



MD 4635 C1 2020.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4635** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2016 0052 (22) Data depozit: 2014.10.14 (31) Nr.: 61/890718 (32) Data: 2013.10.14 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2016.09.30, BOPI nr. 9/2016	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.06.30, BOPI nr. 6/2019 (85) 2016.05.12 (86) PCT/US2014/060418, 2014.10.14 (87) WO 2015/057659 A1, 2015.04.23
(71) Solicitant: EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD., JP (72) Inventatori: CARLSON Eric, US; HANSEN Hans, US; MACKEY Matthew, US; SCHILLER Shawn, US; OGAWA Chikako, CH; DAVIS Heather, US; ENDO Atsushi, US; HAWKINS Lynn, US; ISHIZAKA Sally, US (73) Titular: EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD., JP (74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila	

(54) Compuși de chinolină substituiți selectiv

(57) Rezumat:

1
Variantele de realizare a invenției se referă la compuși de chinolină substituiți selectiv, care acționează ca antagoniști sau inhibitori ai receptorilor Toll-similari (TLR) 7 și/sau 8, precum și la utilizarea lor în compoziții farmaceutice, eficiente pentru tratamentul

2
lupusului eritematos sistemic (LES) și nefritei lupice.

Secvențe: 2
Revendicări: 14
Figuri: 9

MD 4635 C1 2020.01.31

(54) Selectively substituted quinoline compounds**(57) Abstract:**

1
Embodiments of the disclosure relate to selectively substituted quinoline compounds that act as antagonists or inhibitors for Toll-like receptors (TLR) 7 and/or 8, and their use in pharmaceutical compositions effective for

2
treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) and lupus nephritis.

Sequences: 2

Claims: 14

Fig.: 9

(54) Селективно замещенные соединения хинолина**(57) Реферат:**

1
Варианты осуществления изобретения относятся к селективно замещенным соединениям хинолина, которые действуют в качестве антагонистов или ингибиторов Toll-подобных рецепторов (TLR) 7 и/или 8, и к их применению в фармацевтических

2
композициях, эффективных для лечения системной красной волчанки (СКВ) и волчаночного нефрита.

Последовательности: 2

П. формулы: 14

Фиг.: 9

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

Variantele de realizare a invenției se referă la compuși de chinolină substituiți selectiv și la agenți farmaceutici cu conținut de unul sau mai mulți dintre acești compuși ca ingredient(e) activ(e). În special, variantele de realizare a invenției se referă la compuși, care acționează în calitate de antagonist sau inhibitor al receptorilor Toll-similari (TLR) 7 și 8, precum și la utilizarea lor într-o compoziție farmaceutică, eficientă pentru tratamentul lupusului eritematos sistemic (LES) și nefritei lupice.

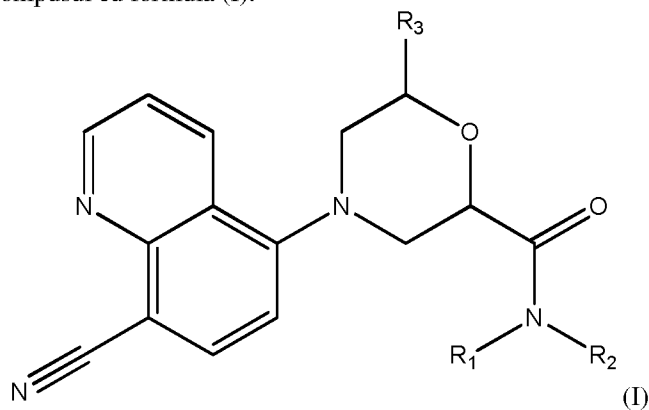
Lupus eritematos sistemic (LES) și nefrita lupică sunt boli autoimune, caracterizate prin inflamație și leziuni tisulare. De exemplu, LES poate provoca leziuni ale pielii, ficatului, rinichilor, articulațiilor, plămânilor și sistemului nervos central. Bolnavii cu LES pot prezenta simptome generale, cum ar fi oboseală extremă, dureri în articulații și edemul articulațiilor, febră inexplicabilă, erupții cutanate și alterarea funcției renale. Deoarece implicarea organelor în rândul pacienților este diferită, simptomele pot varia. LES este predominant o boală, care afectează preponderent femeile tinere, cu un debut mai frecvent între 15-40 de ani, având o prevalență de aproximativ 10 mai mare la femei, comparativ cu bărbații.

Metodele contemporane de tratament al LES includ, de obicei, preparate imunomodulatoare, cum ar fi belimumab, hidroxiclorochină, prednison și ciclofosamidă. Fiecare dintre aceste preparate pot avea efecte adverse, care limitează doza și mulți pacienți și în prezent nu controlează suficient boala.

Se cunosc chinoline, toate fiind eficiente în tratarea lupusului. [WO 2005007672 A2 2005.01.27]. Însă, nici unul dintre compuși din această descriere nu dezvăluie modelul de substituție al compusilor revendicați în prezenta invenție.

Problema tehnică, pe care o rezolvă prezenta invenție în raport cu soluția cunoscută din stadiul anterior, poate fi văzută în furnizarea de compuși suplimentari eficienți în tratamentul lupusului.

Variantele de realizare ale prezentei invenții se referă la compuși și la metode de utilizare a acestora pentru profilaxia sau tratamentul afecțiunilor sau stărilor, caracterizate prin activarea receptorilor Toll-similari 7 sau 8 la pacienți. În una din variantele de realizare invenția se referă la compusul cu formula (I):



în care, cel puțin, unul dintre R_1 și R_2 reprezintă -H, metil sau etil, iar celălalt reprezintă -H; sau celălalt reprezintă

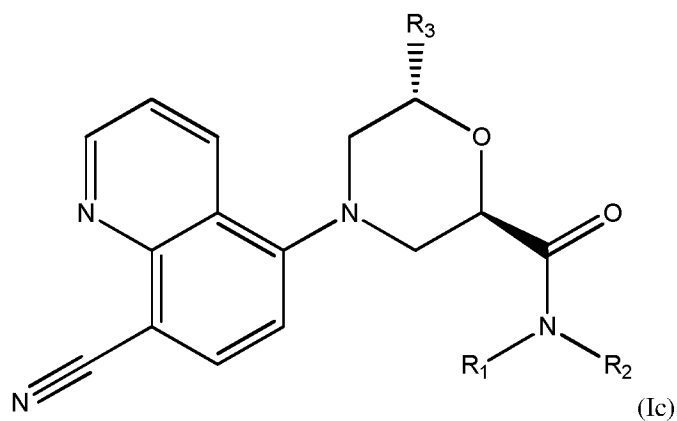
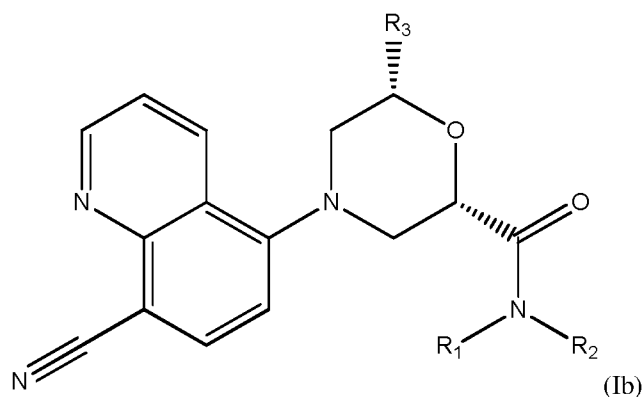
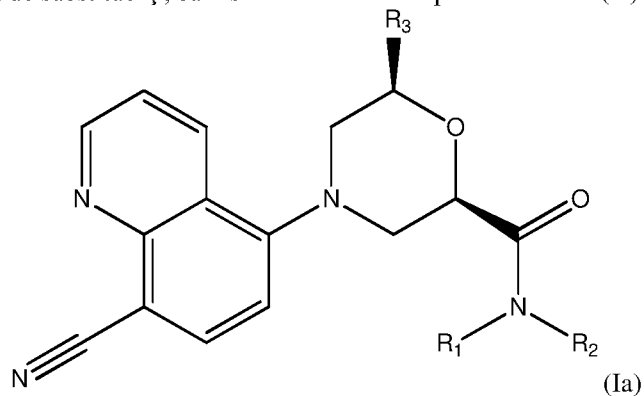
C_1 - C_6 alchil, care este substituit opțional cu:

-OH, metoxi, etoxi, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2CH_3$, fenil, furanil, $-O(CH_2)_2OH$, fenoxi, metiltio, -F, $-N(CH_3)_2$, cian, piridiniloxi, fluorfenoxi, izocromanil, fenol, benzilamino, $NHCH_3$, oxo-, amino, carboxil, spiroaminil cu 7-membri, cicloalchil cu trei-șase membri, saturat sau nesaturat și opțional incluzând unul sau câțiva heteroatomi selectați dintre O și N, și opțional substituit la unul sau la câțiva atomi de C sau N cu metil, cian, fluor, metilamino sau trifluormetil; sau celălalt reprezintă

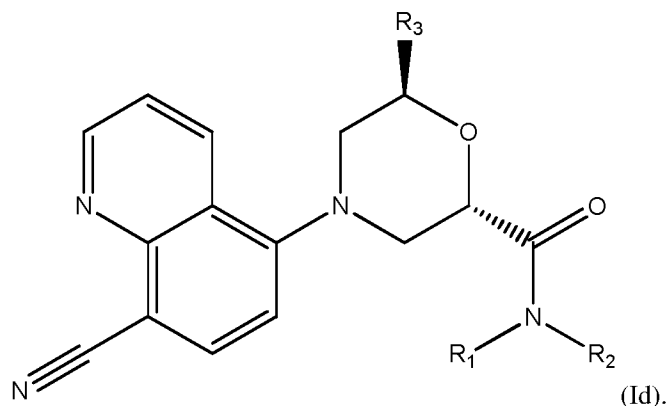
C_3 - C_7 cicloalcan saturat sau nesaturat, opțional legat printr-o punte, incluzând opțional unul sau câțiva heteroatomi selectați dintre O, S și N și opțional substituit la unul sau la câțiva atomi de C sau N cu metil, etil, piridinil, azetidinil, acetamidil, carboxamidil, cian, fluor, metilamino sau trifluormetil;

- 5 sau R_1 și R_2 , împreună cu atomul de azot la care aceștia sunt atașați, formează spirodiamină cu 8-11 membri, biclodiamină cu 8 membri, spiroxamină cu 7 membri, piperidinil opțional substituit cu etil sau cicloalchil cu patru-șase membri, opțional substituit cu, cel puțin, un carboxamidil, aminometil, metil, (etilamino)metil, (dimetilamino)metil, dimetilamino, (metilamino)metil și amino; și în care R_3 reprezintă $-H$ sau metil.

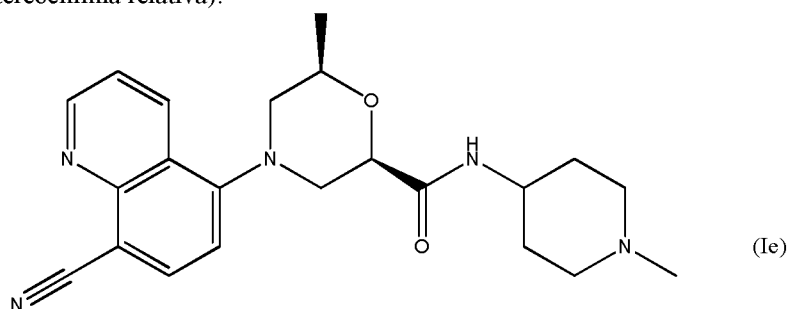
Intr-o altă variantă de realizare a invenției compusul reprezintă un compus cu formula (I), având stereochemia prezentată în unul din compușii cu formula (Ia), (Ib), (Ic) sau (Id), având același set de substituenți, cum s-a indicat mai sus pentru formula (Ia):



5

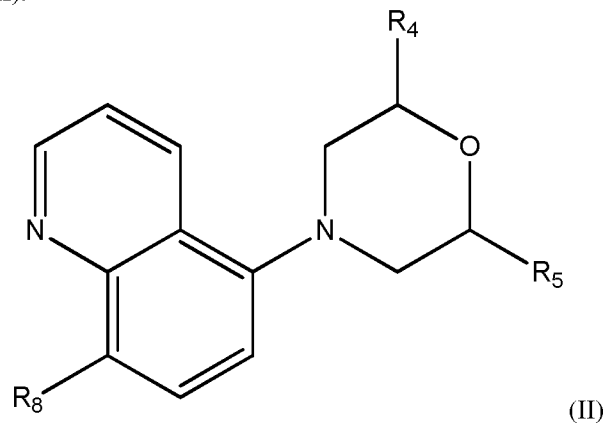


Încă într-o variantă de realizare invenția se referă la un compus cu formula (Ie) (este indicată stereochemia relativă):



5

Într-o altă variantă de realizare a prezentei invenții compusul reprezintă compusul cu formula (II):



10

in care

R₄ reprezintă -H sau metil;

R₅ reprezintă C₁-C₅ alchil, care este saturat, parțial saturat sau nesaturat și care este opțional substituit cu :

15 -H, -Cl, -F, -OH, -NH₂, oxo-, -N(CH₂CH₃)₂, fenil, ciclohexil, feniltriazolil, ciclohexiltriazolil, piridinil, pirolidinil,

morfolinil opțional substituit cu metil sau hidroximetil,

-O-, substituit cu:

C₁-C₆ alchil, metilfenil, metilciclohexil, piridinil, diazinil, sau fenil opțional substituit cu -F sau metil,

20

-NH-, substituit cu :

C₂-C₇ alchil, care este liniar, ramificat sau ciclic, saturat sau nesaturat și opțional substituit cu oxo-, fenil, metil, sau -OH,

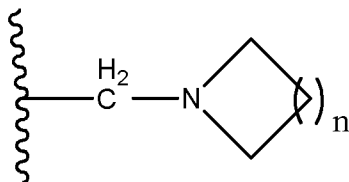
piridinil opțional substituit cu metil, metoxi, fenil, sau amino,

diazinil opțional substituit cu etil,

25

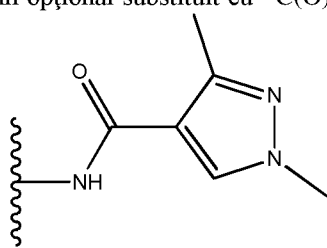
benzoimidazolil, metilfenil, fenilpirazolil, naftiridil,

fenil opțional substituit cu -F, metil, etil sau etoxi,
imidazolidinil opțional substituit cu metil,

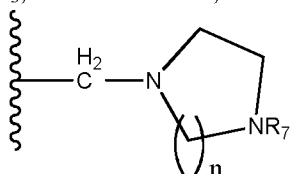


sau R_5 reprezintă , în care n este egal cu 1-3, și în care
amina ciclică este opțional substituită cu

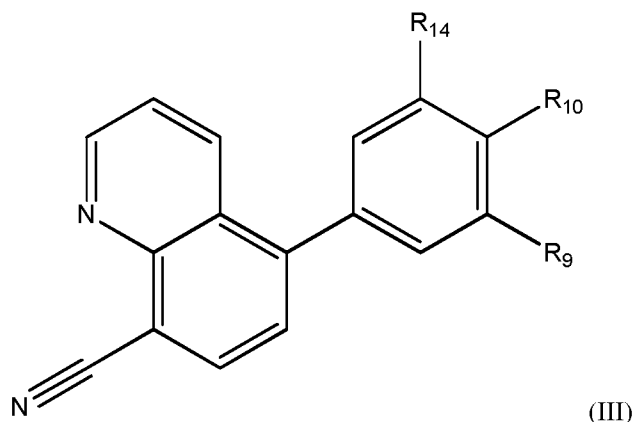
- 5 C_1 - C_3 alchil opțional substituit cu
-OH, -F, fenil, -NH₂, ciclohexil, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, metilsulfonamidil,
benzensulfonamidil, metilbensensulfonamidil, sau
pirolidinil opțional substituit cu metil sau hidroxil, sau
-NHC(O) R_6 , în care R_6 reprezintă
10 C_1 - C_5 alchil, fenil, piridinil, fluorfenil, metilsulfonil, fluorbensensulfonil,
dimetilpirazolsulfonil, sau
pirazolil opțional substituit cu metil;
piperidinil opțional substituit cu -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, metil, oxo-, C(O)Ph, -NH₂,



- 15 -NH-C(O)CH₃, sau ,
piperazinil opțional substituit cu -C(O)OC(CH₃)₃, metil, -C(O)CH₃, -C(O)Ph,
C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₃, sau metilsulfonil; sau



- R_5 reprezintă , în care n este egal cu 1 sau 2 și în care
diamina ciclică este opțional substituită pe cel puțin un atom de carbon cu
metil, oxo-, -N(CH₃)₂, amino, -CH₂CH₃, sau
20 piperidinil opțional substituit cu metil, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)Ph, sau
-C(O)OC(CH₃)₃, și
în care R_7 reprezintă -H, fenil, -C(O)CH₃, C_1 - C_3 alchil, -C(O)NH₂, sau -C(O)Ph; și
în care R_8 reprezintă metoxi sau cian.
25 Încă într-o variantă de realizare invenția se referă la un compus cu formula (III):



in care
 R_{11} reprezintă H sau metil;

R₁₀ reprezintă H sau, în cazul în care ambii, R₁₄ și R₉, reprezintă H, reprezintă metil-1,4'-bipiperidinil;

R₉ reprezintă -H sau reprezintă -CH₂- substituit cu 1,4'-bipiperidinil, oxo-, hidroxil, metilpiperidinil sau piperidinil opțional substituit cu hidroxil, -N(CH₃)₂, sau piperidinil.

5 Intr-o altă variantă de realizare a invenției compusul este selectat dintre hidroclorura de rel-(2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-N-((3*R*,4*S*)-4-fluorpirolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă, (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-carboxamidă, 5-((2*S*,6*R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril și 5-((2*R*,7*R*)-2-(hidroximetil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)chinolin-8-carbonitril.

10 Intr-o variantă de realizare a invenției compusul sau sarea farmaceutică eficientă a acestuia, menționate anterior, prezintă valori IC₅₀ mai mici de sau egale cu 20 nM împotriva receptorilor TLR7 umani, exprimați în linia celulară HEK-293. Intr-o altă variantă de realizare a invenției compusul sau sarea farmaceutică eficientă a acestuia, menționate anterior, prezintă valori IC₅₀ mai mici de sau egale cu 100 nM împotriva receptorilor TLR7 umani, exprimați în linia celulară HEK-293. Intr-o altă variantă de realizare a invenției valoarea IC₅₀ împotriva receptorilor TLR7 umani, exprimați în linia celulară HEK-293, se determină prin (1) cultivarea celulelor liniei HEK-293, care stabil exprimă TLR7 în mediul Eagle modificat Dulbecco, conținând 10% ser fetal de bovină, la o densitate de 2,22x10⁵ celule/ml în plăci cu 384 godeuri și incubarea pentru 2 zile la 37°C, 5% CO₂; (2) adăugarea compusului sau sării lui farmaceutic acceptabile și incubarea celulelor pentru 30 minute; (3) adăugarea CL097 (InvivoGen) într-o concentrație de 3 μg/ml și incubarea celulelor pentru aproximativ 20 ore; și (4) cuantificarea activării NF-kappaB reporter-dependentă prin măsurarea luminescenței.

25 In alte variante de realizare a prezentei invenții compușii au valori ale IC₅₀ împotriva receptorilor TLR7 umani, exprimați în linia celulară HEK-293, mai mici de sau egale cu 200 nM, mai mici de sau egale cu 180 nM, mai mici de sau egale cu 160 nM, mai mici de sau egale cu 140 nM, mai mici de sau egale cu 120 nM, mai mici de sau egale cu 100 nM, mai mici de sau egale cu 80 nM, mai mici de sau egale cu 60 nM, mai mici de sau egale cu 40 nM, sau mai mici de sau egale cu 20 nM. In alte variante de realizare a prezentei invenții compușii au valori IC₅₀ împotriva receptorilor TLR7 umani, exprimați în linia celulară HEK-293, de la 10 nM până la 30 nM, de la 10 nM până la 50 nM, de la 10 nM până la 100 nM, de la 30 nM până la 50 nM, de la 30 nM până la 100 nM sau de la 50 nM până la 100 nM. In alte variante de realizare a prezentei invenții IC₅₀ împotriva receptorilor TLR7 umani, exprimați în linia celulară HEK-293, se determină prin (1) cultivarea celulelor din linia celulară HEK-293, care stabil exprimă TLR7 în mediul Eagle modificat Dulbecco, conținând 10% ser fetal de bovină, la o densitate de 2,22x10⁵ celule/ml în plăci cu 384 godeuri și incubarea pentru 2 zile la 37°C, 5% CO₂; (2) adăugarea compusului sau sării lui farmaceutic acceptabile și incubarea celulelor pentru 30 minute; (3) adăugarea CL097 (InvivoGen) într-o concentrație de 3 μg/ml și incubarea celulelor pentru aproximativ 20 ore; și (4) cuantificarea activării NF-kappaB reporter-dependentă prin măsurarea luminescenței.

40 Conform unor altor variante de realizare, prezenta invenție se referă la metode de tratament al lupsului, incluzând, dar nelimitându-se, tratamentul lupsului eritematos sistemic, lupsului cutanat, lupsului neuropsihiatric, blocadei cordului fătului și sindromului antifosfolipid, constând în administrarea unei cantități farmaceutic eficiente de compus sau de o sare farmaceutic eficiente a acestuia, conform prezentei invenții.

45 Conform unor altor variante de realizare, invenția se referă la metode de antagonizare a TLR7, care prevăd administrarea unei cantități farmaceutic eficiente de compus sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform prezentei invenții.

Conform unor altor variante de realizare, invenția se referă la metode de antagonizare a TLR8, care prevăd administrarea unei cantități farmaceutic eficiente de compus sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform prezentei invenții.

50 Conform altor variante de realizare, prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice, care conțin, cel puțin, un compus sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform prezentei invenții, și, cel puțin, un purtător farmaceutic acceptabil.

Conform altor variante de realizare, prezenta invenție se referă la metode de tratament al lupsului eritematos sistemic sau lupsului, incluzând administrarea unei cantități farmaceutic eficiente de compus sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform prezentei invenții.

55 Conform altor variante de realizare, prezenta invenție se referă la metode de antagonizare a TLR7, incluzând administrarea unei cantități farmaceutic eficiente de compus sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform prezentei invenții.

Conform altor variante de realizare, prezenta invenție se referă la metode de antagonizare a TLR8, incluzând administrarea unei cantități farmaceutic eficiente de compus sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform prezentei invenții.

Conform altor variante de realizare, prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice, care conțin, cel puțin, un compus sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform prezentei invenții, și, cel puțin, un purtător farmaceutic acceptabil

Termenul “opțional substituit”, cum se utilizează în acest context, înseamnă că structura examinată poate include, dar nu numaidecât include, unul sau câțiva substituenți independent selectați dintre alchil inferior, metoxi-, -OH, -NH₂, -CH₂-NH-CH₂, -OCH₂CH₂CH₃, sau -OCH(CH₃)₂. În cazul, în care fragmentul opțional substituit este ciclic, substituirea opțională poate fi o punte de metil între doi atomi în inel.

Simbolul “C(O)”, cum se utilizează în acest context, se referă la grupă carbonil, având formula C=O.

Dacă nu se specifică altceva, indicarea numărului singular, cum se utilizează în prezenta descriere, inclusiv și în revendicări, înseamnă “unul sau câțiva”.

Cum se utilizează în acest context, “alchil inferior” se referă la hidrocarburi saturate liniare, sau în cazul a trei și patru grupe de carbon - la hidrocarburi saturate liniare, ramificate sau ciclice, conținând de la unul până la patru atomi de carbon.

Cum se utilizează în acest context, termenul “atașat printr-un atom de azot” când se referă la un fragment heterociclic cu conținut de azot, înseamnă că punctul de atașare al fragmentului la o altă structură este atomul de azot, care reprezintă o parte a heterociclului.

Cum se utilizează în acest context, termenul “TLR7/8” înseamnă “TLR7 și TLR8” sau “TLR7 sau TLR8”, sau “TLR7 și/sau TLR8.” Semnificația concretă poate fi înțeleasă unui specialist în domeniul dat al tehnicii reieșind din contextul, în care se întâlnește “TLR7/8”.

Grupele heterociclice, citate în prezentul document, includ azetidilul, pirolidinil, piperidinil, metilazetidilul, pirazolil, piperazinil, morfolinil, tiazolil, pirolopirolil, imidazolidinil și izotiazolil. În cazul, în care se menționează o grupă heterociclică, dacă nu se specifică altceva, se va înțelege, că atomul (atomii) heterociclic(i) în grupă poate (pot) fi în orice poziție în grupă. Trebuie de înțeles, că imidazolil, pirazolil, tiazolil și pirolil pot fi nesaturați sau parțial nesaturați. Unul din variantele de realizare a invenției poate include o compoziție farmaceutică, care conține unul sau câțiva compuși, conform prezentei invenții, cu un excipient farmaceutic acceptabil. Aceste compoziții farmaceutice pot fi utilizate pentru tratamentul sau profilaxia unei afecțiuni, caracterizate prin activarea TLR7/8 la un pacient, de obicei la un pacient-om, care suferă sau este predispus la o asemenea stare sau afecțiune. Exemplele de boli sau stări, caracterizate prin activarea TLR7/8, includ lupus eritematos sistemic (LES) și nefrite lupice.

Cum se utilizează în acest context, “cantitate eficientă” de compus într-o variantă de realizare a invenției corespunde unei cantități eficiente de compuși menționați, adică o cantitate suficientă pentru tratamentul sau profilaxia lupusului eritematos sistemic și nefritei lupice.

Variantele de realizare ale prezentei invenții, prezentate în această descriere, pot include compuși cu centre asimetrice sau chirale. Variantele de realizare ale invenției includ diferiți stereoisomeri și amestecuri ale acestora. Stereoizomerii individuali ai compușilor, conform variantelor de realizare ale invenției, pot fi preparați prin sinteză din materiale inițiale comerciale disponibile, care conțin centre asimetrice sau chirale, sau prin prepararea amestecurilor de compuși enantiomeri cu separarea ulterioară a acestor compuși. Metodele potrivite de separare includ atașarea unui amestec racemic de enantiomeri, indicați (+/-), la substanță chirală auxiliară, separarea diastereomerului obținut prin cromatografie sau recristalizare și separarea produsului optic pur din substanța auxiliară; sau separarea directă a amestecului de enantiomeri optici pe coloane cromatografice chirale.

Variantele de realizare ale prezentei invenții includ, de asemenea, o compoziție farmaceutică, care conține un compus, conform prezentei invenții, precum și un excipient farmaceutic acceptabil. Compozițiile farmaceutice pot fi utilizate pentru tratamentul sau profilaxia LES și nefritei lupice. Astfel, o variantă de realizare a prezentei invenții poate fi, de asemenea, o metodă de tratare sau de prevenire a LES sau nefritei lupice la un pacient-om, care suferă sau este predispus la nefrită lupică sau LES.

Variantele de realizare a prezentei invenții includ săruri farmaceutic acceptabile ale compușilor, prezentați în această descriere. Termenul “sare farmaceutic acceptabilă” se referă la sărurile, care din punct de vedere medical, sunt potrivite pentru utilizare în contact cu țesuturile umane și animale fără apariția toxicității, iritațiilor sau reacțiilor alergice excesive. Sărurile farmaceutic acceptabile sunt bine cunoscute în acest domeniu [S. M. Berge, et al., J.

Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977]. Sărurile pot fi preparate în situ în procesul separării finale și purificării compusului sau separat prin interacțiunea unei grupe de bază liberă cu un acid organic potrivit. Sărurile reprezentative de aditie acidă includ: săruri de acetat, adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butirat, camforat, camforsulfonat, citrat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecilsulfat, etansulfonat, fumarat, glucoheptonat, glicero, hemisulfat, heptonat, hexanoat, hidrobromură, hidrocilorură, hidroiodură, 2-hidroxi-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauril sulfat, malat, maleat, monomaleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, toluensulfonat, trifluoracetat, undecanoat, valerat, etc. Sărurile reprezentative de metale alcaline sau alcalino-pământoase include săruri de sodiu, litiu, potasiu, calciu, magneziu, etc., precum și cationi netoxici de amoniu, amoniu cuaternar și amine, inclusiv, dar nelimitându-se, amoniu, tetrametilamoniu, tetraetilamoniu, metilamină, dimetilamină, trimetilamină, trietilamină, etilamină, etc.

Termenul "ester farmaceutic acceptabil", cum se utilizează în acest context, se referă la esteri, care hidrolizează în vivo și includ acei care ușor se descompun în organismul uman cu formarea de compus inițial sau de o sare a acestuia. Grupele de ester potrivite includ, de exemplu, grupele formate din acizi carboxilici alifatici potriviți farmaceutic acceptabili, în particular acizi alcanici, alchenici, cicloalcanici și alcandioici, în care fiecare grupă alchil sau alchenil, de regulă, conține până la 6 atomi de carbon. Exemplele de esteri partculari includ: formiați, acetati, propionați, butilați, acilați și etilsuccinați.

În prezenta descriere enantiomerii sunt indicați prin simboluri "R" sau "S", sau sunt imaginați, de obicei, cu o linie aldină, care indică amplasarea substituentului deasupra planului paginii într-un spațiu tridimensional și o linie hașurată sau punctată, care indică amplasarea substituentului sub planul paginii într-un spațiu tridimensional. Dacă indicarea stereochemică lipsește, definiția structurii include ambele variante stereochemice. În cazul, în care denumirea structurală sau chimică include "REL" sau "rel", se subînțelege, că această structură demonstrează o stereochemie relativă.

Prezenta invenție se explică prin desenele din fig. 1- fig. 9, care reprezintă:

fig. 1A și fig. 1B, suprimarea de scurtă durată în vivo a căii TLR7 la șoareci cu compuși ER-899742 și ER-899464. **Descrierea figurii:** La femele de șoareci din linia BALB/c s-a administrat oral printr-o sondă numai purtător (0.5% soluție apoasă de metil-celuloză) sau compus, formulat cu purtător, în doză de 33mg/kg, 100mg/kg sau 300mg/kg. Peste 6, 13 sau 24 ore după administrare orală la șoareci s-au administrat subcutanat 15 μg R848 pentru stimularea TLR7. Plasma sanguină s-a colectat prin puncție cardiacă și apoi peste 1,5 ore după stimularea TLR7 se estima nivelul de IL-6 prin procedura standard ELISA. (fig. 1A).

ER-899742 și ER-899464 au fost verificate concomitent într-un singur experiment. (fig. 1B) Experimentul repetat s-a realizat cu ER-899742, examinând toate trei doze în toate trei puncte temporale.

fig. 2A - fig. 2C, rezultatele testării ER-899742 pe modelul liniei murine NZBxNZW (abreviat în continuare NZBWF1/J sau NZB/W) de lupus. **Explicații la figuri:** Femelele de șoareci NZBWF1/J au fost primite la o vârstă de 5 săptămâni, s-au efectuat primele colectări de sânge și s-a monitorizat progresarea bolii în baza următoarelor titre anti-ADNbf. Șoarecii de 27 de săptămâni au fost randomizați în grupe cu titre medii echivalente de anti-ADNbf și la vârsta de 29 săptămâni au fost tratați doar cu purtător (Veh; 0.5% metil-celuloză) sau per os o dată pe zi cu doză de 33, 100 sau 300 mg/kg (QD PO). La vârsta de 46 săptămâni, peste 17 săptămâni după tratare, de la șoareci se colecta sânge și se studiau titrurile anti-ADNbf. Toți șoarecii la vârsta de 50 de săptămâni erau sacrificați (săptămâna 21 de tratare cu compus). (fig. 2A) Cu puțin timp până la vârsta de 50 de săptămâni (peste 21 săptămâni de tratament), de la unii șoareci s-a colectat urina și pentru fiecare animal s-a determinat raportul albumină/creatinină în urină (UACR, proteinuria) în calitate de indicator indirect al funcției renale. (fig. 2B) În acest studiu s-a observant dinamica mortalității în grupele, tratate cu cea mai înaltă și cea mai mică doză. În plus, nici un caz de mortalitate nu a fost înregistrat în grupa, tratată cu doze medii (nu se arată). (fig. 2C) Impactul tratamentului asupra titrelor anti-ADNbf peste 17 săptămâni de administrare a preparatului la vârsta de 46 săptămâni. Efect statistic concludent nu s-a observat.

fig. 3A - fig. 3E, rezultatele studiului compusului ER-899742 pe modelul bolii Pristan:DBA/1 tulpină de lupus. **Explicații la figuri:** La femelele de șoareci DBA/1 cu vârsta de 9 săptămâni s-au injectat intraperitoneal 0.5 ml pristan sau PBS. În săptămâna a 9 după tratare cu pristan de la animale s-a colectat sange pentru titrele de auto-anticorpi. Peste 10 săptămâni după

injectarea pristanului s-a început administrarea orală o dată pe zi a purtătorului (Veh; 0.5% metil-celuloză) sau ER-899742 în doză de 33 mg/kg, 100 mg/kg sau 300 mg/kg și se continua timp de 13 săptămâni de tratament. Peste 13 săptămâni de tratare cu compus șoarecii erau eutanaziați și în probele de plasmă s-au măsurat titrurile de anti-ADNbf (fig. 3A), anti-Sm/nRNP (fig. 3B), anti-histon (fig. 3C) și anti-RiboP (fig. 3D) prin ELISA (concludența statistică a tratamentului, comparativ cu purtătorul, determinată prin metoda ANOVA cu criteriul Dunnet post-test). (fig. 3E) Peste 13 săptămâni de tratare cu ER-899742 în doză de 300 mg/kg s-a măsurat expresia genelor IFN-regulate în sângele integral cu kitul pentru qPCR, și s-a calculat indicatorul profilului genei IFN (a vedea mai detaliat capitolul Materiale și metode farmacologice, care se referă la calcularea indicatorului IFN). În tabel este prezentată lista completă a genelor, activate semnificativ prin tratarea cu pristan, comparativ cu controlul PBS. La calcularea indicatorilor interferonului nu au fost relevate diferențe semnificative între animalele tratate și tratate cu purtător. Însă, șase gene au fost semnificativ reduse la tratarea cu compus, comparativ cu tratarea cu purtător (criteriul t Student), și sunt indicate în tabel.

fig. 4A - fig. 4C, rezultatele studierii ER-899464 pe model de boală NZB/W într-un experiment similar, cum se arată în fig. 2A. **Explicații la figuri:** (fig. 4A) Cu puțin până la atingerea vârstei de 50 săptămâni (peste 21 săptămâni de tratament), de la unii șoareci s-a colectat urina și pentru fiecare animal s-a determinat raportul albumină/creatinină în urină (UACR, proteinuria) în calitate de indicator indirect al funcției renale. (fig. 4B) În acest studiu s-a observat dinamica mortalității în grupele, tratate cu cea mai înaltă și cea mai mică doză. Nici un caz de mortalitate nu a fost înregistrat în grupa, tratată cu doze medii (nu se arată). (fig. 5C) Impactul tratamentului asupra titrelor anti-ADNbf peste 17 săptămâni de administrare a preparatului la vârsta de 46 săptămâni. Efect statistic concludent nu s-a observat.

fig. 5A - fig. 5D, rezultatele testării ER-899464 pe model de boală, provocată cu 13 săptămâni de tratare cu compus șoarecii erau eutanaziați și în probele de plasmă s-au măsurat titrurile de anti-ADNbf (fig. 5A), anti-Sm/nRNP (fig. 5B), anti-histon (fig. 5C) și anti-RiboP (fig. 5D) prin ELISA (concludența statistică a tratamentului, comparativ cu purtătorul, determinată prin metoda ANOVA cu criteriul Dunnet post-test). Cum s-a realizat pentru ER-899742, s-a studiat expresia genei interferon-induse, dar nici una din genele care activează boala, arătate în fig. 3B, nu a fost influențată de tratamentul cu ER-899464.

fig. 6, structurile și denumirile chimice respective în conformitate cu diferite variante de realizare, prezentate în această descriere. "ER-Număr" este un număr de referință, acordat fiecărui compus. Acolo, unde este posibil, sunt incluși, de asemenea, indicatorii activității în raport cu linia celulară HEK, care stabil exprimă TLR7 uman, activității în raport cu linia celulară HEK, care stabil exprimă TLR9 uman, datele 1H RMN și datele spectrometriei de masă.

fig. 7A - fig. 7G, efectul de la administrarea dozelor de ER-899742 la șoarecii cu vârsta de 9 săptămâni s-au injectat intraperitoneal 0.5 ml pristan sau PBS. Peste 10 săptămâni după injectarea pristanului la animale s-a colectat sange pentru titrele de auto-anticorpi. Peste 11 săptămâni după injectarea pristanului s-a început administrarea orală o dată pe zi a purtătorului (Veh; 0.5% metil-celuloză) sau ER-899742 în doză de 33 mg/kg sau 300 mg/kg și se continua timp de 14 săptămâni de tratament. Peste 14 săptămâni de tratare cu compus șoarecii erau eutanaziați și în probele de plasmă s-au măsurat titrurile de anti-ADNbf (fig. 7A), anti-RiboP (fig. 7B) anti-Sm/nRNP (fig. 7C) și anti-histon (fig. 7D) prin ELISA (concludența statistică a tratamentului, comparativ cu purtătorul, determinată prin metoda ANOVA cu criteriul Dunnet post-test). Pentru măsurarea titrelor totale de IgG prin ELISA la sfârșitul dozării (fig. 7E) s-a utilizat plasmă similară. S-a observat controlul autoanticorpilor împotriva ADNbf și RiboP la modificări minimale ale nivelului total de IgG. La șoarecii, tratați cu Pristan, în acest experiment se dezvoltă artrită, edemul articulațiilor labelor posterioare. Artrita era apreciată în funcție de severitate, fiecare labă fiind apreciată la scala de la 0 până la 4 în funcție de semnele edemului și inflamației. Scorurile erau sumate pentru două labe posterioare, apreciate pentru fiecare animal, și imagnate grafic în fig. 7F cu aprecierea statistică a titrelor menționate prin ELISA. S-a relevat o supresie dozo-dependentă statistic concludentă. La calcularea scorului interferonului nu s-au observat diferențe semnificative între animalele tratate și tratate cu purtător. Însă în fig. 7G este arătată reglarea cu reducere a cinci din 28 gene, legate cu boala, modulate de interferon la tratarea cu ER-899742.

fig. 8, rezultatul tratării timp de o lună cu ER-899742 a șoarecilor din linia DBA/1J cu boală, provocată cu Priston, în stadiul avansat după eliberarea nivelurilor 10 săptămâni a fost injectat intraperitoneal pristan. Peste trei luni s-au colectat titrele anti-RiboP și anti-ADNbf și animalele au fost randomizate în grupe cu titre medii respective. Peste una, două sau patru

săptămâni de administrare orală a ER-899742 șoarecii din grupe au fost eutanaziați și s-au măsurat titrele RiboP în ser. În fig. 8 nu este arătată o modificare statistic concludentă a titrelor anti-RiboP sau ADN peste 28 zile de administrare a dozelor, cu toate că dozarea a fost asociată cu absența creșterii titrelor.

5 fig. 9, reprezintă imaginea ORTEP a structurii cristaline a ER-899742 sub formă de sare a HCl.

TLR și lupus

Adițional la rolul lor în calitate de receptori ai imunității naturale (ereditare), capabili să detecteze paterne moleculare patogen-asociate ("nu ale sale") (PAMP – adică, detectarea LPS bacterian cu TLR4), receptorii Toll-similari (TLR) la mamifere, de asemenea, sunt capabili să recunoască stimuli endogeni (DAMP), eliberați după deteriorarea țesutului gazdei sau stresului [Kono, H. și K.L. Rock, *How dying cells alert the immune system până la danger*. Nat Rev Immunol, 2008. 8(4): p. 279-89]. În ultimul deceniu a apărut înțelegerea legăturii între activarea TLR cu paterne moleculare stres-asociate endogene ("ale sale") (DAMP) și etiologia tulburărilor autoimune. În particular, TLR7 pot fi activați cu ARN monofilar (ARNmf), derivat atât de la mamifere, cât și din surse virale, în timp ce TLR9 pot fi activați cu ADN, derivat de la mamifere, surse virale și bacteriene.

Lupus se caracterizează prin autoanticorpi, reactivi la înseși ADN bifilar (ADNbf) și proteinele asociate (histonă), precum și la un spectru larg de proteine ARN-asociate, cum ar fi Ro, La, Smith (Sm) și U1 snRNP [Kirou, K.A., et al., *Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients cu distinct serologic features și active disease*. Arthritis Rheum, 2005. 52(5): p. 1491-503]. Al doilea simptom general al lupusului, care, cum s-a arătat, corelează direct cu severitatea bolii, este expresia necontrolată a interferonilor de tip 1 (IFN), în particular IFN α , și creșterea respectivă a panoului mare de gene IFN α -regulate în PBMC pacienților cu lupus (așa-numitul "profilul expresiei genei IFN de tip 1"). [3]. Sursa principală de IFN în sânge este imunocitul specializat, numit celulă dendritică plasmacitoidă (pDC), care constitutiv exprimă atât TLR7, cât și TLR9.

A fost stabilită o relație de cauzalitate între aceste două caracteristici ale bolii, auto-anticorpi și nivelele de IFN, când un șir de grupuri de cercetări colective au demonstrat, că complexii de anticorpi, izolați de la pacienții cu lupus, dar nu de la donatori, sunt capabili să controleze producția de IFN prin metoda pDC TLR7/9- și ARN/ADN-dependență [Means, T.K., et al., *Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 și TLR9*. J Clin Invest, 2005. 115(2): p. 407-17; Vollmer, J., et al., *Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites cu in 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]. Mai mult decât atât, IFN stimulează creșterea expresiei TLR7/9 în celulele B, astfel amplificând activarea TLR/BCR (receptorului celulelor B) celulelor B autoreactive pentru diferențierea în celule plasmatiche producătoare de anticorpi [Banchereau, J. și V. Pascual, *Type I interferon în systemic lupus erythematosus și other autoimmune diseases*. Immunity, 2006. 25(3): p. 383-92]. În această metodă nivelele de complexi de autoanticorpi, conținând liganzii acizilor nucleici TLR7/9, determină progresarea ciclului antiinflamator și lupusului. Autorii presupun, că probabil, antagonismul farmacologic al TLR7/8 va asigura beneficii terapeutice pentru pacienții cu lupus, alterând ciclul antiinflamator menționat, coborând nivelele de IFN și reținând procesul afecțiunii autoimune, mediate de pDC și celulele B.

O serie de alte date sugerează rolul TLR7 în etiologia lupusului la om și susțin idea, că receptorii TLR sunt un scop important pentru tratamentul bolii. Polimorfismele specifice în 3'UTR TLR7 au fost identificate și corelează atât cu expresia amplificată a TLR7, cât și cu amplificarea profilului expresiei genice [Shen, N., et al., *Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) cu 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 cu systemic lupus erythematosus*. PLOS Genetics, 2013. e1003336]. în plus, medicamentele anti-malarie în calitate de tratament standard al lupusului (SOC), cum ar fi clorochina, perturbază transmiterea semnalului prin TLR7/9 endosomal și inhibă producția IFN α PBMC și/sau pDC, indusă de complexe ARNmf-ribonucleoproteice sau de serul pacientului cu lupus. Mai mult decât atât, DC mieloid și monocitele produc IL-12p40, TNF alfa și IL-6, susținând semnalizarea auto-ARN/TLR8, sugerând contribuția suplimentară a citokinelor pro-inflamatoare TLR8-dependente în etiologia lupusului uman, adițional la IFN TLR7-indus de pDC. [Vollmer, J., et al., *Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites cu in small*

nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8. J Exp Med, 2005. 202(11): p. 1575-85; Gorden, K.B., et al., Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 și TLR8. J Immunol, 2005. 174(3): p. 1259-68].

5 Datele experimentale pe un model murin confirm rolul TLR în lupus. Cercetările publicate în totalitate atestă, că inhibarea farmacologică a deleției atât a unei gene TLR7, cât și TLR7/9, sau duble TLR7/9 reduce severitatea bolii în patru modele diferite de lupus [Nickerson, K.M., et al., TLR9 regulates TLR7- și MyD88-dependent autoantibody production și disease în a murine model of lupus. J Immunol, 2010. 184(4): p. 1840-8; Fairhurst, A.M., et al., Yaa autoimmune phenotypes 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 până la restrict autoimmunity și dendritic cell proliferation. Immunity, 2007. 27(5): p. 801-10; Savarese, E., et al., Requirement of Toll-like receptor 7 timp de pristane-induced production of autoantibodies și development of murine lupus nephritis. Arthritis Rheum, 2008. 58(4): p. 1107-15]. Subliniind rolul TLR7, în calitate de unul din cei mai importanți factori ai autoimunității, supraexpresia transgenică a TLR7 înseși conduce la o autoreactivitate spontană anti-ARN și nefrită în tulpina C57BL/6 normal rezistentă la boală [Deane, J.A., et al., Control of toll-like receptor 7 expression is essential până la restrict autoimmunity și dendritic cell proliferation. Immunity, 2007. 27(5): p. 801-10].

20 Din perspectivele siguranței, nu există nici o comunicare cu privire la faptul, că șoarecii lipsiți de o singură genă TLR7, 8, sau 9 sau de o genă dublă 7/8- și 7/9-, sunt imunocompromiși, în acel sens, că se observă infecție cu microorganisme condiționat-patogene. Analogic, antisubstanțele SOC, se presupune că, într-un grad semnificativ sunt inofensive și eficiente la utilizare îndelungată în organismul uman pentru controlul acutizării spontane a lupusului în doze, presupuse pentru, cel puțin, inhibarea transmiterii semnalului TLR7/9 [Lafyatis, R., M. York, și 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 hidroxiclorquine is a marker timp de și predictor of disease exacerbations în patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 2006. 54(10): p. 3284-90]. În general, cu excepția cazurilor de susceptibilitate înaltă la infecțiile bacteriene Gram-pozitive la copii și, într-o măsură mai mică, la adulți, persoanele cu deficit semnificativ de TLR și căi de semnalizare IL-1R (MyD88- sau IRAK-4-deficiență) sunt, cu toate acestea, sănătoase și mențin mecanismele imunologice de protecție la un nivel suficient. [Casanova, J.L., L. Abel, și L. Quintana-Murci, Human TLRs și IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics. Annu Rev Immunol, 2010].

35 În baza acestora și altor informații, autorii prezentei invenții consideră că TLR7, în particular, reprezintă un scop bine validat în contextul modelelor murine preclinice SLE de boală. Atât cercetările genetice, cât și funcționale la oameni confirm ipoteza despre aceea, că antagonismul căilor TLR7 și/sau TLR8 va exercita un efect terapeutic la pacienții cu lupus. Mai mult decât atât, ambele studii, de deleție a genei murine TLR și de utilizare îndelungată a preparatelor anti-malarie în organismul uman, sugerează, că suprimarea farmacologică a TLR7, 8 și/sau 9 se poate realiza fără o compromitere semnificativă a protecției imune a organismului.

De aceea, compușii care suprimă TLR7, TLR8 sau ambii TLR7 și TLR8, se presupune, că acționează în calitate de agent pentru terapia sau profilaxia LES sau nefritei lupice.

45 Inventatorii au detectat compuși, care suprimă TLR7 și/sau 8 și, respectiv, se așteaptă, că au efect profilactic sau terapeutic în LES sau nefrită lupică. Compușii și metodele, conform invenției, sunt descrise în continuare.

II. Utilizare terapeutică

50 Nivelurile de doze ale ingredientelor active din compozițiile farmaceutice, conform prezentei invenții, pot fi modificate pentru a se obține o cantitate de compus (compuși) activ(i), care asigură răspunsul terapeutic dezirabil la un anumit pacient pentru compoziția și modul de administrare. Nivelul de dozare selectat depinde de activitatea compusului particular utilizat, calea de administrare, severitatea afecțiunii, care urmează a fi tratată, precum și starea și anamneza pacientului, care este tratat. Dozele sunt determinate pentru fiecare caz în parte, folosind metode standard, în conformitate cu factori specifici pentru pacient, incluzând vârsta, greutatea, starea generală de sănătate, precum și alți factori care pot influența eficiența compusului (compușilor), conform invenției. În general, în cazul administrării orale compusul, conform prezentei invenții, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează într-o doză de aproximativ 30 μg până la 100 μg, în doză de 30 μg până la 500 μg, în doză de 30 μg până la 10 g, în doză de 100 μg până la 5 g sau în doză de 100 μg până la 1 g pentru un adult pe zi. În cazul administrării în

injecții, compusul se administrează în doză de aproximativ 30 µg până la 1 g, în doză de 100 µg până la 500 mg sau în doză de 100 µg până la 300 mg pentru un adult pe zi. În ambele cazuri doza se administrează o dată sau doza se divizează pentru câteva administrări. Doza poate fi modelată, de exemplu, utilizând programul Simcyp®.

- 5 Nu se intenționează ca administrarea unui compus, conform prezentei invenții, la un mamifer, inclusiv la om, să fie limitată la o anumită modalitate de administrare, doză sau frecvență. Prezenta invenție se referă la toate modurile de administrare, inclusiv orală, intraperitoneală, intramusculară, intravenoasă, intraarticulară, intralezională, subcutanată sau orice altă modalitate, care este suficientă pentru a furniza o doză adecvată pentru profilaxia sau
10 tratamentul LES sau nefritei lupice. Unul sau mai mulți compuși, conform prezentei invenții, pot fi administrați la un mamifer într-o doză unică sau în doze multiple. Atunci când se administrează doze multiple, dozele pot fi separate unele de altele, de exemplu, prin câteva ore, o zi, o săptămână, o lună sau un an. Trebuie înțeles că, pentru orice subiect particular regimurile de doze specifice trebuie ajustate în timp în funcție de necesitățile individuale și raționamentele
15 profesionale ale persoanei, care administrează sau supraveghează administrarea unei compoziții farmaceutice cu conținut de compus, conform prezentei invenții.

