): 412,60; encontrado: 412,21
ER-899334	 $C_{20}H_{27}N_5O_2$	365,43	0,1590	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(3-(aminometil)azetidina-1-carbonil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d_1) 1,29 (3H), 1,60 (2H), 2,68 (1H), 2,81 (2H), 2,96 (1H), 3,29 (1H), 3,38 (1H), 3,65 (1H), 3,74 (1H), 4,02 (1H), 4,14 (2H), 4,50 (1H), 4,69 (1H), 7,12 (1H), 7,53 (1H), 8,06 (1H), 8,46 (1H), 9,09 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{20}H_{23}N_5O_3$ (M+H+): 366,19; encontrado: 36626
ER-899335	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0153	17,740	5-((2R,6R)-2-(3-((eillamino)metil)azetidina-1-carbonil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d_1) d ppm 1,15 (4H), 1,22 (1H), 1,30 (3H), 2,70 (2H), 2,92 (3H), 3,29 (1H), 3,39 (1H), 3,65 (1H), 3,74 (1H), 4,02 (1H), 4,13 (2H), 4,52 (2H), 7,11 (1H), 7,53 (1H), 8,05 (1H), 8,45 (1H), 9,09 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_2$ (M+H+): 394,22; encontrado: 394,22
ER-899336	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0373	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(3-((dimetilamino)metil)azetidina-1-carbonil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila		LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_2$ (M+H+): 394,22; encontrado: 394,22
ER-899337	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0030	7,386	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metilazepan-4-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d_1) 1,30 (3H), 1,80 (7H), 2,39 (3H), 2,54 (2H), 2,98 (3H), 3,28 (1H), 3,79 (1H), 4,07 (1H), 4,17 (1H), 4,37 (1H), 7,06 (2H), 7,51 (1H), 8,02 (1H), 8,46 (1H), 9,06 (1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{29}N_5O_2$ (M+H+): 408,24; encontrado: 408,1
ER-899366	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	409,49	0,0030	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(((2R,6R)-6-metilmorfolin-2-il)metil)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD), Z5 ppm: 1,11-1,14 (d, 3H), 1,32-1,35 (d, 3H), 2,32-2,47 (m, 2H), 2,69-2,88 (m, ^{4}H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 3H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,47-4,53 (dd, 1H), 7,25-7,29 (d, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,13-8,17 (d, 1H), 8,65-8,70 (dd, 1H), 8,97-9,00 (dd, 1H),	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_3$ (M+H+): 410,21; encontrado: 410,3
ER-899367	 $C_{22}H_{25}N_5O_2$	391,47	0,1190	0,684	5-((2R,6R)-2-metil-6-(octaidropirrolo[3,4-c]pirrola-2-carbonil)morfolino) quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CO3OD) δ ppm: 1,25-1,30 (dd, 3H), 2,65-2,75 (t, 1H), 2,75-3,10 (m, 5H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,35-3,55 (m, 3H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 1H), 4,67-4,74 (d, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8,13-8,18 (d, 1H), 8,63-8,69 (d, 1H), 8,95-8,99 (d, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{25}N_5O_2$ (M+H+): 392,20; encontrado: 392,36

FIG. 6CCCC

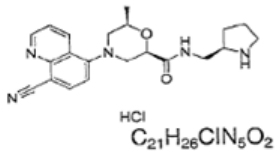
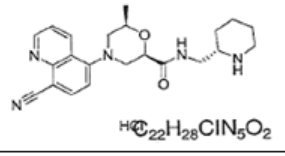
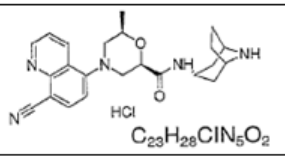
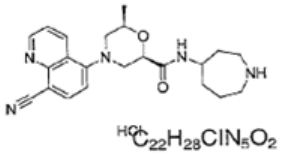
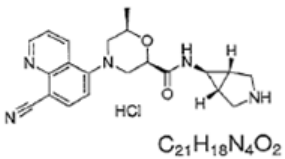
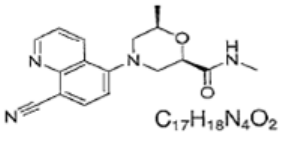
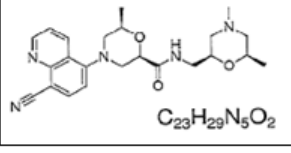
ER-899414	 HCl $C_{21}H_{26}ClN_5O_2$	415,92	0,0130	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-etil-N-((R)-pirrolidin-2-il metil)morfolina-2-carboxamida	δ 1,21, (d, 3H), 1,56, (m, 1H), 1,81, (m, 2H), 1,92, (m, 1H), 2,62, (t, 1H), 2,78, (t, 1H), 3,10, (m, 2H), 3,36, (m, 4H), 3,53, (d, 1H), 4,03, (m, 1H), 4,40, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,19, (m, 1H), 8,22, (el, 1H), 8,56, (d, 1H), 8,61, (br s, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,20, (br s, 1H)	
ER-899415	 HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,0050	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-piperidin-2-il metil)morfolina-2-carboxamida	δ 1,22, (d, 3H), 1,35, (m, 2H), 1,53, (m, 1H), 1,69, (m, 3H), 2,64, (t, 1H), 2,80, (m, 2H), 3,07, (m, 1H), 3,18, (d, 1H), 3,31, (m, 3H), 4,03, (m, 1H), 4,41, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,13, (t, 1H), 8,23, (d, 1H), 8,44, (br s, 1H), 8,57, (d, 1H), 8,66, (br s, 1H), 9,02, (d, 1H)	
ER-899416	 HCl $C_{23}H_{28}ClN_5O_2$	441,96	0,0040	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-N-((1R,3r,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,17, (d, 3H), 1,94, (m, 4H), 2,10, (m, 4H), 2,61, (t, 1H), 2,81, (1, 1H), 3,36, (d, 1H), 3,45, (d, 1H), 3,80, (m, 1H), 3,87, (m, 2H), 4,01, (m, 1H), 4,41, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 7,71, (d, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,58, (d, 1H), 8,71, (br s, 1H), 8,89, (br s, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899417	 HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,0002		Cloridrato de (2R,6R)-N-(azepan-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,20, (d, 3H), 1,61, (m, 2H), 1,84, (m, 4H), 2,62, (t, 1H), 2,76, (t, 1H), 2,96, (m, 2H), 3 12, (m, 2H), 3,33, (d, 1H), 3,48, (d, 1H), 3,86, (m, 11-l), 4,00, (m, 1H), 4,34, (d, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 7,80, (d, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 8,78, (br s, 1H), 8,89, (br s, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899418	 HCl $C_{21}H_{18}N_4O_2$	413,91	0,0200	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-N-((1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	δ 1,17, (d, 3H), 1,91, (m, 2H), 2,60, (t, 1H), 2,76, (m, 3,27,(m, 4H), 3,33, (d, 1H), 3,47, (d, 1H), 3,98, (m, 1H), 4,33, (d, 1H), 7,20, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,02, (d, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 8,81, (br s, 1H), 9,01, (d, 1H), 9,38, (br s, 1H)	
ER-899431	 $C_{17}H_{18}N_4O_2$	310,36	0,0880	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)N,6-dimetilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,26 (t, *J*= 7,15 Hz, 1H), 1,30 - 1,35 (m, 3H), 1,87 (br, s, 1H), 2,04 (s, 1H), 2,67 (dd, *J*= 11,92, 10,32 Hz, 1H), 2,76 (00, *J*= 11,94, 10,95 Hz, 1H), 2,88 (d, *J*= 5,00 Hz, 3H), 3,30 (dt, *J*= 11,96, 2,01 Hz, 1H), 3,81 (dt, *J*= 12,09, 2,27 Hz, 114), 4,02 - 4,19 (m, 2H), 4,43 (dd, *J*= 10,74, 2,57 Hz, 1H), 8,72 (d, *J*= 4,50 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*= 8,01 Hz, IH), 7,53 (d, *J*= 8,56, 4,22 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*= 7,97 Hz,1H), 8,48 (0d, *J*= 8,56, 1,66 Hz, 1 14), 9,07 (dd, *J*= 4,213, 1,84 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{17}H_{18}N_4O_2$ (M+H+): 311,15; encontrado: 310,9
ER-899457	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	423,51	0,0110	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(((2S,6R)-4,6-dimetilmorfolin-2-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,14-1,17 (d, 3H), 1,31-1,35 (d, 3H), 1,75-1,88 (m, 2H), 2,28-2,33 (s, 3H), 3,33-3,41 (m, 2H), 3,60-3,73 (m, 3H), 2,68 - 2,83 (m, 4H), 3,33 – 3,41 (m, 2H), 3,60 – 3,73 (m, 3H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,45-4,52 (dd, 1H), 7,24-7,29 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,17 (d, 1H), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{29}N_5O_3$ (M+H+): 424,23: encontrado: 424,28