- Pentru aplicații clinice compusul, conform prezentei invenții, poate fi, în general, administrat intravenos, subcutanat, intramuscular, în colon, nazal, intraperitoneal, rectal, bucal sau oral. Compozițiile cu conținut de, cel puțin, un compus al prezentei invenții, potrivite pentru
20 utilizare în medicină sau medicina veterinară, pot fi prezentate în forme care permit administrarea printr-o metodă adecvată. Aceste compoziții pot fi preparate în conformitate cu metodele obișnuite, utilizând unul sau câțiva excipienți sau adjuvanți farmaceutic acceptabili. Adjuvanții includ, printre altele, diluanți, apă sterilă și diferiți solvenți organici netoxici. Purtătorii sau diluanții potriviți pentru utilizare terapeutică sunt bine cunoscuți în domeniul farmaceutic și sunt descriși,
25 de exemplu, în Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Philadelphia și Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988, 1999, Marcel Dekker, New York. Compozițiile pot fi prezentate sub formă de tablete, pilule, granule, pulberi, soluții sau suspensii apoase, soluții injectabile, elixir sau siropuri, și compozițiile pot conține opțional unul sau câțiva
30 agenți selectați din grupa constând din îndulcitori, arome, coloranți și stabilizatori pentru a obține preparate farmaceutic acceptabile.

- Alegerea purtătorului și conținutului de substanță activă în purtător, în general, este determinată în funcție de solubilitate și proprietățile chimice ale produsului, modalitatea particulară de administrare, precum și de prevederile, care trebuie respectate în practica
35 farmaceutică. De exemplu, pentru prepararea tabletelor pot fi utilizați excipienți, cum ar fi lactoza, citratul de sodiu, carbonatul de calciu și dicalciu fosfat și agenți de dezintegrare, cum ar fi amidon, acizi alginici și unii silicați complecși în combinație cu lubrifianți (de exemplu, stearat de magneziu, laurilsulfat de sodiu și talc). Pentru prepararea capsulelor este avantajoasă folosirea lactozei și polietilenglicolilor cu greutate moleculară mare. Atunci când sunt utilizate suspensiile apoase, acestea pot conține agenți de emulsionare, care facilitează formarea de suspensii. Pot fi de
40 asemenea utilizați diluanți, cum ar fi zaharoză, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, cloroform sau amestecuri ale acestora.

- Pentru administrare parenterală se folosesc emulsii, suspensii sau soluții de compoziții, conform prezentei invenții, în ulei vegetal (de exemplu, ulei de susan, ulei de arahide sau ulei de măsline), soluții apoase-organice (de exemplu, apă și propilenglicol), esteri organici injectabili (de
45 exemplu, etil oleat) sau soluții apoase sterile de săruri farmaceutic acceptabile. Soluțiile de săruri din compozițiile, conform prezentei invenții, sunt utile în special pentru administrare prin injecție intramusculară sau subcutanată. Pentru administrare intravenoasă pot fi utilizate soluțiile apoase, care includ soluții de săruri în apă distilată pură, cu condiția, ca (i) pH-ul lor este ajustat în mod corespunzător, (ii) ele în mod corespunzător sunt tamponate și făcute izotonice cu o cantitate
50 suficientă de glucoză sau clorură de sodiu și (iii) sunt sterilizate prin încălzire, iradiere sau microfiltrare. Compozițiile potrivite cu conținut de un compus, conform prezentei invenții, pot fi dizolvate sau suspendate într-un purtător adecvat pentru utilizare într-un nebulizator sau în suspensie-aerosol sau soluție-aerosol, sau pot fi absorbite sau adsorbite pe un purtător substanță
55 solidă adecvat pentru utilizare într-un inhalator cu pulbere uscată. Compozițiile solide pentru administrare rectală includ supozitoare formulate în conformitate cu metodele cunoscute și conținând, cel puțin, un compus al invenției.

Formulările dozate, conform invenției, care urmează să fie utilizate pentru administrare terapeutică trebuie să fie sterile. Sterilitatea este ușor de realizat prin filtrare prin membrane sterile

(de exemplu membrane de 0,2 μm) sau prin alte metode convenționale. Formulările de obicei sunt depozitate sub formă liofilizată sau ca soluție apoasă. PH-ul compozițiilor, conform prezentei invenții, în unele variante de realizare, de exemplu, poate fi de la 3 până la 11, de la 5 până la 9 sau poate fi de la 7 până la 8, inclusiv.

5 În timp ce una din metodele de administrare reprezintă administrarea orală a dozei, pot fi utilizate și alte metode de administrare. De exemplu, compozițiile pot fi administrate subcutanat, intravenos, intramuscular, în colon, rectal, nazal sau intraperitoneal într-o varietate de formulări medicamentoase, cum ar fi supozitoare, pelete sau cilindri mici implantați, aerosoli, formulări orale dozate, precum și formulări topice, cum ar fi unguente, picături și plasturi dermici. Compușii
10 din exemplele de realizare ale invenției pot fi încorporați în articole formate, cum ar fi implanturile, incluzând, dar fără a se limita, supape, stenturi, tuburi și proteze, în care se pot folosi materiale inerte, cum ar fi polimeri sintetici sau siliconi, (de exemplu, compoziții Silastic®, cauciuc silicon sau alți polimeri disponibili comercial). Astfel de polimeri pot include polivinilpirolidonă, copolimerul Piran, polihidroxi-propil-metacrilamid-fenol, polihidroxietil-aspartamid-fenol sau polietileneoxid-polilizin, substituit cu reziduuri de palmitoil. în plus,
15 compusul prezentei invenții poate avea legătură cu clasa de polimeri biodegradabili, utilizați pentru obținerea eliberării controlate a unui medicament, de exemplu, cu acid polilactic, acid poliglicolic, copolimeri ai acidului poliglicolic și polilactic, poliepsiloncaprolactonă, acid polihidroxi butiric, poliortoesteri, poliacetali, polidihidropirani, policianacilați și bloc copolimeri reticulați sau amfipatici ai hidrogelurilor.

Compusul, conform prezentei invenții, poate fi administrat sub formă de sisteme de eliberare cu lipozomi, cum ar fi vezicule monostratificate mici, vezicule unilamelare mari și vezicule multilamelare. Lipozomii pot fi formați dintr-o varietate de lipide, cum ar fi colesterol, stearilamină sau fosfatidilcholine. Compusul prezentei invenții poate fi livrat folosind anticorpi,
25 fragmente de anticorpi, factori de creștere, hormone sau alte fragmente țintă, la care sunt cuplate moleculele compusului (de exemplu, supra Remington: The Science and Practice of Pharmacy), inclusiv in vivo conjugarea componentelor sanguine cu compusul unui exemplu de realizare a invenției.

III. Sinteza

30 Sunt propuse metode generale și concrete de sinteză, utilizate pentru prepararea exemplelor de realizare ale invenției. Specialiștii în domeniu pot recunoaște că anumite modificări sau variații ale acestor metode, de asemenea, vor asigura sinteza compușilor, conform invenției. În unele situații expresia "cum ar fi" este utilizată pentru a enumera diverse alternative pentru mai mulți compuși sau structuri generice. Se va înțelege, că expresia "cum ar fi" nu trebuie interpretată
35 ca limitativă, și că semnificația ei este în acord cu "inclusiv, de exemplu, dar fără a se limita la".

Anumite condiții au fost comune pentru exemplele concrete, prezentate în continuare.

Încălzirea cu microunde s-a realizat folosind un reactor cu microunde Biotage® Emrys Liberator sau Initiator. Cromatografia pe coloană a fost realizată utilizând sistemul Biotage® SP4 de flash-cromatografie. Îndepărtarea solventului a fost efectuată utilizând fie un evaporator rotativ
40 Buchii, sau un evaporator centrifugal Genevac®. Spectrele RMN au fost înregistrate la 400 MHz pe un spectrometru Varian Unity® folosind solvenți deuteriați. Deplasările chimice sunt prezentate în raport cu solventul protonat rezidual.

Cromatografia în strat subțire a fost realizată pe plăci de sticlă Whatman®, acoperite în prealabil cu un strat de 0,25 mm de silicagel, utilizând diferite rapoarte de unul sau mai mulți
45 dintre următorii solvenți: EtOAc, heptan, diclormetan sau metanol.

CL/SM analitică a fost realizată pentru mai multe exemple pe un sistem Apăs Acquity™, utilizând o coloană de 50 mm XBridge™ C18 1,7 μm 2,1x50 mm. Solvenții A și B reprezintă amestec de apă mas/0,1% acid formic și acetonitril mas/ 0,1% acid formic, respectiv. Durata totală a metodei 5 minute cu gradient de 5% B -99% B timp de 4 minute la un debit de 0,3 ml/min.
50 Datele spectrale de masă au fost obținute pe un sistem Apăs SQD din 100-2000 a.m.u. în regim de electropulverizare-ionizare pozitivă.

Alternativ, confirmarea purității și masei a fost efectuată pe un sistem Waters Autopurification folosind o coloană de 50 mm XBridge™ C8 3,5 μm 4.6 x50 mm. Solvenții A și B reprezintă amestec de apă mas/0,1% acid formic și acetonitril mas/ 0,1% acid formic, respectiv.
55 Durata totală a metodei 6 minute cu gradient de 10% B -95% B timp de 5 minute la un debit de 2,5 ml/min. Datele spectrale de masă au fost obținute pe un sistem Micromass ZQ™ din 130-1000 a.m.u. în regim de electropulverizare-ionizare pozitivă.

CL/SM preparativă cu fază inversă a fost efectuată pentru mai multe exemple pe un sistem Apăs Autopurification, folosind o coloană XBridge™ C8 5 μm , 19 x 100 mm. Solvenții A

și B reprezintă amestec de apă mas/0,1% acid formic și acetonitril mas/ 0,1% acid formic, respectiv. Durata totală a metodei 12 minute cu gradient de 30% B -95% B timp de 10 minute la un debit de 20 ml/min. Datele spectrale de masă au fost obținute pe un sistem Micromass ZQ™ din 130-1000 a.m.u. în regim de electropulverizare-ionizare pozitivă.

5 Separarea compușilor racemici prin CLÎP preparativă s-a realizat pentru mai multe exemple folosind una dintre următoarele coloane chirale: Chiralpak® IA (5 cm x 50 cm sau 2 cm x 25 cm), Chiralpak® AD (2 cm x 25 cm) sau Chiralcel® OD (2 cm x 25 cm). Raporturile enantiomerilor compușilor purificați au fost determinate prin analiza CLÎP pe o coloană de 0,45 cm x 25 cm cu fază staționară similară (IA, AD sau OD).

10 Metodele generale și experimentele pentru prepararea compușilor, conform prezentei invenții, sunt prezentate în continuare. În anumite cazuri un anumit compus este descris cu titlu de exemplu. Cu toate acestea, trebuie de avut în vedere, că în fiecare caz s-au preparat o serie de compuși ai invenției în conformitate cu Schemele și datele experimentului, descrise în continuare. Pentru acei compuși, pentru care sunt prezentate datele RMN și/sau spectrometriei de masă, datele sunt prezentate în fig. 6.

În prezentul document se utilizează abrevierile următoare:

AcOH: acetic acid

anhidr: anhidru

aq.: apos

20 Bn: benzil

Boc: *terf*-butoxicarbonil

CSA: acid camforsulfonic

d: zi(zile)

DAMP: patern distres-asociat

25 DBU: 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-enă

DCE: 1,2-dicloroetan

DCM: diclorometan

DIPEA: N,N-diizopropiletilamină

DMA: N,N-dimetilacetamidă

30 DMAP: 4-dimetilaminopiridine

DMF: N,N-dimetilformamidă

DMSO: dimetilsulfoxid

ANDbf: AND bifilar

EDC: hidrociorură de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă

35 ee: exces enantiomeric

EtOAc: acetat de etil

EtOH: etanol

h: oră(ore)

HATU: N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu hexafluorofosfat

40 HCl: acid clorhidric

HCQ: hidroxiclorochină

hep: n-heptan

HEPES: acid 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetsulfonic

CLÎP: cromatografia lichidelor de înaltă performanță

45 IFN: interferon

IPA: alcool izopropilic sau izopropanol

K₂CO₃: carbonat de potasiu

MeOH: metanol

MgSO₄: sulfat de magneziu (anhidru)

50 min: minut(e)

MTBE: eter metil *terf*-butilic

Na₂CO₃: carbonat de sodiu

Na₂SO₄: sulfat de sodiu (anhidru)

NaBH₄: borohidruură de sodiu

55 NaCl: clorură de sodiu

NaH: 60% hidruură de sodiu, dispersat în ulei

NaHCO₃: bicarbonat de sodiu

NaOH: hidroxid de sodiu

NBS: N-bromsuccinimidă

NH₄Cl: clorură de amoniu

NH₄OH: hidroxid de amoniu

NMP: N-metilpirolidonă

Ns: Nosil sau o-nitrobenzensulfonil

°C: grade Celsius

PAMP: patern molecular patogen-asociat

PBMC: celulă mononucleară din sângele periferic

PBS: soluție tampon de fosfat-salină

pDC: celulă dendritică plasmacitoidă

PhNTf₂: N-feniltrifluormetansulfonimidă

qPCR: reacția de polimerază în lanț cantitativă

R848: resiquimod

tc: temperatura camerei

sat: saturat

SNAP: cartuș pentru flash-cromatografie cu marca BIOTAGE®

SOC: standard al tratamentului

ARNmf: ARN monofilar

T3P: anhidridă propilfosfonică

tBuOK: *tert*-butiloxid de potasiu

TEA: trietilamină

TEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidin 1-oxil

Tf: trifluormetansulfonat

TFA: acid trifluoracetic

THF: tetrahidrofuran

TLDA: Taqman® Low Density Array

TLR: receptor Toll-similar

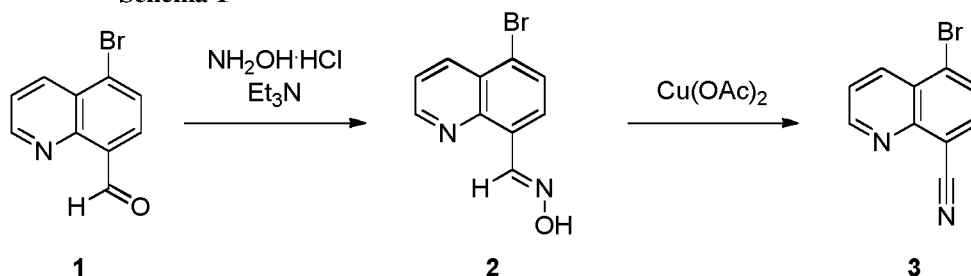
TSA: acid p-toluensulfonic

Metode generale de sinteză:

Compușii au fost preparați în conformitate cu metodele generale de sinteză, prezentate

in Schemele 1 - 31:

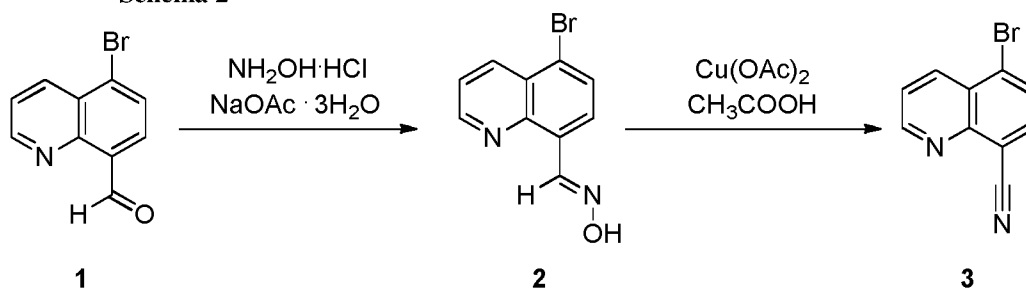
Schema 1



Pentru prepararea compușilor în câteva din exemple se utilizează compusul intermediar cheie **3**, care poate fi preparat prin metoda din **Schema 1**. 5-bromchinolin-8-carbaldehida **1** comercial disponibilă [Frederic de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, "New Route până la Unsymmetrical 9,10-Disubstituted Ethynilanthracene Derivatives," *Synthesis*, **2006**, 293-298] se tratează cu hidroxilamină cu obținerea oximei **2**. Apoi compusul **2** se transformă în nitrilul respectiv **3** în prezența unei cantități catalitice de acetat de cupru, se obține unul din compușii intermediari cheie, descriși în prezenta descriere. Compusul intermediar **3** se utilizează pentru generarea compușilor, descriși în prezentul document, prin înlocuirea în poziția 5 a 5-bromchinolin-8-carbaldehidei cu compuși heterociclici aromatici, heteroaromatici și saturați potriviți, cum ar fi piperidine, piperazine și morfoline, utilizând condiții potrivite, descrise detaliat în continuare.

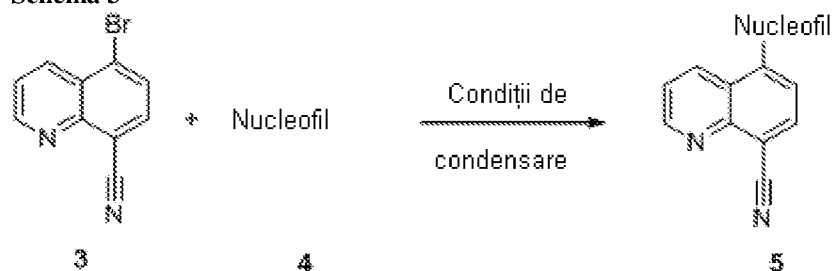
O metodă alternativă de sinteză a compusului intermediar cheie **3** este prezentată în **Schema 2**, în care trietilamina în prima etapă de sinteză este înlocuită cu acetat de sodiu.

Schema 2



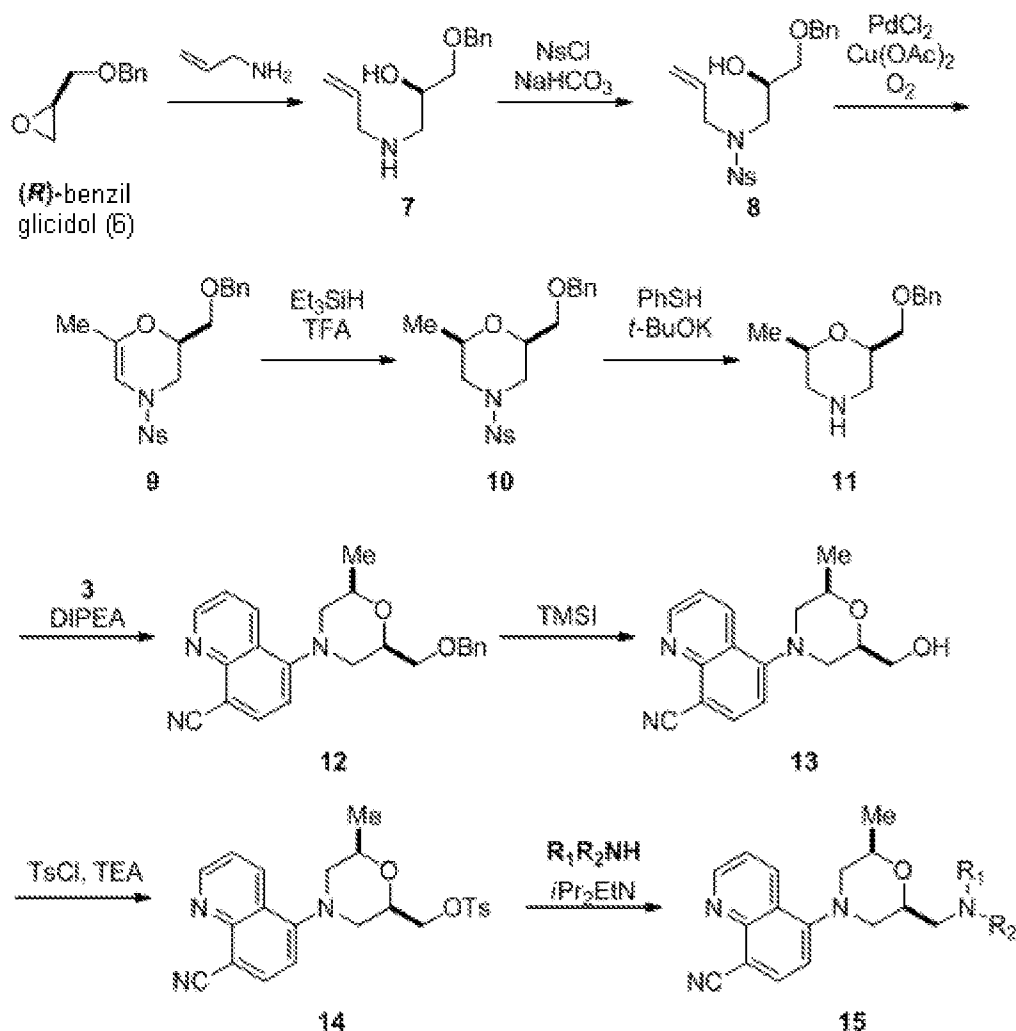
Unii compuși din exemple se prepară prin metoda obișnuită de condensare, cum se arată în Schema 3, în care bromchinolina **3** se condensează cu nucleofil potrivit **4** cu formarea compusului **5**, care poate reprezenta sau un compus intermediar cheie, sau un compus final, descris detaliat în continuare.

Schema 3



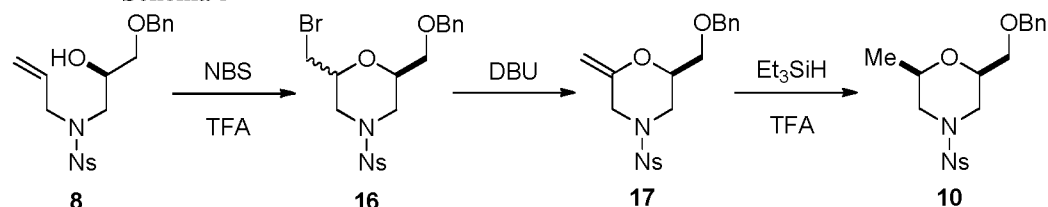
Un șir de exemple, reprezentate de compusul **15**, se prepară din compusul intermediar suplimentar **14**, conform metodei generale, prezentate în **Schema 4**. Epoxidul chiral protejat adecvat **6** se condensează cu alil amină cu obținerea aminoalcoolului chiral **7**. După protecția aminei secundare cu mesilat, compusul intermediar **8** obținut se ciclizează intermolecular cu formarea piranului nesaturat **9**. Reducerea legăturii duble a enaminei pentru formarea compusului **10**, cu deprotejarea ulterioară a grupei mesil, rezultă cu compusul **9**. Condensarea compusului **11** cu bromura **3** (**Schema 1** sau **2**) cu utilizarea sau fără utilizarea catalizatorului pe bază de paladiu, rezultă cu compusul **12**, după care deprotecția compusului **13** și activarea ulterioară a alcoolului obținut, rezultă cu compusul intermediar cheie **14**. Compusul activat **14** poate fi ușor transformat într-un șir de compuși din exemplele, prezentate în continuare, cu utilizarea aminei substituie adecvat și reagenți de condensare cu obținerea compușilor cu structura generală **15**.

Schema 4



- 5 O metodă alternativă de preparare a compusului cu structura generală 10 este prezentată în **Schema 5**. Ciclizarea radicală a alcoolului protejat 8 poate fi realizată prin tratarea cu N-bromsuccinimidă cu obținerea compusului 16. Eliminarea grupei brom utilizând o bază rezultă cu enol 17, care apoi este redus cu obținerea compusului intermediar 10.

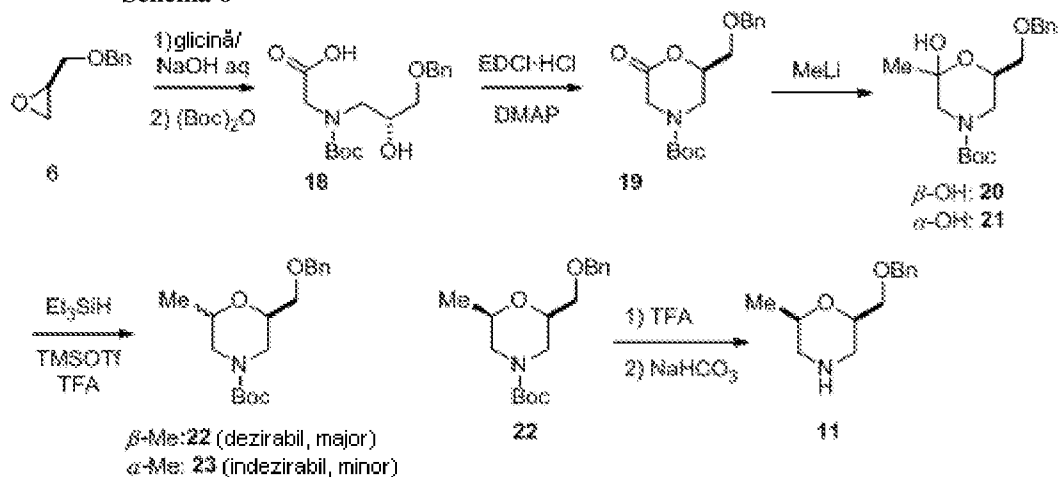
Schema 5



- 10 O metodă alternativă de preparare a compusului cu structura generală 11 este prezentată în **Schema 6**. Pornind de la substanța inițială epoxi chiral 6, după protecția aminei secundare cu grupa de protecție Boc, se obține alcoolul 18. Formarea lactonei cu utilizarea DCC (dicalciu citrat) solubil în apă rezultă cu compusul 19, care apoi poate fi alchilat utilizând un alchil litiu, cum ar fi metil litiu, cu formarea unui amestec de ketali, 20 și 21. Apoi amestecul de ketal se reduce cu formarea unui amestec diastereomeric de compuși de morfolină 22 (fiind diastereomer izomerul dezirabil) și compus 23, care poate fi ușor separate prin cromatografie pe coloană cu silica gel. S-a constatat, că raportul amestecului de morfolină constituie de la 4:1 până la 9:1 în favoarea compusului cu structura 22. Pentru următorii compuși suplimentari s-a realizat examenul cu raze X
- 15

a structurii cristaline pentru confirmarea stereochemiei absolute a compusului **22**. Compusul **22** se transformă ușor în compusul **11** prin deprotejarea cu acid, cum ar fi TFA, și neutralizarea ulterioară cu o bază.

Schema 6

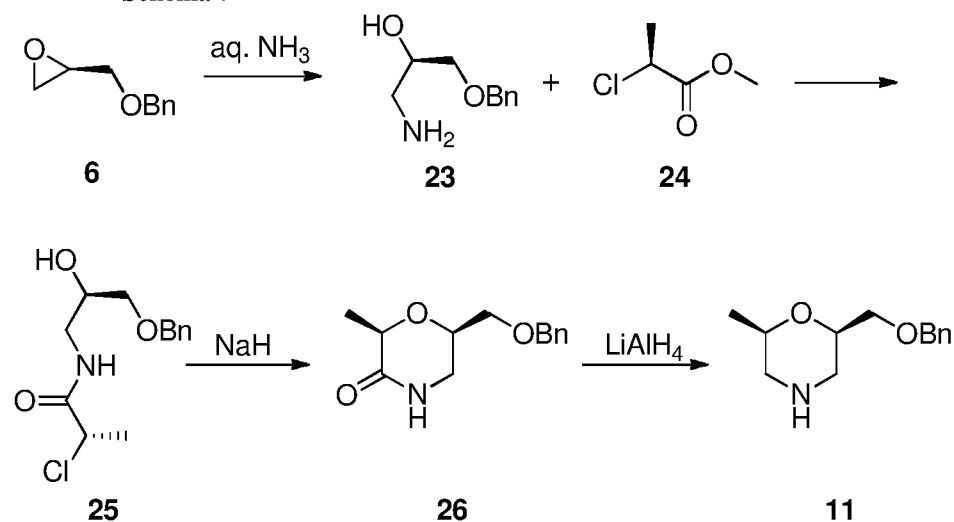


5

A treia metodă de preparare a compusului intermediar cheie **11** este prezentată în **Schema 7**. Epoxidul protejat comercial disponibil **6** se condensează cu soluție apoasă de amoniac, se obține amino alcoolul **23**, care la rândul său se condensează cu clorpropionat chiral **24** cu formarea amidei pure enantiomerice **25**. Formarea eterului utilizând o bază puternică, cum ar fi hidrura de sodiu, rezultă cu lactam **26**, care poate fi transformat în compusul intermediar **11** prin reducerea amidei în amină ciclică.

10

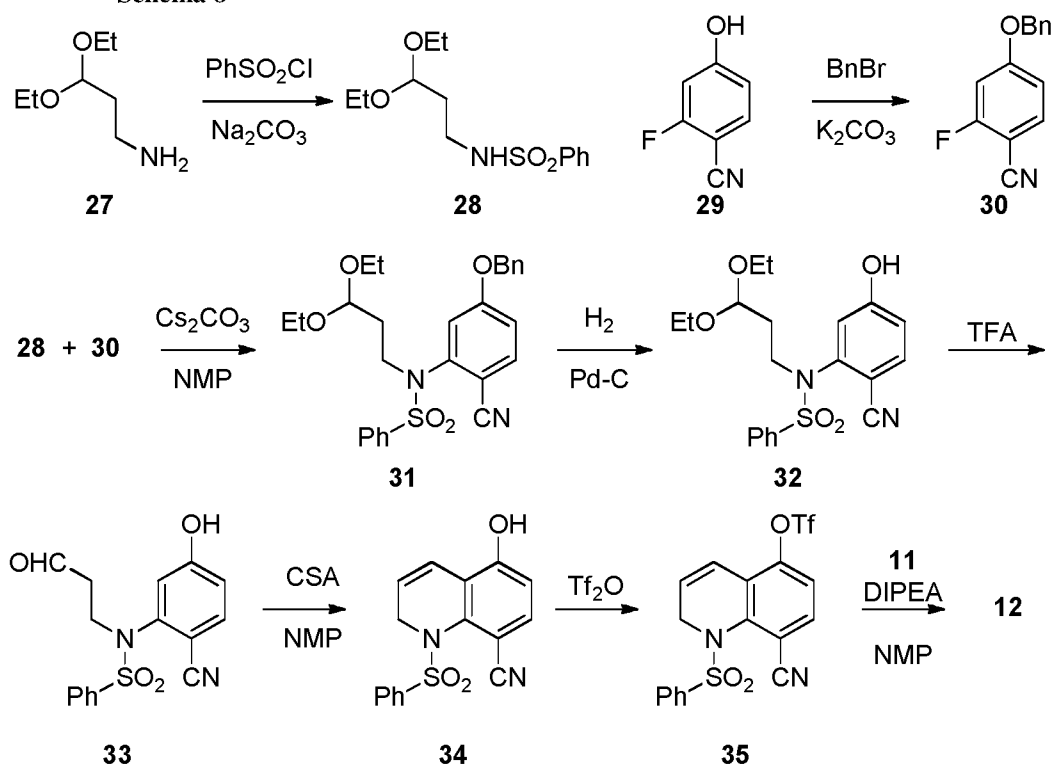
Schema 7



O metodă alternativă de preparare a compușilor, conform exemplurilor, cu structura generală **5**, prezentați în **Schema 3**, și compușilor **12** în **Schema 4**, este ilustrată în **Schema 8**. Substanțele inițiale **28** și **30**, preparate din surse comerciale disponibile (**27** și **29**), pot fi ușor condensate în prezența unei baze neorganice cu formarea compusului **31**. Grupa fenol de protecție se elimină prin hidroliză de reducere cu formarea compusului **32**, grupa acetal de protecție se hidrolizează cu acid cu formarea aldehidei **33**, și apoi se obține heterociclu biciclic **34** în condiții de condensare, catalizată cu acid. Grupa de hidroxil fenol a compusului **34** se activează apoi cu formarea compusului **35**, care ulterior poate fi condensată cu compusul **11** cu formarea compusului **12**, cum se prezintă în **Schema 4**. Compusul **11** poate fi înlocuit cu alți nucleofili, cum se arată în exemplele prezentate în continuare.

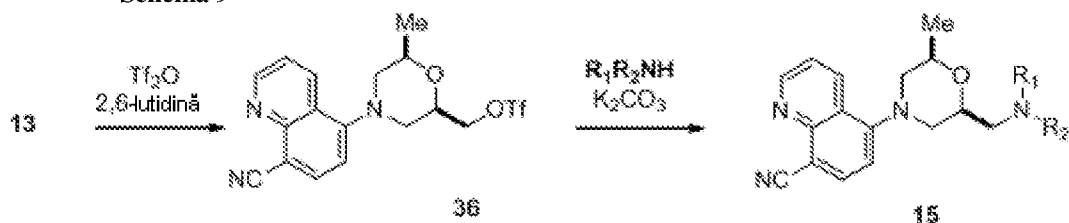
25

Schema 8



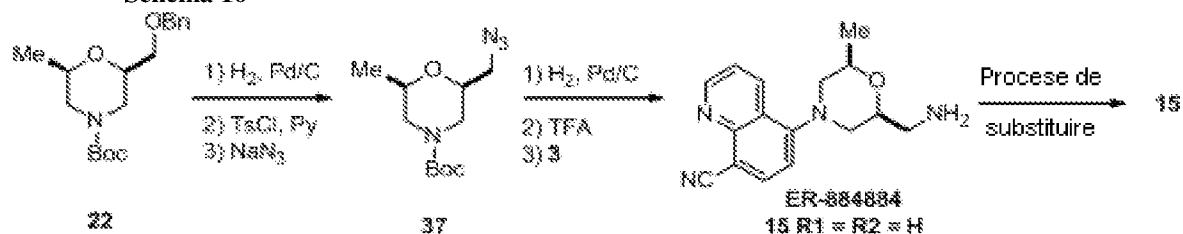
În două metode alternative de preparare a compușilor cu structura generală 15 se utilizează procesele, prezentate în Schema 9 și 10. Compușul intermediar 13 se activează cu formarea triflatului 36 cu înlocuirea ulterioară cu o amină potrivită în prezența unei baze, cum ar fi carbonat de potasiu, cu formarea compusului țintă dorit 15, cum este prezentat în Schema 9.

Schema 9



Pornind de la morfolina chirală Boc-protejată 22 din Schema 6, un specialist în domeniu poate presupune exemple adiționale de preparare a compușilor cu structura generală 15 prin conversia alcoolului protejat în compusul intermediar 37, cum se arată în Schema 10. Compușul 37 este ușor transformat în amina primară ER-884884 prin reducerea azidei, deprotejarea grupei Boc și condensare cu compusul 3. ER-884884 într-un așa mod poate fi transformat în analogi adiționali cu structura generală 15 fie prin procese de alchilare, sau prin procese de acilare.

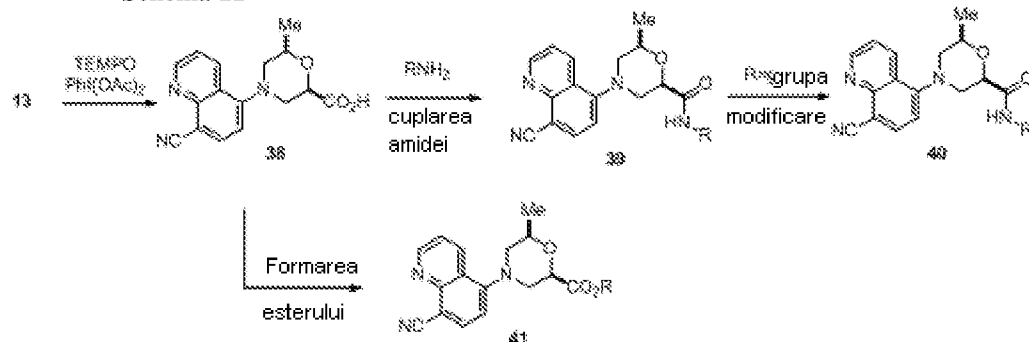
Schema 10



Prepararea unui șir alternativ de exemple de compuși se realizează prin oxidarea compusului intermediar cheie 13 cu formarea compusului 38 și formarea ulterioară a compușilor

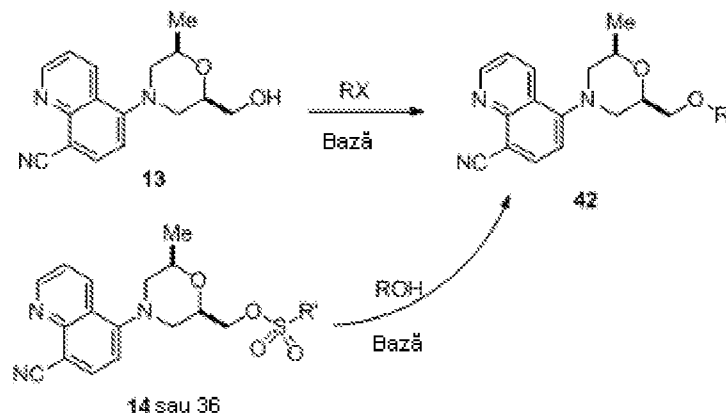
din exemple în condiții de cuplare amidă cu formarea compusului **39**, cum este prezentat în **Schema 11**. La prepararea unor compuși din exemple, folosind această metodă, vor fi necesare una sau două etape adiționale cu obținerea compușilor țintă dezirabili cu structura generală **40**. În mod similar variați esteri cu structura generală **41** pot fi ușor obținuți din compusul **38**, utilizând diferite metode cunoscute specialiștilor în domeniu.

Schema 11



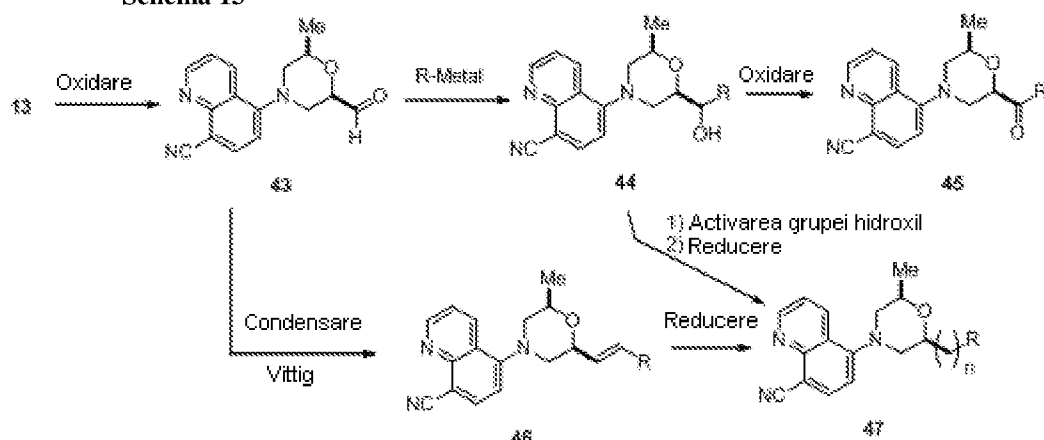
În mod similar alți compuși din exemple se prepară prin două metode posibile: (1) înlocuirea grupe activate cu o grupă funcțională alchil, alchenil sau aril, utilizând o bază și compusul **11**, conform Schemei 4; sau utilizând alcool activat **14** sau **36** cu fenoli sau alchil alcooli în prezența unei baze potrivite. Ambele metode de preparare a compușilor din exemple cu structura chimică generală **42** sunt prezentate în **Schema 12**.

Schema 12



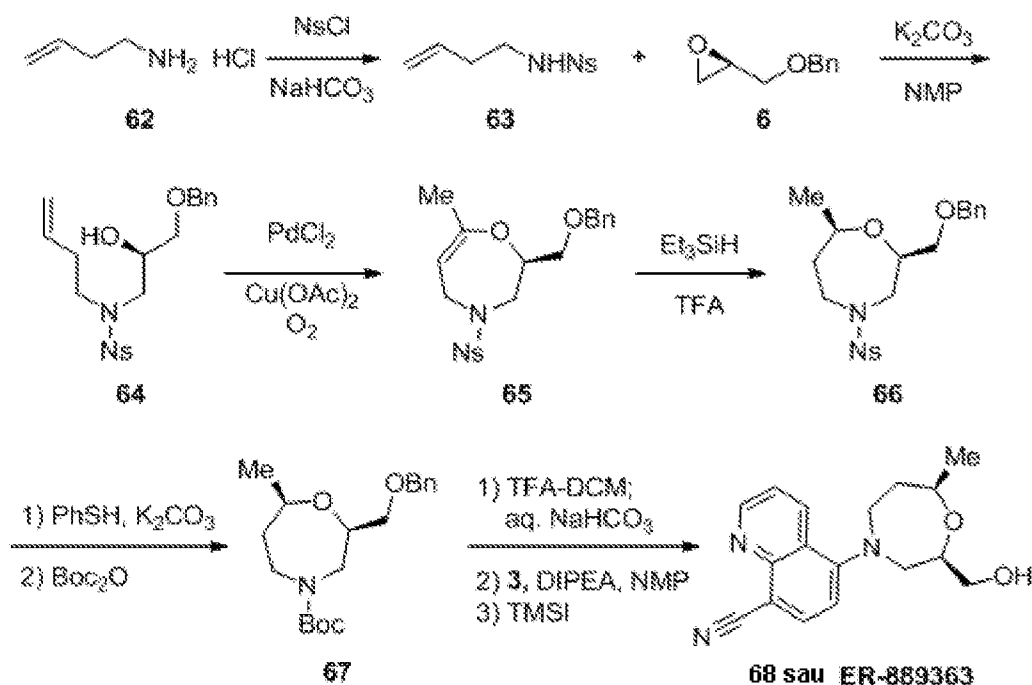
Compusul intermediar cheie **13** poate fi, de asemenea, oxidat cu formarea aldehidei **43** cu condensarea ulterioară cu diferiți agenți alchil și aril de cuplare cu obținerea compușilor din exemple **44** sau **46**, cum este prezentat în **Schema 13**. Apoi produsele obținute pot fi transformate în compuși adiționali din exemple fie prin oxidare compusului **44** cu obținerea compușilor cu structura generală **45**, sau prin reducerea compusului **46** cu obținerea compușilor cu structura generală **47**, în care $n = 2$. În mod similar un specialist în domeniu poate sintetiza compuși adiționali din compusul intermediar **44** prin activarea grupe, de exemplu, formand triflat cu reducerea ulterioară utilizând unii agenți de reducere posibili cu obținerea compușilor din exemple, care conțin cu o grupă de metilen mai puțin sau de compus **47**, în care $n = 1$.

Schema 13



Setul final de compuși din exemple se prepară utilizând **Schema 14**. Utilizand metoda de sinteză pentru prepararea compusului **13**, similară celei prezentate în **Schema 4**, poate fi preparat heterociclu cu 7 membri de dorit **68**, înlocuind alil amina cu 1-amin-3-buten **62**. Apoi compusul **68** poate fi activat și ulterior condensat cu diferite amine substituie pentru generarea analogilor adiționali în mod similar, cum se arată, în particular, în Schemele prezentate anterior.

Schema 14



Prepararea compușilor din exemple

Compusul 3 - Schema 1

La o suspensie din 5-bromchinolin-8-carbaldehidă **1** (1.00 g, 4.24 mmol) și hidroclorură de hidroxilamină (1.177 g, 16.94 mmol) în acetonitril (110 ml) se adaugă TEA (2.362 ml, 16.94 mmol) cu încălzirea ulterioară în reflux timp de 3 h, se obține o suspensie galbenă. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, precipitatul se filtrează și precipitatul pe filtru se spală cu acetonitril (50 ml). Produsul substanță solidă brut se purifică printr-un strat nu prea mare de silica gel (10 g), eluare cu EtOAc (300 ml), se obține aldoxid **2** sub formă de substanță solidă galbenă.

Aldoxid **2** (1.001g, 4.0 mmol) și monohidrat acetat de cupru (II) (84.6 mg, 0.424 mmol) în acetonitril anhidru (180 ml) se agită în reflux timp de 12 h. După finalizarea completă a

reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se filtrează și stratul de pe filtru se spală cu H₂O, se obține o substanță solidă brună. Produsul substanță solidă brut se purifică printr-un strat nu prea mare de silica gel (circa 10 g), eluare cu (DCM 100 ml), se obține 5-bromchinolin-8-carbonitril, **3** (0.783 g, 3.4 mmol, randamentul 79.3% timp de 2 etape) după concentrare și uscare în vid a produsului eluat sub formă de substanță solidă de culoare bej-deschisă [Frédéric de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, Synthesis, 2006, 293].

Compusul **3** - Schema 2

La o soluție agitată de trihidrat acetat de sodiu (31.6 g, 0.232 mol) în EtOH (0.498 L) la 15°C se adaugă 5-bromchinolin-8-carbaldehidă (49.84 g, 0.211 mol), iar apoi hidroclorură de hidroxilamină (15.55 g, 0.223 mol). Amestecul format se încălzește până la 70°C timp de 3 h, după care amestecul de reacție se răcește până la 35°C și apoi se diluează cu apă (250 ml). Amestecul parțial se concentrează până la aproximativ 250 ml, după care se adaugă apă (250 ml), 2-metoxi-2-metilpropan (120 ml) și heptan (120 ml), apoi se concentrează repetat până la aproximativ 250 ml. Suspensia obținută se diluează cu apă (250 ml) și se răcește până la 0°C, apoi se adaugă 1 M NaOH în apă (211 ml) și amestecul final se agită viguros timp de 10 min. Suspensia se filtrează, se spală cu apă (498 ml) și precipitatul de pe filtru se usucă la 30°C timp de 18 h, se obține aldoxim **2** (49.75 g, 0.198 mol, randamentul 93.9%) sub formă de pulbere bej.

La suspensia agitată de compus **2** (48.21 g, 0.192 mol) în acetonitril (386 ml) la 15°C se adaugă acetat de cupru (II) (0.523 g, 2.9 mmol), urmat de acid acetic (13.1 ml, 0.229 mol). Amestecul format se încălzește în reflux timp de 21 h, apoi, După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție, amestecul de reacție se răcește până la 50°C. Se adaugă apă (0.39 L) și amestecul parțial se concentrează cu diluarea ulterioară cu apă (290 ml) și se răcește până la 5°C. Se adaugă 1 M NaOH în apă (230 ml) și se continue agitarea viguroasă timp de 10 min. Suspensia se filtrează, precipitatul de pe filtru se clătește cu apă (500 ml) și se usucă cu formarea compusului **3** (42.80 g, 0.183 mol, randamentul 95.6%) sub formă de pulbere sur întunecată.

Sinteza ER-878952 - Schema 3 și 15 (Metoda 1)

Schema 15



Compusul **3** (200.2 mg, 0.86 mmol) în NMP (1 ml) și *cis*-2,6 dimetilmorfolină comercial disponibilă **69** (133.4 mg, 1.16 mmol – în calitate de compus reprezentativ **4** în Schema 3) se încălzește cu microunde la 150°C timp de 1 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se filtrează și distribuie în câteva vase, se diluează cu NMP și se purifică prin CLÎP (coloană C18, gradient 10/90-95/5 acetonitril/apă cu 0.1% TFA, timp de 15 min, t = 8.5 - 9 min) cu obținerea după concentrare și uscare în vid a fracțiilor combinate dezirabile de ER-878952 (180 mg, 0.68 mmol, randamentul 79.1%).

ER-880369 (8.2 mg, 0.031 mmol, randamentul 48.4%) se produce printr-o metodă similară metodei de preparare a ER-878952, utilizand compusul **3** (15 mg, 0.064 mmol) și 2-etilmorfolină (22.2 mg, 0.191 mmol). Separarea enantiomerilor nu se efectuează.

ER-885618 (385.2 mg, 1.032 mmol, randamentul 60.7%) se produce printr-o metodă similară metodei de preparare a ER-878952, utilizand compusul **3** (400 mg, 1.716 mmol) și compusul **11** (398.1 mg, 1.799 mmol) din Schema 4.

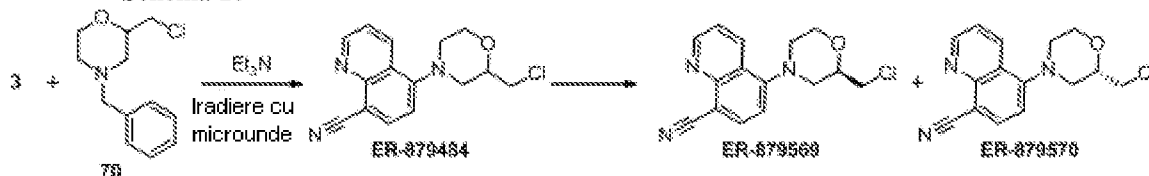
Sinteza compusului ER-878952 (Metoda 2, Schema 3 și 15)

La o suspensie agitată de compus **3** (12.00 g, 0.0515 mol) în NMP (30.0 ml) se adaugă compusul **69** (14.8 g, 0.129 mol) cu încălzirea ulterioară la 120°C timp de 4 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se răcește până la 50°C, se diluează cu IPA (30 ml), heptan (60 ml) și apoi se răcește până la 0°C. Peste 30 min precipitatele se colectează prin filtrare, se spală cu un amestec răcit în prealabil (la 0°C) IPA (18.0 ml)/heptan (36 ml) și se usucă într-o atmosferă de N₂/vid timp de 2 h cu obținerea ER-878952 (11.00 g) sub formă de pulbere de culoare galbenă. Filtratul se concentrează, se distribuie între EtOAc (120 ml)

și soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (60 ml). Stratul organic se separă, se spală cu apă (60 ml) și se trece prin silica gel pretratat (heptan-EtOAc 1:1), eluare cu EtOAc (120 ml), apoi se concentrează. Substanța solidă brună, obținută astfel, se suspendă în EtOAc (10 ml) heptan (10 ml) și se încălzește până la 70°C și apoi se lasă să se răcească până la 20°C . Precipitatele se colectează prin filtrare, se spală cu un amestec de EtOAc (5.0 ml) și heptan (5.0 ml), apoi se usucă într-o atmosferă de N_2 /vid timp de 1 h, se obține o cantitate adițională de **ER-878952** (0.649 g) sub formă de o pulbere galbenă. În final se obține **ER-878952** (11.64 g, 43.6 mmol, randamentul 89.6%).

ER-879484 (Metoda 3, Schema 3 și 16)

Schema 16



La o soluție agitată de compus **3** (15 mg, 64.4 mmol) și 4-benzil-2-(clormetil)morfolină **70** (43.6 mg (0.193 mmol) în DMF (0.5 ml) se adaugă TEA (0.27 μl , 0.194 mmol). Amestecul de reacție se încălzește în cuptorul cu microunde la 160°C timp de 1h, apoi, După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție, amestecul de reacție se purifică direct pe coloană pentru CLÎP preparativă (coloana Water X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluare cu acetonitril în apă cu 0.05% TFA cu gradient 0 – 40%). Frațiunile cu conținut de produs dezirabil se combină, se concentrează și se usucă în vid, se obține **ER-879484** (4.2 mg, 0.015 mmol, randamentul 22.7%). Enantiomerii **ER-879484** (3.0 mg, 0.010 mmol) se separă utilizând coloana CLÎP chirală, și după concentrarea fracțiilor dezirabile și uscare în vid se obține **ER-879569** (1.0 mg, 0.004 mmol) și **ER-879570** (1.0 mg, 0.004mmol). Stereochimia absolută este necunoscută, dar se determina arbitrar.