FIG. 6DDDD

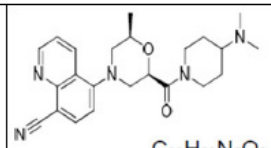
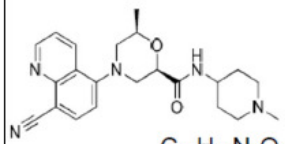
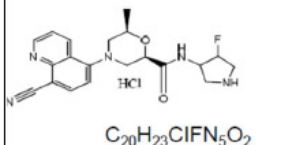
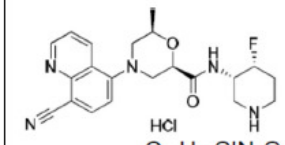
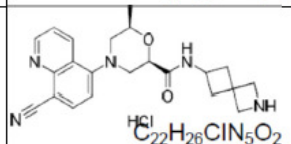
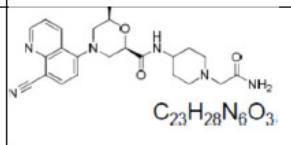
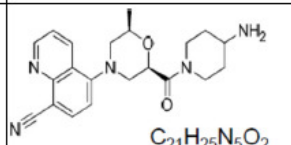
ER-899459	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0560	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(4-(dimetillamino) piperidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,23-1,65 (m, 5H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,30-2,36 (d, 6H), 2,45-2,75 (m, 3H), 3,04-3,23 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 4,10-4,21 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,26-7,32 (d, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 8,13-8,18 (d, 1H), 8,63-8,70 (m, 1H), 8,94-9,00 (m, 1H).	LCMS (ESI+) calculado para C23H29N502 (M+H+): 408,24; encontrado: 408,37
ER-899464	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0048	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)morfolino- 2 carboxamida	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,36 (d, 3H), 1,57-1,70 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 2H), 2,11-2,22 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,68-2,93 (m, 4H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,64-3,80 (m, 2H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,96-8,99 (m, 1H).	LCMS (ESI+) calculado para C22H27N502 (M+H+): 394,22; encontrado: 394,3
ER-899476	 $C_{20}H_{23}ClFN_5O_2$	419,89	0,0050	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolino-2- carboxamida	δ 1,21, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,80, (t, 1H), 3,24, (m, 2H), 3,45, (m, 4H), 4,03, (m, 1H), 4,45, (t, 1H), 5,10, (m, 1H), 5,23, (m, 1H), 7,23, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,12, (t, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 9,02, (dd, 1H), 9,26, (br s, 1H), 9,59, (br s, 1H).	
ER-899477	 $C_{21}H_{25}ClN_5O_2$	433,91	0,0160	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-6-metilmorfolino-2- carboxamida	δ 1,20, (d, 3H), 2,08, (m, 2H), 2,65, (t, 1H), 2,81, (t, 1H), 2,89, (m, 1H), 3,12, (m, 3H), 3,35, (d, 1H), 3,48, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,45, (d, 1H), 4,79, (m, 1H), 4,92, (m, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 7,99, (d, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 8,99, (br s, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,07, (br s, 1H).	
ER-899479	 $C_{22}H_{26}ClN_5O_2$	427,93	0,0070	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5- il)-6-metil-N-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)	δ 1,19, (d, 3H), 1,97, (m, 1H), 2,11, (m, 1H), 2,23, (m, 2H), 2,60, (t, 1H), 2,71, (t, 1H), 3,33, (d, 1H), 3,47, (d, 1H), 3,81, (m, 2H), 3,93, (m, 2H), 4,00, (m, 1H), 4,09, (m, 1H), 4,30, (d, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 7,96, (d, 1H), 8,03, (br s, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 8,77, (br s, 1H), 9,01, (d, 1H).	
ER-899481	 $C_{23}H_{28}N_6O_3$	436,51	0,0150	> 10,0	(2R,6R)-N-(1-(2-amino-2-oxoetil)piperidin-4-il)-4-(8-cianoquinoli	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 1,33-1,37 (d, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,97-2,10 (m, 2H), 2,45-2,58 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,15-3,22 (s, 2H), 3,27-3,35 (d, 1H), 3,76-3,84 (d, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 1H), 4,40- 4,45 (dd, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 6,58-6,65 (d, 1H).	LCMS (ESI+) calculado para C23H28N602 (M+H+): 437,23; encontrado: 437,34
ER-899588	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,1170	1,376	5-((2R,6R)-2-(4-aminopiperidina-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolina-8-carbonitrila	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,20-1,60 (m, 5H), 1,85-2,03 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,95-3,25 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 1H), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,35-4,55 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,25-7,32 (d, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 8,13-8,19 (d, 1H), 8,62-8,70 (m, 1H), 8,95-9,00 (m, 1H).	LCMS (ESI+) calculado para C21H25N502 (M+H+): 380,20; encontrado: 380,33

FIG. 6EEEE

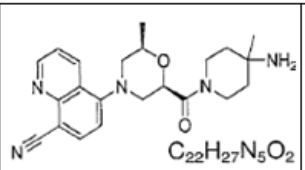
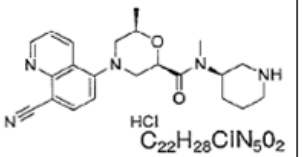
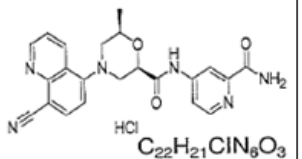
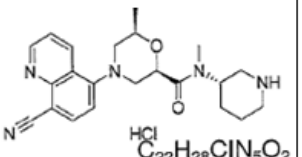
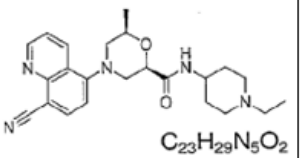
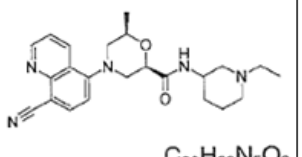
ER-899608	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,1041	7,040	5-((2R,6R)-2-(4-amino-4-metilpiperidina-1-carbonil)-6-metil morfolino)quinolina-8-carbonitrila	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,22-1,30 (m, 6H), 1,50-1,75 (m, 4H), 2,66-2,75 (t, 1H), 3,06-3,14 (dd, 1H), 3,36-3,50 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,60-3,77 (m, 2H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,11-4,22 (m, 1H), 4,78-4,83 (dd, 1H), 7,27-7,32 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8,14-8,19 (d, 1H), 8,65-8,69 (d, 1H), 8,96-8,99 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_2$ (M+H+): 394,22; encontrado: 394,3
ER-899616	 HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,0450	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N,6-dimetil-N-((R)-piperidin-3-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,29 (d, 3H), 1,80 - 2,11 (m, 4H), 2,65, 2,80 (m, 1H), 2,89 - 3,02 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,02 - 329 (m, 2H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,58 (m, 1H), 4,09 - 4,55 (m, 2H), 4,76 - 4,95 (m, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 7,62 - 7,73 (m, 1H), 8,14 - 8,24 (m, 1H), 8,67 - 8,79 (m, 1H), 8,96 - 9,05 (m, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N5O_2$ (M+H+): 394,22; encontrado: 394,32
ER-899618	 HCl $C_{22}H_{21}ClN_6O_3$	452,90	0,0438	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-N-(2-carbamoilpiridin-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,41 (d, *J*= 3,20 Hz, 3H), 2,78 (t, *J*= 10,25 Hz, 1H), 2,98 (d, *J*= 11,96, 10,68 Hz, 1H), 3,44 (dt *J*= 12,12, 2,06 Hz, 1H), 3,76 (d, *J*= 12,1,1H), 4,22-425 (m, 1H), 4,68 (dd, *J*= 10,68, 2,56 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*= 8,76, 4,27 Hz, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 8,17 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,52 (dd, *J*= 5,55, 0,64 Hz, 1H), 8,71 (dd, *J*= 13,55, 1,71 Hz, 1H), 9,00 (dd, *J*= 4,27, 1,50 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{25}N_6O_3$ (M+H+): 417,15; encontrado: 417,23
ER-899619	 HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,4962	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N,6-dimetil-N-((S)-piperidin-3-il)morfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,29 (d, 3H), 1,76 - 2,12 (m, 4H), 2,68 - 2,77 (m, 1H), 2,84 - 3,01 (m, 2H), 3,06 - 3,29 (m, 5H), 3,32 - 3,62 (m, 2H), 4,12 - 4,29 (m, 1H), 4,46 - 4,62 (m, 1H), 4,79 - 4,85 (m, 1H), 723 - 7,37 (m, 1H), 7,61 - 7,73 (m, 1H), 8,15 - 8,20 (m, 1H), 8,67 - 8,73 (m, 1H), 8,99 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{27}N_5O_2$ (M+H+): 394,22; encontrado: 394,35
ER-899626	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0027	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1-etilpiperidin-4-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,30 - 1,38 (m, 6H), 1,92 (br, s, 2H), 2,10 (br, s, 2H), 273 (dd, *J*= 12,07, 10,28 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J*= 11,86, 10,83 Hz, 1H), 3,01 (br, s, 2H), 3,13 (q, *J*= 7,30 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,54 (d, *J*= 11,33 Hz, 2H), 3,64 - 3,76 (m, 1H), 4,01 (8, 1H), 4,50 (dd, *J*= 10,68, 63 Hz, 1H), 727 (d, *J*= 6,05 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*= 8,58, 4,27 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*= 8,01 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,67 (dd, *J*= 8,58, 1,68, 1	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{29}N_5O_2$ (M+H+): 408,24; encontrado: 408,0
ER-899680	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0148	8,784	(2R,6R)-4-(5-cianoquinolin-5-il)-N-(1-etilpiperidin-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CO3OD) δ ppm: 1,06-1,13 (m, 3H), 1,30-1,35 (d, 3H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 2H), 2,44-2,53 (m, 2H), 2,65-288 (m, 4H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,43-4,49 (dd, 1H), 7,24-7,29 (d, 1H), 7,62-7,67 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,64-8,68 (dd, 1H), 8,96-8,99 (dd, 1H),	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{29}N_5O_2$ (M+H+): 408,24; encontrado: 408,36,