ER-879739 (12 mg, 0.047 mmol, randamentul 73.6%) se produce printr-o metodă similară metodei de preparare a **ER-879484**, pornind de la compusul **3** (15 mg, 0.064 mmol) și 2-metilmorfolină (19.5 mg, 0.195 mmol). Separarea enantiomerilor nu s-a realizat.

ER-880191 (9.5 mg, 0.036 mmol, randamentul 23.7%) se produce printr-o metodă similară metodei de preparare a **ER-879484** pornind de la compusul **3** (35 mg, 0.150 mmol) și (2S,6S)-2,6-dimetilmorfolină (741 mg, 6.434 mmol). Se izolează de asemenea *cis*-izomerul **ER-878952** (15.2 mg, 0.057 mmol, randamentul 37.9%). În această preparare TEA nu se utilizează.

Exemple de compuși adiționali, derivați din ER-878952:

ER-885160: ER-878952 (85.6 mg, 0.320 mmol) se dizolvă în 1,2-etandiol (1 ml) cu aditia ulterioară a hidroxidului de potasiu (60 mg, 1.069 mmol). Amestecul de reacție se încălzește într-un cuptor cu microunde la 120°C timp de 10 h, apoi se filtrează și pentru purificare se injectează direct într-o coloană C-18 pentru CLÎP cu fază inversă (coloană Apă X-Bridge C18 19 x 100 mm, eluare cu 10-100% acetonitril în apă cu 0.05% TFA). Frațiunile dezirabile se concentrează până la uscat, se dizolvă în MeOH (3 ml) și se eluează pe coloană cu silica gel, impregnată cu carbonat (Biotage Isolute SPE, Si- CO_3 , 1g), se spală cu MeOH (3 ml), se concentrează și se usucă în vid, se obține **ER-885160** (56.2 mg, 0.197 mmol, randamentul 61.6%).

Prepararea compusului ER-890963 în calitate de exemplu de compus 15, Schema 4

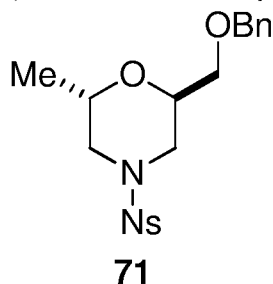
Compusul **7**: Într-un reactor cu o capacitate de 22L se încarcă cu eter (2*R*)-benzil 2-epoxipropilic (0.7692 kg, 4.684 mol) cu temperatura internă de $18-19^\circ\text{C}$. La $18-19^\circ\text{C}$ se adaugă alilamină (3800 ml, 51 mol) și amestecul format se încălzește până la 50°C . Peste 20 h amestecul se concentrează, se distilează azeotrop cu MTBE (4 l x 3), rezultă (*R*)-1-(alilamino)-3-(benziloxi)propan-2-ol, **7** (circa 1037 g, 4.684 mol, randamentul presupus 100%) sub formă de ulei incolor.

Compusul **8**: La o suspensie agitată de bicarbonat de sodiu (1180 g, 14.0 mol) în apă (7.2 L) la $10-11^\circ\text{C}$ se adaugă o soluție de clorură de *o*-nitrobenzensulfonil (1038 g, 4.684 mol) în DCM (3100 ml) cu încălzirea ulterioară a amestecului bifazic format până la 20°C . Se adaugă o soluție de compus **7** (circa 1037 g, prezumtiv 4.684 mol) în DCM (4100 ml) timp de 3 h menținând temperatura internă între $20-23^\circ\text{C}$ și continuând agitarea viguroasă peste noapte. Amestecul agitat se diluează cu apă (4100 ml), apoi se separă straturile. Stratul apos se extrage cu MTBE (4100 ml). Straturile organice combinate se diluează cu *n*-heptan (4100 ml), consecutiv se spală cu 1.0 M HCl (4700 ml), NaHCO_3 saturat (2.0 kg), apă (4100 ml), se concentrează și se

distilează azeotrop cu MTBE (5200 ml x 3) și după uscare timp de 3 zile în vid se formează (*R*)-*N*-alil-*N*-(3-(benziloxi)-2-hidroxiopropil)-2-nitrobenzensulfonamidă, **8** (1.855 kg, 4.56 mol, randamentul 97%) sub formă de un ulei brun-verde.

Compusul **9**: O suspensie agitată de compus **8** (1.80 kg, 4.429 mol) în DMA (5.40 L) se încălzește la 40°C până la dizolvarea completă, apoi se răcește până la 25°C, după care amestecul se plasează într-un reactor separate care conține acetat de Cu(II) (0.145 kg, 0.797 mol), apoi vasul inițial se spală cu DMA (5.40 L). După înlocuirea atmosferei interne cu oxigen (1 bar) se adaugă clorură de paladiu(II) (0.063 kg, 0.354 mol) și se încălzește la 28-32°C timp de 3 zile. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se divizează în 2 părți egale pentru facilitarea tratării. Fiecare parte separată se toarnă într-un amestec de 0.1 M HCl (23 L) și MTBE (9.0 L), menținând temperatura internă < 25°C. Straturile se separă și stratul apos se extrage cu MTBE (9.0 l & 5.4 L). Toate straturile organice se combină, consecutiv se spală cu 0.1 M HCl (5.5 L), 8% NaHCO₃ (5.9 kg), 29% NaCl (6.3 kg). La stratul organic se adaugă Celite 545 (270 g), se agită pentru 30 min, se filtrează și turta de filtrare se spală cu MTBE (2.7 L). Toate filtratele se combină și se concentrează. Uleiul de nuanță roșietică se dizolvă repetat în DCM (3.6 L) și se tratează cu 1,3,5-triazinan-2,4,6-trition (79 g kg, 0.44 mol) la 25°C timp de 1 h. Amestecul se diluează cu MTBE (18 L) și se filtrează prin Celite 545 (270 g). Reactorul și turta de filtrare se spală cu MTBE (3.6 L) și filtratul combinat se concentrează, rezultă (*R*)-2-((benziloxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-oxazină, **9** (1748 g, 4.322 mol, randamentul 97.6%) sub formă de ulei galben.

Compusul **10**: O suspensie agitată de compus **9** (1748 g, 4.322 mol) în DCM (3.5 L) se încălzește la 33-35°C până la obținerea unei suspensii liber ductibile, apoi amestecul se răcește până la 18-20°C. Într-un reactor separat TFA (1.67 L, 21.6 mol) în DCM (2.62 L) se răcește până la 5°C cu agitare, apoi se adaugă trietilsilan (1.04 L, 6.48 mol) menținând temperatura la 5-6°C, urmată de răcire până la -5°C. Suspensia de compus **9** în DCM se adaugă lent în reactorul principal timp de 1.5 h, menținând temperatura între -5 și -3°C, continuând agitarea timp de 4 h la temperatura de -5 până la -3°C. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se diluează cu *n*-heptan (8.74 l la -10°C) răcit în prealabil, apoi se toarnă într-o soluție răcită în prealabil de NaOH (NaOH: 890 g, 22.3 mol în apă: 8.7 l la 5°C), menținând temperatura internă < 15°C (timp de 1 h), apoi în reactorul de spălare se spală cu MTBE (3.5 L). Amestecul se diluează cu MTBE (5.2 L) și straturile se separă. Stratul organic se spală consecutive cu: apă (8.7 L), 30 mas% NaCl (3.5 kg) în apă, apă (5.2 L), se tratează cu Celite 545 (175 g) și se filtrează. Vasul de reacție și turta de filtrare se spală cu MTBE (1.75 L) și filtratele combinate se concentrează în vid până la aproximativ 3.5 L, se distilează azeotrop cu *n*-heptan (8.7 L) și se concentrează până la aproximativ 5 L. Precipitatele brun-roșietice se colectează prin filtrare, se spală cu *n*-heptan (3.5 L) și se usucă într-o atmosferă de N₂/vid timp de 1 h. 1.65 kg de substanță solidă formată se combină cu 353 g de substanță solidă, obținută într-o porție separată, și se suspendă în *n*-heptan/EtOAc 1:1 (8.0 L). Amestecul se încălzește la 61-63°C până la dizolvarea completă, se răcește până la 23-25°C timp de 1 h, se diluează cu heptan (4 L) și apoi se răcește până la 10-12°C timp de 30 min. Agitarea se continue la această temperatură timp de 30 min. Precipitatele bej-deschise se colectează prin filtrare, se spală cu *n*-heptan/ EtOAc 6:1 (2 L) și apoi cu *n*-heptan (4 L), cu uscare ulterioară într-o atmosferă de N₂/vid peste noapte și apoi se usucă într-un cuptor cu microunde la 35°C timp de 2 zile, se obține (2*R*,6*R*)-2-((benziloxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolină, **10** (1616 g, 3.98 mol, randamentul 74% în 2 etape din compusul **8**) sub formă de substanță solidă de culoare brun-roșietică.



Produsul secundar: (2*R*,6*S*)-2-((benziloxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolină, **71** (diastereoizomer) se izolează prin purificare din soluția inițială **10**.

Compusul **11**: La o soluție agitată de 1.0 M *t*-BuOK în THF (0.650 L, 0.650 mol) în THF (0.310 L), răcită până la 5°C, se adaugă benzentiol (63.66 ml, 0.620 mol), menținând

temperatura < 10 °C. Amestecul se agită la 10°C timp de 30min, apoi se încălzește până la 15°C timp de 1 h, apoi se adaugă o soluție de compus **10** (240.00 g, 590.5 mmol) în THF (0.60 L), menținând temperatura de 15-20°C și apoi se agită timp de 2 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se stinge lent cu amestec de 1.0 M HCl (1.30 L) în *n*-heptan (3.60 L, răcit în prealabil până la 10°C), menținând temperatura amestecului de reacție <15°C. Amestecul format se agită viguros timp de 10 min, apoi straturile se separă. Stratul organic se extrage cu apă (0.24 L) și se spală cu *n*-heptan (0.24 L). Toate straturile apoase se combină și se spală cu *n*-heptan (3.60 L), apoi se adaugă NaCl (240 g) cu agitare. Amestecul apos se alcalinizează cu soluție 5.0 M NaOH (165 ml) cu extragerea ulterioară de două ori cu DCM (câte 3.60 l și 2.40 l fiecare). Straturile organice combinate se spală cu 20 mas% NaCl în apă (1400 g), se concentrează, se distilează azeotrop cu MTBE (1400 ml), se diluează repetat cu MTBE (960 ml) și se filtrează printr-un filtru de sticlă. Filtratul se concentrează, se obține (2*R*,6*R*)-2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolină **11** sub formă de ulei transparent de culoare maronie, utilizat în reacția ulterioară fără purificare suplimentară.

Compusul 12: La o soluție agitată de compus **3** (137.6 g, 0.591 mol) în DMA (260 ml) se adaugă DIPEA (308 ml, 1.77 mol), urmat de o soluție de compus **11** (130.67 g, 0.5905 mol) în DMA (260 ml), spălând cu DMA (130 ml). Amestecul de reacție se încălzește la 125-130°C timp de 2h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul se răcește până la 30°C și se diluează cu EtOAc (1.96 L) și apă (0.65 L), apoi se toarnă în apă (2.61 L) cu agitare viguroasă. Amestecul format se filtrează printr-un strat de Celite 545 (260g) și straturile se separă. Stratul apos se extrage cu EtOAc (1.31 L), apoi straturile organice se combină și se spală de două ori cu 5% NaCl (1.0 kg, de fiecare dată) și se concentrează, rezultă o substanță solidă neagră. Substanța solidă se dizolvă în DCM (1 L), se diluează cu *n*-heptan (520 ml), apoi se adaugă silica gel (196 g) și MgSO₄ (130 g). Suspensia formată se agită la 20°C timp de 30 min, se filtrează și se eluează cu izopropil acetat (2.09 L). Filtratul combinat se concentrează și substanța solidă maronie formată se suspendă într-un amestec de EtOAc (196 ml) și *n*-heptan (523 ml). Amestecul se încălzește până la 70°C, urmată de răcire până la temperatura camerei și se agită peste noapte. Precipitatele se colectează prin filtrare, se spală cu un amestec de EtOAc/*n*-heptan 3:8 (220 ml) și se usucă în vid, se obține 5-((2*R*,6*R*)-2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril, **12** (178.44 g, 0.478 mol, randamentul 80%) sub formă de pulbere de culoare galben-cafenie.

Compusul 13: La o suspensie agitată de compus **12** (167.3 g, 0.45 mol) în acetonitril (500 ml) se adaugă iodură de trimetilsilil (82.9 ml, 0.582 mol) la temperatura camerei. Amestecul format se încălzește la 70°C timp de 2 h, apoi se răcește până la temperatura camerei, se stinge lent cu apă (167 g) și se agită la 25-30°C timp de 1 h. Amestecul de reacție se răcește până la 15°C, urmată de adăugă 28% soluție apoasă de hidroxid de amoniu (500 g), după care amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul parțial se concentrează și apoi se diluează cu apă (0.5 L), MTBE (0.04 L) și *n*-heptan (0.3 L), urmată de răcire până la 0-5°C. Precipitatele se colectează prin filtrare și se spală cu apă răcită în prealabil (500 ml), apoi cu amestec de *n*-heptan/MTBE 7:1 (400 ml), cu uscare ulterioară în vid (40°C) peste noapte cu obținerea 5-((2*R*,6*R*)-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril, **13** sau **ER-885493** (127.2g, 0.45 mol, randamentul 100%) sub formă de o pulbere galben-cafenie.

Compusul 14: La o soluție agitată de of **13** (24.8 g, 0.0875 mol) în DCM (200 ml) se adaugă în porții clorură de *p*-toluensulfonil (17.95 g, 94.17 mmol), apoi TEA (24.60 ml, 0.1765 mol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție se agită timp de 3 h, apoi, După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție, amestecul de reacție se stinge cu apă (200 ml). Stratul organic separat se spală cu soluție salină saturată (50 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la o rășină maronie. Produsul brut se purifică pe silica gel (SNAP 340 x 2 g, eluare cu amestec de heptan/EtOAc = 5/1 până la 3/1, TLC heptan/EtOAc = 3/1, *r_f* = 0.6), se obține după concentrarea fracțiilor dezirabile și uscare în vid ((2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil 4-metilbenzensulfonat, **14** (34.98 g, 79.95 mmol, randamentul 84.9%) sub formă de o pulbere galbenă.

Compusul 15 sub formă de ER-890963 Boc-protejat: La o soluție de compus **14** (13.9 g, 31.77 mmol) și TEA (8.86 ml, 63.541 mmol) în DMA (89 ml) la temperatura camerei se adaugă în picături (*S*)-*tert*-butil 2-etilpiperazin-1-carboxilat (7.49 g, 34.95 mmol) comercial disponibil timp de 5 minute. Amestecul de reacție se agită la 110°C timp de 12 h până la finalizarea completă a reacției, apoi amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei. Amestecul de reacție se concentrează pentru eliminarea DMA cu diluarea ulterioară cu DCM (30 ml). Soluția organic formată se spală de două ori cu apă (cu 30 ml de fiecare dată), soluție salină saturată (30 ml) și se usucă deasupra MgSO₄. Produsul brut se filtrează, se concentrează în vid și

se purifică pe silica gel (SNAP 340 g, eluare cu amestec de 10% până la 30% EtOAc în heptan, TLC heptan/EtOAc = 3/1, $t_c = 0.6$), se obține după concentrarea fracțiilor combinate dezirabile și uscare in vid 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-4-(3,3-dimetilbutanoil)-3-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril sau **ER-890963 Boc-protejat** (12.27 g, 24.15 mmol, randamentul 76%) sub formă de pulbere galbenă.

ER-890963 sau compusul 15:

ER-890963 Boc-protejat (23.55 g, 49.10 mmol) se dizolvă cu agitare în DCM (50 ml), apoi în TFA (50 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție se agită timp de 4 h la temperatura camerei, apoi, După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție, amestecul de reacție se concentrează in vid. Substanța brută de culoare portocali-întunecată se dizolvă cu agitare în DCM (50ml) și se neutralizează prin adăugarea soluției apoase saturate de NaHCO₃ la 20°C până când valoarea pH atinge nivelul de 5-6. Stratul apos separat se extrage de două ori cu DCM (cu 50 ml de fiecare dată), apoi straturile organice combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează, se concentrează până la uscare. Reziduul brut se cristalizează din amestec de DCM/*i*PrOH/heptan/Et₂O = 1/1/1/1, se obține **ER-890963** (17.89 g, 47.14 mmol, randamentul 96%) sub formă de o pulbere galbenă.

ER-886604 (7.8 mg, 0.021 mmol, randamentul 73%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-amino-4-metilbenzen (0.030 ml, 0.290 mmol) la încălzire într-un cuptor cu microunde la 180°C timp de 15 min. **ER-886604** se purifică prin CLÎP cu fază inversă (coloană Water X-Bridge C18 19 x 100 mm, eluare cu 10% acetonitril în apă cu conținut de 0.05% TFA). Fraacțiile cu conținut de produs se combină și se concentrează până la uscare cu diluție ulterioară în MeOH (1 ml), se trece prin stratul de bază de silica gel (Biotage SiCO₃, 1 g, eluare cu MeOH (1ml)), se concentrează și se usucă in vid. Boc-deprotejarea nu este necesară.

ER-886608 (8.2 mg, 0.019 mmol, randamentul 67%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și dihidroclorură de 5-amino-1,2-dimetilbenzimidazol (30 mg, 0.128 mmol) împreună cu TEA (0.040 ml, 0.290 mmol).

ER-886609 (7.4 mg, 0.017 mmol, randamentul 59%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 5-amino-1-etil-2-metilbenzimidazol (30 mg, 0.171 mmol).

ER-886611 (9.2 mg, 0.027 mmol, randamentul 88%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-aminociclohexan (30 mg, 0.171 mmol).

ER-886787 (4.5 mg, 0.012 mmol, randamentul 43.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-aminopirimidină (24.7 mg, 0.263 mmol).

ER-886788 (5.2 mg, 0.014 mmol, randamentul 51%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-aminopiridină (24.4 mg, 0.263 mmol).

ER-886789 (4.5 mg, 0.012 mmol, randamentul 42%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-6-metilpiridină (28.1 mg, 0.263 mmol).

ER-886790 (4.6 mg, 0.012 mmol, randamentul 43%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-5-metilpiridină (28.1 mg, 0.263 mmol).

ER-886814 (4.2 mg, 0.012 mmol, randamentul 40.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și D-prolinol (26.2 mg, 0.263 mmol).

ER-886815 (4.0 mg, 0.011 mmol, randamentul 38.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2,2-dimetilpirolidină (14.2 mg, 0.145 mmol).

ER-886816 (6.0 mg, 0.016 mmol, randamentul 60%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-izopropilpirolidină (29.4 mg, 0.263 mmol).

ER-886817 (4.2 mg, 0.012 mmol, randamentul 62%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (*R*)-2-metilpirolidină (22.1 mg, 0.263 mmol).

ER-886818 (4.2 mg, 0.010 mmol, randamentul 35.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (S)-3-fenilpirolidină (38.2 mg, 0.263 mmol).

5 **ER-886819** (5.2 mg, 0.015 mmol, randamentul 52%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (R)-3-metilpirolidină (22.1 mg, 0.263 mmol).

ER-886820 (6.2 mg, 0.018 mmol, randamentul 62%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (S)-3-hidroxirolidină (22.6 mg, 0.263 mmol).

10 **ER-886853** (6.2 mg, 0.017 mmol, randamentul 58%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-4-metilpiridină (28.1 mg, 0.263 mmol).

15 **ER-886854** (2.9 mg, 0.007 mmol, randamentul 25%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și hidroclorură de 3-fenilpirolidină (47.7 mg, 0.263 mmol).

ER-886855 (4.9 mg, 0.013 mmol, randamentul 44%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-5-metoxipiridină (32.2 mg, 0.263 mmol).

20 **ER-886856** (7.8 mg, 0.022 mmol, randamentul 78%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (S)-2-metilpirolidină (22.1 mg, 0.263 mmol).

ER-886857 (5.6 mg, 0.015 mmol, randamentul 54%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2,5-dimetilpirolidină (25.7 mg, 0.263 mmol).

25 **ER-886858** (3.6 mg, 0.009 mmol, randamentul 32%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-4-metoxipiridină (32.2 mg, 0.263 mmol).

30 **ER-886859** (2 mg, 0.005 mmol, randamentul 20%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-6-metoxipiridină (32.2 mg, 0.263 mmol).

ER-886860 (2.5 mg, 0.006 mmol, randamentul 21%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 5-amino-1-fenilpirazol (41.3 mg, 0.263 mmol).

35 **ER-886866** (8.2 mg, 0.022 mmol, randamentul 78%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și L-prolinol (22.1 mg, 0.263 mmol).

ER-886867 (4.5 mg, 0.013 mmol, randamentul 45%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (R)-3-hidroxirolidină (22.6 mg, 0.263 mmol).

40 **ER-886868** (6.5 mg, 0.019 mmol, randamentul 65%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (S)-3-metilpirolidină (22.1 mg, 0.263 mmol).

45 **ER-886869** (5.3 mg, 0.015 mmol, randamentul 51%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 3,3-dimetilpirolidină (25.7 mg, 0.263 mmol).

ER-886948 (6.2 mg, 0.016 mmol, randamentul 56%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-3-metoxipiridină (32.2 mg, 0.263 mmol).

50 **ER-886949** (4.8 mg, 0.013 mmol, randamentul 46%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (R)-3-hidroxi-piperidină (26.2 mg, 0.263 mmol).

ER-886950 (5.0 mg, 0.013 mmol, randamentul 46%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (R, S)-2,6-dimetilpiperidină (29.4 mg, 0.263 mmol).

55 **ER-886951** (3.2 mg, 0.009 mmol, randamentul 31%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (S)-3-hidroxi-piperidină (26.2 mg, 0.263 mmol).

ER-886953 (5.8 mg, 0.016 mmol, randamentul 55%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 4-hidroxipiperidină (26.2 mg, 0.263 mmol).

5 **ER-886955** (7.5 mg, 0.020 mmol, randamentul 69%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-hidroximetilpiperidină (29.9 mg, 0.263 mmol).

ER-887137 (4.5 mg, 0.012 mmol, randamentul 42%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2,3 dimetilpiperazină (29.6 mg, 0.263 mmol).

10 **ER-887138** (5.9 mg, 0.016 mmol, randamentul 57%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 3-aminopiridină (24.4 mg, 0.263 mmol).

ER-887139 (6.5 mg, 0.018 mmol, randamentul 63%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 3-aminopiridină (24.4 mg, 0.263 mmol).

15 **ER-887141** (5.2 mg, 0.014 mmol, randamentul 50%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 4-metilpiperidină (25.7 mg, 0.263 mmol).

20 **ER-887142** (4.5 mg, 0.012 mmol, randamentul 41%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 4,4-difluoropiperidină (31.4 mg, 0.263 mmol).

ER-887143 (4.7 mg, 0.011 mmol, randamentul 38%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 4-fenilpiperidină (41.8 mg, 0.263 mmol).

25 **ER-887144** (6.2 mg, 0.017 mmol, randamentul 59%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 4-fluoropiperidină (26.8 mg, 0.263 mmol).

30 **ER-887145** (6.5 mg, 0.019 mmol, randamentul 65%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-aminociclopentan (22.1 mg, 0.263 mmol).

ER-887146 (7 mg, 0.018 mmol, randamentul 60%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-amino-3-metilciclohexan (29.4 mg, 0.263 mmol).

35 **ER-887177** (5.3 mg, 0.014 mmol, randamentul 49%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-3-metilpiridină (20 mg, 0.145 mmol).

ER-887253 (10.2 mg, 0.029 mmol, randamentul 60%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (20 mg, 0.046 mmol) și piperazină (40 mg, 0.460 mmol).

40 **ER-887442** (6.2 mg, 0.016 mmol, randamentul 59%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.2 mg, 0.028 mmol) și 1-amino-4-metilciclohexan (30 mg, 0.265 mmol).

45 **ER-887443** (4.5 mg, 0.013 mmol, randamentul 47%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-amino-ciclobutan (10 mg, 0.141 mmol).

ER-887444 (7.7 mg, 0.020 mmol, randamentul 70.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-amino-cicloheptan (20 mg, 0.177 mmol).

50 **ER-887526** (6.2 mg, 0.016 mmol, randamentul 57%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-amino-4-hidoxiciclohexan (30 mg, 0.260 mmol).

ER-887528 (5.4 mg, 0.015 mmol, randamentul 51.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-amino-2-hidoxiciclopentan (30 mg, 0.297 mmol).

55 **ER-887539** (5.3 mg, 0.014 mmol, randamentul 49%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-amino-2-metilciclohexan (30 mg, 0.265 mmol).

ER-887538 (6.5 mg, 0.014 mmol, randamentul 51.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-5-fenilpiridină (50 mg, 0.294 mmol).

5 **ER-887540** (6.1 mg, 0.014 mmol, randamentul 49%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-3-fenilpiridină (50 mg, 0.294 mmol).

ER-887586 (6.2 mg, 0.017 mmol, randamentul 59%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (*S,R*)-1-amino-2-hidroxipirolidină (10 mg, 0.099 mmol).

10 **ER-887587** (7.5 mg, 0.019 mmol, randamentul 65%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-3-etoxilpiridină (40 mg, 0.290 mmol).

ER-887588 (5.6 mg, 0.013 mmol, randamentul 45%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 15 4-amino-2-fenilpiridină (20 mg, 0.118 mmol).

ER-887589 (2.4 mg, 0.006 mmol, randamentul 19%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-6-fenilpiridină (20 mg, 0.118 mmol).

20 **ER-887722** (3.5 mg, 0.009 mmol, randamentul 32%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 5-metilpiperazin-2-onă (20 mg, 0.175 mmol).

ER-887723 (6.2 mg, 0.017 mmol, randamentul 59%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-*N*-metilpiperazină (10 mg, 0.100 mmol).

25 **ER-887724** (6.2 mg, 0.016 mmol, randamentul 55%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-*N*-propilpiperazină (40 mg, 0.138 mmol).

ER-887725 (7.2 mg, 0.018 mmol, randamentul 64%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 30 4-(dimetilamino)-piperidină (20 mg, 0.156 mmol).

ER-887927 (10.2 mg, 0.024 mmol, randamentul 82.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1,4'-bipiperidină (20 mg, 0.119 mmol).

35 **ER-887928** (3.2 mg, 0.009 mmol, randamentul 31%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (*R*)-terț-butil piperidin-3-il carbamat (30 mg, 0.150 mmol).

ER-888070 (4.5 mg, 0.012 mmol, randamentul 43%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și terț-butil piperidin-4-il carbamat (30 mg, 0.150 mmol).

40 **ER-888202** (6.2 mg, 0.018 mmol, randamentul 62%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și piperidină (0.034 ml, 0.348 mmol).

ER-888203 (7.2 mg, 0.020 mmol, randamentul 58%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15.5 mg, 0.035 mmol) și 45 morfolină (0.030 ml, 0.350 mmol).

ER-888204 (6.2 mg, 0.016 mmol, randamentul 57%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (*2S,6R*)-2,6-dimetilmorfolină (0.070 ml, 0.580 mmol).

50 **ER-888205** (4.6 mg, 0.012 mmol, randamentul 41%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și ((*2R,6R*)-6-metilmorfolin-2-il)metanol sau **ER-885491** (40 mg, 0.305 mmol).

55 **ER-885491**: La o suspensie agitată de compus **11** (890.2 mg, 4.023 mmol) în MeOH (8 ml) se adaugă 5% paladiu pe carbon (270 mg), apoi amestecul se purjează H₂ gazos de trei ori cu vacuum evacuare între încărcări. Amestecul de reacție se agită în atmosferă de H₂ la 40°C timp de 8 h. Amestecul de reacție reacționat incomplet se degazează în vid cu purjare cu N₂ gazos, apoi se adaugă 5% paladiu pe carbon (100 mg) și 2 picături de HCl concentrate, după care amestecul de reacție se plasează în atmosferă de H₂, cum se descrie mai sus, timp de 4 h la 40°C. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se purjează cu N₂ gazos cu filtrare ulterioară prin Celite 545, eluare cu MeOH (5 ml), concentrare și uscare în vid. Produsul

brut **ER-885491** (378. 2 mg, 2.883 mmol, randamentul 71.7%) se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

ER-888285 (8.6 mg, 0.020 mmol, randamentul 59%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și *N*-(2-piridil)piperazină (30 mg, 0.184 mmol).

ER-888286 (10.2 mg, 0.020 mmol, randamentul 71.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (14.6 mg, 0.033 mmol) și *N*-(4-piridil)piperazină (30 mg, 0.184 mmol).

ER-888288 (7.2 mg, 0.016 mmol, randamentul 52%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și *N*-(piperidin-4-il)acetamidă (20 mg, 0.141 mmol). Sarea de HCl se obține prin metodele, descrise anterior.

ER-888289 (16.2 mg, 0.039 mmol, randamentul 21.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (80 mg, 0.183 mmol) și 1,8-naftiridin-2-amină (100 mg, 0.689 mmol).

ER-888320 (5.8 mg, 0.015 mmol, randamentul 42%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15.5 mg, 0.035 mmol) și piperidine-4-carboxamidă (20 mg, 0.156 mmol).

ER-888321 (6.2 mg, 0.013 mmol, randamentul 37%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15.5 mg, 0.035 mmol) și *N*-(piperidin-4-il)benzamidă (40 mg, 0.196 mmol).

ER-888322 (10.5 mg, 0.027 mmol, randamentul 75.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15.5 mg, 0.035 mmol) și 1-izopropilpiperazină (20 mg, 0.156 mmol).

ER-888330 (4.2 mg, 0.011 mmol, randamentul 30%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15.5 mg, 0.035 mmol) și piperazin-1-carboxamidă (20 mg, 0.155 mmol).

ER-888479 (7.6 mg, 0.018 mmol, randamentul 51%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și 4-ciclohexilpiperidină (30 mg, 0.179 mmol).

ER-888480 (8.3 mg, 0.020 mmol, randamentul 58%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și 4-(pirolidin-1-il)piperidină (30 mg, 0.194 mmol).

ER-888838 (6.2 mg, 0.015 mmol, randamentul 45%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și 3,5-dimetilpiridin-2,6-diamină (20 mg, 0.146 mmol).

ER-888977 (1.2 mg, 0.003 mmol, randamentul 11%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-amină (28.8 mg, 0.259 mmol).

ER-889448 (8.2 mg, 0.022 mmol, randamentul 63%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și 1-etilpiperazină (0.020 ml, 0.136 mmol).

ER-889469 (6.5 mg, 0.018 mmol, randamentul 52%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și 1-(azetidin-3-il)pirolidină (20 mg, 0.158 mmol).

ER-889470 (7.2 mg, 0.017 mmol, randamentul 48%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și 1-(azetidin-3-il)piperidină (20 mg, 0.158 mmol).

ER-889557 (7.7 mg, 0.020 mmol, randamentul 58.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și piperidin-4-ilmetanol (20 mg, 0.174 mmol).

ER-889571 (3.2 mg, 0.008 mmol, randamentul 23%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și (*R*)-1,3'-bipirolidină (20 mg, 0.143 mmol).

ER-889572 (1.1 mg, 0.003 mmol, randamentul 7.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și (*R*)-1-(pirolidin-3-il)piperidină (20 mg, 0.130 mmol).

ER-889601 (6.7 mg, 0.018 mmol, randamentul 51%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și 1-metil-1,4-diazepan (20 mg, 0.175 mmol).

5 **ER-889602** (10.2 mg, 0.022 mmol, randamentul 65.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și fenil(piperazin-1-il)metanon (30 mg, 0.158 mmol).

ER-891084 (7.2 mg, 0.016 mmol, randamentul 47%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886608**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și 1-(piperidin-4-il)azepan (30 mg, 0.165 mmol).

10 **ER-890108** (15.2 mg, 0.036 mmol, randamentul 58.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (27 mg, 0.062 mmol) și 1-(azetidin-3-il)-4-metilpiperazină (90.2 mg, 0.581 mmol). La amestecul de reacție se adaugă, de asemenea, trietilamină (0.008 ml, 0.062 mmol).

15 **ER-890112** (296.5 mg, 0.683 mmol, randamentul 74.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (400.6 mg, 0.916 mmol) și 4,4'-bipiperidină (290 mg, 1.723 mmol).

ER-894472 (53.9 mg, 0.143 mmol, randamentul 25%) și **ER-894473** (51.2 mg, 0.135 mmol, randamentul 23.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (250 mg, 0.571 mmol) și 5-metilpiperazin-2-onă (78.3 mg, 0.686 mmol). Stereochimia fiecărei grupe metil diastereomerice se determină arbitrar.

ER-886507 (4.2 mg, 0.013 mmol, randamentul 51.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886604**, pornind de la compusul **14** (10.6 mg, 0.024 mmol) și pirolidină (0.022 ml, 0.257 mmol), utilizând toluen (1 ml) în loc de DMA ca solvent. Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

25 **ER-886508** (3.3 mg, 0.010 mmol, randamentul 38.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890507**, pornind de la compusul **14** (10.8 mg, 0.025 mmol) și *N,N*-dietilamină (0.027 ml, 0.262 mmol).

ER-886509 (4.8 mg, 0.013 mmol, randamentul 44.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și benzilamină (0.028 ml, 0.263 mmol).

30 **ER-886601** (6.6 mg, 0.018 mmol, randamentul 64.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și fenilamină (0.008 ml, 0.087 mmol).

35 **ER-886602** (6.4 mg, 0.017 mmol, randamentul 60.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-amino-3-metilbenzen (0.028 ml, 0.263 mmol).

ER-887104 (2.1 mg, 0.005 mmol, randamentul 17.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (*S*)-2-(trifluormetil)pirolidină (36.1 mg, 0.260 mmol).

40 **ER-886603** (7.6 mg, 0.020 mmol, randamentul 71%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 1-amino-2-metilbenzen (0.030 ml, 0.290 mmol), utilizand NMP(1 ml) in loc de toluen ca solvent.

ER-886957 (4.7 mg, 0.013 mmol, randamentul 45%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-metilpiperidină (25.7 mg, 0.263 mmol).

45 **ER-886958** (6.2 mg, 0.016 mmol, randamentul 57%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-etilpiperidină (29.3 mg, 0.263 mmol).

50 **ER-887139** (2.1 mg, 0.005 mmol, randamentul 18%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (*S*)-2-trifluormetilpirolidină (36.1 mg, 0.263 mmol).

ER-887252 (2.6 mg, 0.006 mmol, randamentul 21%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-amino-4-fenilpiridină (20 mg, 0.145 mmol).

55 **ER-887258** (4.2 mg, 0.010 mmol, randamentul 34%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și *N*-fenil piperazină (0.040 ml, 0.290 mmol) în toluen (0.5 ml).

ER-887259 (3.2 mg, 0.009 mmol, randamentul 30%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2,6-dimetilpiridină (30 mg, 0.290 mmol).

5 **ER-887260** (3.3 mg, 0.009 mmol, randamentul 30.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și (S,S)-2,5-dimetilpiperazină (29.6 mg, 0.263 mmol).

ER-887261 (4.2 mg, 0.011 mmol, randamentul 39%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886507**, pornind de la compusul **14** (12 mg, 0.027 mmol) și N-acetil piperazină (40 mg, 0.274 mmol).

10 **ER-887262** (2.4 mg, 0.006 mmol, randamentul 22%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886507**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 4-(R)-hidroxi-2-(S)-hidroximetilpirolidină (30.4 mg, 0.263 mmol).

15 **ER-887268** (9.3 mg, 0.017 mmol, randamentul 10%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886608**, pornind de la compusul **14** (50 mg, 0.114 mmol) și (R)-terț-butil 3-metilpiperazin-1-carboxilat (100 mg, 0.570 mmol) utilizand toluen (1 ml). Pentru **ER-890963** Boc-protejat, menționat anterior, este necesară deprotejarea grupei Boc. **ER-887268** se purifică prin CLÎP cu fază inversă (coloană Water X-Bridge C18 19 x 100 mm, eluare cu amestec de 10 – 40% acetonitril în apă cu 0.05% TFA) cu neutralizarea ulterioară, cum se descrie pentru **ER-886608**.

20 **ER-887269** (6.2 mg, 0.025 mmol, randamentul 21.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-887268**, pornind de la compusul **14** (51.8 mg, 0.118 mmol) și (R)-terț-butil 2-metilpiperazin-1-carboxilat (100 mg, 0.570 mmol).

25 **ER-887270** (12.2 mg, 0.033 mmol, randamentul 30%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-887268**, pornind de la compusul **14** (50 mg, 0.114 mmol) și (S)-terț-butil 2-metilpiperazin-1-carboxilat (200 mg, 1.14 mmol).

ER-887271 (2.3 mg, 0.006 mmol, randamentul 5.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-887268**, pornind de la compusul **14** (48.2 mg, 0.110 mmol) și hidrociorură de (R,R)-terț-butil 2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilat (100 mg, 0.399 mmol) și DIPEA (0.10 ml, 0.55 mmol).

30 **ER-887272** (3.2 mg, 0.008 mmol, randamentul 7.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-887268**, pornind de la compusul **14** (52.7 mg, 0.120 mmol) și (S,R)-terț-butil 2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilat (100 mg, 0.467 mmol).

35 **ER-890119** (256.2 mg, 0.630 mmol, randamentul 58.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890963**, pornind de la compusul **14** (450 mg, 1.029 mmol) și terț-butil 4-(azetid-3-il)piperazin-1-carboxilat (314.2 mg, 1.302 mmol). La amestecul de reacție se adaugă, de asemenea, trietilamină (0.172 ml, 1.23 mmol). Dioxan (2 ml) se utilizează în locul DMA. Este necesară deprotejarea grupei Boc cu TFA cu neutralizarea ulterioară a produsului final, cum se descrie anterior.

40 **ER-892253** (152.3 mg, 0.362 mmol, randamentul 4.0%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890119**, pornind de la compusul **14** (4.0 g, 9.1 mmol) și terț-butil (1-(azetid-3-il)piperidin-4-il)carbammat (2.52 g, 9.9 mmol).

45 **ER-888605** (7.6 mg, 0.017 mmol, randamentul 5.0%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890119**, pornind de la compusul **14** (150 mg, 0.343 mmol) și hidrociorură de [1,4'-bipiperidin]-2-onă (82.5 mg, 0.377 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

ER-888605 (7.6 mg, 0.017 mmol, randamentul 5.0%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890119**, pornind de la compusul **14** (150 mg, 0.343 mmol) și hidrociorură de [1,4'-bipiperidin]-2-onă (82.5 mg, 0.377 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

50 **ER-890093** (15.2 mg, 0.035 mmol, randamentul 45.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890119**, pornind de la compusul **14** (33.6 mg, 0.077 mmol) și 4-(piperidin-4-il)morfolină (52 mg, 0.305 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

55 **ER-890104** (569 mg, 1.06 mmol, randamentul 42.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890119**, pornind de la compusul **14** (1.08 g, 2.5 mmol) și terț-butil 4-(piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilat (1.00 g, 3.7 mmol). Deprotejarea grupei Boc în **ER-890104** (21 mg, 0.039 mmol) se efectuează prin metoda, descrisă anterior, cu obținerea **ER-890106** (12.4 mg, 0.029 mmol, randamentul 73.2%).

ER-890105 (65 mg, 0.122 mmol, randamentul 11.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890119**, pornind de la compusul **14** (1.08 g, 2.5 mmol) și terț-

butil 4-(piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilat (1.00 g, 3.7 mmol). La amestecul de reacție se adaugă, de asemenea, DIPEA (0.65 ml, 3.7 mmol). Deprotejarea grupei Boc în **ER-890105** (60 mg, 0.112 mmol) se realizează prin metoda, descrisă anterior, cu obținerea **ER-890107** (11.3 mg, 0.026 mmol, randamentul 23.2%).

5 **ER-890311** (4.5 mg, 0.011 mmol, randamentul 31%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-886608**, pornind de la compusul **14** (15 mg, 0.034 mmol) și dihidroclorură de (*S*)-1-(pirolidin-3-il)piperidină (30 mg, 0.108 mmol) înlocuind DMA cu acetonitril (1 ml). La amestecul de reacție se adaugă, de asemenea, trietilamină (0.014 ml, 0.102 mmol). Sarea de dihidroclorură a produsului se obține prin metodele, descrise anterior.

10 **ER-890342** (41.3 mg, 0.101 mmol, randamentul 11%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890311**, pornind de la compusul **14** (150.2 mg, 0.916 mmol) și 4-(azetidin-3-il)morfolină (221.6 mg, 1.030 mmol).

ER-890343 (25.2 mg, 0.062 mmol, randamentul 77.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890311**, pornind de la compusul **14** (35.2 mg, 0.080 mmol) și 1-(azetidin-3-il)-4-metilpiperazină (40.3 mg, 0.0201 mmol).

15 **ER-890344** (21.4 mg, 0.059 mmol, 73.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890311**, pornind de la compusul **14** (35.2 mg, 0.080 mmol) și (*S*)-*tert*-butil 3-metilpiperazin-1-carboxilat (28.2 mg, 0.201 mmol). Deprotejarea grupei Boc se realizează cu TFA cu neutralizare ulterioară.

20 **ER-890963** (685.2 mg, 1.806 mmol, 86%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890344**, pornind de la compusul **14** (919 mg, 2.101 mmol) și (*S*)-*tert*-butil 2-etilpiperazin-1-carboxilae (500 mg, 2.333 mmol). Sarea de dihidroclorură a produsului se obține prin metodele, descrise anterior.

25 **ER-891090** (54.2 mg, 0.133 mmol, randamentul 46.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890311**, pornind de la compusul **14** (137.5 mg, 0.314 mmol) și dihidroclorură de (*S*)-1,3'-bipirolidină (30 mg, 0.165 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

ER-895204 (35.2 mg, 0.084 mmol, randamentul 73.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-890311**, pornind de la compusul **14** (50 mg, 0.114 mmol) și *N*-etilpiperidin-4-carboxamidă (21.4 mg, 0.137 mmol). Sarea de hidroclorură a produsului se obține prin metodele, descrise anterior

30 **Prepararea ER-887612 în calitate de exemplu modificat de preparare a compusului 15 din Schema 4:**

Amestecul de compus **3** (201 mg, 0.862 mmol) și hidroclorură de (*R*)-2-hidroximetil morfolină (132, 0.856 mmol) în NMP (3 ml) se încălzește până la 170°C timp de 16 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește, se filtrează, se eluează cu MeOH (2 ml), apoi se purifică direct prin CLÎP, utilizând o coloană C-18, eluare cu amestec de 10 – 100% acetonitril în apă conținând 0.1% TFA. Produsul dezirabil se colectează și se concentrează până la uscare. Produsul format se dizolvă în MeOH (2 ml) și se trece prin stratul de bază de silica gel (Biotage, 1g, SiO₃), eluare cu MeOH (5 ml), se obține (*R*)-5-(2-(hidroximetil)morfolin)chinolin-8-carbonitril sau **ER-886849** (108 mg, 0.401 mmol, randamentul 46.9%).

La o soluție agitată de **ER-886849** (101 mg, 0.375 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă clorură de *p*-toluensulfonil (78.5 mg, 0.412 mmol), apoi DIPEA (0.13 ml, 0.746 mmol) și DMAP (2.3 mg, 0.019 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 h, apoi se adaugă suplimentar clorură de *p*-toluensulfonil (78.7 mg, 0.413 mmol) cu agitare ulterioară la temperatura camerei timp de 4 h. La amestecul de reacție, După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție, cu agitare se adaugă apă (1.2 ml) și DCM (5.9 ml) și apoi se separă straturile. Stratul organic se spală cu soluție salină saturată (1.2 ml), se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. Produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage SP4, Interchim 25g, eluare cu amestec de EtOAc în heptan cu gradient de 20 -100%), fracțiile dezirabile se colectează, se concentrează și se usucă în vid, se obține (*R*)-(4-(8-cianchinolin-5-il)morfolin-2-il)metil 4-metilbenzensulfonat (85 mg, 0.201 mmol, randamentul 53.6%).

O soluție de (*R*)-(4-(8-cianchinolin-5-il)morfolin-2-il)metil 4-metilbenzen-sulfonat (27 mg, 0.064 mmol) și 2-aminopiridină (90 mg, 0.956 mmol) în NMP (1 ml) se încălzește într-un cuptor cu microunde la 150°C timp de 15 min. Amestecul de reacție răcit se diluează cu NMP (3 ml) și se purifică direct prin CLÎP, utilizând o coloană C-18, eluare cu un amestec de 10 – 100% acetonitril în apă cu conținut de 0.1% TFA. Produsul dezirabil se colectează și se concentrează până la uscare. Produsul format se dizolvă în MeOH (2 ml) și se trece prin stratul de bază de silica

gel (Biotage, 1g, SiCO₃), eluare cu MeOH (5 ml), se obține **ER-887612** (16 mg, 0.046 mmol, randamentul 71.9% randamentul).

ER-885211 (4 mg, 0.016 mmol, randamentul 24.7%) se prepară printr-o metodă similară metodei de preparare a **ER-886849**, pornind de la compusul **3** (15 mg, 0.064 mmol) și (R)-2-metilmorfolină (22 mg, 0.160 mmol). La amestecul de reacție se adaugă TEA (0.05 ml, 0.359 mmol).

Sinteza alternativă a compusului 10 – Schema 5

Compusul **16**: La o soluție agitată de compus **8** (2.869 g, 7.06 mmol) în acetonitril (14.4 ml), răcită până la 5-6°C, se adaugă TFA (0.163 ml, 2.12 mmol), apoi NBS (1.385 g, 7.78 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 1h, apoi se adaugă 9% NaHCO₃ (6.6 g, 7.1 mmol), urmat de sulfat de sodiu (Na₂SO₄; 0.27 g, 2.1 mmol) și apoi se agită timp de 5 min. The amestecul se diluează cu apă (5.7 ml) și toluen (29 ml), se agită adițional 5 min cu separarea ulterioară a straturilor. Stratul apos se extrage cu toluen (14.4 ml), apoi straturile organice combinate se spală cu 20% NaCl (7.20 ml), se concentrează până la aproximativ 5 ml și apoi se diluează cu MTBE (29 ml). Se adaugă 2 M NaOH (7.1 ml) și amestecul bifazic format se agită viguros timp de 10 min. Stratul organic se separă și consecutiv se spală de două ori cu 20% NaCl (14 ml de fiecare dată), apă (5.7 ml), se concentrează până la aproximativ 5 ml și se diluează cu toluen (14.4 ml). Soluția formată conținând (2R)-2-((benziloxi)metil)-6-(brommetil)-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolină, **16**, se utilizează direct în reacția următoare.

Compusul **17**: La o soluție agitată de compus **16** (circa 3.43 g, 7.06 mmol, obținut anterior) în toluen se adaugă DBU (2.66 ml, 17.648 mmol) și apoi se încălzește la 100°C timp de 4 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se răcește până la 15°C și apoi se adaugă MTBE (60 ml) și 1 M HCl (21.2 ml) cu agitare. Straturile se separă, apoi stratul apos se extrage cu MTBE (20 ml). Straturile organice combinate se spală cu apă (10 ml), 9 mas% NaHCO₃ în apă (10 g, 10.713 mmol), 20 mas% NaCl (10 ml), se concentrează până la uscare. Uleiul galben brut obținut se diluează cu DCM (10 ml), se filtrează și se concentrează cu obținerea (R)-2-((benziloxi)metil)-6-metilen-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolinei brute, **17** (3.2 g) sub formă de ulei oranj.

Compusul **10**: La o soluție agitată de trietilsilan (1.69 ml, 10.6 mmol) în DCM (4 ml) la 0°C se adaugă TFA (2.72 ml, 35.3 mmol) și apoi se răcește până la -15°C. Se adaugă produsul brut **17** (circa 2.86 g, 7.06 mmol) în DCM (4 ml), menținând temperatura la -5°C și apoi se adaugă reziduurile, spălate cu DCM (4 ml). Amestecul format se agită la -10 până la -5°C timp de 1h, apoi se încălzește la 2-3°C pentru adițional 1 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se răcește până la -10°C, se toarnă în 2 M NaOH (21.2 ml, 42.4 mmol), răcit în prealabil (2 °C), spălând reactorul cu DCM (2 ml). Amestecul final se extrage cu MTBE (50 ml) și stratul organic se spală cu apă (10 ml), 20 mas% NaCl (10 ml) și se concentrează cu obținerea unui ulei oranj. După combinarea și concentrarea fracțiilor dezirabile cu uscarea ulterioară în vid, produsul brut se purifică pe silica gel (*n*-heptan/MTBE 1:2), se obține (2R,6R)-2-((benziloxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolină, **10** (1.437 g, 3.54 mmol, randamentul 50% în 3 etape din compusul **8**) sub formă de substanță solidă de culoare galben deschisă.

Sinteza alternativă a compusului 11 – Schema 6

Compusul **18** și **19**: La o suspensie agitată de glicină (85.86 g, 1.144 mol) în 1,4-dioxan (660 ml) se adaugă soluție apoasă 1.0 M de NaOH (1144 ml, 1.114 mol) și apoi se încălzește până la 80°C, după care soluția lent se adaugă timp de 2 ore la eterul (2R)-benzil 2-epoxipropilic **6** (93.90 g, 0.5718 mol) în 1,4-dioxan (94 ml), menținând temperatura internă între 77-82°C timp de 2h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul se răcește până la 18°C, apoi se adaugă di-*terf*-butil dicarbonat (262.1 g, 1.201 mol), menținând temperatura între 18 și 21°C. The amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi amestecul se spală de două ori cu heptan (2000 ml). Stratul apos se acidulează cu 20 mas% de acid citric (270 g) și se extrage de trei ori cu EtOAc (2000 ml și 2 x 1000 ml). Straturile organice combinate se spală de două ori cu 20 mas% NaCl (cu 460 g de fiecare dată), se concentrează, se dizolvă în EtOAc (560 ml), se filtrează, se concentrează și se diluează cu DCM (280 ml), se obține acidul (R)-2-((3-(benziloxi)-2-hidroxi)propil)(*terf*-butoxicarbonil)amino)acetic, **18** în soluție.

La o soluție agitată de EDC (120.6 g, 0.6290 mol) și DMAP (2.10 g, 0.0172 mol), suspendată în DCM (380 ml), la 15°C se adaugă soluție de compus **18**, menționat anterior timp de 30 minute, menținând temperatura sub 20°C. Amestecul de reacție se agită la 18-20°C timp de 3h, apoi se răcește până la 10°C și apoi se stinge cu agitare cu 20 mas% de acid citric (820 g). Straturile se separă și stratul apos se extrage cu MTBE (1.4 L). Straturile organice combinate se

spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (480 g), 30% NaCl (470 g) și se concentrează. Produsul brut astfel obținut se purifică pe silica gel (eluare cu amestec de *n*-heptan/ EtOAc 4:1 până la 3:1) cu obținerea după combinarea fracțiilor dezirabile, concentrarea și uscarea lor în vid (*R*)-*terf*-butil 2-((benziloxi)metil)-6-oxomorfolin-4-carboxilat, **19** (96 g, 0.298 mol, randamentul 26.1% în două etape) sub formă de ulei transparent galben.