FIG. 6FFFF

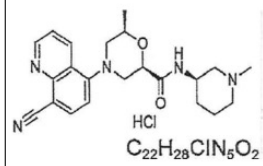
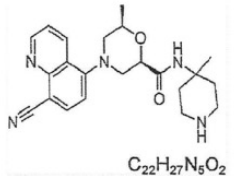
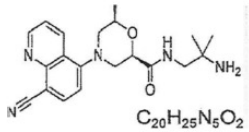
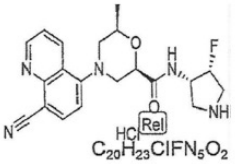
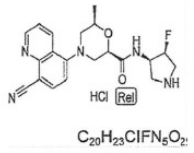
ER-899688		393,49	0,0082	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)- 6-metil-N-((R)-1- metilpiperidin-3-il)morfolino- 2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) d ppm 1,34 (d, *J* =6,20 Hz, 3 H) 1,38 - 1,52 (m, 1 H) 1,63 (m, 1 H) 1,69 - 1,85 (m, 2 H) 2,19 (br. s., 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,58 (br. s., 1 H) 2,67 – 2,87 (m, 3 H), 3,40 (d, *J* = 12,07 Hz, 1H) 3,70 (dt, *J* = 11,96, 2,24 Hz, 1H) 3,93-4,06 (m, 1H), 4,07 - 4,23 (m, 1H), 4,47 (dd, *J* = 10,79, 2,67 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* =7,90 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J* =8,55, 4,27 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J* =8,12 Hz, 1 H) 8,67 (dd, *J* =8,55, 1,50 Hz, 1 H) 8,99 (dd, *J*.= 4,27, 1,50 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) calculado para C22H27N502 (M+H+): 394,22; encontrado: 394,28
ER.899718		393,49	0,0030	> 10,0	2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(4-metilpiperidin-4-il)morfolino-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 1,20 - 1,37 (m , 5 H) 1,46 (s, 3 H) 1,87 – 2,00 (m, 2 H) 2,39 (d, *J* =12,51 Hz, 2 H) 2,65 -2,80 (m, 2 H) 2,97 – 3,15 (m, 3 H) 3,17 – 3,33 (m, 3 H) 3,46 (s, 2 H) 3,75 (d, *J* =12,02 Hz, 1 H) 4,04 – 4,16 (rn, 1 H) 4,35 (dd, *J* =10,72, 2,56 Hz, 1 H) 6,42 (s, 1 H) 7,10 (d, *J* =8,01 Hz, 1 H) 7,52 (dd, *J* =8,55, 4,23 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* =7,97 Hz, 1 H) 8,46 (dd, *J* =8,56, 1,62 Hz, 1 H) 9,06 (dd, *J* =4,20, 1,60 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) calculado para C22H27N502 (M+H+): 394,22; encontrado: 393,9
ER-899722		367,45	0,0040	> 10,0	2R,6R)-N-(2-amino-2-metilpropil)-4-(8- cianoquinolin-5-il)-6- metilmorfolino-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,07 (d, 7 H) 1,25 -1,36 (m, 3 H) 2,64 – 2,86 (m, 3 H) 3,18 (d, 2 H) 3,36 (dt, **1** H) 3,68 (dt, 1 H) 4,13 (m, 1 H) 4,50 (dd, 1 H) 7,23 (d, 1 H) 7,62 (dd, 1 H) .11 (d, 1 H) 8,63 (dd, 1 H) 8,94 (dd, 1 H)	LCMS (ESH-) calculado para C20H25N502 (M+H+): 368,20; encontrado: 368,2
ER-899742		419,89	0,0059	> 10,0	Cloridrato de rel-(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin- 5-il)-N-((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolino-2- carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,36 (d, 4 H) 2,59 – 2,80 (m, 1 H) 2,86 (t, 1 H) 3,35 (m, 1 H) 3,38 – 3,48 (m, 1 H) 3,48 – 3,65 (m, 1 **H**) 3,65 – 3,86 (m, 5 H) 4,16 - 4,21 (m, 1 H) 4,58 (dd, 1 H) 5,23 (t, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,29 (cl, 1 H) 7,68 (dd, 1 H) 8,11 (d, 1 H) 8,17 (d, 1 H) 8,69 (dd, 1 H) 9,01 (dd, 1 H)	LCMS (ES1+) calculado para C20H23FN502 (M+H+): 384,15; encontrado: 384,03
ER-899745		419,89	0,0081	> 10,0	Cloridrato de rel-(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin- 5-il-N((3R,4S)-4- fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolino-2- carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,35 (d, 4 H) 2,75 (t, 1 H) 2,86 (t, 1 H) 3,43 (d, 2H) 3,59 (t, 1 H) 3,67 – 3,79 (m, 6 H) 4,05 -4,29 (m, 1 H) 4,59 (dd, 1 H) 7,29 (d, 1 H) 7,70 (dd, 1 **H**) 8,12 (d, 1 H) 8,18 (d, 1 H) 8,73 (d, 1 H) 9,01 (dd, 1 H)	LCMS (ESI+) calculado para C20H23FN502 (M+H+): 384,15; encontrado: 384,06

FIG. 6GGGG

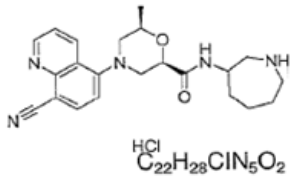
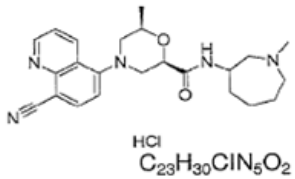
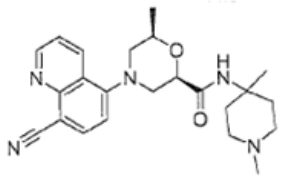
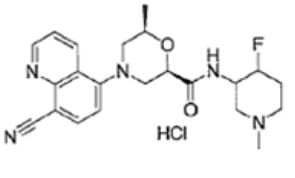
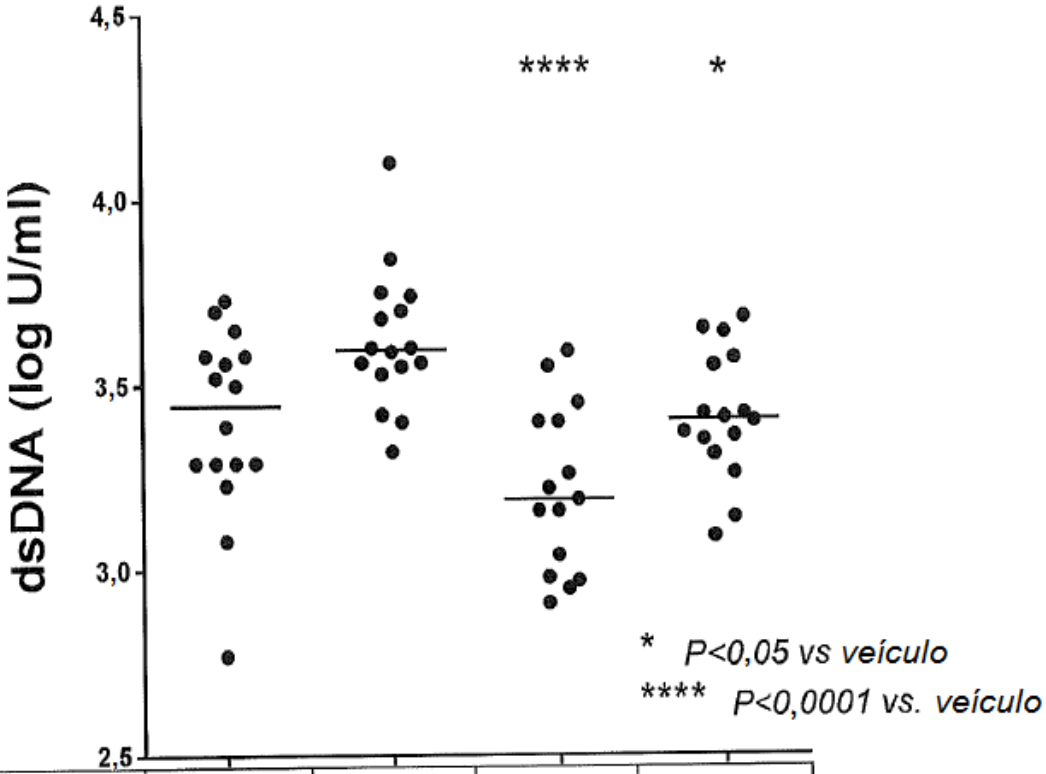
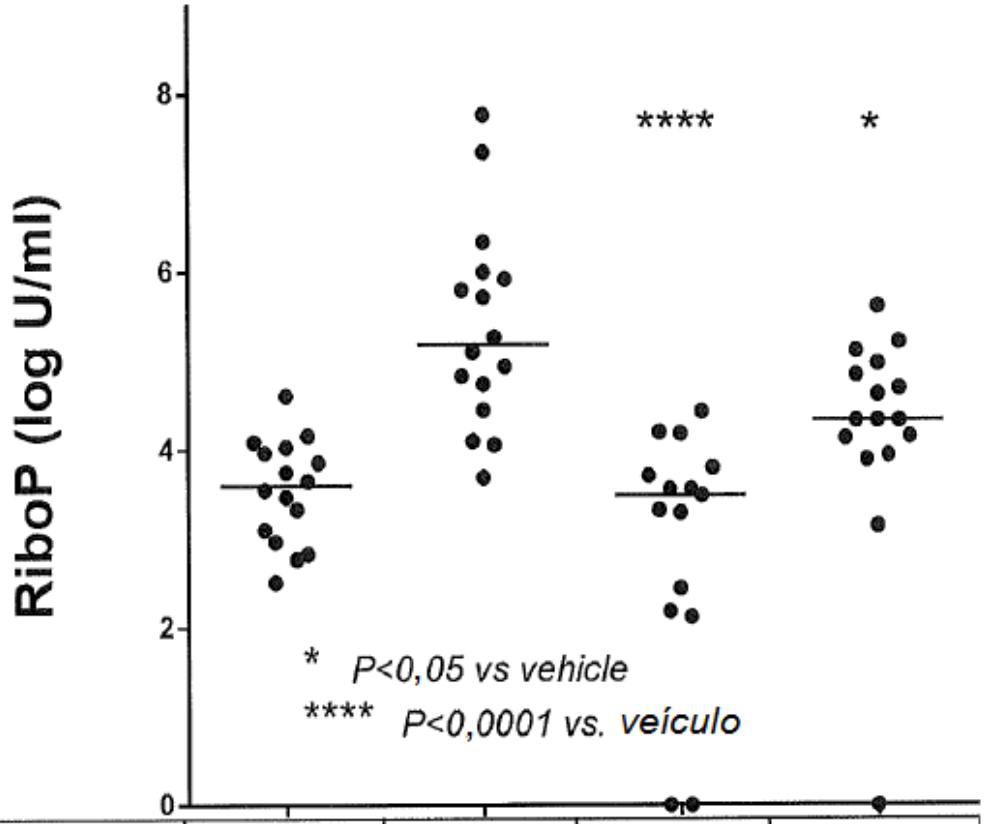
ER-899819	 HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,0053	7,490	Cloridrato de (2R,6R)-N-(azepan-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida		
ER-899820	 HCl $C_{23}H_{30}ClN_5O_2$	443,98	0,0083	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metilazepan-3-il)morfolina-2-carboxamida		
ER-899835	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0661	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamido	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) d ppm 0,84 -0,91 (m, 1H), 1,21 - 1,28 (m, 5H), 1,34 (d, *J*= 6,22 Hz, 3H), 1,42 (5, 3H), 1,67 - 1,90 (m, 4H), 2,05 - 2,17 (m, 2H), 2,21 (d, *J*= 4,09 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 2,66 - 2,78 (m, 2H), 3,30 (d, *J*= 11,90 Hz, 1H), 3,81 (d, *J*= 12,09 Hz, 1H), 4,03 - 4,16 (m, 1H), 4,34 (dd, *J*= 10,72, 2,52 Hz, 1H), 4,85 - 4,93 (m, 1H), 6,42 (5, 1H), 7,09 (d, *J*=7,97 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J*= 3,55, 4,20 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 7,93 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J*= 8,54, 1,37 Hz, 1H), 9,07 (dd, *J*= 4,04, 1,41 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{23}H_{29}N_5O_2$ (M+H+) 408,24; encontrado: 408
ER-899836	 HCl $C_{22}H_{27}ClFN_5O_2$	447,93	0,3190	> 10,0	Cloridrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(4-fluoro-1-metilpiperidin-3-il)-6-metilmorfolina-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) d ppm 1,34 (d, *J*= 6,41 Hz, 3H), 1,92 - 2,14 (m, 2H), 222 - 2,43 (m, 5H), 2,58 (br, 1H), 2,64 - 2,89 (m, 3H), 3,40 (d, *J*= 12,07 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J*= 11,96, 2,14 Hz, 1H), 4,09 - 4,28 (m, 2H), 4,53 (ddd, *J=10,74*, 3,90, 2,67 Hz, 1H), 4,65 - 4,86 (m, 1H), 7,28 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*= 8,55, 4,27 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*= 8,12 Hz, 1H), 8,68 (dd, *J*=8,65,1,60 Hz, 1H), 8,99 (dd, *J*= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	LCMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{26}FN_5O_2$ (M+H+): 412,18; encontrado: 412,23

FIG. 7(A)



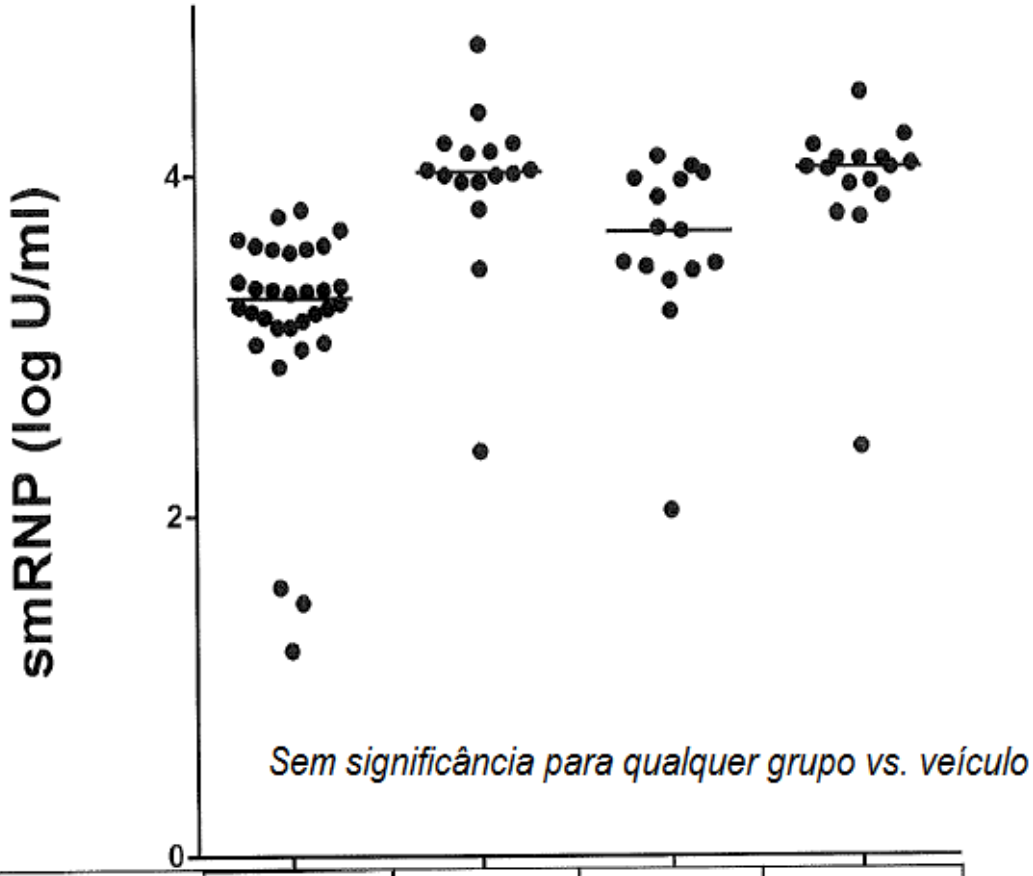
Tratamento	Pré-hemorragia	Veículo	-742	-742
Dose (mpk)	---	---	300	33
Duração (semanas)	---	14	14	14
Idade (semanas)	19	34	34	34