Compusul **22** și **23**: La o soluție agitată de compus **19** (134.29 g, 0.418 mol) în THF (1100 ml), răcită până la -75°C , se adaugă în picături timp de 1 oră soluție 1.5 M de complex MeLi-LiBr în eter dietilic (334 ml, 0.501 mol), menținând temperatura $<-65^\circ\text{C}$. Amestecul se răcește până la -75°C și se agită timp de 1.5 h, apoi amestecul de reacție se stinge lent timp de 10 min cu soluție apoasă 20 mas% de NH_4Cl (270 g), menținând temperatura $<-55^\circ\text{C}$. Amestecul se răcește până la 0°C timp de 1h, se distrie între apă (270 g) și MTBE (1340 ml). Stratul apos se extrage cu MTBE (1100 ml), apoi straturile organice se combină și se spală cu 20 mas% NaCl (270 g) și se concentrează până la uscare. Reziduul se dizolvă în toluen (1100 ml), se filtrează, se concentrează, se distilează azeotrop până la uscat cu toluen (1100 ml) și apoi se dizolvă în DCM (1200 ml). Amestecul se răcește până la -72°C și se adaugă trietilsilan (0.200 L, 1.25 mol), apoi trimetilsilil trifluormetansulfonat (151 ml, 0.836 mol) timp de 45 min, menținând temperatura $<-68^\circ\text{C}$. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se adaugă TFA (129 ml, 1.67 mol) în DCM (336 ml, 5.24 mol) timp de 20 min, menținând temperatura $<-65^\circ\text{C}$. Amestecul se răcește până la -10°C și apoi se adaugă cu agitare soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (0.70 kg). Straturile se separă și stratul apos se extrage de două ori cu DCM (cu câte 940 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (0.70 kg), se concentrează, se dizolvă în acetonitril (400 ml), se tratează cu di-*terf*-butil dicarbonat (91.2 g, 0.418 mol) la $20-25^\circ\text{C}$ și se agită timp de 1h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se distilează azeotrop până la uscat cu toluen (800 ml) și după combinarea fracțiilor dezirabile, concentrarea și uscarea lor în vid se purifică pe silica gel (eluare cu amestec de *n*-heptan/ EtOAc 9:1 până la 4:1), se obține (*2R,6R*)-*terf*-butil 2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat, **22** (61.90g, 0.193 mol, randamentul 46% din compusul **19**) sub formă de substanță solidă albă. Stereoizomerul minor (*2R,6S*)-*terf*-butil 2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat, **23** poate fi separate prin cromatografia pe coloană pe silica gel.

Compusul **11**: La o soluție agitată de compus **22** (27 mg, 0.084 mol) în DCM (0.60 ml) se adaugă TFA (0.30 ml, 0.0039 mol) la temperatura camerei, apoi se agită timp de 30 min. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se concentrează, se distilează azeotrop repetat până la uscat cu toluen (1.8 ml x 2) și se dizolvă în DCM (3.0 ml). Soluția organică se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (0.50 g), se concentrează și se usucă în vid, se obține (*2R,6R*)-2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolină, **11** (19 mg, randamentul 100%) sub formă de peliculă incoloră.

Sinteza alternativă secundă a compusului **11** – Schema 7

Compusul **23**: O soluție de eter (*2R*)-benzil 2-epoxipropilic, **6** (21.0 g, 0.128 mol) în EtOH (100 ml) se adaugă lent la o soluție 7.0 M de amoniu în MeOH (100 ml) și 28% hidroxid de amoniu (210 ml) la temperatura camerei. Vasul de reacție se închide etanș și se agită la temperatura camerei timp de 23 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se concentrează în vid și produsul brut se distilează azeotrop de două ori cu toluen (100 ml), se obține (*R*)-1-amino-3-(benziloxi)propan-2-ol, **23** (23 g) sub formă de substanță solidă ceroasă cu conținut de aproximativ 15% de dimer. Produsul brut se utilizează în reacția următoare fără purificare ulterioară.

Compusul **25**: La soluția de compus **23** (12.0 g, 49.7 mmol) în EtOH (15 ml) se adaugă metil (*S*)-(-)-2-clorpropionat comercial disponibil, **24** (6.69 g, 54.6 mmol). Amestecul se încălzește până la 70°C și se agită timp de 14 h, apoi, După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție, se concentrează în vid. Produsul brut se diluează cu EtOAc (50 ml), se spală cu 1N HCl (20 ml), soluție salină saturată (20 ml) și apoi faza organică se usucă deasupra Na_2SO_4 anhidru, se filtrează și se concentrează până la uscat. După concentrarea și uscarea în vid a fracțiilor dezirabile colectate, purificarea pe silica gel (SNAP 10g, heptan/ EtOAc = 5/1 până la 1/5, apoi numai EtOAc, TLC hep/ EtOAc = 1/3, r_f = 0.45) se obține (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benziloxi)-2-hidroxipropil)-2-clorpropanamidă, **25** (9.86 g, 36.2 mmol, randamentul 73%) sub formă de sirop incolor

Compusul **26**: La o suspensie agitată de 60% hidrură de sodiu (5.82 g, 0.0728 mol) în THF (440 ml), răcită până la 0°C , se adaugă în picături timp de 15 min compusul **25** (9.89 g, 36.4 mmol) în THF (100 ml). Amestecul de reacție se agită la 0°C adițional 30 min, apoi se lasă să se încălzească până la temperatura camerei timp de 1 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se răcește până la 0°C , timp în care lent se adaugă alcool

izopropilic (100 ml). Soluția brută se neutralizează cu Dowex H⁺ cu separarea ulterioară a rășinei prin filtrare, spălare de două ori cu izopropanol (câte 20 ml de fiecare dată) și concentrarea filtratului până la uscat. După colectarea fracțiilor dezirabile combinate, concentrarea și uscarea lor în vid, produsul brut se purifică pe silica gel (SNAP 100 g, heptan/EtOAc = 1/1 până la numai EtOAc, TLC heptan/EtOAc = 1/3, *r_f* = 0.4)) cu obținerea (2*R*,6*R*)-6-((benziloxi)metil)-2-metilmorfolin-3-onei, **26** (6.42 g, 27.3 mmol, randamentul 75%).

Compusul **11**: La o soluție agitată de compus **26** (6.67 g, 28.3 mmol) în THF (20 ml) se adaugă în picături la temperatura camerei 1 M tetrahydroaluminat de litiu în THF (40.0 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2.5 h, apoi, După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se răcește până la 0°C și apoi lent în picături se adaugă apă (13 ml), apoi 1 M NaOH în apă (0.8 ml). Amestecul de reacție stins se agită la temperatura camerei până la formarea unui precipitat alb pulverulent. Precipitatul se filtrează printr-un strat de Celite 545 și se spală cu EtOAc, DCM și Et₂O (cat 10 ml de fiecare). Filtratul se concentrează și se purifică pe silica gel (SNAP 100 g, numai DCM până la DCM/MeOH = 97/3, TLC CHCl₃/MeOH=9/1, *r_f*_{trans} =0.5, *r_f*_{cis} =0.4). Se obține amestecul *cis/trans* diastereomer de compus **11** (4.42 g, 20.0 mmol, randamentul 70.6%) din care se separă compusul **11** pur (0.93 g, 4.2 mmol, randamentul 15%).

Prepararea alternativă a compusului 12 – Schema 8

Compusul **28**: La o suspensie de carbonat de sodiu (31 g, 0.37 mol) în apă (50 ml) se adaugă o soluție de 1-amino-3,3-dietoxipropan (10.00 ml, 61.81 mmol) în DCM (50 ml) și apoi se răcește până la 0°C. La 0°C cu agitare viguroasă se adaugă clorură de benzensulfonil (7.65 ml, 60.0 mmol), apoi se încălzește până la 20°C și agitarea se continue timp de 2 h, după care se adaugă MTBE (150 ml). Stratul organic se separă, se spală cu 1.0 M of HCl (50 ml), NaHCO₃ saturat (50 g), apă (50 g), se concentrează și se distilează azeotrop până la uscat de două ori cu MTBE (150 ml x 2), se obține *N*-(3,3-dietoxipropil)benzensulfonamidă, **28** (17.34 g, 60.34 mmol, randamentul 97%) sub formă de ulei galben deschis transparent.

Compusul **30**: La o soluție agitată de 2-fluor-4-hidroxibenzonitril, **29** (15.00 g, 0.1094 mol) în DMF (45.0 ml), răcită până la 0°C, se adaugă carbonat de potasiu (37.8 g, 0.274 mol), apoi se agită la 0-5°C timp de 30 min. La amestecul de reacție se adaugă bromură de benzil (13.7 ml, 0.115 mol) la temperatură < 5°C, se agită la 5°C timp de 1h cu încălzire ulterioară până la 20°C și agitare adițional 2.5 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se distribuie între apă (180 ml) și MTBE (220 ml), straturile se separă și stratul organic se spală cu apă (90 ml), se concentrează și se distilează azeotrop până la uscare de două ori cu EtOAc (cu câte 150 ml de fiecare dată) cu obținerea 4-(benziloxi)-2-fluorbenzonitrilului, **30** (24.64 g, 0.1084 mol, randamentul 99%) sub formă de substanță solidă albă.

Compusul **32**: La o soluție agitată de compus **28** (13.28 g, 46.21 mmol) în NMP (30.0 ml) se adaugă la temperatura camerei compusul **30** (10.00 g, 44.01 mmol), apoi Cs₂CO₃ (21.5 g, 66.0 mmol). Amestecul rezultat se încălzește la 110°C timp de 16 h, apoi se răcește până la temperatura camerei. Amestecul se distribuie între apă (120 g) și MTBE (120 ml) și stratul apos se extrage cu MTBE (120 ml). Straturile organice combinate se spală cu apă (60 g), se concentrează și se distilează azeotrop până la uscare de două ori cu EtOAc (cu 100 ml de fiecare dată) cu obținerea *N*-(5-(benziloxi)-2-cianfenil)-*N*-(3,3-dietoxipropil)benzensulfonamidei, **31**, sub formă de ulei maroniu. Produsul brut se supune hidrogenolizei timp de 3 ore cu 10 mas% Pd-C(1.40 g) în EtOAc (100 ml) într-o atmosferă de hidrogen gazos (balon sub presiune), apoi amestecul de reacție purjat se filtrează printr-un strat de Celite, se spală cu EtOAc (100 ml) și se concentrează. Produsul brut astfel obținut se purifică pe silica gel (eluare cu *n*-heptan/MTBE 2:3), se obține *N*-(2-cian-5-hidroxifenil)-*N*-(3,3-dietoxipropil)benzen-sulfonamidă, **32** (16.38g, 40.50 mmol, randamentul 92%) sub formă de ulei galben vascos.

Compusul **33**: La o soluție agitată de compus **32** (5.45 g, 13.5 mmol) în THF (40 ml), răcită până la 0°C, se adaugă apă (5.4 ml), apoi TFA (11 ml, 0.14 mol). Amestecul format se lasă să se încălzească până la 20 °C și se agită peste noapte. După finalizarea reacției amestecul de reacție se distilează azeotrop până la uscare de două ori cu toluen (cu 54 ml de fiecare dată), se obține *N*-(2-cian-5-hidroxifenil)-*N*-(3-oxopropil)benzensulfonamida, **33** (4.55 g, 13.8 mmol, randamentul 100%) sub formă de un ulei vâcos.

Compusul **34**: La o suspensie agitată de compus **33** (1.64 g, 4.96 mmol) într-un amestec de toluen (29.5 ml) și NMP (1.2 ml), încălzit la 70°C, se adaugă acid **D**-(+)-10-camforsulfonic (1.15 g, 4.96 mmol) cu încălzire ulterioară la 100°C timp de 14 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc (60 ml), se spală cu apă (6.3 ml) și se concentrează până la formarea unui ulei

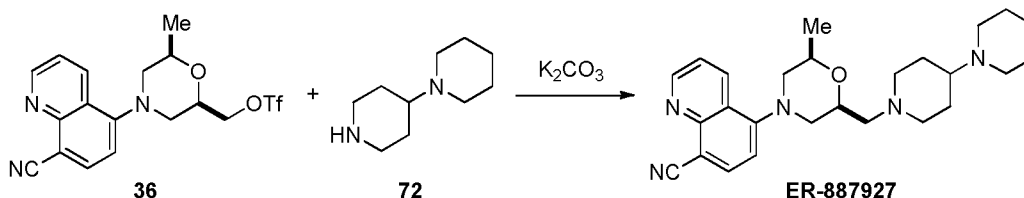
maroniu întunecat. Produsul brut se purifică pe silica gel (eluare cu *n*-heptan/EtOAc 1:1), se obține 5-hidroxi-1-(fenilsulfonyl)-1,2-dihidrochinolin-8-carbonitril, **34** (685 mg, 2.19 mmol, randamentul 44%) sub formă de substanță solidă galbenă.

Compusul **35** și **12**: La o suspensie agitată de compus **34** (0.393 g, 1.26 mmol) în DCM (3.0 ml) se adaugă 2,6-lutidină (0.437 ml, 3.78 mmol) și apoi se răcește până la 1-2°C. Menținând temperatura sub 4°C se adaugă o soluție de anhidridă trifluormetansulfonică (0.275 ml, 1.64 mmol) în DCM (1.0 ml). Amestecul de reacție se agită la 2-3°C pentru 1h, se toarnă într-un amestec răcit în prealabil (5°C) de MTBE (20 ml) și 1 M HCl (6.3 ml). Stratul organic format, separat se spală cu 9 mas% NaHCO₃ (3 g), 20 mas% NaCl (5 g), se usucă deasupra Na₂SO₄ (2 g) pentru 1h, se filtrează și se concentrează cu formarea 8-cian-1-(fenilsulfonyl)-1,2-dihidrochinolin-5-il trifluormetan-sulfonatului brut, **35** sub formă de ulei galben. Compusul **35** se dizolvă în NMP (2.5 ml) și DIPEA (1.75 ml, 10.1 mmol), apoi se adaugă compusul **11** (0.446 g, 2.02 mmol) și amestecul rezultat se încălzește la 125°C peste noapte. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și distribuie între EtOAc (30 ml) și apă (10 ml). Stratul organic se spală cu apă (10 ml), se concentrează și se purifică pe coloană cu silica gel (eluare cu *n*-heptan/EtOAc 1:1), se obține 5-((2*R*,6*R*)-2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolin)-chinolin-8-carbonitril, **12** (80.2 mg, 0.215 mmol, randamentul 17%) sub formă de substanță solidă cafenie.

Sinteza compusului 36 – Schema 9: La o suspensie agitată de compus **13** (10.97 g, 38.72 mmol) în DCM (44 ml) se adaugă 2,6-lutidină (5.38 ml, 46.5 mmol), apoi se răcește până la 0°C. Se adaugă o soluție de anhidridă trifluormetansulfonică (Tf₂O; 6.84 ml, 40.7 mmol) în DCM (22 ml), menținând temperatura < 5°C și agitând timp de 1h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se stinge cu bicarbonat de sodiu saturat (65 g) și amestecul se încălzește până la 15°C. Straturile se separă și stratul apos se extrage cu DCM (55 ml). Straturile organice combinate se spală cu 20 mas% NaCl (33 g) și se agită deasupra Florisil (11 g) timp de 1.5 h, apoi amestecul se filtrează, se eluează cu MTBE (55 ml) și se concentrează. Substanță solidă de culoare cafenie se suspendează în DCM (11 ml), se diluează cu *n*-heptan (110 ml), se filtrează, se spală cu *n*-heptan/DCM 10:1 (121 ml) și se usucă în vid cu formarea ((2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil trifluormetansulfonatului, **36** (15.20 g, 36.6 mmol, randamentul 94%) sub formă de substanță solidă cafeniu-deschisă.

Sinteza ER-887927 utilizând Schema 9 și 17:

Schema 17



La o suspensie agitată de compus **36** (1.002 g, 2.412 mmol) în acetonitril (6.0 ml) se adaugă carbonat de potasiu (1.33 g, 9.65 mmol), apoi 1,4'-bipiperidină comercial disponibilă, **72** (609 mg, 3.62 mmol). Amestecul de reacție se încălzește în reflux timp de 5 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se diluează cu apă (12 ml) și se concentrează parțial. Se adaugă *N*-Heptan (10 ml) și MTBE (10 ml) și amestecul parțial se concentrează, în proces ce substanță solidă maronie, astfel format, se colectează prin filtrare, se spală cu: (1) apă (15 ml) și (2) *n*-heptan (15 ml), și se usucă în vid peste noapte. Substanță solidă uscată se dizolvă în *n*-heptan (10 ml, 0.2 mol), se diluează cu acetonitril (5.0 ml, 0.096 mol), apoi se tratează cu Florisil (0.50 g) la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul se filtrează, se eluează cu acetonitril (10 ml) și se concentrează până la formarea unei substanțe solide de culoare cafenie, care se triturează cu MTBE/*n*-heptan 1:2 (15 ml), se filtrează, se spală cu MTBE/*n*-heptan 1:3 (10 ml) și se usucă într-o atmosferă de N₂/vid până la formarea **ER-887927** sub formă de pulbere cafeniu deschisă (1.001 g, 2.31 mmol, randamentul 95%).

ER-893881 (15.2 mg, 0.037 mmol, randamentul 51.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-887927**, pornind de la compusul **36** (30 mg, 0.072 mmol) și dihidroclorură de (*S*)-1,3'-bipiperidină (20.5 mg, 0.144 mmol) utilizând TEA (0.020 ml, 0.141 mmol) înlocuind K₂CO₃.

ER-894483 (30 mg, 0.079 mmol, randamentul 32.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-893881**, pornind de la compusul **36** (100 mg, 0.241 mmol) și (*R*)-3-metilpiperazin-2-onă (54.9 mg, 0.481 mmol).

ER-894484 (30 mg, 0.079 mmol, randamentul 32.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-893881**, pornind de la compusul **36** (100 mg, 0.241 mmol) și (S)-3-metilpiperazin-2-onă (54.9 mg, 0.481 mmol).

5 **ER-894504** (30 mg, 0.076 mmol, randamentul 31.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-893881**, pornind de la compusul **36** (100 mg, 0.241 mmol) și (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazină (54.9 mg, 0.481 mmol).

ER-894505 (30 mg, 0.076 mmol, randamentul 31.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-893881**, pornind de la compusul **36** (100 mg, 0.241 mmol) și 2,3-dimetilpiperazină (54.9 mg, 0.481 mmol).

10 **ER-894655** (140 mg, 0.309 mmol, randamentul 64.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-893881**, pornind de la compusul **36** (200 mg, 0.482 mmol) și *terf*-butil 2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilat (206 mg, 0.961 mmol). Grupa de protecție Boc se hidrolizează utilizând 4 N HCl dioxan cu izolarea ulterioară a produsului dezirabil prin distilare azeotropă până la uscare cu toluen și uscare în vid.

15 **ER-894151** (1.066 g, 3.16 mmol, randamentul 65.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de preparare a **ER-893881**, pornind de la compusul **36** (2.0 g, 4.81 mmol) și *terf*-butil azetidin-3-ilcarbammat (0.995 g, 5.78 mmol). Compusul intermediar Boc-protejat se deprotejează utilizând TFA (3 ml) în DCM (3 ml). Amestecul de reacție se lasă să agite timp de 30 min, apoi amestecul de reacție se concentrează până la uscare prin distilare azeotropă de trei ori cu toluen (cu 5 ml de fiecare dată). Reziduul se diluează cu DCM (10 ml), se spală de două ori cu NaHCO₃ saturat (5 ml), apă (5 ml), soluție salină saturată (5 ml), se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează, se concentrează și se usucă în vid, rezultă produsul dezirabil.

20 **ER-890250**: La o soluție agitată răcită de **ER-887927** (50 mg, 0.115 mmol) în THF (1 ml) la -78°C se adaugă 1.6 M complex metil litu- bromură de litu în eter etilic (0.15 ml, 0.24 mmol), după care culoarea soluției se modifică din galben deschis până la roșu aprins/oranj. Amestecul de reacție se agită timp de 1.5 h la -78°C, după care se stinge cu hidroxid de amoniu apos (2 ml), cu încălzirea lentă ulterioară până la temperatura camerei. Amestecul de reacție se extrage de trei ori cu DCM (5 ml) și straturile organice combinate se usucă, se filtrează și se concentrează până la uscare.

30 Compusul intermediar brut se dizolvă în acetonă (1 ml), apoi se adaugă o soluție de nitrat amoniu ceric (300 mg, 0.547 mmol) în apă (1.5 ml). Amestecul de reacție se agită pentru 30, apoi amestecul de reacție se concentrează până la o substanță solidă brută. Substanță solidă se suspendează în acetonă 5 ml, se agită timp de 5 min, se filtrează și substanță solidă pe filtru se eluează de trei ori cu acetonă (cu 5 ml de fiecare dată). Filtratele combinate se concentrează, apoi se purifică prin CLÎP cu fază inversă (coloană X-Bridge C18 19 x 100 mm, utilizand gradientul amestecului acetonitril/apă cu conținut de 0.1% acid formic). Frațiile dezirabile se combină, se concentrează, se dizolvă în MeOH (2 ml), se trec pe o coloană cu SiCO₃, eluare repetată cu MeOH, se concentrează și se usucă în vid, se obține **ER-890250** (4.4 mg, 0.010 mmol, randamentul 8.5%).

40 **Sinteza ER-884884 conform Schemei 10:**

Compusul 37: La o soluție agitată de compus **22** din **Schema 6** (1.003 g, 3.121 mmol) în EtOH (5 ml) se adaugă 5% Pd pe carbon (100 mg) și apoi de câteva ori se încarcă balonul cu hidrogen gazos. Amestecul de reacție se încălzește până la 40°C într-o atmosferă de hidrogen (balon aflat sub presiune) și se agită peste noapte, apoi amestecul de reacție se purjează cu azot gazos de cateva ori, vacuumizand sistemul cu o pompă de vid între purjări. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se filtrează prin Celite 545, stratul de filtru se spală de două ori cu EtOH (cu 5 ml de fiecare dată), apoi filtratele combinate se concentrează și se usucă în vid. Produsul brut, (3R,5S)-*terf*-butil 3-(hidroximetil)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (0.720 g, 3.114 mmol, randamentul 99.8%) se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

50 La o soluție agitată de compus (3R,5S)-*terf*-butil 3-(hidroximetil)-5-metilpiperidin-1-carboxilat (0.783 g, 3.385 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă clorură de *p*-toluensulfonil (0.968 g, 5.078 mmol), apoi DMAP (40 mg, 0.33 mmol) și DIPEA (1.18 ml, 6.77 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 3 h, apoi se adaugă apă (5 ml) cu agitare ulterioară adițional 15 min. Stratul organic format se spală cu 0.1 N HCl (5 ml), soluție salină saturată (3 ml), se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează până la uscat. Produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage, eluare cu 3:1 heptani: EtOAc), se obține (3S,5R)-*terf*-butil 3-metil-5-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilat (0.8602 g, 2.232 mmol, randamentul 65.9%).

La o soluție agitată de compus (3*S*,5*R*)-*terț*-butil 3-metil-5-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilat (0.860 g, 2.232 mmol) în DMF (7 ml) la temperatura camerei se adaugă azidă de sodiu (0.218 g, 3.347 mmol), după care amestecul de reacție se încălzește până la 80 °C și se agită aditional 3 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc (25 ml) și se spală de trei ori cu apă (cu 5 ml de fiecare dată). După concentrarea fracțiilor dezirabile combinate și uscare în vid stratul organic format se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, se filtrează, se concentrează, apoi produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage, eluare cu gradient 0 până la 15% EtOAc în heptan), se obține (2*R*,6*R*)-*terț*-butil 2-(azidometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilate, **37** (0.545 g, 2.126 mmol, randamentul 95.3%) sub formă de substanță solidă cristalină incoloră.

ER-884884: La o soluție agitată de compus **37** (0.545 g, 2.126 mmol) în MeOH (5 ml) se adaugă 5% paladiu pe carbon activat (250 mg), apoi de câteva ori vasul se încarcă cu hidrogen gazos. Amestecul de reacție se menține într-o atmosferă de hidrogen (balon aflat sub presiune) la temperatura camerei și se agită timp de 12 h, după care amestecul de reacție se purjează de câteva ori cu azot gazos cu vacuumizarea sistemului cu o pompă de vid între purjări. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se filtrează prin Celite 545, stratul de filtru se spală de două ori cu EtOH (cu 2 ml de fiecare dată), apoi filtratele combinate se concentrează și se usucă în vid. Produsul brut, (2*S*,6*R*)-*terț*-butil 2-(aminometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat (0.489 g, 2.10 mmol, randamentul 99.9%) se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

La o soluție agitată de (2*S*,6*R*)-*terț*-butil 2-(aminometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat (50.2 mg, 0.218 mmol) în DCM (0.5 ml) se adaugă TFA (0.25 ml, 3.4 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție se agită timp de 1 h, apoi se concentrează și se distilează azeotrop până la uscare de două ori cu toluen (cu 2 ml de fiecare dată) și se usucă în vid. Morfolina brută deprotejată se dizolvă cu agitare în DMA (1 ml), apoi se adaugă TEA (2 ml) și compusul **3** (50 mg, 0.214 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 140 °C și se agită timp de 1h, apoi, după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și după concentrarea fracțiilor dezirabile combinate și uscare în vid, direct se injectează pe coloana de CLÎP cu fază inversă (după filtrare), se obține **ER-884884** (12.1 mg, 0.043 mmol, randamentul 19.7%).

Compusul substituit 15, Schema 10 sau ER-879713: La o soluție agitată de **ER-884884** (30.2 mg, 0.107 mmol) în DCM (0.5 ml) se adaugă TEA (30 μl, 0.20 mmol), apoi clorură de 2,2-dimetilpropanoil (20 μl, 0.162 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 3 h, apoi, după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează, se filtrează, și după concentrarea fracțiilor dezirabile combinate și uscare în vid, se purifică direct prin CLÎP cu fază inversă (coloană Water X-Bridge C18 19x100mm; eluare cu a gradient de acetonitril în apă cu conținut de 0.05% TFA), se obține **ER-879713** (20.5 mg, 0.056 mmol, randamentul 52.3%).

ER-886432 (10.2 mg, 0.023 mmol, randamentul 52.7%) se obține printr-o metodă similară metodei de preparare a **ER-879713**, pornind de la compusul **ER-884884** (50 mg, 0.177 mmol) și clorură de 1-fenilciclobutanecarbonil (8.5 mg, 0.044 mmol).

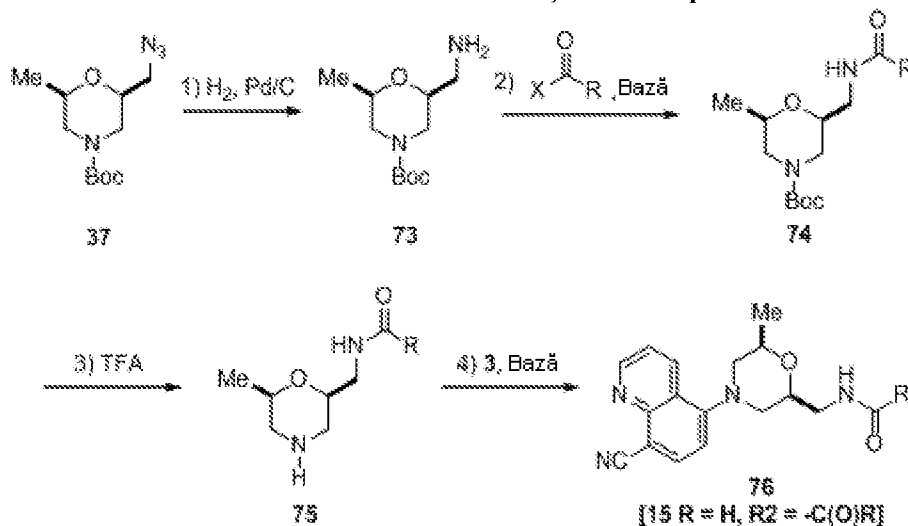
ER-886563 (3.6 mg, 0.023 mmol, randamentul 20.3%) se obține printr-o metodă similară metodei de preparare a **ER-879713**, pornind de la compusul **ER-884884** (12.4 mg, 0.044 mmol) și clorură de benzenacetil (0.007 ml, 0.053 mmol).

ER-888137: La o soluție agitată de **ER-884884** (30.2 mg, 0.107 mmol) în NMP(0.5 ml) se adaugă 2-clor-5-fluorpirimidină (140 mg, 1.056 mmol). Amestecul de reacție se încălzește într-un cuptor cu microunde la 150°C timp de 5 min, după care amestecul de reacție răcit se purifică pe coloană pentru CLÎP cu fază inversă C-18, eluare cu acetonitril în apă cu gradient a 10 până la 40%. Frațiile dezirabile se concentrează și se usucă în vid, se obține **ER-888137** (6.5 mg, 0.017 mmol, randamentul 9.7%).

ER-888701 (12.2 mg, 0.031 mmol, randamentul 17.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-888137**, pornind de la compusul **ER-884884** (50 mg, 0.177 mmol) și 2-clor-5-etilpirimidină (150 mg, 1.052 mmol).

ER-888896 (3.0 mg, 0.008 mmol, randamentul 23.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-888137**, pornind de la compusul **ER-884884** (10.1 mg, 0.036 mmol) și 2-clorpirazină (30 mg, 0.261 mmol).

Schema 18: Metoda alternativă de obținere a compusului substituit 15:

**ER-879713 sau Compusul 76 utilizand Schema 18:**

Compusul 73: La o soluție agitată de compus **37** (0.545 g, 2.126 mmol) în MeOH (5 ml) se adaugă 5% paladiu pe carbon activat (250 mg), apoi vasul de câteva ori se încarcă cu hidrogen gazos. Amestecul de reacție se menține într-o atmosferă de hidrogen (balon aflat sub presiune) la temperatura camerei și se agită timp de 12 h, după care amestecul de reacție se purjează cu azot gazos de câteva ori cu vacuumizarea sistemului cu o pompă de vid între purjări. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se filtrează prin Celite 545, stratul de filtru de două ori se spală cu EtOH (cu 2 ml de fiecare dată), apoi filtratele combinate se concentrează și se usucă în vid. Produsul brut, (2*S*,6*R*)-*tert*-butil 2-(aminometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilatul, **73** (0.489 g, 2.10 mmol, randamentul 99.9%) se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Compusul 74: La o soluție agitată de compus **73** (50.2 mg, 0.218 mmol) în DCM (0.5 ml) se adaugă TEA (36.5 μ l, 0.268 mmol), apoi clorură de 2,2-dimetilpropanoil (29.5 μ l, 0.235 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei pentru 1 h, apoi, după finalizarea completă a reacției, amestecul de reacție se toarnă în apă, se extrage de trei ori cu DCM (cu 3 ml de fiecare dată) și straturile organice combinate se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează, se concentrează și se usucă în vid, se obține (2*R*,6*S*)-*tert*-butil 2-metil-6-(pivalamidometil)morfolin-4-carboxilat brut, **74** (R = *t*Bu).

ER-879713: La o soluție agitată de compus brut **74** în DCM (5 ml) se adaugă TFA (0.25 ml, 3.4 mmol), cu agitare ulterioară la temperatura camerei timp de 1 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează și se distilează azeotrop de două ori cu toluen și apoi se usucă în vid timp de 30 min, după care compusul intermediar brut dezirabil, **75**, se dizolvă în DMA (1 ml), apoi se adaugă TEA (2 ml) și compusul **3** (50 mg, 0.214 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 140 °C și se agită timp de 1h, apoi, după finalizarea completă a reacției, amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și, după concentrarea fracțiilor combinate dezirabile și uscare în vid, direct se injectează pe o coloană pentru CLIP preparativă cu fază inversă (după filtrare), se obține compusul **76** din exemplu sau **ER-879713** (9.3 mg, 0.025 mmol, randamentul 11.6%, R = *t*Bu).

ER-879689 (4.3 mg, 0.013 mmol, randamentul 6.0%, R = Me) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-879713**, pornind de la compusul **73** (50.2 mg, 0.218 mmol, R = Me) și compusul **3** (50 mg, 0.215 mmol).

ER-886360 (14.3 mg, 0.035 mmol, randamentul 15.8%, R = CH(Me)Ph) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-879713**, pornind de la compusul **73** (50.2 mg, 0.218 mmol, R = CH(Me)Ph) și compusul **3** (50 mg, 0.215 mmol).

Exemple adiționale de compus substituit 15:

ER-888603: La o soluție agitată de compus **37** (58.1 mg, 0.227 mmol) și ciclohexilacetilenă (0.026 ml, 0.200 mmol) în alcool *tert*-butilic (0.08 ml) și apă (0.07 ml) se adaugă bicarbonat de sodiu (2.5 mg, 0.030 mmol), apoi sulfat pentahidrat de cupru(II) (2.5 mg, 0.010 mmol) și ascorbat de sodiu (7.8 mg, 0.039 mmol). Amestecul de reacție se agită la

- temperatura camerei timp de 14 h, apoi se adaugă DCM (5 ml) și bicarbonat de sodiu saturat (5 ml) și se agită adițional 10 min. Straturile se separă și stratul apos se extrage de două ori cu DCM (cu 3 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se usucă deasupra MgSO_4 anhidru, se filtrează și se concentrează până la uscat. Compusul intermediar brut Boc-protejat se dizolvă cu
- 5 agitare în DCM (3 ml), apoi se adaugă TFA (0.8 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 1 h, apoi, după finalizarea completă a reacției, amestecul de reacție se concentrează și se distilează azeotrop până la uscare utilizând toluen (2 ori câte 5 ml de fiecare dată). Produsul brut se purifică prin CLÎP (coloană Water X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluare cu
- 10 gradient de acetonitril în apă cu conținut de 0.05% TFA), se obține (2*R*,6*R*)-2-((4-ciclohexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metilmorfolină (8.9 mg, 0.034 mmol, randamentul 16.8%)
- La o soluție agitată de (2*R*,6*R*)-2-((4-ciclohexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metilmorfolină (8.9 mg, 0.034 mmol) în DMA (0.3 ml) și TEA (0.005 ml, 0.036 mmol) se adaugă
- 15 compusul **3** (7.85 mg, 0.034 mmol). Amestecul se încălzește într-un cuptor cu microunde la 150°C timp de 30 min, după care amestecul de reacție răcit se injectează direct pe o coloană pentru CLÎP cu fază inversă C-18 (coloană Water X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluare cu gradient 10 – 40% acetonitril în apă cu conținut de 0.05% TFA). Frațiile combinate dezirabile se concentrează și se usucă în vid, se obține **ER-888603** (3.3 mg, 0.008 mmol, randamentul 23.3% sau randamentul
- general 3.9%).
- ER-888604** (5.2 mg, 0.013 mmol, 6.5% randamentul total) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-888603**, pornind de la compusul **37** (58.1 mg, 0.227 mmol),
- 20 fenilacetilenă (0.022 ml, 0.200 mmol) și compusul **3** (7.85 mg, 0.034 mmol).
- ER-889556**: La o suspensie agitată de **ER-887268** (140.3 mg, 0.384 mmol) în apă (1.5 ml) se adaugă formaldehidă (1 ml) și acid formic (0.55 ml), apoi amestecul de reacție se încălzește într-un cuptor cu microunde la 110°C timp de 1.5 h. După finalizarea completă a reacției amestecul
- 25 de reacție se răcește și se injectează direct pe o coloană pentru CLÎP preparativă cu fază inversă C-18, eluare cu gradient 10 – 40% acetonitril în apă cu conținut de 0.1% TFA. Frațiile colectate dezirabile se concentrează, se dizolvă în MeOH (5 ml), se trec printr-un strat de SiCO_3 , eluare cu MeOH (10 ml), se concentrează și se usucă în vid, se obține **ER-889556** (75 mg, 0.197 mmol, randamentul 51.5%).
- 30 **ER-890114** (75.9 mg, 0.170 mmol, randamentul 40.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul **ER-890112** (182 mg, 0.420 mmol).
- ER-890108** (72.1 mg, 0.171 mmol, randamentul 40.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul **ER-890119** (170.6 mg, 0.420
- 35 mmol).
- ER-890345** (43.5 mg, 0.115 mmol, randamentul 38%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul **ER-890344** (110.2 mg, 0.302 mmol).
- ER-890346** (52.6 mg, 0.139 mmol, randamentul 73.3%) se prepară printr-o metodă,
- 40 similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul **ER-887269** (69 mg, 0.189 mmol).
- ER-890831** (85.2 mg, 0.225 mmol, randamentul 74.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul **ER-887270** (110.2 mg, 0.302 mmol).
- 45 **ER-890964** (506.2 mg, 1.286 mmol, randamentul 71.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul **ER-890963** (685.2 mg, 1.806 mmol).
- ER-890186** (10.2 mg, 0.023 mmol, randamentul 20.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul **ER-890107** (48 mg, 0.111
- 50 mmol).
- ER-890223** (35 mg, 0.078 mmol, randamentul 42.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul **ER-890106** (100 mg, 0.182 mmol) sub formă de sare TFA.
- ER-894656** (31.7 mg, 0.068 mmol, randamentul 61.5%) se prepară printr-o metodă,
- 55 similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul **ER-894655** (50 mg, 0.111 mmol) sub formă de sare dihidroclorură.
- ER-889728**: La o soluție agitată de **ER-888070** (12.5 mg, 0.034 mmol) în DCM (0.5 ml) se adaugă TEA (0.01 ml, 0.072 mmol), apoi clorură de nicotinoil (10 mg, 0.071 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 1 h, apoi amestecul de reacție se

diluează cu DCM (5 ml), se spală cu apă (2 ml), soluție salină saturată (2 ml), se usucă deasupra MgSO_4 , se filtrează și se concentrează până la uscat. Produsul brut se purifică pe o coloană pentru CLÎP preparativă cu fază inversă C-18, eluare cu gradient 10 – 25% acetonitril în apă cu conținut de 0.1% TFA. Fracțiile colectate dezirabile se concentrează, se dizolvă în MeOH (5 ml), se trec printr-un strat de SiCO_3 , eluare cu MeOH (10 ml), se concentrează și se usucă în vid, se obține **ER-889728** (7.2 mg, 0.015 mmol, randamentul 45%).

ER-889729 (8.2 mg, 0.017 mmol, randamentul 51.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-888070** (12.5 mg, 0.034 mmol) și clorură de izonicotinoil (10 mg, 0.071 mmol).

ER-889734 (8.6 mg, 0.018 mmol, randamentul 52.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-888070** (12.5 mg, 0.034 mmol) și clorură de picolinoil (10 mg, 0.071 mmol).

ER-889744 (12 mg, 0.028 mmol, randamentul 80.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-888070** (12.5 mg, 0.034 mmol) și clorură de hexanoil (9 mg, 0.067 mmol).

ER-889745 (8 mg, 0.018 mmol, randamentul 54%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-888070** (12.5 mg, 0.034 mmol) și clorură de izobutiril (7 mg, 0.066 mmol).

ER-889746 (7.6 mg, 0.017 mmol, randamentul 50%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-888070** (12.5 mg, 0.034 mmol) și clorură de 2,2-dimetilpropanoil (8 mg, 0.066 mmol).

ER-890113 (25.6 mg, 0.054 mmol, randamentul 66.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-890112** (35.2 mg, 0.081 mmol) și anhidridă acetică (0.093 ml, 0.984 mmol).

ER-890120 (20.3 mg, 0.045 mmol, randamentul 54.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-890119** (33.7 mg, 0.083 mmol) și anhidridă acetică (0.012 ml, 0.127 mmol).

ER-890122 (35.2 mg, 0.069 mmol, randamentul 43.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-890119** (65.2 mg, 0.160 mmol) și clorură de benzoil (0.037 ml, 0.318 mmol).

ER-890142 (45.2 mg, 0.084 mmol, randamentul 53.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-890112** (68.5 mg, 0.158 mmol) și clorură de benzoil (0.037 ml, 0.318 mmol).

ER-890187 (9.4 mg, 0.020 mmol, randamentul 18.0%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-890107** (48 mg, 0.111 mmol) și anhidridă acetică (0.125 ml, 1.3 mmol).

ER-890188 (8.9 mg, 0.018 mmol, randamentul 16.0%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-890107** (48 mg, 0.111 mmol) și clorură de izobutiril (0.051 ml, 0.487 mmol).

ER-890189 (10 mg, 0.019 mmol, randamentul 16.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-890107** (48 mg, 0.111 mmol) și clorură de benzoil (0.056 ml, 0.482 mmol).

ER-890190 (6.5 mg, 0.014 mmol, randamentul 36.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-890119** (15.6 mg, 0.038 mmol) și clorură de izobutiril (0.006 ml, 0.058 mmol).

ER-890219 (32.0 mg, 0.067 mmol, randamentul 91.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-890106** (40.2 mg, 0.073 mmol) sub formă de sare TFA, TEA (0.20 ml, 1.43 mmol) și anhidridă acetică (0.10 ml, 1.06 mmol).

ER-890221 (28.2 mg, 0.056 mmol, randamentul 76.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-890219**, pornind de la compusul **ER-890106** (40.2 mg, 0.073 mmol) sub formă de sare TFA și clorură de izobutiril (0.080 ml, 0.764 mmol).

ER-890222 (30.1 mg, 0.056 mmol, randamentul 76.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-890219**, pornind de la compusul **ER-890106** (40.5 mg, 0.074 mmol) sub formă de sare TFA și clorură de benzoil (0.20 ml, 1.723 mmol).

ER-892254 (24.2 mg, 0.052 mmol, randamentul 67.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-892253** (32.2 mg, 0.077 mmol) și anhidridă acetică (0.015 ml, 0.151 mmol). La amestecul de reacție se adaugă acetonitril (0.5 ml).

ER-892256 (25.2 mg, 0.052 mmol, randamentul 41.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-890119** (50.2 mg, 0.124 mmol) și clorură de metansulfonil (0.011 ml, 0.142 mmol).

5 **ER-893926** (124.2 mg, 0.255 mmol, randamentul 51.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-888070** (180.2 mg, 0.493 mmol) și clorură de 1,3-dimetil-*1H*-pirazole-4-carbonil (93.8 mg, 0.592 mmol).

ER-893927 (45.2 mg, 0.083 mmol, randamentul 57.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-892253** (60.5 mg, 0.144 mmol) și clorură de 1,3-dimetil-*1H*-pirazole-4-carbonil (27.4 mg, 0.173 mmol).

10 **ER-893948** (65.3 mg, 0.147 mmol, randamentul 29.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-888070** (180.2 mg, 0.493 mmol) și clorură de metansulfonil (68 mg, 0.593 mmol).

ER-894149 (67.2 mg, 0.133 mmol, randamentul 80.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-888070** (60.2 mg, 0.165 mmol) și clorură de benzensulfonil (0.023 ml, 0.180 mmol).

15 **ER-894150** (58.2 mg, 0.111 mmol, randamentul 69.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-888070** (58.2 mg, 0.159 mmol) și clorură de 4-fluorbenzensulfonil (0.025 ml, 0.188 mmol).

20 **ER-894152** (36.2 mg, 0.095 mmol, randamentul 63.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-894151** (50.6 mg, 0.150 mmol) și anhidridă acetică (0.014 ml, 0.135 mmol).

ER-894153 (5.4 mg, 0.012 mmol, randamentul 7.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-894151** (52.2 mg, 0.155 mmol) și clorură de 4-fluorbenzenzoil (25 mg, 0.158 mmol).

25 **ER-894154** (38.5 mg, 0.093 mmol, randamentul 62.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-894151** (50.4 mg, 0.149 mmol) și clorură de metansulfonil (0.012 ml, 0.146 mmol).

30 **ER-894155** (42.1 mg, 0.085 mmol, randamentul 57.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-894151** (50.3 mg, 0.149 mmol) și clorură de 4-fluorbenzensulfonil (29 mg, 0.149 mmol).

ER-894159 (20.4 mg, 0.041 mmol, randamentul 27.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-894151** (50.5 mg, 0.150 mmol) și clorură de 1,3-dimetil-*1H*-pirazole-4-sulfonil (29 mg, 0.149 mmol).

35 **ER-894160** (47.2 mg, 0.090 mmol, randamentul 65.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-888070** (50.1 mg, 0.137 mmol) și clorură de 1,3-dimetil-*1H*-pirazole-4-sulfonil (27 mg, 0.139 mmol).

ER-894206 (11.3 mg, 0.029 mmol, randamentul 19%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-894151** (50.6 mg, 0.150 mmol) și clorură de izobutiril (16. mg, 0.150 mmol).

40 **ER-894594** (215 mg, 0.487 mmol, randamentul 46.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889728**, pornind de la compusul **ER-894151** (354 mg, 1.049 mmol) și anhidrida benzoică (407 mg, 1.81 mmol). Acetonitril (2 ml) se utilizează în loc de DCM.

45 **Prepararea ER-890252:** La o soluție agitată de compus **36** (2.0 g, 4.8 mmol) din **Schema 9** în acetonitril (15 ml) se adaugă (*R*)-*terf*-butil pirolidin-2-il carbamat (1.10 g, 5.9 mmol), apoi TEA (1.6 ml, 11.5 mmol). Amestecul de reacție se agită la 70°C timp de 3h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează până la sirop brut, se diluează cu DCM (20 ml), se spală cu apă (5 ml), se usucă, se filtrează și se concentrează până la uscat. Produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage SP4, 40+M, eluare cu gradient de 5% MeOH în 1:1 EtOAc:DCM până la 10% MeOH în 1:1 EtOAc:DCM 10 volume de coloană timp de un ciclu.

50 Frațiile cu conținut de produs se combină, se concentrează și se usucă în vid, se obține *terf*-butil ((*R*)-1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirolidin-3-il)carbamate (1.35 g, 3.0 mmol, randamentul 62%).

55 La o soluție agitată de of *terf*-butil ((*R*)-1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-pirolidin-3-il)carbamate (1.35 g, 3.0 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă TFA (8.1 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei, apoi se concentrează și se distilează azeotrop până la uscat de trei ori cu toluen (câte 10 ml de fiecare dată) și apoi se usucă în vid, se obține 5-(((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril brut (1.39 g, 3.0 mmol, randamentul 100%) sub formă de sare TFA.

ER-890252 (120.3 mg, 0.306 mmol, randamentul 71.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-890222**, pornind de la compusul 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)-chinolin-8-carbonitril (200 mg, 0.430 mmol) sub formă de sare TFA și anhidridă acetică (0.80 ml, 8.46 mmol).

5 **ER-890253** (146.5 mg, 0.348 mmol, randamentul 80.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-890122**, pornind de la compusul 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)-chinolin-8-carbonitril (200 mg, 0.430 mmol) sub formă de sare TFA și clorură de izobutiril (0.50 ml, 4.77 mmol).

10 **ER-894544** (103.6 mg, 0.227 mmol, randamentul 52.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-890122**, pornind de la compusul 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)-chinolin-8-carbonitril (200 mg, 0.430 mmol) sub formă de sare TFA și clorură de benzoil (0.50 ml, 4.31 mmol).

15 **ER-894546** (96.7 mg, 0.214 mmol, randamentul 49.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-890222**, pornind de la compusul 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)-chinolin-8-carbonitril (200 mg, 0.430 mmol) sub formă de sare TFA și anhidridă acetică (0.80 ml, 8.46 mmol). 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)-chinolin-8-carbonitril se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril utilizand (*S*)-*terț*-butil pirolidin-2-il carbamat în calitate de material inițial în prima etapă, descrisă pentru prepararea **ER-890252**.

ER-894547 (120.8 mg, 0.287 mmol, randamentul 66.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-894546**, pornind de la compusul 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)-chinolin-8-carbonitril (200 mg, 0.430 mmol) sub formă de sare TFA și anhidridă izobutirică (0.70 ml, 4.22 mmol).

25 **ER-894548** (110.4 mg, 0.242 mmol, randamentul 56.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-894546**, pornind de la compusul 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)-chinolin-8-carbonitril (200 mg, 0.430 mmol) sub formă de sare TFA și anhidridă benzoică (0.50 g, 2.21 mmol).

30 **ER-894545** (32 mg, 0.084 mmol, randamentul 19.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)-chinolin-8-carbonitril (200 mg, 0.430 mmol) sub formă de sare TFA.

35 **ER-894549** (103.8 mg, 0.274 mmol, randamentul 63.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-889556**, pornind de la compusul 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-aminopirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)-chinolin-8-carbonitril (200 mg, 0.430 mmol) sub formă de sare TFA.

Prepararea 886355 utilizând modifi cații pentru Schema 7 și Schema 4: La o soluție agitată de (*R*)-1-amino-3-(benziloxi)propan-2-ol, **Compusul 22** în **Schema 7** (8.0 g, 44.1 mmol) în DMF (60 ml) se adaugă acid (*S*)-2-clorbutanoic (5.0 g, 40.8 mmol), apoi TEA (10.5 g, 103.8 mmol), DMAP (0.4 g, 3.3 mmol) și în final EDC (9.52 g, 49.7 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 5 zile, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează până la un sirop brut. Purificarea pe silica gel (Biotage, eluare cu gradient de 20 - 100% EtOAc în heptani), urmată de colectarea fracțiilor dezirabile, concentrarea și uscarea lor în vid, rezultă cu (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benziloxi)-2-hidroxipropil)-2-clorbutanamidă (683.5 mg, 2.392 mmol, randamentul 5.9%).