FIG. 7(B)



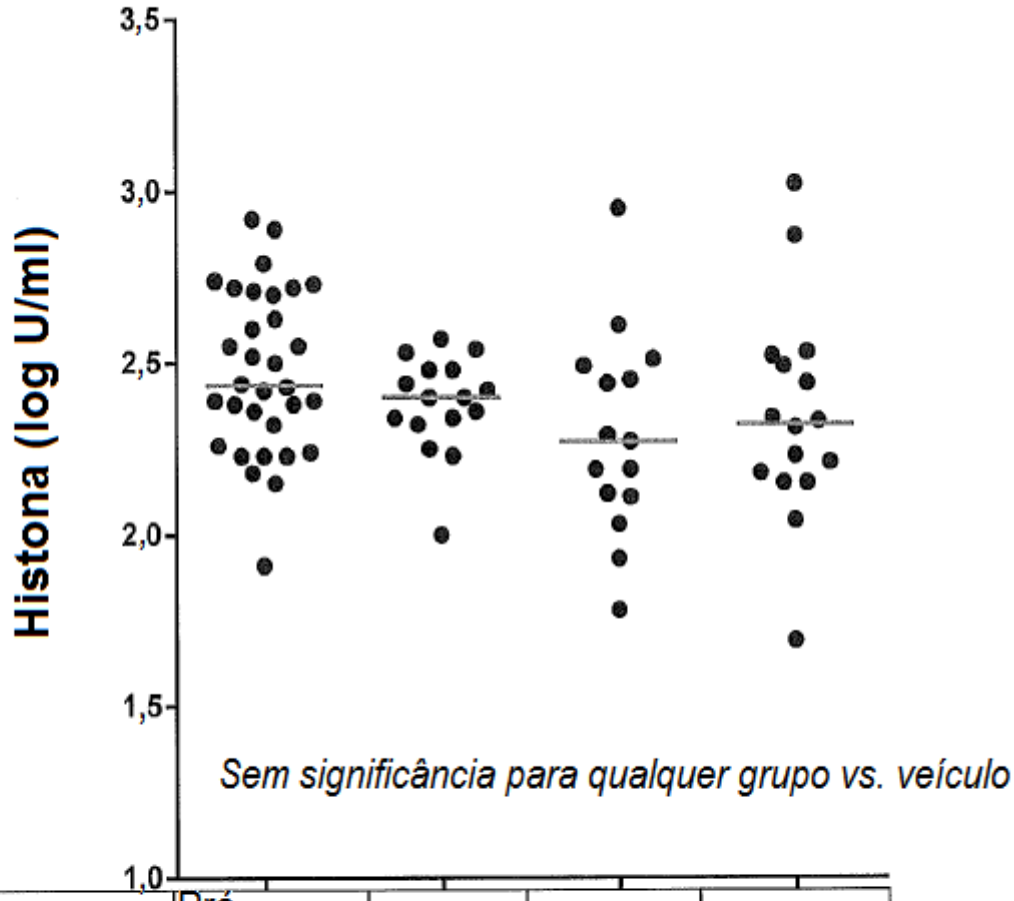
Tratamento	Pré-hemorragia	Veículo	-742	-742
Dose (mpk)	---	---	300	33
Duração (semanas)	---	14	14	14
Idade (semanas)	19	34	34	34

FIG. 7(C)



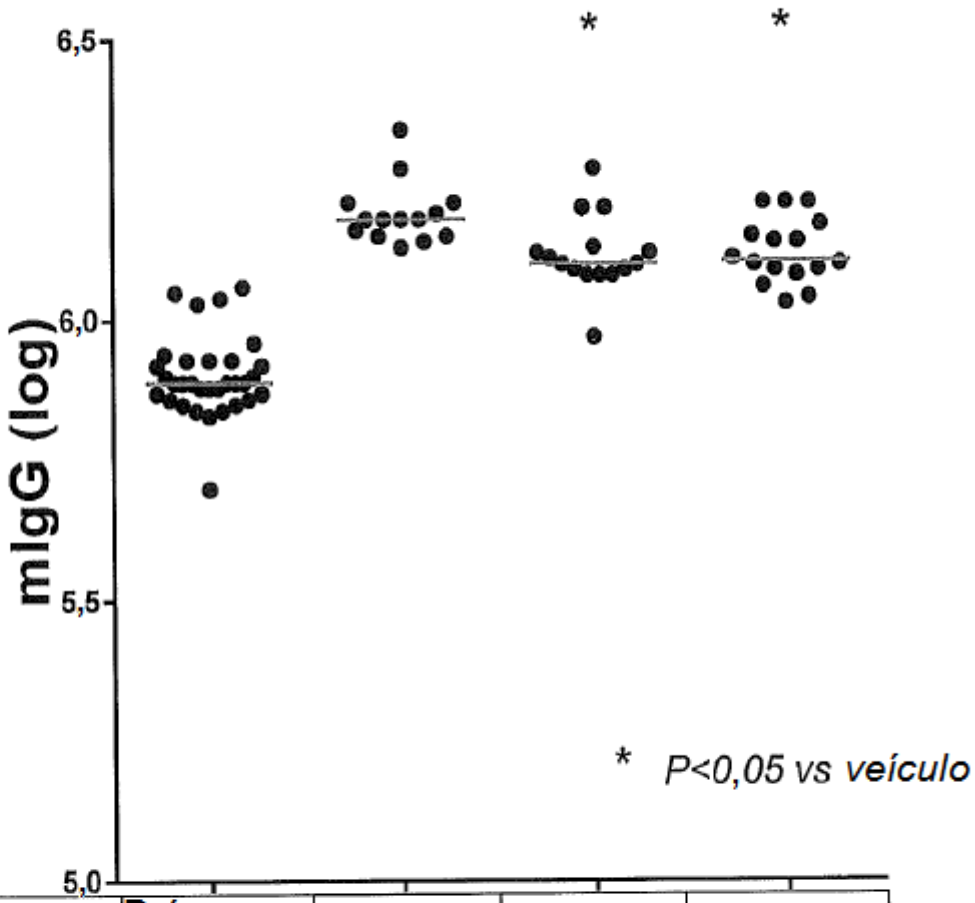
Tratamento	Pré-hemorragia	Veículo	-742	-742
Dose (mpk)	---	---	300	33
Duração (semanas)	---	14	14	14
Idade (semanas)	19	34	34	34