45 La o suspensie agitată de hidrură de sodiu (203.1 mg, 5.1 mmol sub formă de 60% dispersie în ulei) în THF (18 ml), răcită până la 0°C, se adaugă în picături (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benziloxi)-2-hidroxipropil)-2-clorbutanamidă (362.8 mg, 1.270 mmol) în THF (3.8 ml) timp de 5 min, apoi amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 30 min, urmand agitarea la temperatura camerei timp de 5 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se stinge prin aditia lentă a IPA (1 ml), urmând aditia Dowex 50, forma H⁺, până se observă pH de la neutru până la acid. Suspensia finală se filtrează și substanță solidă se spală de două ori cu EtOAc. Filtratul combinat se concentrează și produsul brut format se purifică pe silica gel (Biotage, eluare cu 1:1 EtOAc:heptan). Fracțiile dezirabile se combină, se concentrează și se usucă în vid, se obține

55 (*2R*,6*R*)-6-((benziloxi)metil)-2-etilmorfolin-3-onă (314 mg, 1.260 mmol, randamentul 99.2%).
La o soluție agitată de of (*2R*,6*R*)-6-((benziloxi)metil)-2-etilmorfolin-3-onă (362.2 mg, 1.453 mmol) în THF (2 ml) se adaugă în picături la temperatura camerei timp de 2 min 1 M litiu tetrahidroaluminat în THF (2 ml, 2 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2.5 h, apoi se răcește până la 0°C și se adaugă în picături apă (0.6 ml) și apoi 1 M hidroxid

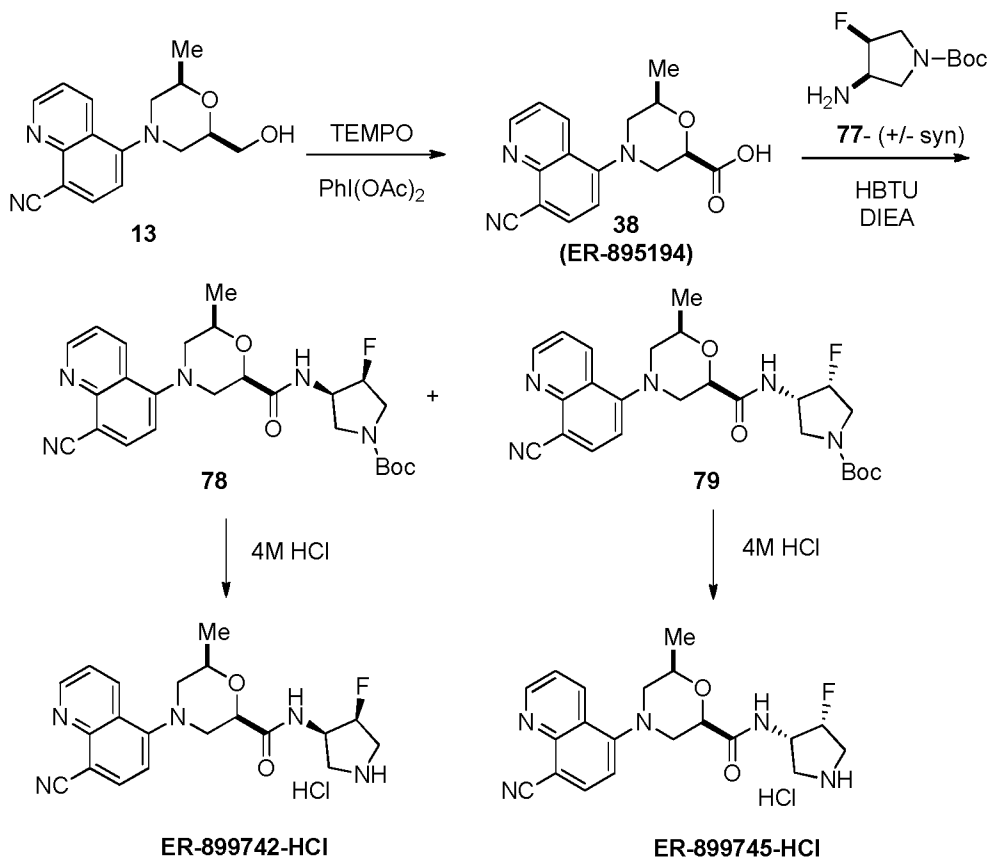
de sodiu în apă (.04 ml). Amestecul de reacție stins se încălzește până la temperatura camerei, se agită până la formarea substanței solide granulate și se filtrează printr-un strat Celite 545, se spală cu EtOAc (5 ml), DCM (5 ml) și eter etilic (5 ml). Filtratul se concentrează și produsul brut format se purifică pe silica gel (Biotage, eluare cu gradient de 5 – 10% MeOH în DCM), apoi fracțiile dezirabile se combină, se concentrează și se usucă în vid, se obține (2*R*,6*R*)-2-((benziloxi)metil)-6-etilmorfolină (50.2 mg, 0.213 mmol, randamentul 14.6%).

La o soluție agitată de of (2*R*,6*R*)-2-((benziloxi)metil)-6-etilmorfolină (12.4 mg, 0.053 mmol) și **Compus 3** (10.2 mg, 0.044 mmol) în DMA (2 ml) se adaugă DIPEA (0.015 ml, 0.086 mmol), apoi se încălzește într-un cuptor cu microunde la 150°C timp de 7 h. Amestecul de reacție răcit complet se injectează direct pe coloana de CLÎP cu fază inversă C-18 (coloană Water X-Bridge C18, 19 x 100 mm, eluare cu gradient liniar de 10% – 90% acetonitril în apă cu 0.1% acid formic) și se concentrează produsul vârfului dezirabil într-un vid înalt până la uscare, se obține **ER-886355** (6.2 mg 0.016 mmol, randamentul 36.4%).

Prepararea ER-887199: O soluție agitată de (2*R*,6*R*)-2-((benziloxi)metil)-6-etilmorfolină (552.2 mg, 2.347 mmol) în MeOH (10 ml) se ciclizează pe o coloană 10% Pd(OH)₂ într-o atmosferă de H₂ gazos la o presiune de 1 atmosferă timp de 16 h utilizând un instrument de hidrogenare H-Qube. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează și se usucă în vid, se obține produsul brut, ((2*R*,6*R*)-6-etilmorfolin-2-il)metanolul (320 mg, 2.204 mmol, randamentul 93.9%), care se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

((2*R*,6*R*)-6-etilmorfolin-2-il)metanolul (145.2 mg, 1.00 mmol) și **Compusul 3** (266.4 mg, 1.143 mmol) în 1-metilpirolidin-2-onă (2 ml) se încălzește într-un cuptor cu microunde la 180°C timp de 15 minute, apoi se răcește până la temperatura camerei și se injectează direct pe o coloană pentru CLÎP cu fază inversă C-18 (coloană Water X-Bridge C18, 19 x 100 mm, eluare cu gradient liniar de 10% – 90% acetonitril în apă cu conținut de 0.1% acid formic) și se concentrează produsul de la vârful dezirabil în vid înalt până la uscare, se obține **ER-887199** (92.3 mg 0.313 mmol, randamentul 31.3%).

Prepararea compusului ER-899742 utilizând Schema 11 și 19
Schema 19



- 5 **ER-895194** sau compusul 38: La o soluție agitată de compus **13** (231.0 g, 815.3 mmol) in DCM (3.93 L) la 0–5°C se adaugă diacetat de iodbenzen (525 g, 1630.6 mmol), menținând temperatura <5°C. Se adaugă TEMPO (25.4 g, 162.8 mmol), apoi apă (151 ml), după care amestecul de reacție format se încălzește până la 10°C, se agită timp de 30 minute și apoi se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 15 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la < 15°C și se stinge prin adăugarea lentă a 1.34 l de 10% (mas/v) soluție de tiosulfat de sodiu în apă, menținând temperatura reacției ≤ 15°C, apoi se agită adițional la temperatura camerei timp de 45 min. pH reacției stinse se ajustează până la pH 9 prin adăugarea lentă a 1M hidroxid de sodiu în apă, menținând temperatura la ≤ 25°C. Straturile agitate se separă și stratul organic se spală cu apă (560 ml). La straturile apoase combinate se adaugă 1-butanol (2.31 l), apoi amestecul se răcește până la 10–15°C și se adaugă lent 5 M acid sulfuric (231 ml), menținând temperatura la ≤ 25°C, până se obține valoarea pH de aproximativ 5. Straturile formate se separă și stratul apos se extrage de 3 ori cu 1-butanol (2.31 l), menținând valoarea pH stratului apos de aproximativ 5 între extracții. Straturile apoase combinate se concentrează cu încălzire până la 50–55°C, apoi suspensia de substanță solidă galbenă formată se concentrează prin distilare azeotropă de trei ori cu *n*-heptan (cu 693 ml de fiecare dată) până la un volum de 1.5 l, apoi se adaugă DCM (2.31 l). Suspensia de substanță solidă galbenă se agită la temperatura camerei timp de 1 h, apoi se filtrează, stratul de filtru se spală de două ori cu DCM (462 ml). Turta galbenă colectată se usucă în vid peste noapte la 40°C, apoi se suspendează în toluen (1.16 L) și se concentrează până la uscarea completă la 45°C în vid, se obține compusul **38** sau **ER-895194** (187 g, 629 mmol, randamentul 77%) sub formă de substanță solidă galbenă.
- 10
- 15
- 20
- 25

- La o soluție agitată de compus **38** (300 mg, 1.01 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă amestecul de (3*S*,4*R*)-*tert*-butil 3-amino-4-fluorpirolidin-1-carboxilat și (3*R*,4*S*)-*tert*-butil 3-amino-4-fluorpirolidin-1-carboxilat, **77** (205.3 mg, 1.005 mmol), HBTU (247 mg, 1.211 mmol) și DIEA (0.70 ml, 4.04 mmol), apoi se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția se finalizează complet și amestecul de reacție se concentrează până la uscare, apoi se dizolvă în EtOAc (20 ml), se spală o dată cu apă (10 ml), 2 N acid citric în apă (10 ml), NaHCO₃ saturat (10 ml) și soluție
- 30

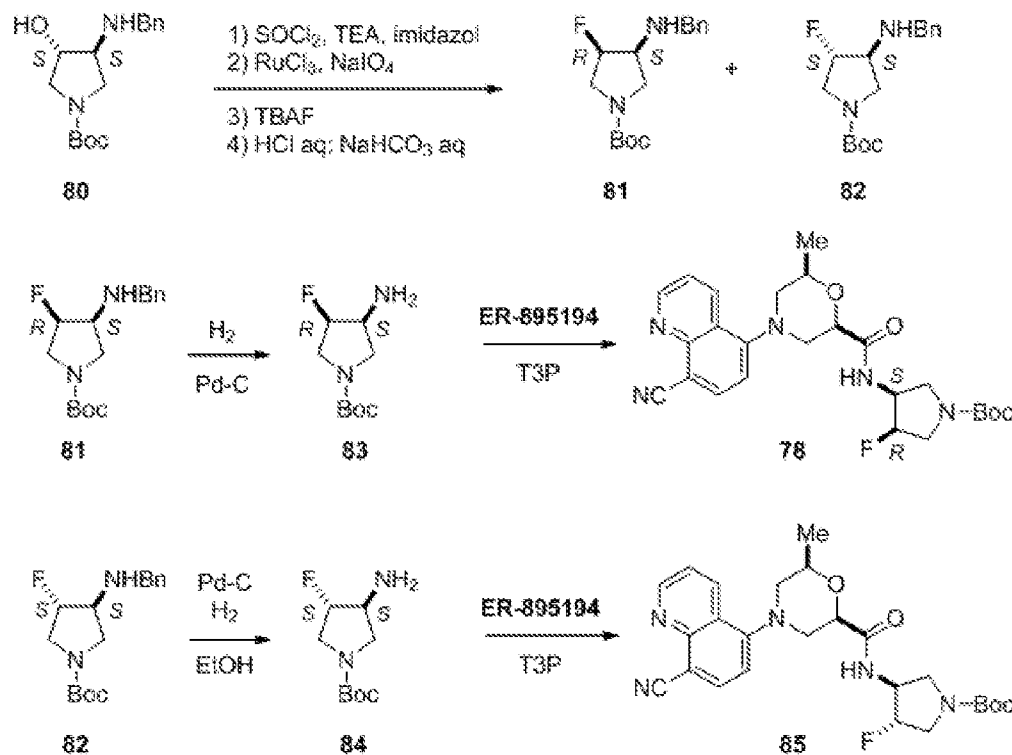
salină saturată (10 ml). Straturile apoase combinate se extrag de 3 ori cu EtOAc (câte 10 ml de fiecare dată), apoi fracțiile organice combinate se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. Produsul brut se purifică pe 25 g coloană Biotage cu silica gel, eluare cu 0-10% MeOH în DCM (200 ml total), se obține amestecul diastereomeric de compus **78** și **79**.

Compusul 78 și compusul **79** se separă utilizând coloana Chiral Technologies' 5 uM Chiralpak IA de dimensiuni potrivite, eluare cu un sistem de solvenți Heptan:EtOH:MeOH:DEA (70:15:15:0.1). După concentrare și uscare până la o substanță solidă cu o pompă de vid se obține: compusul **72** (95 mg, 0.196 mmol, randamentul 19.5%) sub formă de prima fracție de eluare; și compusul **73** (75 mg, 0.155 mmol, randamentul 15.4%) sub formă de fracție secundă de eluare.

Compusul 78 (95 mg, 0.196 mmol) se dizolvă cu agitare în dioxan (17 μl), apoi în picături timp de 3 minute la temperatura camerei se adaugă 4 N HCl în dioxan (0.49 ml 1.97 mmol, 10 echivalenți). Amestecul de reacție se agită adițional 4 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează și se distilează azeotrop de 3 ori utilizând toluen (câte 10 ml de fiecare dată) până la uscare și apoi într-un vid înalt se usucă, se obține **ER-899742-HCl** (69 mg, 0.164 mmol, randamentul 84%) sub formă de sare de HCl care nu necesită purificare ulterioară.

Determinarea indirectă a stereochemiei absolute a ER-899742

Schema 20



Pentru determinarea stereochemiei absolute a **ER-899742** se utilizează metoda indirectă, folosind substanța inițială chirală confirmată, cum se descrie în literatura de specialitate [Tsuzuki, et. al., în Tetrahedron Asymmetry 2001, 12, 29891], se obține compusul chiral **81**, conform Schemei 20.

La o soluție agitată de (3*S*,4*S*)-*terț*-butil 3-(benzilamino)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat, **80** (3.091 g, 10.57 mmol) și imidazol (3.60 g, 52.9 mmol) în DCM (185 ml) se adaugă trietilamină (4.42 ml, 31.7 mmol). Amestecul format se răcește până la 1-2°C și apoi se adaugă în picături timp de 30 min o soluție de clorură de tionil (1.16 ml, 15.9 mmol) în DCM (46 ml). Amestecul se agită la 1-2°C timp de 6 h, se încălzește până la temperatura camerei și se agită peste noapte, apoi reacția se stinge cu apă (46 ml). Stratul organic se spală, se separă, se concentrează cu obținerea produsului brut sub formă de substanță solidă albă/spumă, care se cromatografiază pe coloană pe silica gel (*n*-heptan/EtOAc 2:1), se obține 2-oxid (3*S*,6*S*)-*terț*-butil 3-

benziltetrahidropirol[3,4-**d**][1,2,3]oxatiazol-5(3*H*)-carboxilat (2.10 g, 6.21 mmol, randamentul 58.7%) sub formă de substanță solidă albă.

La o soluție agitată de 2-oxid (3*S*,6*S*)-*terț*-butil 3-benziltetrahidropirol[3,4-**d**][1,2,3]oxatiazol-5(3*H*)-carboxilat (2.10 g, 6.21 mmol) în 1,2-diclorețan (10 ml), diluată cu acetonitril (10 ml) și apă (10 ml), răcită până la 2-3°C se adaugă clorură hidrat de ruteniu(III) (14 mg), apoi periodat de sodiu (1.39 g, 6.50 mmol). Amestecul format se agită la 2-3°C timp de 1 h, se încălzește până la 17-18°C timp de 1h și se agită la această temperatură timp de 16 h. Se adaugă 20 mas% Na₂SO₄ (5 g), apoi EtOAc (30 ml), după care amestecul format se agită viguros timp de 10 min și se filtrează printr-un strat de Celite (2 g). Stratul organic se separă, se spală cu 20 mas% sulfat de sodiu (5 g), 20 mas% NaCl (5 g) și se concentrează până la obținerea unui ulei mov deschis/gri. Uleiul brut se trece printr-un strat de silica gel (10 g), eluare cu EtOAc (120 ml) și se concentrează până la uscat, se obține 2,2-dioxid (3*S*,6*S*)-*terț*-butil 3-benziltetrahidropirol[3,4-**d**][1,2,3]oxatiazol-5(3*H*)-carboxilat (1.54 g, 4.35 mmol, randamentul 70.0%) sub formă de substanță solidă albă.

2,2-Dioxid (3*S*,6*S*)-*terț*-butil 3-benziltetrahidropirol[3,4-**d**][1,2,3]oxatiazol-5(3*H*)-carboxilat (20 mg, 0.056 mmol) se dizolvă în TBAF (1 M soluție în THF, 1.0 ml) și încălzește în reflux peste noapte, apoi amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se acidulează cu HCl (soluție 1 M, 2 ml). Peste 2h amestecul se neutralizează cu NaHCO₃ (9% soluție apoasă, 2.5 g) și se extrage cu EtOAc (10 ml). Stratul organic se separă, se concentrează și se combină cu două loturi adiționale, utilizând 100 mg (câte 0.282 mmol de fiecare) de oxatiazol inițial pentru fiecare lot. Produsele brute combinate se purifică prin cromatografie pe coloană cu silica gel (*n*-heptan/EtOAc 1:1), se obține (3*S*,4*S*)-*terț*-butil 3-(benzilamino)-4-fluorpirolidin-1-carboxilat, **82** (29 mg, 0.099 mmol, randamentul 15.9%) sub formă de ulei cafeniu deschis și fiind mai puțin polar prin CSS (silica gel), și (3*S*,4*R*)-*terț*-butil 3-(benzilamino)-4-fluorpirolidin-1-carboxilat, **81** (20 mg, 0.068 mmol, randamentul 11.0%) sub formă de ulei cafeniu deschis și fiind mult mai polar prin CSS TLC (silica gel).

(3*S*,4*R*)-*terț*-butil 3-(benzilamino)-4-fluorpirolidin-1-carboxilat, **81** (16 mg, 0.054 mmol) se supune hidrogenolizei cu 10 mas% Pd-C (10 mg) în etanol (3 ml). După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se filtrează, se concentrează și se distilează azeotrop cu CDCl₃, se obține (3*S*,4*R*)-*terț*-butil 3-amino-4-fluorpirolidin-1-carboxilat, **83** (8.3 mg, 0.041 mmol, randamentul 75.9%).

La o soluție agitată de (3*S*,4*R*)-*terț*-butil 3-amino-4-fluorpirolidin-1-carboxilat și compus **38** sau **ER-895194** (15 mg, 0.050 mmol) în DMF (0.2 ml) se adaugă anhidridă propilfosfonică (0.2 g de 50% soluție în EtOAc) la 40°C timp de 2 h. Amestecul de reacție se trece printr-un strat de silica gel (3 g, eluare cu heptan-EtOAc 1:3) și apoi ulterior se purifică prin CSS preparativă (*n*-heptan/EtOAc 1:4), se obține amida respectivă, **78**, sub formă de un ulei galben deschis/verde (11.2 mg, 0.023 mmol, randamentul 56% în 2 etape). Datele ¹H-RMN și CLÎP corespundeau compusului **78**, descris mai sus, astfel, stereochimia absolută a **ER-899742** s-a confirmat indirect.

Stereochimia absolută a **ER-899742** se confirmă, de asemenea, prin difracția cu raze X. Metoda de cristalizare: 5.3 mg de ER-899742-01 (lotul MC2-1130-120-1) se dizolvă în 0.5ml IPA și 0.3ml H₂O. Vasul cu conținut de soluție se închide cu capac și se depozitează la temperatura camerei pentru o zi. În ziua următoare capacul se deschide și IPA se evaporă lent timp de o zi la temperatura camerei. În următoarea zi capacul se închide și vasul se depozitează la temperatura camerei pentru 2 săptămâni, după care apar cristale aciforme incolore de ER-899742-01 din care se selectează un singur cristal pentru analiza cu raze X. Analiza difracției cu raze X: Echipament: R-AXIS RAPID II (RIGAKU); sursă de raze X: CuKα (λ = 1.54187Å); Temperatura: 297 K; Măsurare: metoda de oscilații de-a lungul axei Ω; Mărimea cristalelor: 0.1 x 0.1 x 0.4 mm. Structura cristalină se dizolvă cu *R*-factorul final de 0.0606 și parametrul Flack -0.01. Structura ER-899742-01 se determină ca fiind hidroclorură de (2*R*, 6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-[(3*S*, 4*R*)-4-fluorpirolidin-3-il]-6-metilmorfolin-2-carboxamidă. A vedea fig. 8 pentru desenul ORTEP.

(3*S*,4*S*)-*terț*-butil 3-(benzilamino)-4-fluorpirolidin-1-carboxilat, **82** (24 mg, 0.082 mmol) se supune hidrogenolizei cu 10 mas% Pd-C (10 mg) în etanol (3 ml). Amestecul de reacție se filtrează, se concentrează și se usucă azeotrop cu CHCl₃, se obține (3*S*,4*S*)-*terț*-butil 3-amino-4-fluorpirolidin-1-carboxilat (16.6 mg, 0.081 mmol, randamentul 99.2%) care se utilizează în etapa următoare fără purificare.

La o soluție agitată de (3*S*,4*S*)-*terț*-butil 3-amino-4-fluorpirolidin-1-carboxilat (12.5 mg, 0.061 mmol) și compus **38** sau **ER-895194** (18 mg, 0.061 mmol) în DMF (0.2 ml) se tratează cu anhidridă propilfosfonică (50% soluție în EtOAc; 0.2 g,) la 40°C timp de 2 h. Amestecul de

reacție se trece printr-un strat de silica gel (3 g, eluare cu heptan-EtOAc 1:3) și apoi se purifică prin CSS preparativă (*n*-heptan/EtOAc 1:4), se obține (3*S*,4*S*)-*terf*-butil 3-((2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamido)-4-fluorpirolidin-1-carboxilat, **85** (14.2 mg, 0.029 mmol, randamentul 47% în 2 etape) sub formă de ulei galben/verde.

5 **ER-899745-HCL** (62.3 mg, 0.148 mmol, randamentul 96%) se obține utilizând aceeași echivalenți de reagenți, ca și pentru **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **79** (75 mg, 0.155 mmol).

10 **ER-894550** (5.3 mg, 0.016 mmol, randamentul 18.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742**, pornind de la compusul **38** (25.9 mg, 0.087 mmol) și hidrociorură de etil amină (206 mg, 0.962 mmol). DMF (0.5 ml) se utilizează în loc de DCM. **ER-894550** se purifică prin CLÎP cu fază inversă (coloană X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluare cu gradient cu conținut crescând de acetonitril în apă conținând 0.1% acid formic), apoi se combină fracțiile dezirabile, se concentrează și se usucă în vid. Fracțiile cu conținut de produs se combină și se concentrează până la uscat cu diluarea ulterioară în MeOH (1 ml), se trece printr-un strat de bază de silica gel plug (Biotage SiCO₃, 1 g, eluare cu MeOH (1ml)), se concentrează și se usucă în vid.

15 **ER-895473** (103 mg, 0.261 mmol, randamentul 27.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742**, pornind de la compusul **38** (286 mg, 0.962 mmol) și (*S*)-*terf*-butil 2-etilpiperazin-1-carboxilat (206 mg, 0.962 mmol). În reacția de formare a amidei DMF (3 ml) se utilizează în loc de DCM și în metoda de deprotejare a grupei Boc se utilizează 2.0 M HCl în eter etilic (1.3 ml, 2.6 mmol), utilizand acetonitril (1 ml) în calitate de solvent. **ER-895473** se purifică prin CLÎP cu fază inversă (coloană X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluare cu a gradient cu conținut crescând de acetonitril în apă conținând 0.1% acid formic). Fracțiile cu conținut de produs se combină și se concentrează până la uscat, apoi se diluează în MeOH (1 ml), se trece printr-un strat de bază de silica gel (Biotage SiCO₃, 1 g, eluare cu MeOH (1ml)), se concentrează și se usucă în vid.

20 **ER-895474** (6.3 mg, 0.015 mmol, randamentul 19.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742**, pornind de la compusul **38** (22.5 mg, 0.076 mmol) și (3,4-difluorfenil)metanamină (10.83 mg, 0.076 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

30 **ER-895475** (16.2 mg, 0.044 mmol, randamentul 71.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (18.3 mg, 0.062 mmol) și (*R*)-*terf*-butil pirolidin-3-ilcarbammat (11.46 mg, 0.062 mmol).

35 **ER-895476** (14.0 mg, 0.042 mmol, randamentul 28.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (43.0 mg, 0.145 mmol) și hidrociorură de azetidină (13.53 mg, 0.145 mmol).

ER-895477 (26.1 mg, 0.058 mmol, randamentul 32.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (54.0 mg, 0.182 mmol) și 1,4'-bipiridină (30.6 mg, 0.182 mmol).

40 **ER-895478** (15.9 mg, 0.047 mmol, randamentul 29.0%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (48.4 mg, 0.163 mmol) și ciclopropanamină (11.42 μl, 0.163 mmol).

ER-895479 (14.9 mg, 0.042 mmol, randamentul 23.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (53.2 mg, 0.179 mmol) și *terf*-butil azetidin-3-ilcarbammat (30.8 mg, 0.179 mmol).

45 **ER-897922** (15.1 mg, 0.041 mmol, randamentul 48.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 1-aminobutan-2-ol (13.0 mg, 0.146 mmol).

50 **ER-897923** (13.9 mg, 0.038 mmol, randamentul 44.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-etoxietanamină (13.0 mg, 0.146 mmol).

ER-897924 (17.0 mg, 0.046 mmol, randamentul 54.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (*R*)-2-aminobutan-1-ol (14.0 mg, 0.157 mmol).

55 **ER-897925** (4.5 mg, 0.012 mmol, randamentul 14.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-aminopropan-1,3-diol (14.0 mg, 0.154 mmol).

ER-897926 (7.6 mg, 0.021 mmol, randamentul 24.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 3-aminopropan-1,2-diol (15.0 mg, 0.165 mmol).

ER-897927 (15.0 mg, 0.039 mmol, randamentul 46.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metanamină (15.0 mg, 0.148 mmol).

5 **ER-897928** (14.9 mg, 0.039 mmol, randamentul 46.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (tetrahidrofuran-2-il)metanamină (16.0 mg, 0.158 mmol).

ER-897929 (10.3 mg, 0.027 mmol, randamentul 32.0%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-propoxietanamină (16.0 mg, 0.155 mmol).

10 **ER-897930** (12.8 mg, 0.033 mmol, randamentul 39.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (*R*)-2-aminopentan-1-ol (16.0 mg, 0.155 mmol).

15 **ER-897931** (11.1 mg, 0.029 mmol, randamentul 34.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-isopropoxietanamină (15.0 mg, 0.145 mmol).

ER-897932 (10.0 mg, 0.026 mmol, randamentul 31.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 1-metoxibutan-2-amină (0.0160 g, 0.155 mmol).

20 **ER-897933** (9.0 mg, 0.021 mmol, randamentul 24.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-amino-1-(2-fluorfenil)etanol (23.0 mg, 0.148 mmol).

ER-897934 (13.3 mg, 0.035 mmol, randamentul 41.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (*S*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (15.0 mg, 0.145 mmol).

25 **ER-897935** (15.7 mg, 0.041 mmol, randamentul 48.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2,2-dimetoxietanamină (15.0 mg, 0.143 mmol).

30 **ER-897936** (10.4 mg, 0.027 mmol, randamentul 32.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-(2-aminoetoxi)etanol (16.0 mg, 0.152 mmol).

ER-897937 (12.1 mg, 0.031 mmol, randamentul 36.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol (23.0 mg, 0.200 mmol).

35 **ER-897938** (8.5 mg, 0.022 mmol, randamentul 25.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-aminociclohexanol (17.0 mg, 0.148 mmol).

ER-897939 (10.1 mg, 0.025 mmol, randamentul 30.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-aminohexan-1-ol (18.3 mg, 0.156 mmol).

40 **ER-897940** (10.3 mg, 0.026 mmol, randamentul 30.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol (19.0 mg, 0.162 mmol).

45 **ER-897941** (14.0 mg, 0.035 mmol, randamentul 42.0%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (*S*)-2-aminohexan-1-ol (19.0 mg, 0.162 mmol).

ER-897942 (9.9 mg, 0.025 mmol, randamentul 29.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (2*S*,3*S*)-2-amino-3-metilpentan-1-ol (18.0 mg, 0.154 mmol).

50 **ER-897943** (11.1 mg, 0.028 mmol, randamentul 33.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (*S*)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (18.0 mg, 0.154 mmol).

ER-897944 (10.9 mg, 0.027 mmol, randamentul 32.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (*R*)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (18.0 mg, 0.154 mmol).

55 **ER-897945** (13.2 mg, 0.032 mmol, randamentul 38.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (4-metilmorfolin-2-il)metanamină (20.0 mg, 0.154 mmol).

ER-897946 (16.1 mg, 0.035 mmol, randamentul 42.0%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (S)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol (20.0 mg, 0.148 mmol).

5 **ER-897947** (12.0 mg, 0.029 mmol, randamentul 34.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-fenoxietanamină (21.0 mg, 0.153 mmol).

ER-897948 (12.0 mg, 0.028 mmol, randamentul 33.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (24.0 mg, 0.159 mmol).

10 **ER-897949** (11.7 mg, 0.027 mmol, randamentul 32.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-fenoxipropan-1-amină (29.0 mg, 0.192 mmol).

ER-897950 (11.7 mg, 0.027 mmol, randamentul 32.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 1-amino-3-fenilpropan-2-ol (23.0 mg, 0.152 mmol).

ER-897952 (14.0 mg, 0.032 mmol, randamentul 38.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-(piridin-3-iloxi)propan-1-amină (24.0 mg, 0.158 mmol).

20 **ER-897955** (8.2 mg, 0.019 mmol, randamentul 22.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-(4-fluorfenoxi)etanamină (23.0 mg, 0.148 mmol).

ER-897956 (11.2 mg, 0.026 mmol, randamentul 26%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 2-amino-1-(3-fluorfenil)etanol (24.0 mg, 0.155 mmol).

25 **ER-897957** (9.8 mg, 0.022 mmol, randamentul 26.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (S)-2-amino-3-ciclohexilpropan-1-ol (30.0 mg, 0.191 mmol).

ER-897958 (13.6 mg, 0.031 mmol, randamentul 36.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și isochroman-1-ilmetanamină (24.0 mg, 0.147 mmol).

ER-897960 (13.0 mg, 0.029 mmol, randamentul 34.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 1-amino-3-fenoxipropan-2-ol (25.0 mg, 0.150 mmol).

35 **ER-897961** (9.7 mg, 0.022 mmol, randamentul 25.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și 4-((1S,2R)-2-amino-1-hidroxipropil)fenol (32.0 mg, 0.191 mmol).

ER-897962 (17.8 mg, 0.040 mmol, randamentul 47.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (1S,2S)-2-amino-1-fenilpropan-1,3-diol (26.0 mg, 0.155 mmol).

40 **ER-897963** (3.1 mg, 0.007 mmol, randamentul 8.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și *terț*-butil 4-(3-amino-2-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilat (40.0 mg, 0.154 mmol).

ER-897964 (12.7 mg, 0.036 mmol, randamentul 21.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și *terț*-butil 3-aminoazetidin-1-carboxilat (27.0 mg, 0.157 mmol).

45 **ER-897965** (0.4 mg, 0.001 mmol, randamentul 1.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (S)-*terț*-butil 3-aminopirrolidin-1-carboxilat (29.0 mg, 0.156 mmol).

50 **ER-897966** (0.4 mg, 0.001 mmol, randamentul 1.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (R)-*terț*-butil 3-aminopirrolidin-1-carboxilat (29.0 mg, 0.156 mmol).

ER-897967 (0.3 mg, 0.001 mmol, randamentul 0.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (S)-*terț*-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat (30.0 mg, 0.150 mmol).

55 **ER-897968** (0.4 mg, 0.001 mmol, randamentul 1.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (R)-*terț*-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat (30.0 mg, 0.150 mmol).

ER-897969 (0.2 mg, 0.001 mmol, randamentul 0.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și (*S*)-*tert*-butil 2-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat (30.0 mg, 0.150 mmol).

5 **ER-897970** (3.4 mg, 0.008 mmol, randamentul 9.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (25 mg, 0.084 mmol) și *tert*-butil (2-aminoetil)(benzil)carbammat (38.0 mg, 0.152 mmol).

ER-898560 (11.2 mg, 0.030 mmol, randamentul 30.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (28.8 mg, 0.097 mmol) și piridin-2-amină (9.12 mg, 0.097 mmol).

10 **ER-898561** (12.8 mg, 0.033 mmol, randamentul 44.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (22.1 mg, 0.074 mmol) și 6-metilpiridin-2-amină (8.04 mg, 0.074 mmol).

ER-898562 (7.4 mg, 0.020 mmol, randamentul 18.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (31.2 mg, 0.105 mmol) și 15 5-metilisoxazol-3-amină (10.30 mg, 0.105 mmol).

ER-898563 (6.5 mg, 0.017 mmol, randamentul 16.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30.7 mg, 0.103 mmol) și hidrociorură de 2,2,2-trifluoretanamină (13.99 mg, 0.103 mmol).

20 **ER-898564** (1.4 mg, 0.004 mmol, randamentul 3.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și 2,2-difluoretanamină (8.18 mg, 0.101 mmol).

ER-898565 (3.0 mg, 0.008 mmol, randamentul 7.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30.2 mg, 0.102 mmol) și 3,3,3-trifluorpropan-1-amină (11.49 mg, 0.102 mmol).

25 **ER-898566** (14.6 mg, 0.037 mmol, randamentul 20.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (53.7 mg, 0.181 mmol) și *N*2,*N*2,2-trimetilpropan-1,2-diamină (20.99 mg, 0.181 mmol).

ER-898914 (31.6 mg, 0.092 mmol, randamentul 28.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (95.2 mg, 0.320 mmol) și 30 hidrociorură de 2-fluoretanamină (31.9 mg, 0.32 mmol).

ER-898915 (19.1 mg, 0.054 mmol, randamentul 19.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (82.3 mg, 0.277 mmol) și hidrociorură de 3-fluorpropan-1-amine (31.4 mg, 0.277 mmol).

35 **ER-898916** (14.6 mg, 0.037 mmol, randamentul 21.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (51.4 mg, 0.173 mmol) și (*R*)-1,1,1-trifluorpropan-2-amină (20 mg, 0.177 mmol).

ER-898917 (27.6 mg, 0.066 mmol, randamentul 20.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (95.7 mg, 0.322 mmol) și (*R*)-1,1,1-trifluor-3-metilbutan-2-amină (45.4 mg, 0.322 mmol).

40 **ER-898918** (15.0 mg, 0.038 mmol, randamentul 19.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (59.2 mg, 0.199 mmol) și 1,3-dimetil-*1H*-pirazol-5-amină (22.13 mg, 0.199 mmol).

ER-898919 (13.1 mg, 0.035 mmol, randamentul 10.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (98.1 mg, 0.33 mmol) și 1-metil-*1H*-pirazol-5-amină (32.0 mg, 0.33 mmol).

45 **ER-898920** (20.1 mg, 0.060 mmol, randamentul 21.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (83.3 mg, 0.280 mmol) și hidrociorură de 2-aminoacetoneitril (25.9 mg, 0.28 mmol).

50 **ER-898921** (11.4 mg, 0.032 mmol, randamentul 12.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (73.1 mg, 0.246 mmol) și hidrociorură de ciclopropancarboneitril (25.5 mg, 0.246 mmol).

ER-898922 (25.4 mg, 0.067 mmol, randamentul 33.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (59.0 mg, 0.198 mmol) și 1,2,4-thiadiazol-5-amină (20.07 mg, 0.198 mmol).

55 **ER-898923** (12.6 mg, 0.032 mmol, randamentul 16.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (57.6 mg, 0.194 mmol) și 3-metil-1,2,4-thiadiazol-5-amină (22.31 mg, 0.194 mmol).

ER-899017-HCl (328 mg, 0.769 mmol, randamentul 65.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (350 mg, 1.177 mmol) și *terț*-butil 2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-carboxilat (250 mg, 1.177 mmol).

5 **ER-899019-HCl** (26 mg, 0.059 mmol, randamentul 58.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terț*-butil 4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilat (23.4 mg, 0.101 mmol).

ER-899020-HCl (25 mg, 0.062 mmol, randamentul 61.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) *terț*-butil 3-(aminometil)azetidin-1-carboxilat (18.8 mg, 0.101 mmol).

10 **ER-899023-HCl** (25.5 mg, 0.060 mmol, randamentul 59.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terț*-butil 1,6-diazaspiro[3.4]octan-6-carboxilat (21.4 mg, 0.101 mmol).

15 **ER-899024-HCl** (30.1 mg, 0.068 mmol, randamentul 67.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terț*-butil 1,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxilat (22.8 mg, 0.101 mmol).

ER-899025-HCl (32.1 mg, 0.077 mmol, randamentul 76%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și 4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamidă (14.1 mg, 0.101 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

20 **ER-899031-HCl** (30.1 mg, 0.079 mmol, randamentul 78%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și (3-metiloxetan-3-il)metanamină (10.2 mg, 0.101 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

25 **ER-899032-HCl** (28.7 mg, 0.079 mmol, randamentul 78%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și 2-oxo-6-azaspiro[3.3]heptan (10.0 mg, 0.101 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

ER-899033-HCl (32.8 mg, 0.093 mmol, randamentul 92%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și oxetane-3-amină (7.4 mg, 0.101 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

30 **ER-899034-HCl** (26.4 mg, 0.067 mmol, randamentul 66.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și dihidroclorură de oxetan-3,3-diildimetanamină (19.1 mg, 0.101 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

35 **ER-899035-HCl** (25.9 mg, 0.071 mmol, randamentul 70.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și oxetan-2-ilmetanamină (8.8 mg, 0.101 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

ER-899036-HCl (33.1 mg, 0.082 mmol, randamentul 82%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terț*-butil piperazin-1-carboxilat (18.8 mg, 0.101 mmol).

40 **ER-899191-HCl** (30.7 mg, 0.081 mmol, 80% randamentul) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și azetidin-3-carboxamidă (10.1 mg, 0.101 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

ER-899192-HCl (34.4 mg, 0.078 mmol, randamentul 77%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terț*-butil 2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-carboxilat (22.8 mg, 0.101 mmol).

45 **ER-899193-HCl** (38.1 mg, 0.081 mmol, randamentul 80%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terț*-butil 3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carboxilat (25.7 mg, 0.101 mmol).

50 **ER-899196-HCl** (23.7 mg, 0.057 mmol, randamentul 56.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și 4-aminonicotinamidă (13.84 mg, 0.101 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

55 **ER-899282-HCl** (29.6 mg, 0.079 mmol, randamentul 79%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și piridin-4-amină (9.5 mg, 0.101 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

ER-899283-HCl (31.1 mg, 0.083 mmol, randamentul 83%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și piridin-3-amină (9.5 mg, 0.101 mmol). Deprotejarea grupei Boc nu este necesară.

ER-899285-HCl (28.5 mg, 0.059 mmol, randamentul 58.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terț*-butil 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat (26.9 mg, 0.101 mmol).

5 **ER-899286-HCl** (31.7 mg, 0.070 mmol, randamentul 69.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terț*-butil 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilat (24.0 mg, 0.101 mmol).

ER-899287 (29.7 mg, 0.079 mmol, randamentul 78%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și (1H-pirazol-5-il)metanamină (9.80 mg, 0.101 mmol).

10 **ER-899288** (20.7 mg, 0.057 mmol, randamentul 56.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și 1H-pirazol-4-amină (8.38 mg, 0.101 mmol).

ER-899289 (35.5 mg, 0.078 mmol, randamentul 77%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și (3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamină (17.77 mg, 0.101 mmol).

ER-899290 (15.0 mg, 0.034 mmol, randamentul 33.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și 1-(piridin-2-il)etanamină (12.33 mg, 0.101 mmol).

20 **ER-899291** (26.1 mg, 0.067 mmol, randamentul 66.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și piridin-2-ilmetanamină (10.91 mg, 0.101 mmol).

ER-899292 (31.0 mg, 0.0772 mmol, randamentul 76.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și (6-metilpiridin-2-il)metanamină (12.3 mg, 0.101 mmol).

25 **ER-899293** (32.0 mg, 0.079 mmol, randamentul 77.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și (1-metilpiperidin-2-il)metanamină (12.9 mg, 0.101 mmol).

ER-899294 (32.2 mg, 0.080 mmol, randamentul 79%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și (3-metilpiridin-2-il)metanamină (12.3 mg, 0.101 mmol).

ER-899334 (51.3 mg, 0.140 mmol, randamentul 11.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895473**, pornind de la compusul **38** (357.2 mg, 1.201 mmol) și (*R*)-*terț*-butil 2-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat (224 mg, 1.201 mmol).

35 **ER-899414-HCl** (31.1 mg, 0.075 mmol, randamentul 74.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și (*R*)-*terț*-butil 2-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat (20.2 mg, 0.101 mmol).

ER-899415-HCl (30.5 mg, 0.071 mmol, randamentul 70.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și (*S*)-*terț*-butil 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilat (21.6 mg, 0.101 mmol).

40 **ER-899416-HCl** (24.2 mg, 0.055 mmol, randamentul 54.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terț*-butil 3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat (22.84 mg, 0.101 mmol).

ER-899417-HCl (32.8 mg, 0.076 mmol, randamentul 76%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terț*-butil 4-aminoazepan-1-carboxilat (21.62 mg, 0.101 mmol).

45 **ER-899418-HCl** (29.6 mg, 0.072 mmol, randamentul 70.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și (1*R*,5*S*,6*S*)-*terț*-butil 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (20.0 mg, 0.101 mmol).

50 **ER-899476-HCl** (31.0 mg, 0.068 mmol, randamentul 67.4%) sau amestecul diastereomeric de **ER-899742** și **ER-899745** se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și amestecul 1:1 de (3*R*,4*S*)-*terț*-butil 3-amino-4-fluorpirolidin-1-carboxilat și (3*S*,4*R*)-*terț*-butil 3-amino-4-fluorpirolidin-1-carboxilat (20.6 mg, 0.101 mmol).

55 **ER-899477-HCl** (25.5 mg, 0.059 mmol, 58.2% randamentul) as a diastereomer amestecul se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și amestecul 1:1 de (3*R*,4*S*)-*terț*-butil 3-amino-4-fluorpirolidin-1-carboxilat și (3*S*,4*R*)-*terț*-butil 3-amino-4-fluorpirolidin-1-carboxilat (22.02 mg, 0.101 mmol).

ER-899479-HCl (30.5 mg, 0.071 mmol, randamentul 70.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899742-HCl**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și *terf*-butil 6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilat (21.42 mg, 0.101 mmol).

5 **ER-897383** (14.2 mg, 0.017 mmol, randamentul 14.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (35.2 mg, 0.118 mmol) și 2-aminoetanol (10.9 mg, 0.178 mmol). DMF (1 ml) se utilizează în loc de DMAC.

ER-897385 (14.2 mg, 0.017 mmol, randamentul 14.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-897383**, pornind de la compusul **38** (35 mg, 0.118 mmol) și 2-metoxietanamină (13.7 mg, 0.178 mmol).

10 **ER-897445** (87 mg, 0.245 mmol, randamentul total 72.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-897383**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și (*R*)-2-((*terf*-butildifenilsilil)oxi)propan-1-amină (158 mg, 0.505 mmol) cu eliminarea ulterioară a grupei de protecție *terf*-butildifenilsilil utilizând 1 M TBAF în THF (0.43 ml, 0.43 mmol) în DCM (1.1 ml) cu agitare timp de 1 h la temperatura camerei. Produsul dezirabil se purifică pe silica gel (eluare cu 80 – 100% EtOAc în heptan).

ER-897446 (67 mg, 0.189 mmol, randamentul total 75%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-897445**, pornind de la compusul **38** (75 mg, 0.252 mmol) și (*S*)-1-((*terf*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-amină (103 mg, 0.329 mmol).

20 **ER-897447** (78 mg, 0.220 mmol, randamentul total 65.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-897445**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și (*R*)-1-((*terf*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-amină (158 mg, 0.505 mmol).

ER-897827 (48.2 mg, 0.131 mmol, randamentul total 64.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-897445**, pornind de la compusul **38** (60 mg, 0.202 mmol) și (*S*)-1-((*terf*-butildifenilsilil)oxi)butan-2-amină (90 mg, 0.303 mmol).

25 **ER-897828** (49.4 mg, 0.129 mmol, randamentul total 64%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-897445**, pornind de la compusul **38** (60 mg, 0.202 mmol) și (*S*)-1-((*terf*-butildifenilsilil)oxi)-3-metilbutan-2-amină (103 mg, 0.303 mmol).

30 **ER-897829** (65.2 mg, 0.157 mmol, randamentul total 77.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-897445**, pornind de la compusul **38** (60 mg, 0.202 mmol) și (*S*)-2-((*terf*-butildifenilsilil)oxi)-1-feniletanamină (114 mg, 0.303 mmol).

ER-897830 (60.2 mg, 0.145 mmol, randamentul total 71.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-897445**, pornind de la compusul **38** (60 mg, 0.202 mmol) și (*R*)-2-((*terf*-butildifenilsilil)oxi)-1-feniletanamină (114 mg, 0.303 mmol).

35 **ER-899722** (79 mg, 0.215 mmol, randamentul 25.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895474**, pornind de la compusul **38** (250 mg, 0.841 mmol) și 2-metilpropan-1,2-diamină (0.09 ml, 0.841 mmol). DCM (2 ml) se utilizează în loc de DMAC.

ER-899295 (27.5 mg, 0.071 mmol, randamentul 70.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899722**, pornind de la compusul **38** (30 mg, 0.101 mmol) și 3-amino-1*H*-pirazol-4-carbonitril (10.9 mg, 0.101 mmol).

40 **ER-898946**: Compusul **38** (50 mg, 0.168 mmol), HATU (128 mg, 0.336 mmol) și DIEA (0.176 ml, 1.009 mmol) se dizolvă în DCM:DMF (5 ml : 2 ml), apoi se adaugă *terf*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilat (67.4 mg, 0.336 mmol). Amestecul de reacție format se agită la temperatura camerei timp de 16 h, apoi se adaugă o cantitate adițională de HATU (128 mg, 0.336 mmol) și *terf*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilat (67.4 mg, 0.336 mmol) cu agitare ulterioară timp de încă 3 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează până la uscare și produsul brut se purifică prin cromatografie (25 g silica gel), eluare cu 10% acetonitril în DCM, se obține produsul pur Boc protejat. Produsul Boc protejat se dizolvă în DCM (4 ml)/TFA (0.5 ml) și se agită la temperatura camerei timp de 3 h, după care solventul se elimină la o presiune redusă, reziduul se dizolvă în MeOH (10 ml) și se adaugă 0.3 g of MP-carbonat (pH>7). Suspensia formată se agită la temperatura camerei timp de 30 min, apoi granulele de polimer se filtrează, se spală cu MeOH (10 ml) și solventul se concentrează și se usucă în vid înalt, se obține **ER-898946** (12 mg, 0.027 mmol, randamentul 16.0%).

55 **ER-898694-2 HCl** (67 mg, 0.155 mmol, randamentul 46.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-898946**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și (*S*)-*terf*-butil 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilat (95 mg, 0.437 mmol) cu adiția ulterioară a 3N HCl în dioxan (31 μ l), după concentrare și uscare în vid înalt se obține sare de dihidroclorură.

Metoda alternativă de preparare a ER-899742 și ER-899745: La o soluție agitată de compus **38** (2.91 g, 9.79 mmol) și TEA (1.706 ml, 12.24 mmol) în DCM (50.0 ml) se adaugă

compusul **77** (2.000 g, 9.792 mmol) și HOBT (2.65 g, 19.59 mmol). Amestecul de reacție se răcește până la 0°C, apoi în porții se adaugă EDC (3.75 g, 19.59 mmol), amestecul se încălzește până la 40°C și se agită timp de 3 ore. Se adaugă DCM (50 ml), straturile se separă, apoi stratul organic se spală cu soluție saturată de clorură de amoniu (20 ml), NaHCO₃ saturat (20 ml), soluție salină saturată (20 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la uscat. Produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage SP4, eluare cu 10% MeOH:DCM). Diastereomerii se separă, cum se descrie mai sus, se obține compusul **78** (1.65 g, 3.41 mmol, randamentul 34.8%) și compusul **79** (1.49 g, 3.08 mmol, randamentul 31.5%).

Compusul **78** (470 mg, 0.97 mmol) se dizolvă într-o soluție agitată de DCM (5.0 ml), cu adăugarea ulterioară a TFA (2.5 ml, 32.45 mmol), apoi amestecul de reacție se încălzește până la 49°C și se agită timp de 2 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se distilează azeotrop până la uscare de trei ori cu toluen (2 ml de fiecare dată) și apoi se usucă în vid, se obține **ER-899742-TFA** (543 mg, 0.97 mmol, randamentul produsului 100% conținând 1.5 molecule de TFA pentru o moleculă de **ER-899742**, conform datelor spectrului de masă) sub formă de substanță solidă portocalie.

Baza liberă **ER-899742** se poate obține prin dizolvarea sării TFA în MeOH și adăugarea formei hidroxide de Amberlite IRA 400 și fie agitate timp de 10 min, sau imediat obținând valori neutre ale pH. Suspensia formată se filtrează, se spală cu MeOH de două ori cu volume egale de MeOH și filtratele combinate se concentrează până la starea de pastă. Pasta se distilează azeotrop de două ori cu toluen, se obține **ER-899742** în formă de bază liberă cu randament cantitativ. Sare de HCl se poate apoi sintetiza prin metoda, descrisă mai sus.

Sarea **ER-899742-HCl** se poate obține direct din compusul **78** prin tratare cu 5.5 N HCl în izopropanol cu obținerea produsului dezirabil cu randament cantitativ după agitare timp de 2 h la temperatura camerei cu distilarea azeotropă ulterioară de trei ori cu toluen și uscare în vid înalt sub formă de 1.5 molecule de HCl pentru o moleculă de **ER-899742**, demonstrată prin analiza spectrală de masă.

ER-899464-HCl: La o soluție agitată de compus **38** (50 g, 168.2 mmol) în DMF (250 ml) se adaugă TEA (29.3 ml, 210.2 mmol), apoi 4-amino-1-metilpiperidină (28.8 g, 252.3 mmol) și HOBT (45.4 g, 336.4 mmol). Amestecul de reacție se răcește până la 0°C, apoi în porții se adaugă EDC (64.5 g, 336.4 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 40°C și se agită timp de adițional 6 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se toarnă lent într-un vas, care conține apă (1.5 l) cu agitare, apoi se adaugă DCM (1.5 l) și se agită adițional 10 min. Două straturi se separă și stratul apos se extrage de trei ori cu DCM (cu 600 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se concentrează până la soluție de DMF, apoi se concentrează la 50°C sub vid. Suspensia galbenă formată se diluează cu eter etilic (1 l) și se agită timp de 15 min, apoi substanță solidă se colectează prin filtrare, după care stratul de pe filtru se spală cu eter etilic (0.5 l) și se usucă în vid, se obține **ER-899464** (44.9 g, 114 mmol, randamentul 67.9%). Sarea de HCl se obține prin dizolvarea **ER-899464** (22.8 g, 57.9 mmol) în 10 volume de izopropanol și 1 volum de apă cu adăugarea ulterioară a 1 echivalent de 5.5 N HCl în izopropanol, se obține un precipitat alb. Substanță solidă se filtrează și se spală cu izopropanol (2 vol), urmată de uscare în vid și obținerea **ER-899464.HCl** (20.3 g, 47.2 mmol, 81.5%).