FIG. 7(D)



Tratamento	Pré-hemorragia	Veículo	-742	-742
Dose (mpk)	---	---	300	33
Duração (semanas)	---	14	14	14
Idade (semanas)	19	34	34	34

FIG. 7(E)



Tratamento	Pré-hemorragia	Veículo	-742	-742
Dose (mpk)	---	---	300	33
Duração (semanas)	---	14	14	14
Idade (semanas)	19	34	34	34

FIG. 7(F)

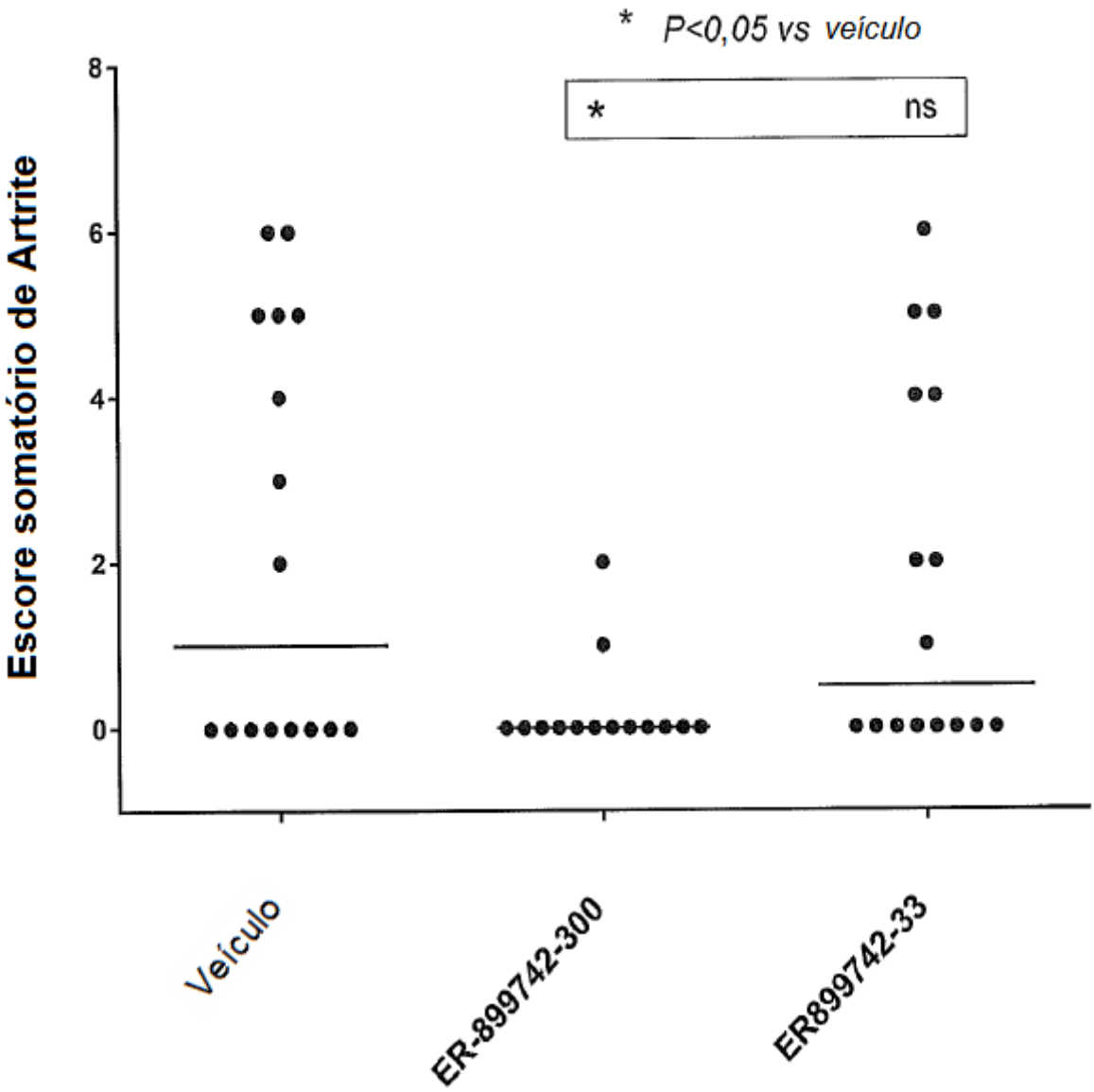
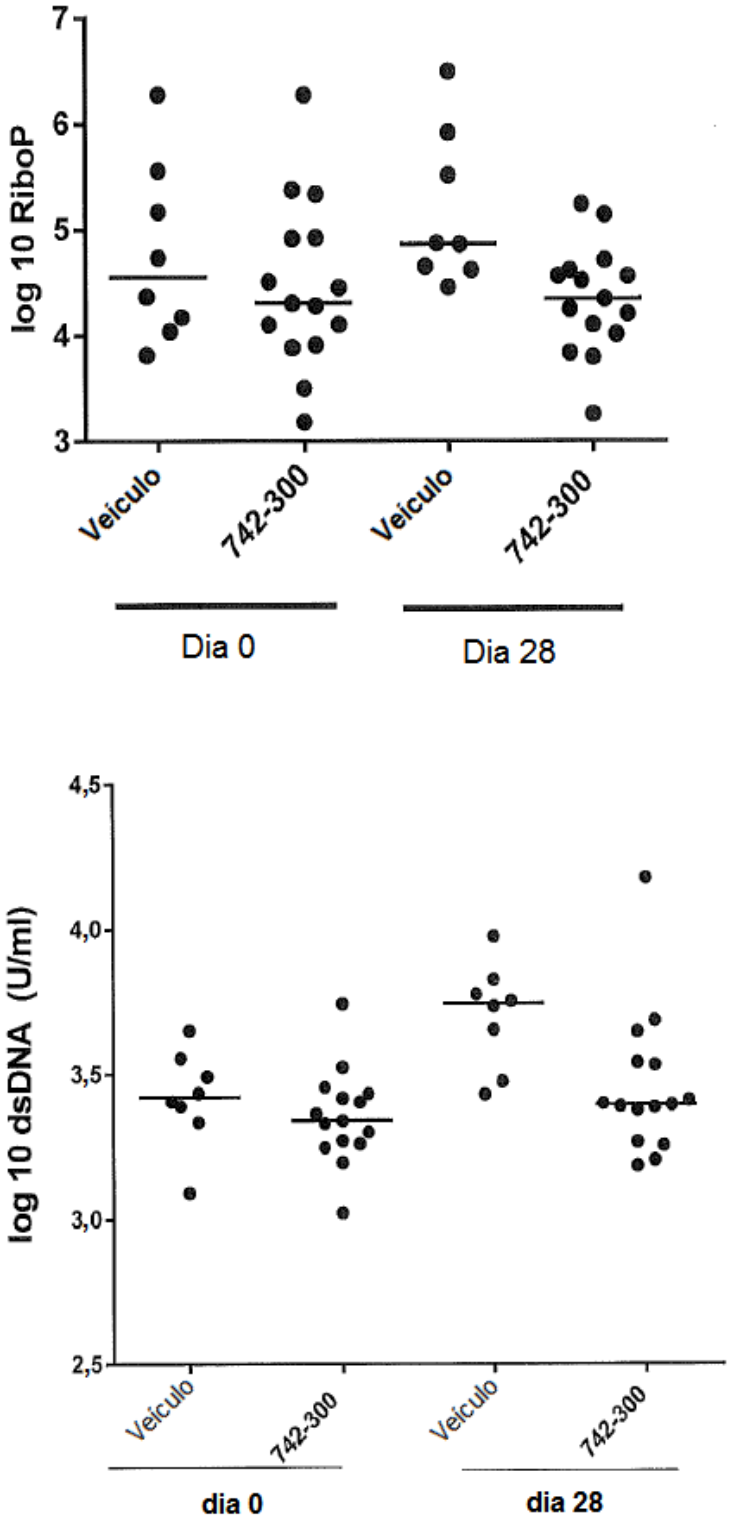