ER-899477 (78 mg, 0.196 mmol, randamentul 58.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și (3*S*,4*R*)-terț-butil 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilat (220 mg, 1.009 mmol).

ER-897968 (475 mg, 1.252 mmol, randamentul 37.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464**, pornind de la compusul **38** (1.00 g, 3.364 mmol) și (*R*)-terț-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilat (2.021 g, 10.091 mmol).

ER-899018 (370 mg, 0.975 mmol, randamentul 58.0%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464**, pornind de la compusul **38** (500 mg, 1.682 mmol) și terț-butil (azetidin-3-ilmetil)(metil)carbammat (500 mg, 2.497 mmol).

ER-899819 (62 mg, 0.158 mmol, randamentul 31.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464**, pornind de la compusul **38** (150 mg, 0.505 mmol) și terț-butil 3-aminoazepan-1-carboxilat (324 mg, 1.514 mmol).

ER-899416-HCl (53 mg, 0.120 mmol, randamentul 35.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464-HCl**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și (1*R*,3*S*,5*S*)-terț-butil 3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat (76 mg, 0.336 mmol).

ER-899417-HCl (56 mg, 0.130 mmol, randamentul 38.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464-HCl**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și terț-butil 4-aminoazepan-1-carboxilat (144 mg, 0.673 mmol).

ER-899285-HCl (52 mg, 0.108 mmol, randamentul 32.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464-HCl**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și *tert*-butil 4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat (179 mg, 0.673 mmol)

ER-899021-HCl (62 mg, 0.140 mmol, randamentul 41.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464-HCl**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și *tert*-butil 2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-carboxilat (152 mg, 0.673 mmol).

ER-899619-HCl (36 mg, 0.084 mmol, randamentul %) se obține printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464-HCl**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și (*S*)-*tert*-butil 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilat (216 mg, 1.009 mmol).

ER-899616-HCl (21 mg, 0.049 mmol, randamentul %) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464-HCl**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și (*R*)-*tert*-butil 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilat (216 mg, 1.009 mmol).

ER-898566-HCl (272 mg, 0.630 mmol, randamentul 37.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464-HCl**, pornind de la compusul **38** (500 mg, 1.682 mmol) și *N*2,*N*2,2-trimetilpropan-1,2-diamină (586 mg, 5.045 mmol).

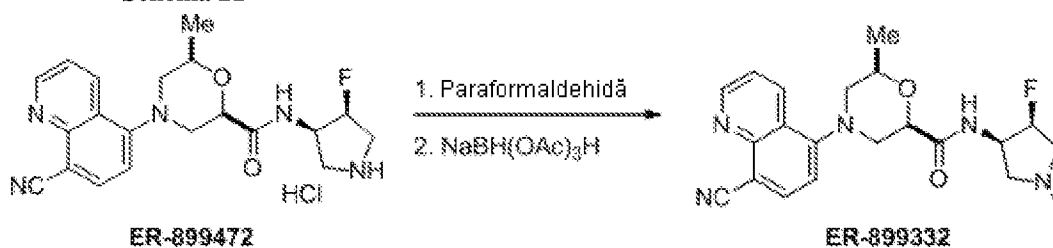
ER-899618-HCl (4.8 mg, 0.011 mmol, randamentul 3.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464-HCl**, pornind de la compusul **38** (500 mg, 1.682 mmol) și 4-aminopicolinamidă (138 mg, 1.009 mmol).

ER-899477 (78 mg, 0.196 mmol, randamentul 58.3% sub formă de amestec diastereomeric) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899464**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și amestecul racemic de (3*S*,4*R*)-*tert*-butil 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilat și (3*R*,4*S*)-*tert*-butil 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilat (220 mg, 1.009 mmol).

ER-895415 în calitate de exemplu de compus **41** în **Schema 11**: La o soluție agitată de compus **38** (1.10 g, 3.70 mmol) în DCM (5 ml) la 0°C se adaugă în picături timp de 2 min clorură de oxalil (1.0 ml, 11.42 mmol). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 1 h, apoi amestecul de reacție se concentrează și se usucă în vid. Siropul uscat se răcește până la 0°C, apoi se adaugă lent MeOH (5 ml) cu agitare. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează până la uscare, se diluează cu DCM (10 ml), se spală cu sulfat de sodiu saturat (3 ml), soluție salină saturată (3 ml) și apoi se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. După combinare fracțiilor dezirabile se concentrează și se usucă în vid și produsul brut se purifică pe silica gel (eluare cu gradient 0 – 50% EtOAc în heptan), se obține **ER-895415** (894 mg, 2.81 mmol, randamentul 76%).

Prepararea exemplului de compus **ER-899332** conform **Schemei 21**:

Schema 21



Soluția de **ER-899472-HCl** (49.8 mg, 0.119 mmol) și paraformaldehidă (8.90 mg, 0.297 mmol) în DCM (0.5 ml) se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Se adaugă triacetoxiborhidru de sodiu (62.8 mg, 0.297 mmol) și soluția formată se agită la temperatura camerei timp de 2 zile. După eliminarea solvenților, produsul brut se cromatografiază pe silica gel (15% MeOH în DCM), se obține **ER-899332** (8.16 mg, 0.021 mmol, randamentul 18.3%).

ER-899457 (50 mg, 0.117 mmol, randamentul 97%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899332**, pornind de la compusul **ER-899336** (50 mg, 0.122 mmol).

ER-899836: O soluție agitată de **ER-899477** (76 mg, 0.191 mmol) în soluție de 37% de formaldehidă în apă (0.5 g, 16.652 mmol) și acid formic (0.5 ml, 13.036 mmol) se încălzește până la 80°C timp de 3 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei. Amestecul se distilează azeotrop până la uscare de patru ori cu toluen (cu

2 ml de fiecare dată) și reziduul format se dizolvă în MeOH (5 ml) cu adăugarea ulterioară a formei hidroxide de Amberlite IRA400 (2 g) și se agită timp de 10 min. Se adaugă adăitional Amberlite IRA400 cu agitare, până la obținerea valorilor neutre de pH, apoi suspensia se filtrează, se concentrează, și se distilează azeotrop de două ori cu toluen (cu 2 ml de fiecare dată). Materialul
5 brut se purifică apoi pe silica gel (Biotage SNAP Ultra, 25g, eluare cu 1- 40% MeOH în DCM) și după combinarea fracțiilor dezirabile, concentrarea și uscarea lor în vid se obține **ER-899836** (55 mg, 0.134 mmol, randamentul 69.9%).

ER-899836 (50 mg, 0.124 mmol) se dizolvă în acetonitril (1 ml) cu adăugarea ulterioară a 2 M HCl în eter dietilic (0.062 ml, 0.124 mmol) și se agită la temperatura camerei timp de 30 min.
10 Soluția format de culoare oranj se concentrează până la uscare și se plasează în vid înalt peste noapte, se obține **ER-899836-HCl** în randament cantitativ.

ER-899688-HCl (381 mg, 0.886 mmol, randamentul 88.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899836-HCl**, pornind de la compusul **ER-897968** (600 mg, 1.58 mmol).

ER-899820-HCl (45 mg, 0.110 mmol, randamentul 69.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899836-HCl**, pornind de la compusul **ER-899819** (62 mg, 0.158 mmol).

ER-899337 (35.6 mg, 0.087 mmol, randamentul 24%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899836**, pornind de la compusul **ER-897968** (142 mg, 0.361 mmol) sub formă de bază liberă.

ER-899835 (29 mg, 0.071 mmol, randamentul 81%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899836**, pornind de la compusul **ER-899718** (34 mg, 0.086 mmol) sub formă de bază liberă.

ER-899837 (35.6 mg, 0.087 mmol, randamentul 24.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899836**, pornind de la compusul **ER-899417** (142 mg, 0.361 mmol) sub formă de bază liberă.

ER-898707-formiat (17 mg, 0.036 mmol, randamentul 78%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899836**, pornind de la compusul **ER-898694** (20 mg, 0.046 mmol), menținând în formă de sare de formiat în loc de conversie în sare de HCl, cum se descrie mai sus.
30

Alte exemple de obținere a compușilor cu structura generală 39 sau 40 în Schema 11

ER-895472: la o soluție răcită de compus **38** (22.7 mg, 0.076 mmol) și TEA (12.8 μl, 0.092 mmol) în THF la -15°C se adaugă clorformiat de etil (8.1 μl, 0.084 mmol). După agitare timp de 1.5 ore, se adaugă hidroxid de amoniu (6.0 μl, 0.153 mmol), apoi agitarea se continuă încă 2 ore la -10°C. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită adăitional 2 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se stinge prin adăugarea NaHCO₃ saturat (5 ml), cu extragerea ulterioară a fazei apoase de 3 ori cu EtOAc (cu 5 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, se filtrează și se concentrează, se obține un ulei galben deschis. Produsul brut se purifică utilizând CLÎP cu fază inversă pe coloană C-18 (coloană Water X-Bridge C18 19 x 100 mm; se utilizează gradientul amestecului de acetonitril/apă cu conținut de 0.1% acid formic), se obține **ER-895472** (6.2 mg, 0.021 mmol, randamentul 27.5%).
40

ER-899122: La o soluție răcită de compus **38** (80 mg, 0.24 mmol) și 4-metilmorfolină (32 μl, 0.288 mmol) în THF (4 ml) la 0°C se adaugă izopropil clorformiat (38 μl, 0.084 mmol). După agitare timp de 30 min, se adaugă tetrahidro-piran-4-ilamină (29.1 mg, 0.288 mmol), apoi se continuă agitarea adăitional 2 ore la -10°C. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită adăitional 16 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se stinge prin adăugarea NaHCO₃ saturat (5 ml) cu extragerea ulterioară a fazei apoase de 3 ori cu EtOAc (cu 5 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, se filtrează și se concentrează, se obține un ulei galben deschis. După concentrarea fracțiilor dezirabile până la uscare și plasarea produsului în vid înalt, produsul brut se purifică pe silica gel (25 g), eluare cu gradient liniar 80 – 100% EtOAc în heptan, se obține **ER-899122** (40 mg, 0.100 mmol, randamentul 41.7%).
50

ER-899121 (40 mg, 0.104 mmol, randamentul 43.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (80 mg, 0.24 mmol) și 3-aminometil-oxetan (25.06 mg, 0.288 mmol).
55

ER-899123 (40 mg, 0.109 mmol, randamentul 45.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (80 mg, 0.24 mmol) și 3-aminotetrahidrofuran (25.06 mg, 0.288 mmol).

5 **ER-899140** (20 mg, 0.051 mmol, randamentul 21.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (80 mg, 0.24 mmol) și *terț*-butil (2-aminoetil)(metil)carbammat (50.1 mg, 0.288 mmol), după eliminarea grupei Boc, utilizând TFA și neutralizarea cu MP-carbonat, cum este descris.

10 **ER-899151** (15 mg, 0.035 mmol, randamentul 14.6%) și **ER-899152** (15 mg, 0.035 mmol, randamentul 14.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (80 mg, 0.24 mmol) și 3-amino-1,1,1-trifluor-2-propanol (37.1 mg, 0.288 mmol) sub formă de amestec de stereoizomeri. Două produse se separă utilizând metoda cromatografiei, descrise pentru **ER-899122**. Centrele stereomere se determină arbitrar și nu se determină univoc.

15 **ER-899153** (32 mg, 0.083 mmol, randamentul 34.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (80 mg, 0.24 mmol) și hidroclorura esterului metilic de glicină (36.1 mg, 0.288 mmol).

ER-899154 (16 mg, 0.041 mmol, randamentul 17.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (80 mg, 0.24 mmol) și dimetiletilelندیamină (31.6 μl, 0.288 mmol).

20 **ER-899159** (14 mg, 0.033 mmol, randamentul 13.8%) și **ER-899160** (13 mg, 0.031 mmol, randamentul 12.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (80 mg, 0.24 mmol) și hidroclorură de 4-amino-1,1,1-trifluorbutan-2-ol (51.6 mg, 0.288 mmol) sub formă de amestec de stereoizomeri. Două produse se separă utilizând metoda cromatografiei, descrise pentru **ER-899122**. Centrele stereomere se determină arbitrar și nu se determină univoc.

ER-899161 (13 mg, 0.031 mmol, randamentul 12.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (80 mg, 0.24 mmol) și dihidroclorură de 4,4,4-trifluorbutan-1,3-diamină (61.9 mg, 0.288 mmol) sub formă de amestec diastereomeric.

30 **ER-899152** (9 mg, 0.024 mmol, randamentul 37.0%) se prepară prin dizolvare **ER-899153** (24 mg, 0.65 mmol) în MeOH (2 ml) și apă (0.5 ml), cu adăugarea ulterioară a hidroxidului de litiu (3.12 mg, 13.0 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 16 h la temperatura camerei, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se acidulează cu 3 N HCl până la pH 3, apoi se extrage de 3 ori cu EtOAc (cu 10 ml de fiecare dată), straturile organice se combină, se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, se filtrează și concentrează până la uscare. Produsul brut se purifică pe coloană C-18 pentru CLIP, eluare cu un gradient liniar 10% – 90% de acetonitril în apă cu 0.1% acid formic, și se concentrează produsul din vârful dezirabil cu uscarea ulterioară în vid înalt.

40 **ER-899278** (20 mg, 0.051 mmol, randamentul 33.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899140**, pornind de la compusul **38** (50 mg, 0.15 mmol) și (*R*)-*terț*-butil 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilat (48.6 mg, 0.225 mmol).

ER-899366 (70 mg, 0.171 mmol, randamentul 42.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899140**, pornind de la compusul **38** (120 mg, 0.404 mmol) și (2*S*,6*R*)-*terț*-butil 2-(aminometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat (112 mg, 0.484 mmol).

45 **ER-899367** (40 mg, 0.102 mmol, randamentul 38%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899140**, pornind de la compusul **38** (80 mg, 0.269 mmol) și *terț*-butil hexahidropirol[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-carboxilat (68.5 mg, 0.373 mmol).

ER-899459 (30 mg, 0.074 mmol, randamentul 31.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (70 mg, 0.235 mmol) și *N,N*-dimetilpiperidin-4-amină (36.2 mg, 0.283 mmol).

50 **ER-899464** (20 mg, 0.051 mmol, randamentul 18.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (80 mg, 0.269 mmol) și 1-metilpiperidin-4-amină (36.9 mg, 0.323 mmol).

55 **ER-899588** (40 mg, 0.105 mmol, randamentul 44.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899140**, pornind de la compusul **38** (70 mg, 0.235 mmol) și *terț*-butil piperidin-4-ilcarbammat (56.6 mg, 0.283 mmol).

ER-899608 (40 mg, 0.102 mmol, randamentul 37.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899140**, pornind de la compusul **38** (70 mg, 0.235 mmol) și *terț*-butil (4-metilpiperidin-4-il)carbammat (63.4 mg, 0.296 mmol).

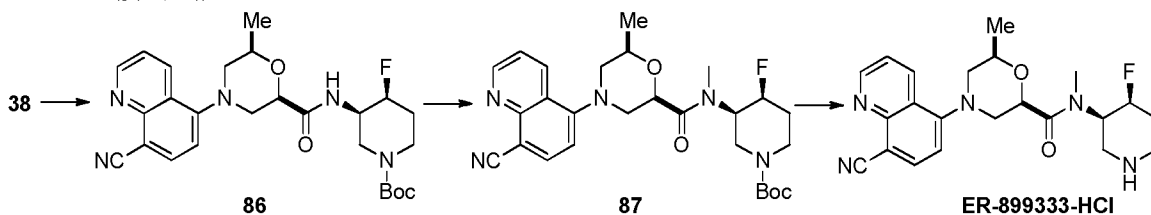
ER-899680 (40 mg, 0.098 mmol, randamentul 19.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (100 mg, 0.336 mmol) și 1-etilpiperidin-3-amină (43.1 mg, 0.336 mmol).

ER-899431 (53 mg, 0.103 mmol, randamentul 51.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (99 mg, 0.333 mmol) și metilamină (2M în THF) (1.50 ml, 3.00 mmol).

ER-899626 (29 mg, 0.071 mmol, randamentul 35.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899122**, pornind de la compusul **38** (60 mg, 0.202 mmol) și 4-amino-1-etil piperidină (25.9 mg, 0.202 mmol).

ER-899718 (32 mg, 0.081 mmol, randamentul 40.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-899140**, pornind de la compusul **38** (60 mg, 0.202 mmol) și *tert*-butil 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilae (47.6 mg, 0.222 mmol).

Exemple adiționale: Modificarea structurii generale 39, Schema 11:
Schema 22



15

ER-899333-HCl: La o soluție agitată de of **38** (58.2 mg, 0.196 mmol) și HBTU (89 mg, 0.235 mmol) în DCM (1.94 ml) se adaugă DIEA (137 μ l, 0.783 mmol), apoi (3*R*,4*S*)-*tert*-butil 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilat (42.7 mg, 0.196 mmol). Amestecul de reacție se agită peste noapte, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează și se diluează cu EtOAc (10 ml). Soluția organică se spală cu 2N acid citric apos, NaHCO₃ saturat, se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, se filtrează și se concentrează până la uscare. Produsul brut se purifică pe silica gel (50 g, eluare cu 40 -100% EtOAc în heptan, 20 volume de coloană), se obține compusul **86** (58.5 mg, 0.118 mmol, randamentul 56.2%) sub formă de substanță solidă galben deschisă.

25

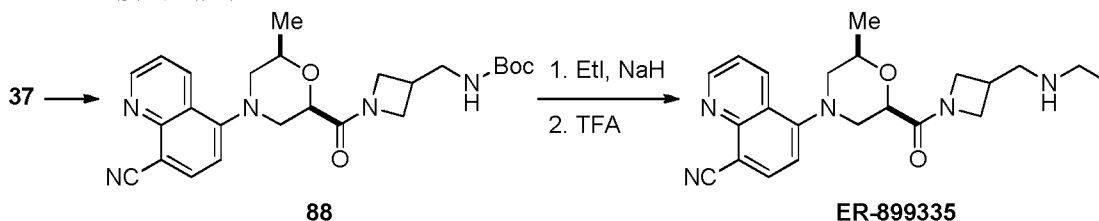
La o soluție agitată de compus **86** (58.8 mg, 0.118 mmol) și iodură de metil (7.39 μ l, 0.118 mmol) în DMF (1 ml) se răcește până la 0°C, se adaugă NaH (5.20 mg, 0.13 mmol, dispersie în ulei). Amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei și se agită timp de 3.5 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește pe o baie gheață/apă și se stinge prin adăugarea lentă a soluției saturate de clorură de amoniu (5 ml), apoi cu apă (5 ml) și se extrage de două ori cu EtOAc (cu 10 ml de fiecare dată). Fazele organice combinate se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, se filtrează și se concentrează până la uscare. Produsul brut se purifică pe silica gel (25 g, eluare cu 40 - 100% gradient de EtOAc în heptan, 20 volume de coloană), se obține compusul **87** (42.9 mg, 0.084 mmol, 71.0%) sub formă de substanță solidă galben deschisă.

30

La o soluție agitată de compus **87** (42.9 mg, 0.084 mmol) în EtOAc (1 ml) se adaugă 4.0 N HCl în 1,4-dioxan (0.419 ml, 1.677 mmol) cu agitare ulterioară la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează și se usucă în vid, se obține **ER-899333-HCL** (23.4 mg, 0.054 mmol, 62.3%).

35

Schema 23



40

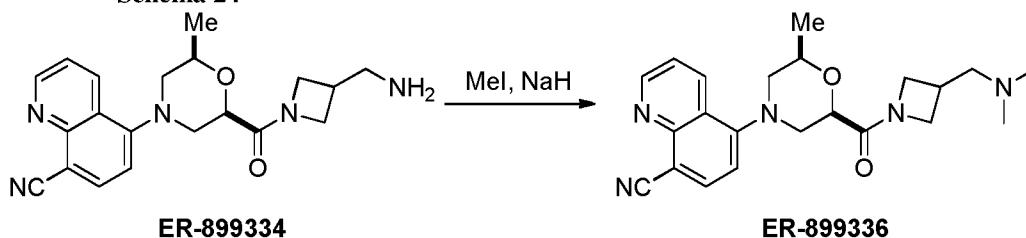
ER-8999335: La o soluție agitată de compus **38** (357.2 mg, 1.201 mmol) și HBTU (547 mg, 1.442 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă DIEA (0.84 ml, 4.806 mmol) și *tert*-butil(azetidin-3-ilmetil)carbammat (224 mg, 1.201 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 3 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează, se dizolvă în EtOAc (25 ml) și se spală cu 2N acid citric apos (20 ml), NaHCO₃ saturat (20 ml) și se usucă deasupra Na₂SO₄

45

anhidru, se filtrează și se concentrează până la uscare. Produsul brut se purifică pe silica gel (40 g, eluare cu a 50-100% EtOAc/heptan, 20 volume de coloană), se obține compusul **88** (181.6 mg, 0.390 mmol, randamentul 32.5%) sub formă de substanță solidă galben deschisă.

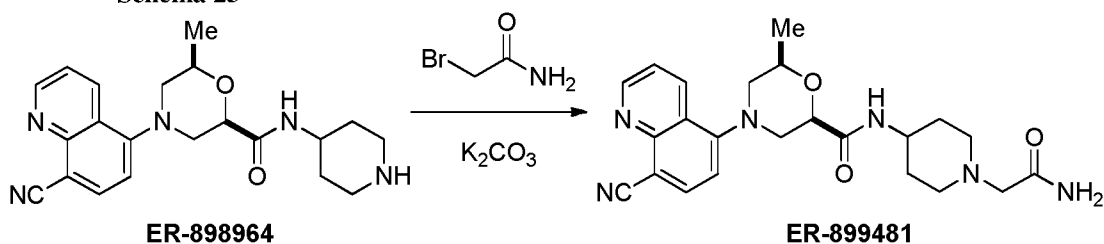
La o soluție agitată de compus **88** (52.6 mg, 0.113 mmol) și iodură de etil (10.50 μ l, 0.13 mmol) în DMF (1.0 ml, 12.915 mmol) la 0°C se adaugă 60% hidrură de sodiu (5.87 mg, 0.147 mmol), apoi amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 6 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la 0°C și se stinge prin adăugarea lentă a NH₄Cl saturate (5 ml) cu diluarea ulterioară cu apă (5 ml) și extragere de două ori cu EtOAc (cu 10 ml de fiecare dată). Fazele organice combinate se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, se filtrează și se concentrează până la uscat. Produsul brut se purifică pe silica gel (25 g, eluare cu 70 -100% EtOAc în heptan, 20 volume de coloană), se obține produsul intermediar Boc-protejat, care se utilizează în etapa următoare. Grupa Boc se elimină prin dizolvarea compusului intermediar în EtOAc (1 ml) și adăugarea TFA (0.5 ml) și apoi se agită timp de 1 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează până la uscare, se dizolvă în DCM (10 ml), se spală de 2 ori cu NaHCO₃ saturat, se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, se filtrează, se concentrează și se usucă în vid înalt, se obține **ER-899335** (4.1 mg, 0.010, mmol, 9.3%) sub formă de substanță solidă galben deschisă.

Schema 24



ER-899336: La o soluție agitată de **ER-899334** (35.4 mg, 0.097 mmol) și iodmetan (0.013 ml, 0.213 mmol) în DMF (1 ml) la 0°C se adaugă 60% hidrură de sodiu (9.69 mg, 0.242 mmol), apoi amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei și se agită peste noapte. După finalizarea completă a reacției, amestecul de reacție se răcește până la 0°C și se stinge prin adăugarea lentă a NH₄Cl saturate (5 ml), urmată de diluția cu apă (5 ml) și extragerea de două ori cu EtOAc (cu 10 ml de fiecare dată). Fazele organice combinate se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru, se filtrează și se concentrează până la uscare. După colectare substanța dezirabilă se concentrează și se usucă în vid înalt, produsul brut se purifică pe silica gel (25 g, eluare cu 70 - 100% EtOAc în heptan, 20 volume de coloană), se obține **ER-899336** (5.2 mg, 0.013 mmol, randamentul 13.6%).

Schema 25



ER-899481: La o soluție agitată de **ER-898946** (60 mg, 0.158 mmol) în acetonitril (10 ml) se adaugă K₂CO₃ (87 mg, 0.632 mmol) și 2-bromacetamidă (43.6 mg, 0.316 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 60°C și se agită timp de 16 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se filtrează. După colectare substanța dezirabilă se concentrează și se usucă în vid înalt, soluția se concentrează și produsul brut se purifică pe coloană de CLIP C-18 (eluare cu 10% până la 50% acetonitril în apă cu 0.1% acid formic), se obține **ER-899481** (43 mg, 0.099 mmol, randamentul 62.3%).

ER-885612 în calitate de exemplu de compus 42, Schema 12: La o soluție agitată de compus **13** (25 mg, 0.088 mmol) în DMF (0.5 ml) la 0°C se adaugă NaH (3.5 mg, 0.088 mmol, 60% dispersie în ulei), apoi iodură de metil (16.5 μ l, 0.265 mmol). Amestecul de reacție se agită adăugând 20 min, apoi se adaugă lent apă (1 ml). Amestecul de reacție stins se extrage de două ori cu DCM (cu 2 ml de fiecare dată), se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. După combinare fracțiunile dezirabile se concentrează și se usucă în vid, purificarea pe

coloană de CLÎP preparativă cu fază inversă (coloană X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluare cu 0-50% acetonitril în apă cu conținut de 0.05% TFA) rezultă cu **ER-885612** (16.9 mg, 0.057 mmol, randamentul 64.6%).

5 **ER-885807** (15.2 mg, 0.049 mmol, randamentul 55.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-885612**, pornind de la compusul **13** (25 mg, 0.088 mmol) și iodetan (20.6 mg, 0.132 mmol).

ER-885808 (8.2 mg, 0.025 mmol, randamentul 28.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-885612**, pornind de la compusul **13** (25 mg, 0.088 mmol) și iodură de izopropil (22.5 mg, 0.132 mmol).

10 **ER-885892** (3.1 mg, 0.009 mmol, randamentul 10.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-885612**, pornind de la compusul **13** (25 mg, 0.088 mmol) și 1-iod-2-metilpropan (15.2 μl, 0.132 mmol).

ER-885929 (17.5 mg, 0.048 mmol, randamentul 54.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-885612**, pornind de la compusul **13** (25 mg, 0.088 mmol) și 1-iodhexan (37.4 mg, 0.176 mmol).

ER-885930 (7.9 mg, 0.021 mmol, randamentul 23.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-885612**, pornind de la compusul **13** (25 mg, 0.088 mmol) și bromură de ciclohexilmetil (31.3 mg, 0.177 mmol).

20 **ER-895324** (35.2 mg, 0.098 mmol, randamentul 54.7%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-885612**, pornind de la compusul **13** (50.6 mg, 0.179 mmol) și 2-brompiridină (20.4 μl, 0.214 mmol). THF (1 ml) se utilizează în loc de DMF.

ER-895325 (54.2 mg, 0.150 mmol, randamentul 83.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-893324**, pornind de la compusul **13** (50.6 mg, 0.179 mmol) și 2-brompirimidină (57 mg, 0.359 mmol).

25 **ER-894552** (5 mg, 0.014 mmol, randamentul 19.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-893324**, pornind de la compusul **13** (20.4 mg, 0.072 mmol) și 2-clorpirazină (8.3 mg, 0.072 mmol).

ER-886137: Intr-un vas uscat pentru realizarea reacțiilor cu microunde se adaugă carbonat de cesiu (172.5 mg, 0.529 mmol), iodură de cupru (I) (33.6 mg, 0.176 mmol), 1,1'-binaftil-2,2'-diamină (50.2 mg, 0.177 mmol, 2-iod-1,3-dimetilbenzen (123 mg, 0.53 mmol) în DMSO (0.3 ml), apoi compusul **13** (50 mg, 0.177 mmol). Amestecul de reacție se încălzește într-un cuptor cu microunde la 110°C timp de 12 h, apoi amestecul se injectează direct pe coloana de CLÎP preparativă cu fază inversă (coloană Water X-Bridge C18 19 x 100 mm; utilizand gradient de 0-50% acetonitril în apă cu conținut de 0.05% TFA) pentru purificare cu eluare, se obține produsul brut. După combinare fracțiile dezirabile colectate se concentrează și se usucă în vid, produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage, eluare cu gradient de la 25% EtOAc în heptan până la 100% EtOAc), se obține **ER-886137** (12.1 mg, 0.031 mmol, randamentul 17.6%).

ER-886514: La o suspensie agitată de compus **14** (10.5 mg, 0.024 mmol) și carbonat de potasiu (30 mg, 0.217 mmol) în toluen (1 ml) se adaugă fenol (24.4 mg, 0.259 mmol). Amestecul de reacție se încălzește într-un cuptor cu microunde la 150°C timp de 5 h, apoi amestecul brut se filtrează și se injectează direct pe coloana pentru CLÎP preparativă cu fază inversă (coloană Water X-Bridge C18 19 x 100 mm; utilizand gradient 0-50% acetonitril în apă cu conținut de 0.05% TFA), după colectarea, concentrarea și uscarea fracțiilor dezirabile se obține **ER-886514** (4.5 mg, 0.013 mmol, randamentul 54.1%).

45 **ER-886515** (3.2 mg, 0.009 mmol, randamentul 37.6%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886514**, pornind de la compusul **14** (10.6 mg, 0.024 mmol) și 3-metilfenol (28.1 mg, 0.260 mmol).

ER-886516 (4.7 mg, 0.013 mmol, randamentul 52.4%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886514**, pornind de la compusul **14** (10.6 mg, 0.024 mmol) și 4-metilfenol (28.1 mg, 0.260 mmol).

ER-886605 (7.9 mg, 0.020 mmol, randamentul 85.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886514**, pornind de la compusul **14** (10.3 mg, 0.024 mmol) și 3,4-difluorfenol (20 mg, 0.154 mmol). În această preparare se utilizează 1-metilpirolidinonă (1 ml) în loc de toluen.

55 **ER-886606** (7.2 mg, 0.019 mmol, randamentul 81.2%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886605**, pornind de la compusul **14** (10.3 mg, 0.024 mmol) și 3-fluorfenol (13.2 mg, 0.118 mmol).

ER-886624 (5.1 mg, 0.014 mmol, randamentul 59%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886605**, pornind de la compusul **14** (10 mg, 0.023 mmol) și 2-fluorfenol (10 mg, 0.089 mmol).

ER-886786 (8.2 mg, 0.022 mmol, randamentul 76.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886605**, pornind de la compusul **14** (12.5 mg, 0.029 mmol) și 2-metilfenol (28.1 mg, 0.260 mmol).

Alte exemple de utilizare a compusului 13 sau ER-885493 in calitate de material inițial:

ER-885621: La o soluție agitată de trifluorură de bis(2-metoxietil)aminosulf (24.4 μ l, 0.132 mmol) în DCM (0.1 ml), răcită până la -78°C într-o atmosferă de N_2 se adaugă compusul **13** (25 mg, 0.088 mmol) în DCM (0.1 ml). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la -50°C și se agită timp de 0.5 h, se încălzește până la 0°C și se agită timp de 1.5 h. Amestecul de reacție se încălzește până la 5°C și se agită timp de 2 h, apoi se adaugă în picături NaHCO_3 saturat până valoarea pH atinge nivelul de 10. Straturile se separă și stratul organic se spală de două ori cu apă (1 ml), se usucă deasupra MgSO_4 , se filtrează și se concentrează până la uscare. După colectare fracțiile dezirabile combinate se concentrează și se usucă în vid, purificarea pe coloană pentru CLIP preparativă cu fază inversă, eluare cu 0-50% acetonitril în apă, rezultă cu **ER-885621** (12.5 mg, 0.044 mmol, randamentul 49.8%).

ER-885906: O soluție agitată de compus **13** (85.5 mg, 0.302 mmol) în clorură de tionil (2 ml) se încălzește până la 85°C timp de 24 h, apoi excesul de clorură de tionil se elimină și produsul brut se purifică pe coloană pentru CLIP preparativă cu fază inversă, eluare cu 0-50% acetonitril în apă, după combinarea, concentrarea și uscarea în vid a fracțiilor dezirabile colectate se obține **ER-885906** (4.3 mg, 0.014 mmol, randamentul 4.7%).

Prepararea ER-886431 și ER-886480 in calitate de exemplu de compus 44, Schema 13

Compusul 43 sau ER-886250: La o soluție agitată de compus **13** (200 mg, 0.706 mmol) în DCM (5 ml) și piridină (0.114 ml, 1.4 mmol) la 0°C într-o atmosferă de azot se adaugă periodinan Dess-Martin (359 mg, 0.846 mmol), apoi amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei și se agită timp de 1 h. Se constată, că reacția nu este completă, de aceea se adaugă o cantitate suplimentară de periodinan Dess-Martin (359 mg, 0.846 mmol) și piridină (0.114 ml, 1.4 mmol), după care se agită adițional 30 min. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se toarnă pe o soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (4 ml) cu 10% tiosulfat de sodiu apos (2 ml). Amestecul se agită timp de 30 min, apoi amestecul se extrage de trei ori cu DCM (cu 4 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se spală cu soluție salină saturată (4 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează. După combinarea, concentrarea și uscarea fracțiilor dezirabile, produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage SP4, 25 g, eluare cu 10 – 100% EtOAc în heptan), se obține 5-((2R,6R)-2-formil-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril, **43** sau **ER-886250** (110 mg, 0.391 mmol, randamentul 55.4%) sub formă de sirop galben.

La o soluție agitată de compus **43** (25 mg, 0.089 mmol) în THF (0.5 ml) la 0°C într-o atmosferă de azot se adaugă în picături timp de 2 min 1 M bromură de vinil magneziu (0.098 ml, 0.098 mmol) în THF. Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 2 h, apoi se adaugă lent clorură de amoniu saturată (0.5 ml) și apoi apă (0.25 ml). Amestecul de reacție stins se încălzește până la temperatura camerei, se agită adițional 10 min și se extrage de două ori cu EtOAc (cu 2 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se spală cu soluție salină saturată (1 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează. Produsul se purifică plăci pentru CSS preparativă (plăci Merck Silica Gel 60 F254, 20 x 20 cm, eluare cu EtOAc), după eluarea separată a fracțiilor dezirabile pe silica gel, concentrarea și uscarea lor în vid se obține **ER-886431** (3 mg, 0.010 mmol, randamentul 11.2%, $R_f = 0.75$, EtOAc) și **ER-886480** (3 mg, 0.010 mmol, randamentul 11.2%, $R_f = 0.80$, EtOAc) sub formă de sirop galben. Pentru ambele exemple stereochimia grupei alcoolice libere se determină arbitrar.

ER-886530 (11 mg, 0.032 mmol, randamentul 36.4%, $R_f = 0.80$, EtOAc) și **ER-886531** (3 mg, 0.010 mmol, randamentul 11.2%, $R_f = 0.75$, EtOAc) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886431** și **ER-886480**, pornind de la compusul **43** (25 mg, 0.089 mmol) și clorură de 2 M butilmagneziu în THF (0.131 ml, 0.262 mmol). Produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage SP4, 25 g, eluare cu 20 – 100% EtOAc în heptan. Pentru ambele exemple stereochimia grupei alcoolice libere se determină arbitrar.

ER-886532 (4 mg, 0.011 mmol, randamentul 6.3%, $R_f = 0.80$, EtOAc) și **ER-886533** (4 mg, 0.011 mmol, 6.3% randamentul, $R_f = 0.75$, EtOAc) se prepară printr-o metodă, similară

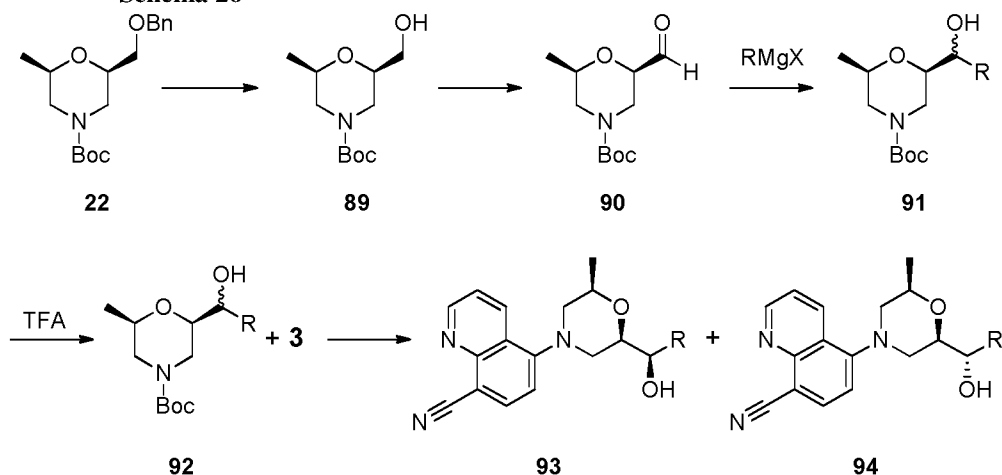
metodei de obținere a **ER-886530** și **ER-886531**, pornind de la compusul **43** (49 mg, 0.174 mmol) și 1.3 M clorură de ciclohexilmagneziu în THF (0.20 ml, 0.260 mmol). Pentru ambele exemple stereochemia grupei alcoolice libere se determină arbitrar.

ER-886567 (3.6 mg, 0.009 mmol, randamentul 5.3%, $R_f = 0.80$, EtOAc) și **ER-886568** (8.6 mg, 0.022 mmol, randamentul 12.8%, $R_f = 0.75$, EtOAc) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886530** și **ER-886531**, pornind de la compusul **43** (49 mg, 0.174 mmol) și 1 M clorură de fenetilmagneziu în THF (0.26 ml, 0.260 mmol). Pentru ambele exemple stereochemia grupei alcoolice libere se determină arbitrar.

ER-886520 (26 mg, 0.084 mmol, randamentul 49.1%, $R_f = 0.80$, EtOAc) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886530** și **ER-886531**, pornind de la compusul **43** (48 mg, 0.171 mmol) și 2 M clorură de etilmagneziu în THF (0.128 ml, 0.256 mmol). Pentru studiile adiționale se utilizează amestec diastereomeric.

ER-886564 și **ER-886565**, conform Schemei 26

Schema 26



La o soluție agitată de compus **22** (2.51 g, 7.8 mmol) în EtOH (40 ml) se adaugă 10% paladiu pe carbon activat în 50% apă (1.66 g), apoi de câteva ori vasul se umplea cu hidrogen gazos. Amestecul de reacție se menține într-o atmosferă de hidrogen (balon aflat sub presiune) la 40°C și se agită timp de 16 h, apoi amestecul de reacție se purjează cu azot gazos de câteva ori cu evacuare din sistem între purificări cu o pompă cu vid. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se filtrează prin Celite 545, stratul pe filtru se spală de două ori cu EtOH (cu 85 ml de fiecare dată), apoi filtratele combinate se concentrează și se usucă în vid. Produsul brut, (2*R*,6*R*)-*tert*-butil 2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin-4-carboxilatul, **89** (1.56 g, 6.7 mmol, randamentul 86.5%) se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

La o soluție agitată de compus **89** (1.501 g, 6.5 mmol) în DCM (30 ml) și piridină (1.05 ml, 13.0 mmol) la 0°C într-o atmosferă de azot se adaugă periodinan Dess-Martin (3.3 g, 7.8 mmol), apoi amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei și se agită timp de 1 h. Se constată că reacția este incompletă, de aceea se adaugă adițional periodinan Dess-Martin (1.4 g, 3.3 mmol) și piridină (0.52 ml, 6.4 mmol) și apoi se agită adițional 2 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se toarnă pe soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ (37 ml) cu 10% tiosulfat de sodiu apos (18 ml). The amestecul se agită timp de 30 min, apoi amestecul se extrage de trei ori cu DCM (cu 40 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se spală cu soluție salină saturată (37 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează. După combinarea fracțiilor dezirabile, concentrarea și uscarea lor în vid produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage 40+S, 40 g, eluare cu 10 – 100% EtOAc în heptan), se obține (2*R*,6*R*)-*tert*-butil 2-formil-6-metilmorfolin-4-carboxilat, **90** (1.285 g, 5.6 mmol, randamentul 86.2%) sub formă de sirop incolor.

La o soluție agitată de compus **90** (208 mg, 0.907 mmol) în THF (5 ml) la 0°C într-o atmosferă de azot se adaugă în picături timp de 2 min 1 M bromură de benzilmagneziu (2.3 ml, 2.3 mmol) în THF. Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 2.5 h apoi se adaugă lent clorură de amoniu saturată (4.8 ml), apoi apă (2.5 ml). Amestecul de reacție stins se încălzește până la temperatura camerei, se agită adițional timp de 10 min și se extrage de două ori cu EtOAc (cu 20 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se spală cu soluție salină saturată (9.5 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează. După combinarea fracțiilor dezirabile,

concentrarea și uscarea lor în vid, produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage SP4, 25 g, eluare cu 25 – 100% EtOAc în heptan), se obține (2*R*,6*R*)-*terf*-butil 2-((*R*,*S*)-1-hidroxi-2-feniletil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat, **91** (172 mg, 0.539 mmol, randamentul 59.4%, R=CH₂C₆H₅) sub formă de ulei incolor.

5 La o soluție agitată de compus **91** (172 mg, 0.539 mmol) în DCM (1.2 ml) se adaugă TFA (1.2 ml). Amestecul de reacție se agită timp de 30 min la temperatura camerei, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se diluează cu toluen (4.6 ml), se concentrează și se distilează azeotrop până la uscare cu toluen (cu 4.6 ml de fiecare dată) până la uscat, se obține 1-((2*R*,6*R*)-6-metilmorfolin-2-il)-2-feniletanol, **92** (179 mg, 0.534 mmol, randamentul 99.0%, R=CH₂C₆H₅) sub formă de sare TFA fără purificare ulterioară.

10 Produsul brut **92** (179 mg, 0.534 mmol), se dizolvă în *N*-metilpirolidonă (3 ml), apoi se adaugă compusul **3** (187 mg, 0.802 mmol) și DIPEA (0.2 ml, 1.1 mmol). Amestecul se încălzește într-un cuptor cu microunde la 170 °C timp de 5 h, după care amestecul răcit se injectează direct pe coloana pentru CLIP preparativă cu fază inversă, eluare cu 10-60% acetonitril în apă cu 0.1% TFA. Două fracții de eluare separat se concentrează până la uscare, se distilează azeotrop de două ori cu MeOH (cu 5 ml de fiecare dată). Fiecare izomer se dizolvă în MeOH (2 ml) și se trece printr-un strat de bază de silica gel (silica gel-CO₂), eluare de două ori cu MeOH (cu 2 ml de fiecare dată) cu concentrarea și uscarea în vid ulterioară cu obținerea separată a compusului **93 sau ER-886564** (19 mg, 0.051 mmol, randamentul 9.5%, prima fracție, R = -CH₂C₆H₅) și compusului **94 sau ER-886565** (23 mg, 0.062 mmol, randamentul 11.5%, fracția secundă, R=-CH₂C₆H₅). Stereochimia poziției grupei de alcool se determină arbitrar.

15 **ER-895200** (22.2 mg, 0.075 mmol, randamentul 32.1%, prima fracție) și **ER-895310** (15.2 mg, 0.051 mmol, randamentul 21.8%, fracția secundă) se prepară prin metodă, similară metodei de obținere a **ER-886564** și **ER-886564**, pornind de la compusul **3** (54.6 mg, 0.234 mmol) și 1-((2*R*,6*R*)-6-metilmorfolin-2-il)etanol (68.2 mg, 0.470 mmol). Stereochimia poziției grupei de alcool se determină arbitrar.

20 **ER-895326**: La o soluție agitată de **ER-895200** (17.9 mg, 0.060 mmol) în THF (0.3 ml) se adaugă hidruură de sodiu (4.8 mg, 0.120 mmol, 60% dispersie în ulei), apoi 2-brompirimidină (19 mg, 0.120 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 60°C și se agită timp de 30 min, după care se răcește până la temperatura camerei și se stinge lent prin adăugarea apei (0.5 ml). Amestecul se extrage de trei ori cu DCM (cu 3 ml de fiecare dată) și straturile organice combinate se spală cu soluție salină saturată (3 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. Produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage, eluare cu a gradient de 0 – 10% EtOAc în heptan) și după colectarea, concentrarea și uscarea în vid a fracțiilor dezirabile se obține **ER-895326** (20.3 mg, 0.054 mmol, randamentul 90.1%).

30 **ER-895327** (6.4 mg, 0.017 mmol, randamentul 63%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-895326**, pornind de la compusul **ER-895310** (7.9 mg, 0.027 mmol) și 2-brompirimidină (8 mg, 0.050 mmol).

35 **ER-895412**: La o soluție agitată de 1.6 M *n*-butil litu în THF (1.36 ml, 2.18 mmol) la -40°C se adaugă în picături 2-brompiridină (0.21 ml, 2.20 mmol) în eter dietilic (2 ml) cu agitarea ulterioară timp de 30 min la -40°C. Se adaugă în picături timp de 3 min compusul **90** (500 mg, 2.18 mmol) în THF (2 ml), apoi amestecul de reacție se agită la -40°C timp de 2 h și la 0°C timp de 1 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se stinge lent cu clorură de amoniu saturată în apă (2 ml), apoi se încălzește până la temperatura camerei, se separă straturile și se extrage stratul apos de două ori cu EtOAc (cu 2 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se spală cu soluție salină saturată (2 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la uscat. Produsul brut se purifică inițial prin trecere pe silica gel (Biotage, eluare cu 30% EtOAc în heptan cu cristalizare ulterioară din 3:1 DCM:MeOH), apoi se filtrează și se usucă în vid și se obține (2*R*,6*R*)-*terf*-butil 2-((*S*)-hidroxi(piridin-2-il)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat (150 mg, 0.486 mmol, randamentul 22.3%).

40 La o soluție agitată de (2*R*,6*R*)-*terf*-butil 2-((*S*)-hidroxi(piridin-2-il)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat (150 mg, 0.486 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă TFA (1 ml), apoi se agită la temperatura camerei timp de 1 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează și se distilează azeotrop până la uscare de trei ori cu toluen (cu 5 ml de fiecare dată), apoi se diluează cu DCM (10 ml), se spală de două ori cu NaHCO₃ saturat în apă (2 ml), soluție salină saturată (2 ml), se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează, se concentrează și se usucă în vid, se obține (*S*)-((2*R*,6*R*)-6-metilmorfolin-2-il)(piridin-2-il)metanol brut (97.8 mg, 0.469, randamentul 96.4%).

La o soluție agitată de (*S*)-((2*R*,6*R*)-6-metilmorfolin-2-il)(piridin-2-il)metanol (97.8 mg, 0.469 mmol) și **compus 3** (54.6 mg, 0.234 mmol) în DMAC (1 ml) se adaugă TEA (0.132 ml, 0.947 mmol). Amestecul de reacție se încălzește într-un cuptor cu microunde la 105°C timp de 3 h, apoi amestecul de reacție răcit se purifică direct pe o coloană pentru CLÎP preparativă cu fază inversă (coloană Water X-Bridge C18 19 x 100 mm; utilizand gradient de 0-50% acetonitril în apă cu conținut de 0.1% acid formic), apoi după combinarea fracțiilor dezirabile, concentrarea și uscarea lor în vid se obține **ER-895296** (15.2 mg, 0.042 mmol, randamentul 18.0%, R = 2-piridil).

Prepararea ER-886625 în calitate de exemplu de compus 45, Schema 13

La o soluție agitată de **ER-886520** (19 mg, 0.061 mmol) în DCM (0.5 ml) și piridină (0.010 ml, 0.124 mmol) la 0°C într-o atmosferă de azot se adaugă periodinan Dess-Martin (31.1 mg, 0.073 mmol), apoi amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei și se agită timp de 1 h. Se constată reacție incompletă, de aceea se mai adaugă periodinan Dess-Martin (31.1 mg, 0.073 mmol) și piridină (0.010 ml, 0.124 mmol) cu agitarea ulterioară timp de încă 30 min. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se toarnă pe soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (0.4 ml) cu 10% tiosulfat apos de sodiu (0.2 ml). Amestecul se agită timp de 30 min, după care amestecul se extrage de trei ori cu DCM (cu 0.3 ml de fiecare dată). Straturile organice combinate se spală cu soluție salină saturată (0.35 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează. După combinarea fracțiilor dezirabile, concentrarea și uscarea lor în vid, produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage SP4, 25 g, eluare cu 10 – 80% EtOAc în heptan), se obține compusul **45** sau **ER-886625** (7 mg, 0.023 mmol, randamentul 37.1%) sub formă de substanță solidă galbenă.

ER-886626 (10.8 mg, 0.030 mmol, randamentul 90.9%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886625**, pornind de la amestecul de **ER-886532** și **ER-886533** (12 mg, 0.033 mmol).

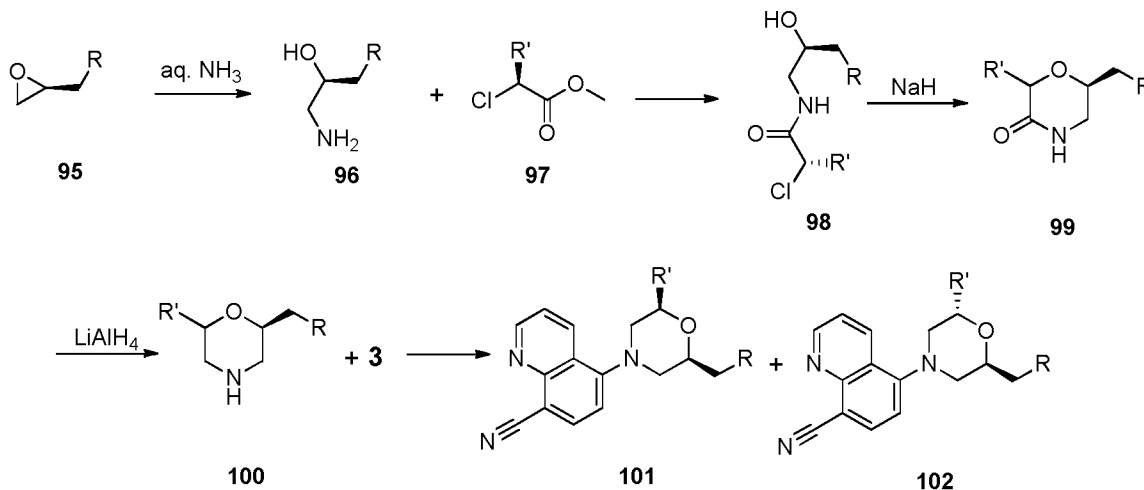
ER-886629 (6.6 mg, 0.017 mmol, randamentul 81%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886625**, pornind de la amestecul de **ER-886567** și **ER-886568** (8 mg, 0.021 mmol).