* P<0,05 vs veículo
*
ns
Escore somatório de Artrite
8
6
4
2
0
Veículo
ER-899742-300
ER899742-33

FIG. 7G

Número do Gene	Nome do Gene
1	**Irf7***
2	**Isg15***
3	Fcgr1
4	**Usp18***
5	**Oasl2***
6	Cmpk2
7	Herc6
8	**Ifit1***
9	Oas3
10	Ifi202b
11	Ifit3
12	Ifi27l2a
13	Ddx60
14	Ifi44
15	Xaf1
16	Mx1
17	Ifi204
18	Elane
19	Fpr1
20	Mmp8
21	Ccl2
22	Ms4a6c
23	Cxcl10
24	Ccr2
24 genes foram significativamente regulados ascendentemente entre Pristano + Veículo vs. controle PBS não induzido (P.adj "FDR" <0,05, uma alteração de pelo menos 1,5 vezes)	
* Significativamente reduzido por ER-899742 vs. camundongos induzidos com pristano e tratados por veículo (5 genes) (P.adj "FDR"<0,05, uma alteração de pelo menos 1,5 vezes)	

FIG. 8



Sem alterações estatisticamente significativas em título observadas em grupos dosados com o passar do tempo.

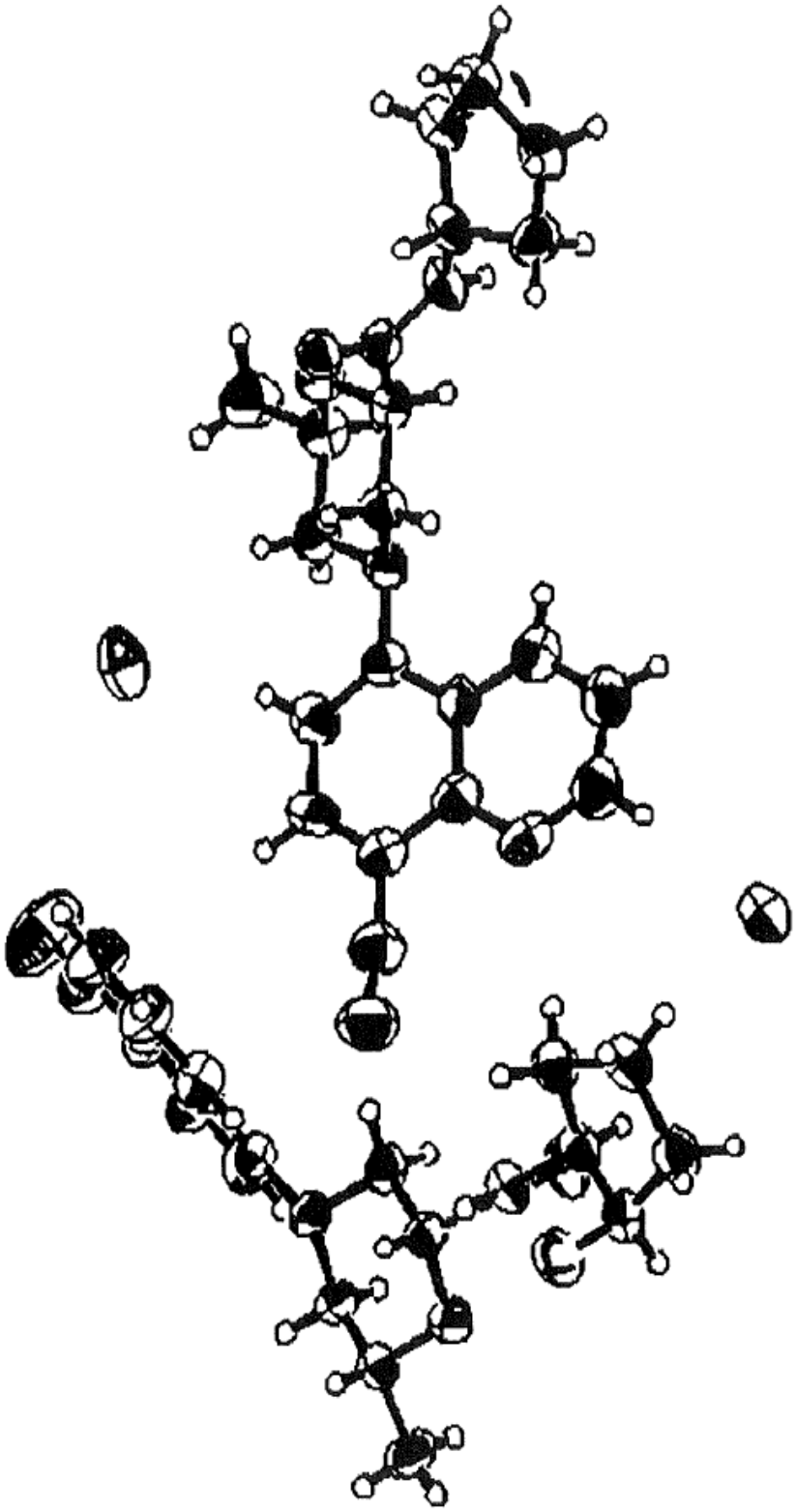


FIG. 9 Gráfico ORTEP da estrutura cristalina de ER-899742-HCl.