Prepararea ER-886912 și ER-886913:

La o soluție agitată de **ER-886568** (124 mg, 0.32 mmol) în DCM (1.3 ml) la temperatura camerei se adaugă clorură de metansulfonil (37 μl, 0.478 mmol), apoi DMAP (7.8 mg, 0.064 mmol) și DIPEA (0.17 ml, 0.959 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 h, apoi se adaugă apă (1 ml) și DCM (5 ml) cu agitarea ulterioară timp de 5 min adițional și se separă straturile. Stratul organic se spală cu soluție salină saturată (1 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează. După combinarea fracțiilor dezirabile, concentrarea și uscarea lor în vid, produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage SP4, 25 g, eluare cu 20 – 100% EtOAc în heptan), se obține (*R*)-1-((2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-fenilpropilmetan-sulfonat (136 mg, 0.292 mmol, randamentul 93.5%) sub formă de substanță solidă galbenă.

O soluție de (*R*)-1-((2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-fenilpropil metansulfonat (38 mg, 0.082 mmol) în NMP (2 ml) și pirolidină (0.10 ml, 1.21 mmol) se încălzește într-un cuptor cu microunde la 150°C timp de 15 min, apoi se răcește, se filtrează și direct se injectează o coloană C-18 pentru CLÎP (coloană Water X-Bridge C18 19 x 100 mm; utilizand gradient 0-50% acetonitril în apă conținând 0.05% TFA). Fracțiile **ER-886912** și **ER-886913** se concentrează separate până la uscare, se dizolvă în MeOH (3 ml) și se eluează coloană cu silica gel, impregnată cu carbonat (Biotage Isolute SPE, Si-CO₃, 1g), se spală cu MeOH (3 ml), se concentrează și se usucă în vid cu obținerea **ER-886912** (1.4 mg, 0.003 mmol, randamentul 3.9%) ca primul vârf de eluare și **ER-886913** (0.6 mg, 0.001 mmol, randamentul 1.5%) ca al doilea vârf de eluare. Pentru ambele exemple stereochimia grupei funcționale amino se determină în mod arbitrar.

Prepararea ER-886131: Modificarea Schemei 7 prin Schema 27:
Schema 27



5 O soluție agitată comercial disponibilă de (*S*)-2-propiloxiran, **95** (3.0 g, 34.8 mmol, R = etil) în hidroxid de amoniu (100 ml) se închide etanș și se agită timp de 24 h cu distilarea azeotropă până la uscare de trei ori cu toluen (cu 100 ml de fiecare dată). Produsul brut incolor (*S*)-1-aminopentan-2-ol, **96** (R = etil) se utilizează în reacția următoare fără purificare.

10 La o soluție agitată de compus brut **96** (0.987 mg, 9.57 mmol) în EtOH (20 ml) se adaugă (*S*)-metil 2-clorpropanoat, **97** (1.568 g, 11.5 mmol, R' = metil) cu încălzirea ulterioară până la 70 °C și agitare timp de 24 h. Amestecul de reacție după finalizarea completă a reacției se răcește până la temperatura camerei, se concentrează până la uscare și reziduul se dizolvă în EtOAc (20 ml). Soluția organică se spală de trei ori cu 1 N HCl apos (cu 5 ml de fiecare dată), soluție salină saturată (5 ml), se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează până la

15 uscare. Produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage, eluare cu gradient de 20 – 100% EtOAc în heptani), se obține (*S*)-2-clor-*N*-((*S*)-2-hidroxipentil)propanamidă, **98** (0.356 g, 1.839 mmol, randamentul 19.2%, R = etil; R' = metil).

La o soluție agitată de compus **98** (0.356 g, 1.839 mmol) în THF (22 ml) la 0°C se adaugă hidruură de sodiu (294.2 mg, 7.277 mmol, 60% dispersie în ulei). Amestecul de reacție se

20 agită la 0°C timp de 30 min, apoi se încălzește până la temperatura camerei și se agită timp de adițional 5 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se stinge lent cu IPA (1 ml), cu adiția ulterioară a Dowex 50, forma H⁺ până se instalează pH neutru. Suspensia se filtrează și se spală de două ori cu IPA (cu 5 ml de fiecare dată). Filtratul se concentrează, apoi se purifică pe silica gel (Biotage 25 g, eluare cu EtOAc). După combinarea, concentrarea și uscarea

25 în vid a fracțiilor dezirabile se obține un amestec de (2*S*,6*S*)-2-metil-6-propilmorfolin-3-onă și (2*R*,6*S*)-2-metil-6-propilmorfolin-3-onă, **99** (168.2 mg, 1.07 mmol, randamentul 58.2%, R = etil; R' = metil) cu raport de 2:1 de cis- și trans-.

La o soluție agitată de compus **99** (168.2 mg, 1.07 mmol) în THF (0.8 ml) la temperatura camerei se adaugă 1 M tetrahidroaluminat de litiu (1 ml, 1 mmol) în picături timp de 2

30 minute. Amestecul de reacție se agită timp de adițional 2.5 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la 0°C cu adiția ulterioară a apei (0.43 ml) și 1 M hidroxid de sodiu în apă (0.03 ml) și apoi se agită timp de 30 min. Precipitatul format se filtrează prin Celite 454 și se eluează cu EtOAc (2 ml), DCM (2 ml) și eter dietilic (2 ml). Filtratele combinate se concentrează și se usucă în vid, se obține (2*R*,5;6*S*)-2-metil-6-propilmorfolina brută,

35 **100** (R = etil; R' = metil), care se utilizează direct în reacția următoare.

Compusul brut **100** se dizolvă în NMP (5 ml), apoi se adaugă compusul **3** (150 mg, 0.636 mmol) și DIPEA (0.2 ml, 1.1 mmol). Amestecul se încălzește într-un cuptor cu microunde la 145°C timp de 7 h, apoi amestecul răcit se injectează direct pe o coloană C-18 pentru CLIP preparativă cu fază inversă, eluare cu 10-60% acetonitril în apă cu 0.1% TFA. Două fracții eluate

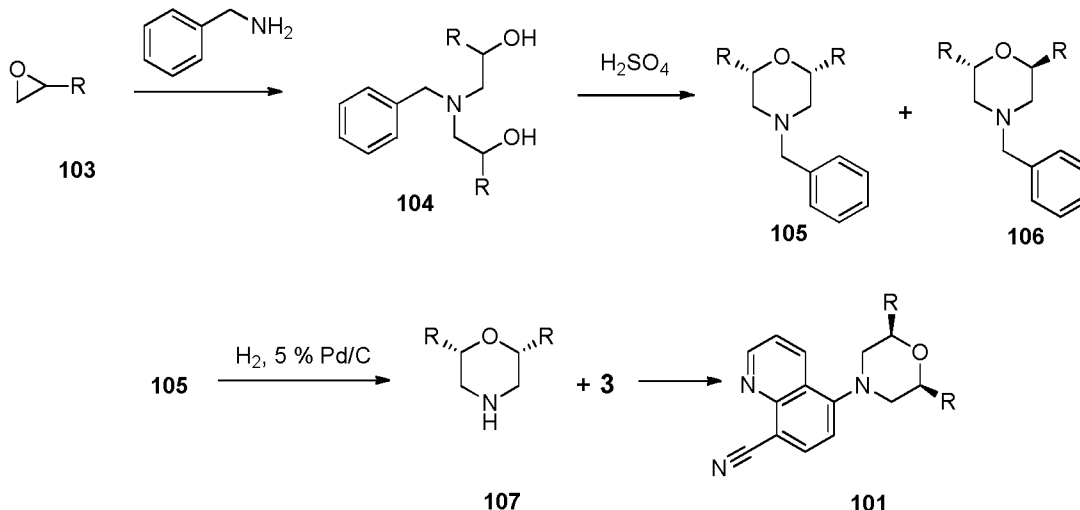
40 se concentrează separate până la uscare, se distilează azeotrop de două ori cu MeOH (cu 5 ml de fiecare dată). Fiecare izomer se dizolvă în MeOH (2 ml) și se trece prin stratul de bază de silica gel (silica gel-CO₂), eluare de două ori cu MeOH (cu 2 ml de fiecare dată), cu concentrarea și uscarea în vid ulterioară, se obține separat **ER-886131**, **101** (64.2 mg, 0.217 mmol, randamentul 34.2%,

cis-izomerul, R = etil; R' = metil) și **ER-886132**, **102** (25.2 mg, 0.85 mmol, randamentul 13.4%, trans-izomerul, R = etil; R' = metil).

ER-886212 (315.2 mg, 0.975 mmol, randamentul total 8.5%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-886131**, pornind de la compusul comercial disponibil (S)-1-aminoheptan-2-ol, **90** (3.08 g, 23.5 mmol, R = n-butil) și (S)-metil 2-clorpropanoat, **97** (1.568 g, 11.5 mmol, R' = metil).

Exemple alternative de preparare a compusului 101 utilizand Schema 28:

Schema 28



Prepararea **ER-886211**:

La o soluție agitată de 2-etiloxiran, **103** (621 mg, 8.61 mmol, R = etil) în DCM (60 ml) într-o atmosferă de azot se adaugă benzilamină (996 mg, 9.30 mmol), apoi triflat de scandiu (341 mg, 0.693 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 20 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se stinge cu NaHCO₃ saturat (20 ml), se extrage de trei ori cu DCM (cu 10 ml de fiecare dată) și straturile organice combinate se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. După concentrarea și uscarea în vid a fracțiilor dezirabile combinate, produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage 25g, eluare cu amestec de heptani:EtOAc:TEA în raport de 10:10:0.1), se obține 1,1'-(benzilazandiil)bis(butan-2-ol), **104** (658 mg, 2.628 mmol, randamentul 30.4%, R = etil).

La o soluție agitată de compus **104** (584 mg, 2.323 mmol) în apă (0.3 ml) se adaugă lent timp de 5 minute acid sulfuric concentrat (2 ml), apoi amestecul de reacție se încălzește la 150°C timp de 2 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se toarnă lent în NaHCO₃ saturat (20 ml) cu agitare. Amestecul se extrage de două ori cu DCM (cu 10 ml de fiecare dată) și straturile organice combinate se spală cu apă (5 ml), soluție salină saturată (5 ml), se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. După concentrarea separată a fracțiilor dezirabile combinate și uscare în vid, produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage 25g, eluare cu amestec de heptani:EtOAc în raport de 2:1), se obține (3S,5R)-1-benzil-3,5-dietilpiperidină, **105** (234.2 mg, 1.003 mmol, randamentul 43.2%, R=etil) și (3R,5R)-1-benzil-3,5-dietilpiperidină, **106** (190.2 mg, 0.815 mmol, randamentul 35.1%, R=etil).

La o soluție agitată de compus **105** (107.1 mg, 0.462 mmol) în MeOH (5 ml) se adaugă 5% paladiu pe carbon activat (250 mg), apoi de cateva ori vasul se umple cu hidrogen gazos. Amestecul de reacție se menține într-o atmosferă de hidrogen (balon aflat sub presiune) la temperatura camerei și se agită timp de 12 h, apoi amestecul de reacție se purjează cu azot gazos de câteva ori cu evacuare din sistem cu o pompă de vid între purjări. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se filtrează prin Celite 545, stratul pe filtru se spală de două ori cu MeOH (cu 2 ml de fiecare dată), cu concentrarea ulterioară a filtratelor combinate, care apoi se usucă în vid. Produsul brut, (3S,5R)-3,5-dietilpiperidină, **107** (0.066 g, 0.462 mmol, randamentul 99.9%, R = etil) se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

La o soluție agitată de compus **107** (0.066 g, 0.462 mmol, R = etil) în NMP (2 ml) se adaugă DIPEA (0.13 ml, 0.728 mmol) și compusul 3 (86.3 mg, 0.370 mmol). Amestecul de reacție se încălzește într-un cuptor cu microunde la 150°C timp de 1 h, apoi se purifică direct pe o coloană

pentru CLÎP preparativă cu fază inversă (coloană Water X-Bridge C18 19 x 100 mm; utilizand gradient de 0-50% acetonitril în apă conținând 0.05% TFA) și după colectarea, concentrarea și uscarea în vid a fracțiilor dezirabile colectate, se obține un analog al compusului **101** sau **ER-886211** (45.2 mg, 0.153 mmol, randamentul 41.4%, R=etil).

5 Alte exemple:

ER-885113: La o soluție agitată de 2-(di-*terț*-butilfosfino)bifenil (20 mg, 0.067 mmol) și tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (20 mg, 0.022 mmol) în toluen (0.8 ml) într-o atmosferă de azot la temperatura camerei se adaugă 5-brom-8-metoxichinolin (201 mg, 0.844 mmol) comercial disponibil, *terț*-butoxid de sodiu (122 mg, 1.27 mmol) și *cis*-2,6-dimetilmorfolină (125 mg, 1.085 mmol), apoi toluen (0.8 ml). Amestecul de reacție se încălzește în reflux și se agită timp de 3 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei cu adăugarea ulterioară a apei (5 ml). Amestecul format se extrage de două ori cu EtOAc (cu 5 ml de fiecare dată) și straturile organice combinate se spală cu soluție salină saturată (2 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. Produsul brut se purifică pe silica gel de două ori (Biotage SP4, 25+S, eluare cu 12-100% EtOAc în heptan) și după colectarea, concentrarea și uscarea în vid a fracțiilor dezirabile se obține **ER-885113** (49 mg, 0.180 mmol, randamentul 21.3%).

ER-887960 (13.7 mg, 0.049 mmol, 23.5% randamentul) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-885113**, pornind de la compusul 5-brom-8-clor-1,7-naftiridină (51 mg, 0.210 mmol) și *cis*-2,6-dimetilmorfolină (31.4 mg, 0.273 mmol)

ER-886133 și ER-886134: O soluție de (S)-2-((benziloxi)metil)oxiran (65 g, 0.396 mol) și 28% NH₄OH în apă se agită la temperatura camerei timp de 14 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează și se distilează azeotrop de două ori cu toluen (cu 150 ml de fiecare dată), se obține (S)-1-amino-3-(benziloxi)propan-2-ol (70.6 g, 0.390 mol, randamentul 98%) sub formă de substanță solidă albă brută.

La o soluție agitată de (S)-1-amino-3-(benziloxi)propan-2-ol brut (54.4 g, 0.300 mol) în etanol (400 ml) se adaugă metil (R)-(+)-2-clorpropionat (40.44 g, 0.330 mol) în picături timp de 30 min. Amestecul de reacție se încălzește până la 75°C și se agită timp de 16 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează până la uscare. Amestecul brut se diluează cu EtOAc (200 ml), se spală cu 1 N HCl apos (100 ml), soluție salină saturată (100 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. După combinarea fracțiilor dezirabile, concentrarea și uscarea lor în vid, produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage, eluare cu un gradient liniar de 30 – 80% EtOAc în heptan), se obține (R)-N-((R)-1-(benziloxi)propan-2-il)-2-clorpropanamidă (65.7 g, 0.239 mol, randamentul 79.7%).

La o soluție agitată răcită de (R)-N-((R)-1-(benziloxi)propan-2-il)-2-clorpropanamidă (8.8 g, 0.032 mol) în THF (440 ml) la 0°C se adaugă în porții NaH (5.181 g, 0.130 mol, sub formă de 60% dispersie în ulei) timp de 10 min. Amestecul de reacție se agită la 0°C, apoi se lasă să se încălzească lent până la temperatura camerei și se agită adițional 6 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție stinge lent cu IPA (20 ml), apoi cu Dowex 50, rășină H+ (30 g) cu agitare ulterioară până se înregistrează pH acid. Suspensia stinsă se filtrează, se spală cu EtOAc (50 ml) și se concentrează până la uscare. După combinarea fracțiilor dezirabile, concentrarea și uscarea lor în vid, produsul brut se purifică pe silica gel (200 g, eluare cu gradient de 30 – 50% EtOAc în heptan), se obține (2S,6S)-6-((benziloxi)metil)-2-metilmorfolin-3-onă (6.12 g, 0.026 mol, randamentul 81.3%).

La o soluție agitată de (2S,6S)-6-((benziloxi)metil)-2-metilmorfolin-3-onă (6.12 g, 0.026 mol) în THF (20 ml) într-o atmosferă de azot la temperatura camerei se adaugă 1 M tetrahidroaluminat în THF (30 ml, 0.030 mol) în picături timp de 15-min. Amestecul de reacție se agită timp de 2.5 h, apoi se răcește până la 0°C cu adăugarea lentă ulterioară a apei (13 ml) și apoi a soluției apoase 1 N de NaOH (0.9 ml). Amestecul de reacție stins se agită până precipitatul devine granulat, apoi se adaugă Celite 545 (10 g) cu filtrarea ulterioară printr-un strat de Celite și se spală de trei ori cu DCM (30 ml) și eter etilic (30 ml). Filtratele combinate se concentrează și se purifică pe silica gel (Biotage, eluare cu gradient de 0 – 5% MeOH în DCM) și după combinarea, concentrarea și uscarea în vid a fracțiilor dezirabile se obține (2S,6S)-2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolină (2.7 g, 0.012 mol, randamentul 46.2%).

La o soluție agitată de (2S,6S)-2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolină (2.7 g, 0.012 mol) în DCM (50 ml) se adaugă di-*terț*-butildicarbonat (6.807 g, 0.031 mol), apoi TEA (4.35 ml, 0.031 mol) și DMAP (100 mg, 0.82 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 3 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se spală cu 0.1 N HCl (50 ml) și soluție salină saturată (50 ml). Faza organică se concentrează cu purificarea ulterioară pe silica gel

(Biotage, eluare cu gradient de 10 – 20% de EtOAc în heptan) și după combinarea, concentrarea și uscarea în vid a fracțiilor dezirabile se obține (2*S*,6*S*)-*terț*-butil 2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat (3.68 g, 11.4 mmol, randamentul 95.4%).

5 La o soluție agitată de (2*S*,6*S*)-*terț*-butil 2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat (3.102 g, 9.7 mmol) în etanol (15 ml) se adaugă 5% Pd pe carbon (300 mg) cu evacuarea și încălzirea ulterioară de trei ori a vasului de reacție cu hidrogen gazos. Amestecul de reacție se încălzește până la 40°C, menținându-l într-o atmosferă de hidrogen (balon aflat sub presiune) și se agită peste noapte, apoi amestecul de reacție se purjează cu azot gazos de câteva ori cu evacuarea sistemului cu o pompă de vid între purjări. După finalizarea completă a reacției
10 amestecul de reacție se filtrează prin Celite 545, stratul pe filtru se spală de două ori cu etanol (cu 10 ml de fiecare dată), cu concentrarea filtratelor combinate, care se concentrează și se usucă în vid. Produsul brut, (2*S*,6*S*)-*terț*-butil 2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat (2.15 g, 9.3 mmol, randamentul 95.8%) se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

15 La o soluție agitată de (2*S*,6*S*)-*terț*-butil 2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin-4-carboxilat (200 mg, 0.865 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă TFA (0.5 ml, 6.7 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție se agită timp de 1 h, apoi se concentrează și se distilează azeotrop până la uscare cu toluen (cu 5 ml de fiecare dată) și se usucă în vid. Morfolina deprotejtată brută se dizolvă cu agitare în DMAC (1 ml), apoi se adaugă DIPEA (0.23 ml, 1.3 mmol) și compusul **3** (152.4 mg, 0.654 mmol). Amestecul de reacție se încălzește într-un cuptor cu microunde la 140°C și se agită
20 timp de 3 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se concentrează și se purifică pe silica gel (Biotage, eluare cu 30 – 80% EtOAc în heptan) și după concentrarea fracțiilor dezirabile combinate și uscarea lor în vide se obține 5-((2*S*,6*S*)-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril sau **ER-885477** (165.2 mg, 0.583 mmol, randamentul 89.2%).

25 La o soluție răcită agitată de trifluorură de bis(2-metoxietil)aminosulf (Deoxo-Fluor®) (0.044 ml, 0.239 mmol) în DCM (2 ml) într-o atmosferă de azot la – 78°C se adaugă în picături **ER-885477** (50.4 mg, 0.178 mmol) în DCM (2 ml) timp de 3 min. Amestecul de reacție se încălzește până la –50°C și se agită timp de 30 min, apoi se încălzește până la 0°C și se agită timp de 1.5 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se stinge lent prin adăția în
30 picături a NaHCO₃ saturat până valoarea pH devine alcalină (~ 5 ml). Amestecul se diluează cu DCM (10 ml), straturile se separă, apoi stratul organic se spală de două ori cu apă (cu 5 ml de fiecare dată), se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează. Produsul brut se purifică pe o coloană pentru CLÎP cu fază inversă (coloană X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluare cu gradient liniar de 10% – 90% acetonitril în apă cu 0.1% acid formic) și apoi produsul din varful dezirabil se
35 concentrează și se usucă în vid înalt, se obține **ER-886133** (35.2 mg 0.123 mmol, randamentul 69.3%).

La **ER-885477** (25.2 mg, 0.089 mmol) se adaugă clorură de tionil (2 ml) cu încălzire ulterioară până la 85 °C și agitare timp de 24 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează până la uscare cu distilare azeotropă de două ori cu toluen (cu 5 ml de
40 fiecare dată). Produsul brut se purifică pe o coloană pentru CLÎP cu fază inversă (coloană X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluare cu gradient liniar de 10% – 90% acetonitril în apă cu 0.1% acid formic) și după concentrarea produsului din vârful dezirabil și uscarea ulterioară în vid înalt se obține **ER-886134** (2.1 mg 0.007 mmol, randamentul 7.8%).

Prepararea ER-889363 utilizand Schema 14: La o suspensie agitată de hidrociorură de 3-butenilamină, **62** (5.45 g, 50.6 mmol) în DCM (33 ml) se adaugă NaHCO₃ (110 g), apoi clorură de *o*-nitrobenzensulfonil (13.5 g, 60.8 mmol). Amestecul format se agită viguros la temperatura camerei timp de 2 h, apoi se adaugă hidrociorură de fenilhidrazină (2.9 g, 20 mmol) și agitarea se continue timp de adățional 1h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se extrage cu MTBE (70 ml) și apoi consecutiv se spală cu 20% acid citric apos (35 ml), apă (35
50 ml) și se concentrează. Substanță solidă de culoare mov formată (13.32g) se dizolvă în NMP (70 ml) și carbonat de potasiu (21 g, 0.15 mol) cu adăția ulterioară a eterului (*R*)-glicidol-benzilic, **6** (9.98 g, 60.8 mmol). Amestecul se încălzește până la 50°C și se agită timp de 22 h, apoi se diluează cu apă (300 ml) și se extrage de două ori cu MTBE (cu 200 ml de fiecare dată). Toate straturile organice se combină și se concentrează până la formarea unui ulei de culoare oranj, care
55 se cromatografiază pe coloană de silica gel (*n*-heptan/MTBE 1:1), se obține compusul **64**, (7.90g, 18.8 mmol, randamentul 37% în 2 etape) sub formă de ulei colorat oranj.

La o soluție agitată de compus **64** (7.90 g, 18.8 mmol) în DMAC (94.8 ml) se adaugă acetat de cupru (II) (0.853 g, 4.70 mmol) apoi la temperatura camerei se adaugă PdCl₂ (0.416 g,

2.35 mmol). Amestecul format se agită într-o atmosferă de O₂ (balon) la temperatura camerei timp de 16 h, apoi se adaugă o cantitate adițională PdCl₂ (0.200 g, 1.13 mmol) și amestecul se încălzește până la 40 °C și se agită timp de 6h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se stinge cu piridină (4.5 ml, 56 mmol), se agită timp de 5 min cu diluarea ulterioară cu MTBE (400 ml). Amestecul se spală cu apă (250 ml) și stratul organic se separă, se concentrează. Uleiul galben brut se purifică prin cromatografie pe coloană cu silica gel (*n*-heptan/MTBE 1:1), se obține compusul **65** (0.740 g, 1.77 mmol, randamentul 9.4%, randamentul 31% în baza substratului recuperat).

La o soluție răcită agitată de compus **65** (1.480 g, 3.54 mmol) în DCM (14.8 ml) la 0°C se adaugă trietilsilan (2.96 ml, 18.6 mmol), apoi TFA (4.44 ml, 57.6 mmol). Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 1 h, apoi amestecul se încălzește până la temperatura camerei și se agită timp de adițional 1 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se distilează azeotrop de două ori cu toluen (cu 60 ml de fiecare dată) și apoi se purifică prin cromatografie pe coloană cu silica gel (*n*-heptan/MTBE 1:1), se obține compusul **66** (1.382 g, 3.29 mmol, randamentul 92%) sub formă de ulei galben.

La o soluție agitată de compus **66** (1.382 g, 3.29 mmol) în DMF (8.3 ml, 0.11 mol) se adaugă carbonat de potasiu (1.45 g, 10.5 mmol), apoi benzentiol (0.360 ml, 3.50 mmol). Amestecul format se încălzește la 40°C timp de 2 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se diluează cu apă (12 ml). Se adaugă di-*terț*-butil dicarbonat (0.897 g, 4.11 mmol) cu agitarea ulterioară la temperatura camerei timp de 1 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se diluează cu apă (29 ml) și se extrage de două ori cu MTBE (cu 40 ml de fiecare dată) și straturile organice combinate se concentrează cu formarea unui ulei galben. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană cu silica gel (*n*-heptan/MTBE 4:1), se obține compusul **67** (847mg, 2.52 mmol, randamentul 77%) sub formă de ulei incolor și stereoizomerul lui (8.3 mg, 0.25 mmol, randamentul 7.5%) sub formă de ulei incolor.

La o soluție agitată de compus **67** (0.847 g, 2.52 mmol) în DCM (4.2 ml) se adaugă TFA (4.2 ml, 0.055 mol) la temperatura camerei și se agită timp de 30 min. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se concentrează, se distilează azeotrop cu toluen (20 ml) și se distribuie între NaHCO₃ saturat (8.5 ml) și DCM (20 ml). Stratul organic se separă, se usucă deasupra MgSO₄ (2.0 g), se filtrează, și se concentrează până la uscare. Compusul intermediar brut se dizolvă în NMP (2.12 ml), apoi se adaugă DIPEA (0.66 ml, 3.8 mmol) și ulterior compusul **3** (0.706 g, 3.03 mmol). Amestecul format se încălzește până la 140°C și se agită timp de 2 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se distribuie între EtOAc (40 ml) și apă (20 ml). Stratul apos se extrage cu EtOAc (20 ml) și straturile organice combinate se spală cu apă (10 ml) și se concentrează cu obținerea unui produs brut cub formă de substanță solidă/ulei maroniu. Produsul brut se purifică pe silica gel (eluare cu *n*-heptan/EtOAc1:1), se obține un amestec 4:1 de compus intermediar dezirabil:compus **3** (0.684 mg).

Amestecul intermediar brut (0.684 mg) se suspendează în acetonitril (6.0 ml), apoi se adaugă iodtrimetilsilan (0.377 ml, 2.65 mmol) și ulterior se încălzește până la 60°C și se agită timp de 2 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește până la 40°C, apoi se adaugă apă (3.0 ml) și amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei cu agitare timp de adițional 1 h. Se adaugă 28% soluție apoasă de hidroxid de amoniu (1.0 ml) și amestecul format se extrage de două ori cu EtOAc (cu 20 ml de fiecare dată), apoi straturile organice combinate se concentrează, cu purificarea ulterioară pe silica gel (eluare cu EtOAc 100%), se obține compusul **68** sau **ER-889363** (404 mg, 1.36 mmol, randamentul 53%) sub formă de substanță solidă galbenă.

La o soluție agitată de **ER-889363** (355 mg, 1.194 mmol) în DCM (4 ml) se adaugă clorură de p-toluensulfonil (350 mg, 1.836 mmol), apoi DIPEA (0.32 ml, 1.837 mmol) și DMAP (10 mg, 0.082 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 16 h, apoi după finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se spală cu apă (2 ml) și soluție salină saturată (2 ml) cu uscarea ulterioară deasupra Na₂SO₄, filtrare și concentrare până la uscare. Produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage, SP4, 25+M eluare cu 10 – 60% EtOAc în heptan pe 20 volume de coloană. Frațiile dezirabile se combină, se concentrează și se usucă în vid, se obține ((2*R*,7*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-7-metil-1,4-oxazepan-2-il)metil 4-metilbenzensulfonat (476.6 mg, 1.056 mmol, randamentul 88.4%).

((2*R*,7*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-7-metil-1,4-oxazepan-2-il)metil-4-metil-benzensulfonatul (19.4 mg, 0.043 mmol) și 1,4'-bipiperidina (30 mg, 0.178 mmol) se dizolvă în DMAC (0.5 ml) și apoi se încălzesc într-un cuptor cu microunde la 150°C timp de 10 min.

Amestecul de reacție se diluează cu acetonitril (0.5 ml), se filtrează și se purifică prin CLÎP cu fază inversă (coloană Xbridge C18, eluare cu gradient de 10 – 40% acetonitril în apă conținând 0.1% acid formic). Frațiile dezirabile se concentrează, se diluează cu MeOH (1 ml) și se trece printr-o coloană cu SiCO₃ de bază, eluare cu MeOH (2 ml) cu concentrare ulterioară și uscare în vid, se obține **ER-889822** (11 mg, 0.025 mmol, randamentul 57.2%).

Alte exemple:

ER-890094: O soluție de acid (3-(brommetil)fenil)boric (129.5 mg, 0.603 mmol) și 1,4'-bipiperidină (190 mg, 1.129 mmol) în DMAC (1 ml) se încălzește într-un cuptor cu microunde la 150 °C timp de 10 min, apoi amestecul de reacție se răcește și se concentrează până la uscare pentru utilizare în etapa următoare sub formă de acid (3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)fenil)boric brut.

O soluție agitată cu conținut de compus **3** (44.5 mg, 0.191 mmol), acid (3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)fenil)boric brut (86.5 mg, 0.286 mmol), acetat de paladiu(II) (6 mg, 0.027 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (12 mg, 0.029 mmol) și 1 M carbonat de sodiu în apă (0.029 ml, 0.029 mmol) în EtOH (0.6 ml) și toluen (0.6 ml) se încălzește până la 70°C timp de 16 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se răcește, se diluează cu DCM (10 ml), se spală cu apă (3 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. Produsul brut se diluează cu amestec 1:1 DMSO:acetonitril (2 ml) și se purifică direct prin CLIP (Xbridge C18, eluare cu 10 – 40% acetonitril în apă cu conținut de 0.1% acid formic). Produsul dezirabil se colectează și se concentrează până la uscare. Produsul format se dizolvă în MeOH (2 ml) și se trece printr-un strat de bază de silica (Biotage, 1g, SiCO₃), eluare cu MeOH (5 ml) și după concentrare și uscare în vid se obține **ER-890094** (5 mg, 0.012 mmol, randamentul 6.3%).

ER-890244 (63.2 mg, 0.153 mmol, randamentul total 27.3%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-890094**, pornind de la compusul acid (4-(brommetil)fenil)boric (134.2 mg, 0.625 mmol) și 1,4'-bipiperidină (125 mg, 0.564 mmol).

ER-888200: O soluție agitată cu conținut de compus **3** (251 mg, 1.077 mmol), acid (3-formil-5-metilfenil)boric (350 mg, 2.135 mmol), clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (150 mg, 0.214 mmol), clorură de litiu (91 mg, 2.147 mmol), carbonat de sodiu (230 mg, 2.17 mmol) și 10% carbonat de sodiu în apă (2.3 ml) în DMF (11 ml) se încălzește până la 90°C timp de 3 h. Amestecul de reacție răcit se diluează cu EtOAc (48 ml) și apă (12 ml) cu agitare cu filtrare ulterioară prin Celite 545 (1.2 g), eluare cu EtOAc (10 ml). Stratul apos separat se extrage de două ori cu EtOAc (cu 12 ml de fiecare dată) și straturile organice combinate se spală cu apă (24 ml) și soluție salină saturată (24 ml), apoi se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. Produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage SP4, Interchim 25 g, eluare cu 20 – 100% EtOAc în heptan), apoi fracțiile dezirabile cu conținut de produs se combină, se concentrează și se usucă în vid, se obține **ER-888200** (163 mg, 0.599 mmol, randamentul 55.6%).

ER-888201: La o soluție agitată de **ER-888200** (21mg, 0.077 mmol) în MeOH (2.1 ml), răcită până la 0°C, se adaugă tetrahidroborat de sodiu (3.2 mg, 0.085 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 1 h, apoi se adaugă apă (2.1 ml), amestecul se concentrează până la jumătate de volum, apoi se extrage cu EtOAc (19 ml). Stratul organic se spală cu soluție salină saturată (3.9 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare, se obține **ER-888201** (17.4 mg, 0.63 mmol, randamentul 82.4%).

ER-888644: La o soluție agitată de **ER-888201** (91 mg, 0.332 mmol) în DCM (1.8 ml) se adaugă clorură de *p*-toluensulfonil (101 mg, 0.530 mmol), apoi DMAP (2 mg, 0.016 mmol) și DIPEA (1.8 ml, 1.03 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 3 h, apoi se adaugă o cantitate suplimentară de clorură de *p*-toluensulfonil (101 mg, 0.530 mmol) cu agitare ulterioară timp de 2 h. După finalizarea completă a reacției amestecul de reacție se diluează cu agitare cu apă (1 ml) și DCM (5.2 ml). Straturile se separă și stratul organic se spală cu soluție salină saturată (1 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează până la uscare. Produsul brut se purifică pe silica gel (Biotage SP4, Interchim 25g, eluare cu 20 – 100% EtOAc în heptan), după care fracțiile dezirabile cu conținut de produs se combină, se concentrează și se usucă în vid, se obține **ER-888644** (63 mg, 0.212 mmol, randamentul 65%).

ER-888645: O soluție de **ER-888644** (20 mg, 0.068 mmol) și 4-hidroxipiperidină (70 mg, 0.692 mmol) în *N*-metilpirolidonă (2 ml) se încălzește într-un cuptor cu microunde la 150°C timp de 15 min. Amestecul de reacție răcit se diluează cu NMP (4 ml) și se purifică direct prin CLÎP utilizând o coloană C-18 (Xbridge C18, eluare cu a 10 – 40% acetonitril în apă cu conținut de 0.1% TFA). Produsul dezirabil se colectează și se concentrează până la uscare. Produsul format

se dizolvă în MeOH (2 ml) și se trece prin stratul de bază de silica gel (Biotage, 1g, SiCO₃), eluare cu MeOH (5 ml) și după concentrare și uscare în vid se obține **ER-888645** (19.9 mg, 0.056 mmol, randamentul 81.5%).

- 5 **ER-888646** (17.9 mg, 0.047 mmol, randamentul 68.1%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-888645**, pornind de la compusul **ER-888644** (20 mg, 0.068 mmol) și 4-dimetilaminopiperidină (87.6 mg, 0.683 mmol).

ER-888647 (15.3 mg, 0.043 mmol, randamentul 62.8%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-888645**, pornind de la compusul **ER-888644** (20 mg, 0.068 mmol) și 1-metilpiperazină (68.4 mg, 0.683 mmol).

- 10 **ER-889504** (46 mg, 0.108 mmol, randamentul 62%) se prepară printr-o metodă, similară metodei de obținere a **ER-888645**, pornind de la compusul **ER-888644** (51 mg, 0.174 mmol) și 1,4'-bipiperidină (102 mg, 0.606 mmol).

Metoda generală de screening și strategia farmacologică.

- 15 Pentru identificarea compușilor TLR7/8 eficienți și selectivi, inițial analogii se studiază pe panoul celular pe liniile de reporteri umani TLR4, TLR7 și TLR9 (a vedea pentru detalii Materiale și metode farmacologice). Subgrupa de compuși, care au fost eficienți și selectați pentru TLR7, au fost de asemenea cercetați în vederea activității TLR8 (Tabelul 3 în continuare) și eficienței TLR7/8 în analiza primară a PBMC umane (a vedea pentru detalii Materiale și metode farmacologice). Pentru determinarea activității dozo-dependente și duratei de acțiune împotriva
- 20 TLR7 murini, unii compuși au fost testați in vivo (STIV) (a vedea pentru detalii Materiale și metode farmacologice). Apoi compușii selectivi au fost evaluați după efectul asupra unui sau cateva modele murine de lupus: BXSB-Yaa, NZBxNZW și Pristane DBA/1.

- 25 Numeroși compuși, descriși în calitate de variante de realizare a prezentei invenții, demonstrează activitate nanomolară atât împotriva TLR7 umani și murini, cât și împotriva TLR8 umani, când acești receptori, exprimați sau pe linii celulare, sau celule primare, sunt stimulați cu liganzi micromoleculari sintetici (CL097, R848) sau liganzi ai acidului nucleic (ARN). Pe de altă parte, majoritatea compușilor, descriși în prezentul document în calitate de variante de realizare, sunt inactivi împotriva căii TLR9.

- 30 Preparatele SOC actuale pentru tratamentul lupusului includ preparate anti-malarie, cum ar fi clorochina și hidroxiclorochina (HCQ), care, după cum s-a demonstrat, inhibă activarea TLR7/9 in vitro. Aceasta poate, cel puțin parțial, să explice eficiența lor în lupta cu evoluția lupusului. Variantele de realizare a prezentei invenții, însă, cum s-a demonstrat, presupune o inhibare mult mai eficientă. De exemplu, s-a constatat, că compusul ER-899742 (prezentat și descris mai sus) este de aproximativ 1000 de ori mai eficient împotriva stimulului ARN-Ig
- 35 TLR7/8, comparative cu HCQ (IC₅₀ = 0.0009 μM, HCQ IC₅₀ ~1.5 μM). Aceasta atestă, că ER-899742 va propune o inhibare mult mai eficientă a căii TLR7/8, comparativ cu remediile existente în prezent de tratament al lupusului. Aceasta demonstrează rezultatele prezentate în tabelul 1 în continuare.

40

Tabelul 1.

Eficiența și selectivitatea compusului **ER-899742**, comparativ cu hidroxiclorochina (Plaquenil)

Tipul celulelor:	Ligand:	Receptor(i):	Analit:	ER-899742 IC ₅₀ (μM)	HCQ ² IC ₅₀ (μM)
HEK-293	LPS	TLR4 uman	NFκB -luciferaza	>10	N.D.
HEK-293	CL097	TLR7 uman	NFκB luciferaza	0,006	N.D.
HEK-293	CpG-ODN	TLR9 uman	NFκB - luciferaza	>10	N.D.
Hu PBMC	¹ RNA-Ig	TLR7/8 uman	IL-6	0,0009	1-2

Hu PBMC	LPS	TLR4 uman	IL-6		>10
Hu PBMC	CpG-ODN	TLR9 uman	IL-6		0,15-0,30

Notă:
¹ARN-Ig=ARNmf, obținute din succesiunea IV a ansei stem UlsnRNA în complex cu anticorpul (a vedea «materiale și metode» pentru informație detaliată)
²HCQ=Hidroxiclorochină

- 5 Eficiența ER-899742, comparativ cu hidroxiclorochina, a fost studiată suplimentar utilizând TLR7 clonat și compusul 8 în linia celulară HEK 293, cum se descrie în continuare în Cercetări farmacologice in vitro. De asemenea au fost comparate efectele asupra TLR7 murini.
- 10 Înainte de citirea intensității luminiscenței celulele erau stimulate peste noapte cu agonist TLR7/8 împotriva CL097 cu ED₇₀₋₈₀ predeterminat: 3 μg/ml pentru HEK-hTLR7, 1.5 μg/ml pentru HEK-mTLR7 și 12 μg/ml pentru HEK-hTLR8. Au fost realizate trei studii și s-a determinat valoarea IC₅₀, utilizand programul Graphpad Prism 6 pentru construirea graficului regresiei neliniare. Unele rezultate aparte ale cercetărilor și valorile lor medii sunt prezentate în Tabelul 2. Datele atestă, că in acest test ER-899742 are o valoare medie IC₅₀ egală cu 0.024 μM în linia celulară HEK/TLR7 și o valoare medie IC₅₀ egală cu 0.0024 μM în linia celulară HEK/TLR8.

Tabelul 2.

Efectele **ER-899742** in ceea ce privește reacțiile TLR7 și TLR8, comparativ cu hidroxiclorochină

Tipul celulelor:	testul	IC ₅₀ (μM)	
		ER-899742	HCQ
HEK-mTLR7 ¹	1	0,066	13,85
	2	0,071	13,53
	3	0,076	15
	medie	0,071	14,13
HEK-hTLR7	1	0,024	6,8
	2	0,023	14,55
	3	0,026	5,95
	medie	0,024	9,10
HEK-hTLR8	1	0,002	>>10
	2	0,0025	>>10
	3	0,0026	>>10
	medie	0,0024	>>10

¹mTLR7, TLR7 murini; hTLR7, TLR7 umani; hTLR8, TLR8 umani

15

Tabelul 3.

Eficiența compușilor selectivi împotriva TLR8 umani în studiul HEK-293 (pentru detalii a vedea Materiale și metode farmacologice).

Numărul compusului	HEK/hTLR8 IC ₅₀ (μM)	Numărul compusului	HEK/hTLR8 IC ₅₀ (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
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

- Expres analiza in vivo (STIV):** pentru aprecierea eficienței compușilor în vivo împotriva TLR7 murini s-a utilizat expres analiza in vivo (STIV). Succint, șoarecilor s-au administrat oral compuși și apoi în diferite momente temporale pentru stimularea TLR7 subcutanat s-a introdus agonistul R848. Apoi pentru aprecierea compusului și a duratei de acțiune a compusului după stimularea R848 s-a măsurat nivelul de IL-6 în plasmă prin ELISA. Este important de menționat, că producerea citokinelor după stimularea in vitro sau in vivo cu R848, cum s-a demonstrat, era complet dependent de TLR7 la utilizarea șoarecilor cu deficit de TLR7.
- 10 Astfel, activitatea compușilor în studiul STIV poate fi cu fermitate atribuit modulării de către aceștia a căii TLR7. O singură doză orală de ER-899742, care constituie 300 mg/kg, suprimă complet calea R848/TLR7/IL-6 in vivo timp, de cel puțin, 24 ore (fig. 1A și fig. 1B). Datele privind activitatea grupei de compuși în STIV sunt prezentate în continuarea în Tabelul 4.

15

Tabelul 4.

Datele sumare ale expres analizei in vivo (STIV) pentru unii compuși.

		% supresie, comparativ cu vehiculul															
Timpul	Doza (mg/kg)	ER-878410	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
3 ore	11					53							6				

MD 4635 C1 2020.01.31

77

	22				3												
	33					90	0	93	93	46	9	10	9				
	67				8												
	100					10	0	10	10	89	9	10	9				
	200				8												
	300	9	6			X	2	10	10	10	9	10	X				
5 ore	22				2												
	67				9												
	200				9												
6 ore	11					0							3		8		
	33					90	0	57	68	35	9	99	9	84	9	95	98
	100					10	2	10	96	44	9	10	9	99	9	10	
	300	6	5			X	2	10	10	81	9	10	X	99		98	
12 ore	200			9													
	400				7												
	600			9													
13 ore	33																37
	100																81
	300																99
18 ore	22				0												
	67				5												
	200			9	2												
	600			9													
19 ore	11					19							0		2		
	33					0	0	14	43	0	2	38	0	15	6	9	
	100					10	1	19	35	5	4	63	9	62	9	58	
	300	3	1			X	2	10	39	49	9	10	X	99		95	
24 ore	33																25
	100																26
	300																10

X = șoarecii nu au tolerat această doză.

Timpul	Doza (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		
3 ore	33			99	9				7	10		98			100		
	100			99	9				9	98	10	10			100		
	200																
	300			99	9												
6 ore	11													85			
	33	62	10	99	9	100	88	3	4	78	78	86	99	10	100		
	100	99	10	99	9	100	10	5	7	99	94	10	10	10	100		
	300	10	10	99	9	100	10	4		97			10				
13 ore	11																
	33										9	87					
	100										31	10					
	300																
19 ore	1,22					56											
	3,67					70											

MD 4635 C1 2020.01.31

78

	11					94							63	
	33	15	77	83	9	98	70	4	0	50		59	24	89
	100	45	97	91	9	100	90	7	6	53		59	82	98
	300	95	10	99	9	100	99	7				10		
24 ore	11													
	33									14				
	100									0				
	300									55				

*la 4/12 din șoareci s-a determinat incompatibilitatea compusului

Timpul	Doza (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
3 ore	33	10	10				93	8	10	9	10	90	96	95
	67													
	100	98	10	96	93	92	99							
6 ore	11													
	33	96	10	95	94	92	82					98		82
	100	10	10	90	84	95	99					99		99
	300											10		
13 ore	33				0	98						31		0
	100				99	10						80		19
	300				95							10		
19 ore	1,22		44											
	3,67		89					0						
	11		29					0	48	0	0			
	33		47		0			0	52	2	53	45	0	
	100	78	98	96	52		88							
24 ore	33				0									
	100				64							50		
	300				10							10		

5

Timpul	Doza (mg/kg)	ER-894551	ER-895204	ER-897968	ER-897969	ER-898566	ER-898694	ER-898946	ER-899017	ER-899018	ER-899122	ER-899193	ER-899285	
6 ore	11	98									98			
	33		98	81	0	10	9	61	3					
	100					99				73		4	75	
	300													
13 ore	11	52									37			
	33	56	22	3	29	73	2	2	0		90			
	100	98	43	35	54	86	3	16	0	12	10	5	0	

	300	X	99	85	71	98	5	55	1		X		
24 ore	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	10	3	34	0		X		

X = șoarecii nu au tolerat această doză.

Timpul	Doza (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 ore	100	95	99	98	71	19	10	9	99	96	5	79
13 ore	100	70	30	62	0	10	74	9	65	68	5	27

Timpul	Doza (mg/kg)	ER-899619	ER-899688	ER-899718	ER-899722	ER-899742	ER-899745	ER-899777	ER-899835	ER-899836
6 ore	100	79	10	74	89	10	10	9	99	9
13 ore	100	35	96	51	33	61	5	2	79	87

5

Modele murine de lupus. Pentru evaluarea POC a compușilor au fost selectate două modele diferite de lupus (NZB/W și Pristane), deoarece (1) tulpina NZB/W declanșează o boală spontană cu etiologie poligenă, demonstrând multiple semne de lupus uman, cum ar fi autoreactivitate AND-asociată, proteinurie și nefrite mediate de complexul imun, și (2) rezultate pozitive ale unei evaluări ținute a TLR7 și/sau TLR9 au fost raportate pentru ambele modele de boală.

Concluziile principale pentru ER-899742 în modelele de afecțiune SLE sunt următoarele (fig. 2A-fig. 2C, fig. 3A-3E și fig. 7A-7G și Tabelul 7):

ER-899742 în câteva doze între 33 și 300 mg/kg asigură o creștere marcantă a supraviețuirii în modelele NZB/W, corespunzătoare unei reduceri semnificative a proteinuriei și semnelor histologice de glomerulonefrită.

ER-899742 suprimă diferite specificități ale anticorpilor în modelele cu Pristan, în particular cu impact semnificativ asupra reactivității ARN-asociate, cum ar fi titrele anti-RiboP. Descreșterea expresiei unor gene IFN-modulate în sângele integral este un rezultat al tratării cu **ER-899742** în acest model. De asemenea în acest model s-a observat controlul artritelor cu **ER-899742**.

Concluziile principale pentru **ER-899464** în modelele de afecțiune SLE sunt următoarele (fig. 4-5):

ER-899464 în câteva doze între 33 și 300 mg/kg asigură o creștere marcantă a supraviețuirii în modelele NZB/W, în asociere cu reducere semnificativă a proteinuriei.

ER-899464 suprimă diferite specificități ale anticorpilor în modelele cu Pristan, în particular cu impact semnificativ asupra reactivității ARN-asociate, cum ar fi titrele anti-RiboP.

MATERIALE ȘI METODE FARMACOLOGICE:

Date farmacologice in vitro:

Celulele HEK-293 (ATCC) au fost construite pentru expresia stabilă a factorului de transcripție NF-kappaB, indus de reporterul E-selectin (ELAM-1) luciferază, derivate din plasmida pGL3 (Promega) conținând perechi de baze de la -224bp până la -254bp din promotorul genei E-

30

selectină umană (nr. de acces NM_000450). Apoi aceste celule au fost create pentru expresia stabilă și individuală a TLR4, TLR7 sau TLR9 ORF cu lungime completă a ADNc uman. ADNc TLR4 uman (nr. de acces NM_138554) a fost clonat în vectorul de expresie pcADN 3.0 (Invitrogen). Celulele transfectate TLR4, de asemenea, construite pentru expresia coreceptorului MD-2 uman [MD-2 ADNc (nr. de acces NM_015364) au fost clonate în vectorul pEF-BOS] și suplimentate cu 10 nM de CD14 solubil (R&D Systems) în mediu pentru optimizarea reactivităților LPS. TLR9 ADNc uman (nr. de acces NM_017442) a fost clonat în vectorul pBluescript II KS (Agilent). TLR7 ADNc uman (nr. de acces NM_016562) se obține din iGene. Celulele HEK-293, care stabil exprimă TLR8 uman (nr. de acces NM_138636) sau TLR7 murin (nr. de acces NM_133211) au fost achiziționate de la InvivoGen și apoi transfectate stabil cu plasmidă a reporterului pNiFty2(NF-kappaB)-luciferază (InvivoGen). Fiecare tip de celule au fost placcate în mediu Eagle modificat Dulbecco (DMEM) cu conținut de 10% ser fetal de bovină (FBS) la o densitate de 2.22×10^5 cel/ml într-o placă cu 384 de godeuri și incubate pentru 2 zile la 37°C, 5% CO₂. Apoi s-au adăugat diferite concentrații de compus de antagonist. Apoi celulele au fost incubate timp de încă 30 minute, înainte de adăugarea agonistului TLR respectiv, în ordinea următoare (sunt indicate concentrațiile finale): lipopolizaharide (LPS; Sigma) la 10ng/ml pentru TLR4, CL097 (InvivoGen) la 3 μg/ml pentru TLR7 și TLR8 umani și TLR7 murin, și CpG-2006-2A [secvența: TCGTCGTTAAGTCGTTAAGTCGTT (SEQ ID NO: 1) cu structură fosfortioată, sintetizată de Sigma-Aldrich] în 0.6 μM pentru TLR9. Apoi celulele au fost incubate peste noapte și s-a determinat cantitativ activarea reporterului de luciferază NF-kappaB-dependent prin măsurarea luminescenței cu reagentul SteadyGlo® (Promega) sau Steadilite™ (Perkin Elmer) în conformitate cu protocolul, propus de producător.

Studiul bazat pe PBMC umane. Celulele mononucleare din sangele periferic uman (PBMC) au fost izolate din sânge integral heparinizat (10 USP unități/ml, Hospira, Lakeforest, IL) de la donator sănătos cu gradient de densitate (Histopaque® 1077, Sigma, Inc., St. Louis, MO). Succint, 25 ml de sange s-a diluat cu 15 ml PBS (fără Ca²⁺, Mg²⁺) într-o eprubetă conică cu un volum de 50 ml și s-au adăugat 12 ml Histopaque utilizând un ac spinal. Eprubetele au fost centrifugate timp de 45 minute cu 1200 rpm (350xg) și PBMC au fost colectate din pelicula leucocitară. Celulele au fost apoi spălate de două ori în PBS și hematitele au fost lizate cu o suspensie în 5 ml soluție de clorură de amoniu (1X Red Blood Cell Lysis Buffer, eBioscience) timp de 5 minute la temperatura de cameră. După spălarea finală în PBS, PBMC au fost resuspendate într-o concentrație finală de 2×10^6 /ml în mediul RPMI-1640 cu L-glutamină (Invitrogen) și suplimentat cu 25mM HEPES (Mediatech, Inc, Manassas VA), 10% ser fetal de bovină (HyClone, Logan, UT) și Penicilină-Streptomycină-Glutamină (Mediatech) și însemănțate în cantitate de 100 μl/godeul (2×10^5 celule/godeu) în plăci cu 96 godeuri tratate cu cultură tisulară (Falcon).

Compușii de antagonist, solubili și diluați în serie în 100% DMSO, s-au adăugat în triplicat la celule cu o concentrație finală de 0.1% DMSO (v/v). Hidroxiclorohina (Acros Organics), solubilizată și diluată în serie în PBS s-a adăugat în triplicat la celule. PBMC s-a incubat cu compuși de antagonist sau HCQ pentru 30 minute la 37°C, 5% CO₂, apoi s-au adăugat diferiți reagenți ai agonistilor TLR în 100 μl de mediu complet per godeu în succesiunea următoare (sunt indicate concentrațiile finale): R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) la 1 μM pentru TLR7 și TLR8, LPS (Sigma) la 10 ng/ml pentru TLR4, și CpG-2216 (InvivoGen) la 5 μg/ml pentru TLR9. Pentru prepararea agonistului TLR7/8, care mimează complexi imuni conținând ARN ai autoanticorpilor la pacienții cu lupus, s-a sintetizat ARN cu 26-mer cu o secvență derivată din structura U1 snARN de tip ansă-stem IV umană [(secvența: GGGGGACUGCGU-UCGCGCUUCCCC (SEQ ID NO: 2) cu o structură fosfortioată] (Dharmacon, Inc., Lafayette, CO), care, cum s-a arătat anterior, este un agonist eficient al TLR7 și TLR8. Această moleculă de ARN s-a diluat până la 2.5 μM în RPMI fără ser și s-a adăugat anticorp monoclonal murin la AND monofilar anti-human (MAB3034, Millipore, Inc., Billerica, MA), care de asemenea reacționează încrucișat cu ARN la o diluare de 1:25 sau la 1 μg/ml. Stimulii "RNA-Ig" formați s-au incubat la temperatura camerei timp de 15-30 minute, apoi s-au adăugat la celule. PBMC au fost incubate cu diferiți agonisti TLR pentru 20 ore la 37°C, 5% CO₂. Supernatantele de culturi celulare s-au colectat și nivelele de diferite citokine umane au fost estimate prin procedura standard ELISA în conformitate cu recomandările producătorului (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5. În studiul ulterior (Tabelul 6) a fost analizată abilitatea ER-899742 de a bloca stimularea PBMC normale cu diferiți liganzi TLR7/8, dar nu activarea TLR9 AND-mediată. În acest studiu celulele au fost însemănțate pe plăci cu 96 godeuri în cantitate de 1×10^5 celule/godeu în 100 μl.

Tabelul 5
Datele studiului PBMC pentru compușii selectați

Numărul compusului	PBMC umane IC ₅₀ (μM)	Numărul compusului	PBMC umane 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
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
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

MD 4635 C1 2020.01.31

82

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
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
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		

Tabelul 6.

Blocarea IL-6 și IFN- α cu ER-899742 în PBMC umane prin liganzii multițintați, comparativ cu hidroxichlorohina

Compusul	Donator #	IC ₅₀ (μM)									
		SL4-Ig		RNA40-DOTAP		R848		ODN2006-DOTAP		ODN2216-Ig	
		IL-6	FN- α	IL-6	IFN- α	IL-6	IFN- α	IX-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
	medie	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

	medie	4,10	0,3915	12,07	0,598	>10	1,95	1,72	3,02	2,38	0,29
--	-------	------	--------	-------	-------	-----	------	------	------	------	------

¹NA, datele nu sunt prezentate, deoarece valorile sunt sub limita de detectare sau replicațiile au demonstrat o variabilitate înaltă

Studiul celular al splinei murine. La femelele șoarecilor BALB/c (Jackson Labs, Bar Harbor, ME), eutanaziate cu CO₂, au fost prelevate splinele. Suspensia monocelulară s-a obținut prin trecerea splinelor printr-un filtru celular de nailon cu diametrul rețelei de 40 μm. Celulele au fost spălate de două ori cu 50 ml PBS (Mediatech, Inc., Manassas, VA) și hematiile au fost lizate în 5 ml RBC tampon de liză (eBioscience, Inc., San Diego, CA) timp de 5 minute la temperatura camerei. Celulele s-au spălat de două ori suplimentar în PBS și în final au fost resuspendate în RPMI-1640 suplimentat la o densitate de 2.5X10⁶ celule/ml. Celulele s-au însămânțat câte 100 μl/godeu (2.5X10⁵ celule/godeu) în plăci cu 96 godeuri tratate cu cultură tisulară (Falcon). Diluțiile în serie a compușilor, dizolvați în 100% DMSO, s-au adăugat în triplicat la celule până la o concentrație finală de 0.1% DMSO. Celulele au fost incubate cu compusul timp de 30 minute la 37°C, 5% CO₂, apoi s-au adăugat 100 μl/godeu de 740 nM R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) în mediul complet pentru o concentrație finală de 370nM R848. Celulele au fost incubate timp de 20 ore la 37°C, 5% CO₂. Supernatantele de culturi s-au colectat și nivelele de IL-6 au fost estimate prin metoda ELISA standard în conformitate cu protocolul, recomandat de producător (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). Datele sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7

Datele privind splenocitele murine

Numărul compusului	Splenocite murine IC ₅₀ (μM)	Numărul compusului	Splenocite murine 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
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

Studiile farmacologice in vivo:

Expres analiza in vivo (STIV). La femelele de șase-opt săptămâni de șoareci din linia BALB/c mice (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) s-a administrat prin gavaj în volum de 200 μl compuși de antagonist, formulați cu soluție 0.5% apoasă de metilceluloză (Sigma, St. Louis, MO). Apoi la momente temporale diferite la șoareci s-a injectat subcutanat (s.c.) în volum de 100 μl, 15 μg R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) pentru stimularea TLR7. Plasma sangvină s-a colectat prin puncție cardiacă și nivelele de IL-6 peste 1.5 ore după stimularea TLR7 a fost estimată prin metoda ELISA standard, în conformitate cu protocolul, recomandat de producător (R&D Systems).

Formele de model murin de lupus. Femelele de șoareci din linia NZBWF1/J au fost achiziționate de la Jackson Labs (Bar Harbor, ME), ambele manifestau lupus spontan. Femelele de șoareci din linia DBA/1 au fost achiziționate de la Harlan Laboratories (Indianapolis, IN) și la vârsta indicată li s-a injectat intraperitoneal 0.5 ml de pristan (2,6,10,14-tetrametilpentadecan; Sigma, St. Louis, MO) pentru inducerea chimică a lupusului sau 0.5ml de PBS pentru generarea șoarecilor de control fără boală, similari după vârstă.

Testarea ulterioară a unei variante de realizare este prezentată în fig. 2A- fig. 2C, care demonstrează testarea **ER-899742** în model de lupus la șoarecii din linia NZBxNZW (în

continuare abrevierea NZBWF1/J sau NZB/W). Femelele de șoareci din linia NZBWF1/J erau primite la vârsta de 5 săptămâni, la șoareci se efectua colectarea inițială a sângelui și se monitoriza progresarea bolii în baza titrelor următoare de anti-dsADN. Șoarecii în vârstă de 27 săptămâni erau randomizați în grupe cu titre anti-dsADN medii echivalente și la vârsta de 29 săptămâni erau tratați numai cu vehicul (Veh; 0.5% metilceluloză) sau oral o singură dată pe zi (QD PO) în doză de 33, 100, sau 300 mg/kg. Peste 17 săptămâni de tratare la șoarecii de 46 săptămâni s-a prelevat sânge și s-au studiat titrele anti-dsADN. Toți șoarecii la vârsta de 50 săptămâni au fost sacrificați (21 săptămâni de tratare cu compus). În fig. 2(A) este arătată dinamica mortalității, observată în acest studio, în grupele tratate cu cea mai înaltă și cu cea mai mică doză. În plus, în grupa tratată cu doză medie (nu se arată mortalitate nu s-a observat. În fig. 2(C) este arătată influența tratării asupra titrelor anti-dsADN peste 17 săptămâni de administrare a preparatului, la vârsta de 46 săptămâni. Un efect statistic concludent lipsea.

La sfârșitul experimentului la animalele de studiu au fost prelevați rinichii, cum se arată în fig. 2A-2C, fixați în 10% formalină timp de 24 ore, acoperiți cu parafină, și s-au obținut secțiunile colorate H&E pentru aprecierea histopatologică prin metoda oarbă (gradul 0/1+: de la în limitele normei până la minimală; gradul 2: moderată; gradul 3: de la moderată până la marcată; gradul 4: severă). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8.

		Vehicul	ER-899742, 33 mpk	ER-899742, 100 mpk	ER-899742, 300 mpk
Numărul total de șoareci studiați		19	18	17	18
Scorul GN					
	0	0	11	15	9
	2+	1	5	1	7
	3+	4	1	1	0
	4+	14	1	0	2
% de boli asociate de gradul 3 și 4		74%	11%	6%	11%

Aprecierea titrelor de autoanticorpi prin ELISA. Titrele de anti-dsADN, -Sm/nRNP, -RiboP și -histonă au fost evaluate prin metoda standard ELISA. Succint, plăcile cu 96 godeuri EIA/RIA ELISA (Corning) au fost acoperite cu 100 μl de antigen diluat în PBS pentru 90 minute la temperatura camerei în succesiunea următoare (sunt indicate concentrațiile finale): 10 U/ml de complex Sm/nRNP (Immunovision), 10 μg/ml dsADN de timus de vițel (Sigma), 5 U/ml RiboP (Immunovision) și 5 μg/ml de histonă (Immunovision). Plăcile au fost spălate cu PBS/0.05% Tween20 (tampon de spălat) și blocate peste noapte cu PBS/1% BSA (tampon de blocare) la 4°C. Plăcile au fost spălate, probele de plasmă murină, diluate în tampon de blocare (în limite 1:25 – 1:10,000 în funcție de model și antigen) s-au adăugat în godeuri în volum de 100 μl per godeu și plăcile au fost incubate timp de 90 minute la temperatura camerei. Apoi plăcile s-au spălat, în fiecare godeu s-au adăugat 100 μl IgG-HRPO anti-șoarece (Southern Biotech), diluată 1:50,000 în PBS/1%BSA/0.05%Tween și plăcile au fost incubate timp de 90 minute la temperatura camerei. Plăcile au fost spălate și în godeuri s-au adăugat 100 μl de 1:1 amestec de component de substrat din kitul de substrat OptEIA TMB (BD Biosciences). Plăcile au fost incubate la temperatura camerei și, după formarea suficientă a culorii, reacția s-a oprit prin adăugarea a 100 μl de soluție 0.18M de acid sulfuric. Plăcile au fost citite prin metoda de spectrofotometrie la o lungime de undă de 450 nm.

Evaluarea proteinuriei. De la unii șoareci aparte s-a colectat urina fie manual, sau prin plasarea a 1-2 șoareci într-o cușcă metabolică pentru 18 ore și pentru fiecare animal s-a determinat raportul albumină/creatinină în urină (UACR) în calitate de indicator indirect al funcției renale (UACR se calcula ca raport al albuminei (mg)/creatinină (g) într-un decilitru de urină). Nivelele de albumină în probele de urină au fost determinate utilizând protocolul special al metodei-sandviș ELISA cu utilizarea setului de anticorpi murini la albumină (Betil Labs), care includea anticorpul de înveliș și anticorpul secundar, marcat cu conjugat HRP pentru detectare. Nivelele de creatinină s-au determinat utilizând kitul comercial pentru analiza creatininei (Cayman).

Evaluarea histologică a nefritelor. La unii șoareci aparțin au fost prelevați rinichii, care au fost fixați în 10% formalină timp de 24 ore, acoperiți cu parafină și s-au obținut secțiunile colorate H&E pentru aprecierea patomorfologică prin metoda oarbă. Simptomele pentru evaluarea nefritelor erau următoarele: gradul 0 – limite normale; gradul 1 – îngroșarea lentiformă a pereților capilarelor; gradul 2 – conținut înalt de celule parenchimatoase, segmentate, formarea corpurilor falciformi; gradul 3 – a vedea gradul 2, creșterea severității și gradului (% de afectare a glomerulelor) leziunilor glomerulare; gradul 4 - scleroză; boală glomerulară severă (organ nefuncțional).

- Aprecieri expresiei genelor interferonului în sangele integral.** Expresia genelor IFN-regulate în sângele integral a fost măsurată prin qPCR. Succint, șoarecii au fost eutanaziați, sangele s-a colectat prin vena cava și 100 μ l au fost păstrate în eprubete cu conținut de ARNlater (Ambion, Austin TX). ARN total s-a izolat utilizând Mouse RiboPure Blood RNA Isolation Kit (Ambion). Concentrațiile de ARN s-au determinat utilizând spectrofotometrul NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, Waltham MA). S-a sintetizat primul filament de ADNc din 100 ng de ARN total, utilizând SuperScript® VILO™ Master Mix (Life Technologies, Grand Island, NY). După transcripția inversă ADNc s-a diluat cu apă fără nuclează și s-a agitat cu amestec TaqMan® Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems). Apoi amestecul s-a aplicat pe TaqMan® Low Density Array (TLDA) special, produs de Applied Biosystems, și qPCR s-a realizat pe ABI 7900HT Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems). Datele inițiale s-au colectat utilizând RQ Manager 1.2.1 (Applied Biosystems) și s-au analizat utilizând GeneData Analyst 2.2 software (GeneData).

- Panoul TLDA conține până la 45 de gene-țintă, selectate din Tabelul 9, prezentat în continuare, și 3 gene constitutive pentru normalizare. Genele constitutive Hprt1 au fost selectate pentru normalizare în baza coeficientului de variație. Cantitățile relative au fost determinate pentru fiecare genă-țintă și s-au utilizat pentru calcularea multiplicității modificărilor pentru fiecare șoarece afectat de boală în raport cu grupa de control, neafectată de boală, la care intraperitoneal s-au administrat numai injecții cu PBS. Criteriul t standard Student s-a determinat pentru a evidenția care dintre genele-țintă sunt mai mărite între grupa neafectată de boală (tratată cu PBS) și grupa afectată de boală și tratată cu vehicul (tratată cu pristan), reprezentând, astfel, setul de gene reglate de boală. În fig. 7G este prezentată corectarea rezultatelor false la o comparare multiplă (FDR) cu comanda p.adjust în pachetul "de bază" cu opțiunea implicit. [Holm, S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scandinavian Journal of Statistics, 1979. 6(2): p. 65-70]. Ulterior pentru fiecare șoarece s-a calculat "indicatorul IFN" ca modificare medie a tuturor genelor reglate de boală, identificate în testul t.

Tabelul 9

Simbolul genei	Taqman ID	Denumirea genei
18S	Hs99999901_sl	18S ARNp eucariot
Bst2	Mm01609165_gl	antigenul celulelor stromale ale măduvei osoase 2
C1qa	Mm00432142_ml	componentul complementului 1, subcomponentul q, alfa-poli-peptida
C3	Mm00437858_ml	componentul complementului 3
C3ar1	Mm02620006_sl	receptorul 1 al componentului complementului 3a
Ccl2	Mm00441243_gl	ligand de chemokină 2 (motivul C-C)
Ccl5	Mm01302427_ml	ligand de chemokină 5 (motivul C-C)
Ccr2	Mm00438270_ml	Receptor de chemokină 2 (motivul C-C)
Cd274	Mm00452054_ml	antigenul CD274
Cd300e	Mm00468131_ml	antigenul CD300e
Cd38	Mm01220906_ml	antigenul CD38
Cd40	Mm00441891_ml	antigenul CD40
Cdkn2c	Mm00483243_ml	inhibitor al kinazei ciclin -dependente 2C (p18, inhibă CDK4)
Cmpk2	Mm00469582_ml	citidinmonofosfat (UMP-CMP) kinaza 2
Cxcl10	Mm00445235_ml	ligand de chemokină 10 (motivul C-X-C)
Cxcl11	Mm00444662_ml	ligand de chemokină 11 (motivul C-X-C)
Ddx60	Mm00460708_ml	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polipeptida 60
Elae	Mm00469310_ml	elastaza, exprimată de neutrofile
Epsti1	Mm00712734_ml	Interacțiunea celulelor epiteliale stromale 1 (glanda mamară)
Fcgr1	Mm00438874_ml	receptorul Fc, IgG, afinitate înaltă I

Fpr1	Mm00442803_sl	receptorul de formilpeptidă 1
Gapdh	Mm99999915_gl	gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza
Herc6	Mm01341950_ml	domeniul hect și RLD 6
Hprt	Mm00446968_ml	hipoxantin-guanin fosforibozil transferaza
Ifi202b	Mm00839397_ml	gena interferon-activată 202B
Ifi204	Mm00492602_ml	gena interferon-activată 204
Ifi2712a	Mm01329883_gH	interferon, proteină alfa- inducibilă 27 de tip 2A
Ifi35	Mm00510329_ml	proteina interferon-indusă 35
Ifi44	Mm00505670_ml	proteina interferon-indusă 44
Ifih1	Mm00459183_ml	interferon, indus cu domeniul 1 al helicazei C
Ifit1	Mm00515153_ml	proteina interferon-indusă cu reperări tetratricopeptide 1
Ifit2	Mm00492606_ml	proteina interferon-indusă cu reperări tetratricopeptide 2
Ifit3	Mm01704846_sl	proteina interferon-indusă cu reperări tetratricopeptide 3
Il3ra	Mm00434273_ml	interleucina 3 a receptorului, lanțul alfa
Il6	Mm00446190_ml	interleucina 6
Il6ra	Mm00439653_ml	interleucina 6 a receptorului, alfa
Irf5	Mm00496477_ml	factorul regulator al interferonului 5
Irf7	Mm00516788_ml	factorul regulator al interferonului 7
Isg15	Mm01705338_sl	ISG15 modifcator similar ubicuitinei
Isg20	Mm00469585_ml	proteina interferon-stimulată
Lta	Mm00440228_gH	limfotoxina A
Ly6e	Mm01200460_gl	complexul limfocit antigen 6, locusul E
Mmp8	Mm00439509_ml	metalopectidaza de matrice 8
Mmp9	Mm00442991_ml	metalopectidaza de matrice 9
Mpo	Mm00447886_ml	mieloperoxidaza
Ms4a6c	Mm00459296_ml	domeniile 4 transmembranare, subfamilia A, membrul 6C
Mx1	Mm00487796_ml	mixovirus (virusul gripei) rezistența 1
Oas3	Mm00460944_ml	2-5 oligoadenilat sintetaza 3
Oasl2	Mm00496187_ml	2-5 oligoadenilat sintetaza-similară 2
Ppia	Mm02342430_gl	peptidilpropil izomeraza A (ciclofilină A)
Prfl	Mm00812512_ml	perforin 1 (proteină formatoare de pori)
Rsad2	Mm00491265_ml	radicalul S cu conținut de domeniu de adenozilmetionină 2
Siglec1	Mm00488332_ml	lectina 1 Ig-similară, care leagă acidul sialic 1, sialoadezina
Stat1	Mm00439531_ml	semnalul transductorului și activatorul transcripției 1
Tlr7	Mm00446590_ml	receptorul 7 Toll-similar
Tlr9	Mm00446193_ml	receptorul 9 Toll-similar
Tnf	Mm00443258_ml	factorul de necroză a tumorii
Tnfsf10	Mm01283606_ml	factorul de necroză a tumorii (ligand) superfamilia, membrul 10
Tnfsf13b	Mm00446347_ml	factorul de necroză a tumorii (ligand) superfamilia, membrul 13b
Trem14	Mm00553947_ml	receptorul de lansare, exprimat pe celule similare celor mieloide 4
Trex1	Mm00810120_sl	exonucleaza tri prim reparație 1
Usp18	Mm00449455_ml	peptidaza ubicuitin specifică 18
Xaf1	Mm01248390_ml	factorul XIAP-asociat 1

LISTA SECVENTELOR

<110> Eisai R&D Management Co., Ltd.
Hawkins, Lynn

<120> COMPUȘI DE CHINOLINĂ SUBSTITUIȚI SELECTIV

<130> 0080171-000083

<150> US 61/890,718

<151> 2013-10-14

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 24

<212> ADN

<213> Secvență artificială

<220>

<223> construct sintetic

<400> 1
tcgtcgttaa gtcgttaagt cggt
24

<210> 2

<211> 24

<212> ARN

<213> Secvență artificială

<220>

<223> construct sintetic

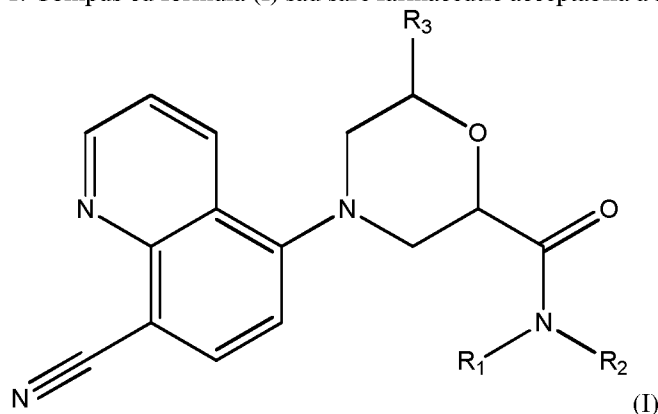
<400> 2
gggggacugc guucgcgcuu uccc
24

56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 2005007672 A2 2005.01.27

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I) sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia:



sau stereoizomerul acestuia sau un amestec de stereoizomeri ai acestuia, în care, cel puțin, unul dintre R_1 și R_2 reprezintă -H, metil sau etil, iar celălalt reprezintă -H; sau celălalt reprezintă

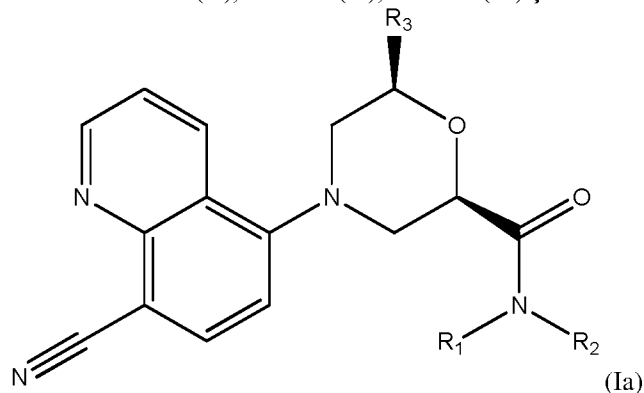
C_1 - C_6 alchil, care este substituit opțional cu:

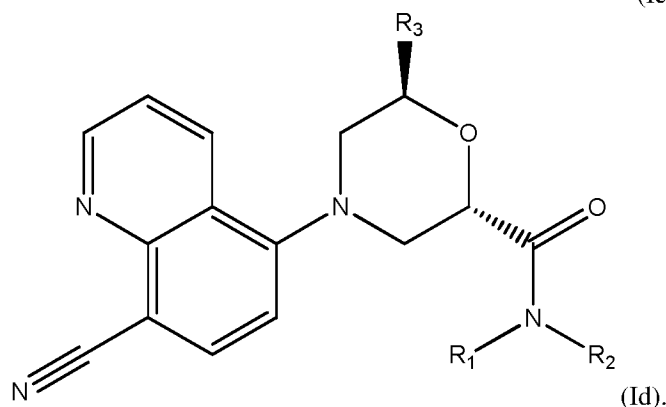
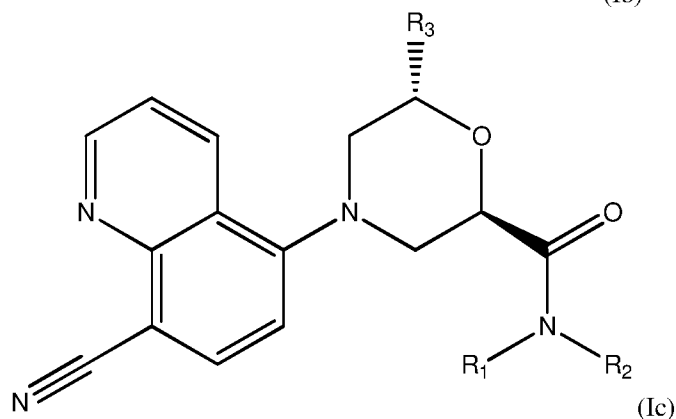
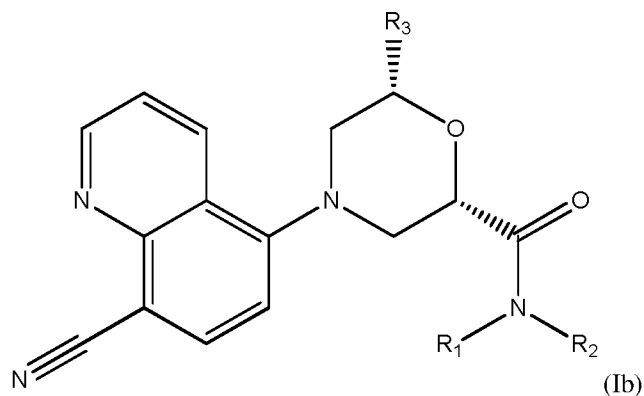
-OH, metoxi, etoxi, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2CH_3$, fenil, furanil, $-O(CH_2)_2OH$, fenoxi, metiltio, -F, $-N(CH_3)_2$, cian, piridiniloxi, fluorfenoxi, izocromanil, fenol, benzilamino, $-NHCH_3$, oxo-, amino, carboxil, spiroaminil cu 7-membri, cicloalchil cu trei-șase membri, saturat sau nesaturat și opțional incluzând unul sau câțiva heteroatomi selectați dintre O și N, și opțional substituit la unul sau la câțiva atomi de C sau N cu metil, cian, fluor, metilamino sau trifluormetil; sau celălalt reprezintă

C_3 - C_7 cicloalcan saturat sau nesaturat, opțional legat printr-o punte, incluzând opțional unul sau câțiva heteroatomi selectați dintre O, S și N și opțional substituit la unul sau la câțiva atomi de C sau N cu metil, etil, piridinil, azetidil, acetamidil, carboxamidil, cian, fluor, metilamino sau trifluormetil;

sau R_1 și R_2 , împreună cu atomul de azot la care aceștia sunt atașați, formează spirodiamină cu 8-11 membri, biciclodiamină cu 8 membri, spiroamină cu 7 membri, piperidinil opțional substituit cu etil sau cicloalchil cu patru-șase membri, opțional substituit cu, cel puțin, un carboxamidil, aminometil, metil, (etilamino)metil, (dimetilamino)metil, dimetilamino, (metilamino)metil și amino; și în care R_3 reprezintă -H sau metil.

2. Compus sau sare farmaceutic acceptabilă, conform revendicării 1, în care compusul sau sarea menționată are o configurație stereochemică selectată dintre una din cele prezentate în grupa constând din formula (Ia), formula (Ib), formula (Ic) și formula (Id):





3. Compus, conform revendicării 1, selectat din grupa constând din:
- (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-etil-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 - (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-izopropil-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 - (2*R*,6*R*)-metil 4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxilat;
 - (6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 - 5-((2*R*,6*R*)-2-((*S*)-3-etilpiperazin-1-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 - (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(3,4-difluorbenzil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 - 5-((2*R*,6*R*)-2-((*S*)-3-aminopirrolidin-1-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 - 5-((2*R*,6*R*)-2-(azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 - 5-((2*R*,6*R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 - (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-ciclopropil-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 - 5-((2*R*,6*R*)-2-(3-aminoazetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 - (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxietyl)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 - (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-metoxietyl)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 - (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*R*)-2-hidroxiipropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 - (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxiopropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 - (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidroxiopropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;

(2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxiutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*S*)-2-hidroxi-1-feniletil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxiutil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-etoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidroxiutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2,3-dihidroxiopropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-propoxietil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidroxiptan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-isopropoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(1-metoxiutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-(2-fluorfenil)-2-hidroxiutil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxiciclohexil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(1-hidroxihexan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxihexan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((2*S*,3*S*)-1-hidroxi-3-metilptan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-4-metilptan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidroxi-4-metilptan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((4-metilmorfolin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-4-(metiltio)utan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-fenoxietil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-fenoxipropil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;

(2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-(piridin-3-iloxi)propil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-(4-fluorfenoxi)etil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-(3-fluorfenil)-2-hidroxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-ciclohexil-3-hidroxipropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(isochroman-1-ilmetil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*1S*,2*R*)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)propan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((*1S*)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(azetidin-3-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-pirolidin-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-pirolidin-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-pirolidin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(2-(benzilamino)etil)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(piridin-2-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoretil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2,2-difluoretil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(3,3,3-trifluorpropil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-morfolin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(((*S*)-4-metilmorfolin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamid acetat;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-fluoretil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(3-fluorpropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluorpropan-2-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-1,1,1-trifluorpropan-2-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(cianmetil)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(1-cianciclopropil)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(piperidin-4-il)morfolin-2-carboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-carbonil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;

5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(3-((metilamino)metil)azetidin-1-carbonil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(azetidin-3-ilmetil)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-carbonil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-carbonil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(1,7-diazaspiro[4.4]nonane-7-carbonil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(3-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(oxetan-3-ilmetil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)morfolin-2-carboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonil)morfolin) chinolin-8-carbonitril;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(oxetan-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-((3-(aminometil)oxetan-3-il)metil)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(oxetan-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamidă;
 hidrociorură de 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(piperazin-1-carbonil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-(metilamino)etil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil)morfolin-2-carboxamidă;
 metil 2-((2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamido)acetat;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-4,4,4-trifluor-3-hidroxiobutil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-4,4,4-trifluor-3-hidroxiobutil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(3-amino-4,4,4-trifluorobutil)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 acid 2-((2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamido)acetic;
 1-((2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carbonil)azetidine-3-carboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-carbonil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-carbonil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(3-carbamoilpiridin-4-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-morfolin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(piridin-4-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(piridin-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(1-(azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;

(2*R*,6*R*)-*N*-((1*H*-pirazol-5-il)metil)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((3-(trifluormetil)piridin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-(piridin-2-il)etil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(piridin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((6-metilpiridin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((1-metilpiperidin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((3-metilpiridin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(4-cian-1*H*-pirazol-3-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((3*S*,4*R*)-4-fluor-1-metilpirolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((3*S*,4*R*)-4-fluoripiperidin-3-il)-*N*,6-dimetilmorfolin-2-carboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(3-(aminometil)azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(3-((etilamino)metil)azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(3-((dimetilamino)metil)azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilazepan-4-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(((2*R*,6*R*)-6-metilmorfolin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(octahidropirol[3,4-*c*]pirol-2-carbonil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-pirolidin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-piperidin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-((1*R*,3*R*,5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(azepan-4-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-6-dimetilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(((2*S*,6*R*)-4,6-dimetilmorfolin-2-il)metil)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((3*S*,4*R*)-4-fluorpirolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((3*S*,4*R*)-4-fluoripiperidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(1-(2-amino-2-oxoetil)piperidin-4-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(4-aminopiperidin-1-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(4-amino-4-metilpiperidin-1-carbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;

(2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*,6-dimetil-*N*-((*R*)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(2-carbamoilpiridin-4-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*,6-dimetil-*N*-((*S*)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(1-etilpiperidin-4-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(1-etilpiperidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-1-metilpiperidin-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(4-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(2-amino-2-metilpropil)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 rel-(2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((3*R*,4*S*)-4-fluorpirolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 rel-(2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((3*S*,4*R*)-4-fluorpirolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-*N*-(azepan-3-il)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilazepan-3-il)morfolin-2-carboxamidă;
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă; și
 (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-(4-fluor-1-metilpiperidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă

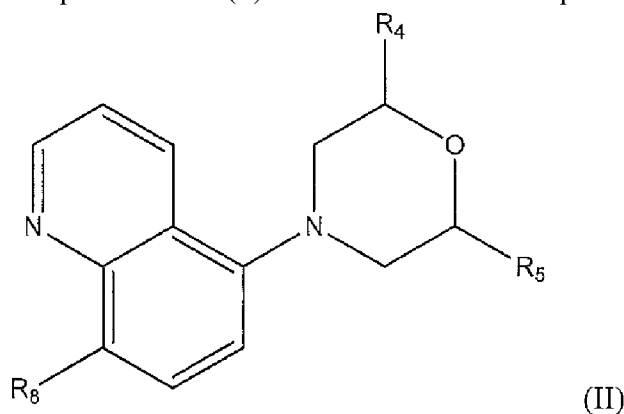
sau o sare a acestuia farmaceutic acceptabilă.

4. Compus sau sare farmaceutic acceptabilă, conform revendicării 3, în care compusul sau sarea menționată se selectează din grupa constând din: hidroclorură de rel-(2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((3*R*,4*S*)-4-fluorpirolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă și (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-carboxamidă.

5. Compus cu formula (I), conform revendicării 1, care reprezintă (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((3*R*,4*S*)-4-fluorpirolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

6. Sare farmaceutic acceptabilă, conform revendicării 5, care reprezintă hidroclorură de (2*R*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-*N*-((3*R*,4*S*)-4-fluorpirolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamidă.

7. Compus cu formula (II) sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia:



în care R_4 reprezintă metil;

R_5 reprezintă C_1 - C_5 alchil, care este saturat, parțial saturat sau nesaturat și care este opțional substituit cu :

-H, -Cl, -F, -OH, -NH₂, oxo-, -N(CH₂CH₃)₂, fenil, ciclohexil, feniltriazolil, ciclohexiltriazolil, piridinil, pirolidinil,

morfolinil opțional substituit cu metil sau hidroximetil,

-O-, substituit cu:

C_1 - C_6 alchil, metilfenil, metilciclohexil, piridinil, diazinil, sau fenil opțional substituit cu -F sau metil,

-NH-, substituit cu :

C₂-C₇ alchil, care este liniar, ramificat sau ciclic, saturat sau nesaturat și opțional substituit cu oxo-, fenil, metil, sau -OH,

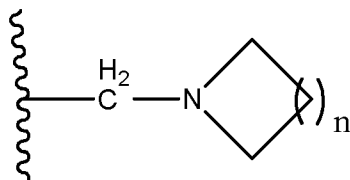
piridinil opțional substituit cu metil, metoxi, fenil, sau amino,

diazinil opțional substituit cu etil,

benzimidazolil, metilfenil, fenilpirazolil, naftiridil,

fenil opțional substituit cu -F, metil, etil sau etoxi,

imidazolidinil opțional substituit cu metil,



sau R₅ reprezintă , în care n este egal cu 1-3, și în care amina ciclică este opțional substituită cu

C₁-C₃ alchil opțional substituit cu

-OH, -F, fenil, -NH₂, ciclohexil, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, metilsulfonamidil, benzensulfonamidil, metilbensensulfonamidil, sau

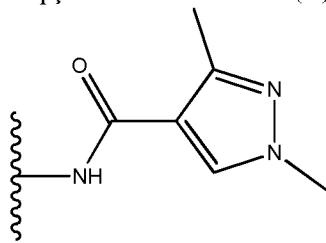
pirolidinil opțional substituit cu metil sau hidroxil, sau

-NHC(O)R₆, în care R₆ reprezintă

C₁-C₅ alchil, fenil, piridinil, fluorfenil, metilsulfonil, fluorbensensulfonil, dimetilpirazolsulfonil, sau

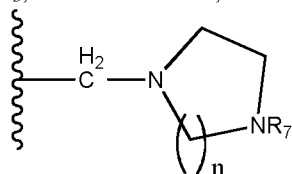
pirazolil opțional substituit cu metil;

piperidinil opțional substituit cu -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, metil, oxo-, C(O)Ph, -NH₂,



-NH-C(O)CH₃, sau

piperazinil opțional substituit cu -C(O)OC(CH₃)₃, metil, -C(O)CH₃, -C(O)Ph, C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₃, sau metilsulfonil; sau



R₅ reprezintă , în care n este egal cu 1 sau 2 și în care diamina ciclică este opțional substituită pe cel puțin un atom de carbon cu

metil, oxo-, -N(CH₃)₂, amino, -CH₂CH₃, sau

piperidinil opțional substituit cu metil, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)Ph, sau -C(O)OC(CH₃)₃, și

în care R₇ reprezintă -H, fenil, -C(O)CH₃, C₁-C₃ alchil, -C(O)NH₂, sau -C(O)Ph; și

în care R₈ reprezintă metoxi sau cian;

sau compus sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, selectat din grupa, care include:

5-((2*S*,6*R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril,

5-((2*R*,7*R*)-2-(hidroximetil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)chinolin-8-carbonitril,

5-((2*S*,7*R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)chinolin-8-carbonitril,

5-((2*R*,6*S*)-2,6-dietilmorfolin)chinolin-8-carbonitril și

5-((2*R*,6*R*)-2-((benziloxi)metil)-6-etilmorfolin)chinolin-8-carbonitril.

8. Compus sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform revendicării 7, în care compusul sau sarea menționată se selectează din grupa constând din:

5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;

(2*R*,6*R*)-metil-4-(8-ciachinolin-5-il)-6-metilmorfolinin-2-carboxilat;

dihidroclorură de 5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;

5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin)chinolin-8-carbonitrile metansulfonat;

5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin)chinolin-8-carbonitril bis(2,2,2-trifluoracetat);
 5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin)chinolin-8-carbonitril bis(sulfonat);
 5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin)chinolin-8-carbonitril sulfonat;
 5-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin)chinolin-8-carbonitril 2,3-dihidroxisuccinat;
 5-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin)chinolin-8-carbonitril dimetansulfonat;
N-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)acetamidă;
N-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pivalamidă;
 5-((2*S*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(aminometil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-(2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 (2*R*,6*S*)-4-(8-metoxichinolin-5-il)-2,6-dimetilmorfolin;
 5-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin)chinolin-8-carboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(metoximetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((benziloxi)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(fluormetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(etoximetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(izopropoximetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(izobutoximetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(clormetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((hexiloxi)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((ciclohexilmetoxi)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-propilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*S*)-2-(fluormetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*S*)-2-(clormetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((2,6-dimetilfenoxi)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-pentilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-formil-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-2-fenilpropanamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(1-hidroxiialil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*S*)-1-hidroxiialil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-1-fenilciclobutancarboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*R*)-1-hidroxiialil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(pirolidin-1-ilmetil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((dietilamino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((benzilamino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(fenoximetil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((*m*-toliloxi)metil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((*p*-toliloxi)metil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(1-hidroxiipropil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*R*)-1-hidroxiipentil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*S*)-1-hidroxiipentil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*R*)-ciclohexil(hidroxi)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*S*)-ciclohexil(hidroxi)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-2-fenilacetamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*R*)-1-hidroxi-2-feniletil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*S*)-1-hidroxi-2-feniletil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*R*)-1-hidroxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((fenilamino)metil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((*m*-tolilamino)metil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((*o*-tolilamino)metil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((*p*-tolilamino)metil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((3,4-difluorfenoxi)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((3-fluorfenoxi)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((1,2-dimetil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;

5-((2*S*,6*R*)-2-(((1-etil-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((ciclohexilamino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((2-fluorfenoksi)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-propionilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-(ciclohexanecarbonil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-(3-fenilpropanoil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((o-toliloksi)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((pirimidin-2-ilamino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((piridin-2-ilamino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((5-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((2,2-dimetilpirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((2-izopropilpirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*S*)-2-metilpirolidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*S*)-3-fenilpirolidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*R*)-3-metilpirolidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-hidroxipirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((4-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((3-fenilpirolidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((6-metoxipiridin-3-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*R*)-2-metilpirolidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((2,5-dimetilpirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((4-metoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((6-metoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3-hidroxipirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*S*)-3-metilpirolidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((3,3-dimetilpirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((*R*)-3-fenil-1-(pirolidin-1-il)propil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((*S*)-3-fenil-1-(pirolidin-1-il)propil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((3-metoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((2-metilpiperidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((2-etilpiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((2,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((piridin-3-ilamino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((piridin-4-ilamino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*S*)-2-(trifluormetil)pirolidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-metilpiperidin-1-il)metil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4,4-difluorpiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;

5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((ciclopentilamino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((3-metilciclohexil)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((3-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-etil-6-(hidroximetil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((4-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((6-aminopiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-
 carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)metil)-6-
 metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*R*)-2-metilpiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*R*)-3-metilpiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*S*)-3-metilpiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-
 carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-
 carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((4-metilciclohexil)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((ciclobutilamino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((cicloheptilamino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-
 carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((2-hidroxiciclopentil)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-
 carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((2-metilciclohexil)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((5-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((3-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-
 carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((3-etoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((2-fenilpiridin-4-il)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((6-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 (*S*)-5-(2-((piridin-2-ilamino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-
 carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-propilpiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-
 carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 dihidroclorură de 5-((2*S*,6*R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolin)chinolin-
 8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3-aminopiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((5-fluoripirimidin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-
 carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(piperidin-1-ilmetil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(morfolinometil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolin)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-
 carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((2*R*,6*R*)-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin)metil)-6-
 metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-
 carbonitril;

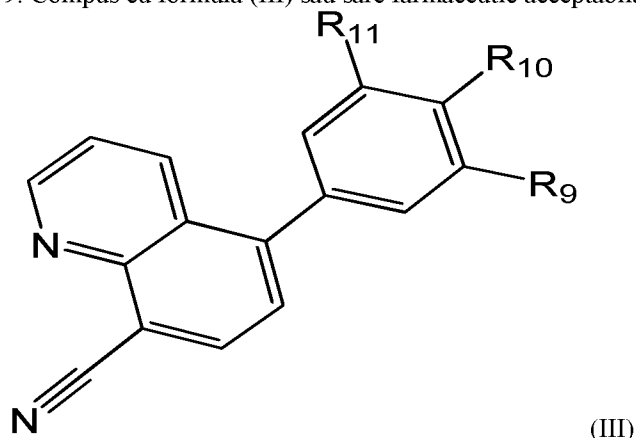
5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)acetamidă;
hidroclorură de *N*-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)acetamidă;
1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)benzamidă;
5-((2*S*,6*R*)-2-((4-izopropilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
4-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperazin-1-carboxamidă;
5-((2*S*,6*R*)-2-((4-ciclohexilpiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-(pirolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*R*,6*R*)-2-((4-ciclohexil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((2-oxo-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*S*,6*R*)-2-(((5-etilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*S*,6*R*)-2-(((6-amino-3,5-dimetilpiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((pirazin-2-ilamino)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*S*,6*R*)-2-(((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*S*,6*R*)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((3-(pirolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((3-(piperidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*S*,6*R*)-2-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-[1,3'-bipirolidin]-1'-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*R*)-3-(piperidin-1-il)pirolidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
5-((2*S*,6*R*)-2-((4-benzoilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)nicotinamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)izonicotinamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)picolinamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)hexanamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)izobutiramidă;
hidroclorură de *N*-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)izobutiramidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)pivalamidă;
5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
terf-butil 4-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilat;
terf-butil 4-(4-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperazin-1-il)piperidin-1-carboxilat;

5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-([4,4'-bipiperidin]-1-ilmetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((1'-acetil-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((1'-metil-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((3-(piperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((3-(4-acetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((1'-izobutiril-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((3-(4-benzoilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((1'-benzoil-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-(1-izobutirilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-(1-benzoilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((3-(4-izobutirilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-(4-izobutirilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-(4-benzoilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)chinolin-8-carbonitril;
 trihidroclorură de 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1-ilmetil)-6-metilmorfolin)-2-metilchinolin-8-carbonitril;
N-((*R*)-1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirolidin-3-il)acetamidă;
N-((*R*)-1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirolidin-3-il)izobutiramidă;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*S*)-3-(piperidin-1-il)pirolidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 dihidroclorură de 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*S*)-3-(piperidin-1-il)pirolidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((3-morfolin-azetidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((3-(((*S*)-2-metilpirolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;

5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 dihidroclorură de 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-etil-4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((*S*)-[1,3'-bipirolidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((3-(4-aminopiperidin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(1-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)acetamidă;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((3-((*S*)-3-hidroxi-pirolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamidă;
N-(1-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)metansulfonamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)benzensulfonamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluorbenzensulfonamidă;
 5-((2*S*,6*R*)-2-((3-aminoazetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)acetamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)-4-fluorbenzamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)metansulfonamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)-4-fluorbenzensulfonamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonamidă;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)izobutiramidă;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*S*)-2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*R*)-2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*R*)-2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-(((*S*)-2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((2,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(*R*)-1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirolidin-3-il)benzamidă;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*R*)-3-(dimetilamino)pirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(*S*)-1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirolidin-3-il)acetamidă;

N-((*S*)-1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirolidin-3-il)izobutiramidă;
N-((*S*)-1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirolidin-3-il)benzamidă;
 5-((2*S*,6*R*)-2-(((*S*)-3-(dimetilamino)pirolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((pirazin-2-iloxi)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
N-(1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetid-3-il)benzamidă;
 dihidroclorură de 5-((2*S*,6*R*)-2-((3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 dihidroclorură de 5-((2*R*,6*S*)-2-metil-6-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*R*)-1-hidroxi-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-*N*-etilpiperidin-4-carboxamidă;
 hidrociorură de 1-(((2*S*,6*R*)-4-(8-cianchinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-*N*-etilpiperidin-4-carboxamidă;
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*S*)-1-hidroxi-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((piridin-2-iloxi)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((pirimidin-2-iloxi)metil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((*R*)-1-(pirimidin-2-iloxi)etil)morfolin)chinolin-8-carbonitril;
 5-((2*R*,6*R*)-2-metil-6-((*S*)-1-(pirimidin-2-iloxi)etil)morfolin)chinolin-8-carbonitril; și
 5-((2*R*,6*R*)-2-((*S*)-hidroxi(piridin-2-il)metil)-6-metilmorfolin)chinolin-8-carbonitril.

9. Compus cu formula (III) sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia:



in care

R_{11} reprezintă H sau metil;

R_{10} reprezintă H sau în cazul, în care ambii R_{11} și R_9 reprezintă H, reprezintă metil-1,4'-bipiperidinil;

R_9 reprezintă -H sau reprezintă -CH₂- substituit cu 1,4'-bipiperidinil, oxo-, hidroxil, metilpiridinil sau piperidinil opțional substituit cu hidroxil, -N(CH₃)₂, sau piperidinil sau compus sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, selectat din grupa, care include 5-(3-(clormetil)-5-metilfenil)chinolin-8-carbonitril și 5-(3-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)chinolin-8-carbonitril.

10. Compus sau sare farmaceutic acceptabilă, conform revendicării 9, în care compusul sau sarea menționată se selectează din grupa constând din:

5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)fenil)chinolin-8-carbonitril;
 5-(4-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)fenil)chinolin-8-carbonitril;
 5-(3-formil-5-metilfenil)chinolin-8-carbonitril;
 5-(3-(hidroximetil)-5-metilfenil)chinolin-8-carbonitril;
 5-(3-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metilfenil)chinolin-8-carbonitril;
 5-(3-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-metilfenil)chinolin-8-carbonitril;
 5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-5-metilfenil)chinolin-8-carbonitril.

11. Compus sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform oricărei din revendicările 1-10, pentru utilizare în tratamentul lupului eritematos sistemic sau lupusului.

12. Compoziție farmaceutică cu conținut de cel puțin un compus sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform oricărei din revendicările 1-10, și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil.

13. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 12, în care compusul menționat sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia prezintă valori IC_{50} mai mici de sau egale cu 100 nM împotriva receptorilor TLR7 umani în linia celulară HEK-293.

14. Compus sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, conform oricărei din revendicările 1-10, pentru utilizare în tratamentul lupusului sistemic eritematos, lupusului cutanat, lupusului neuropsihiatric sau lupusului.

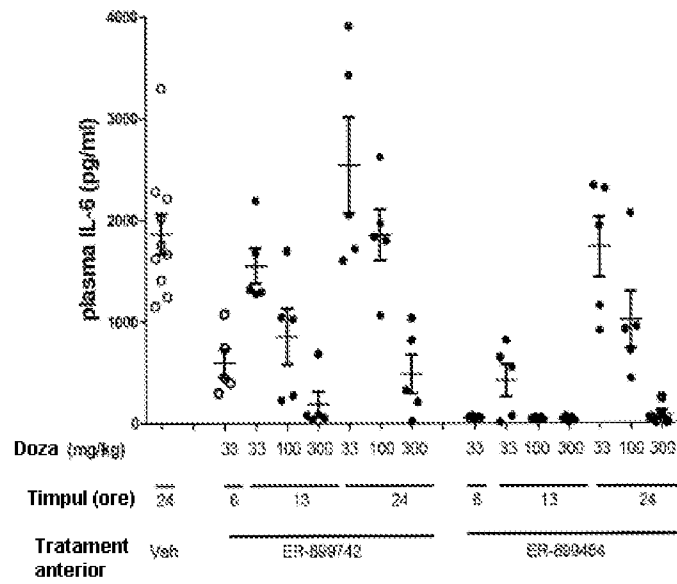


Fig. 1A

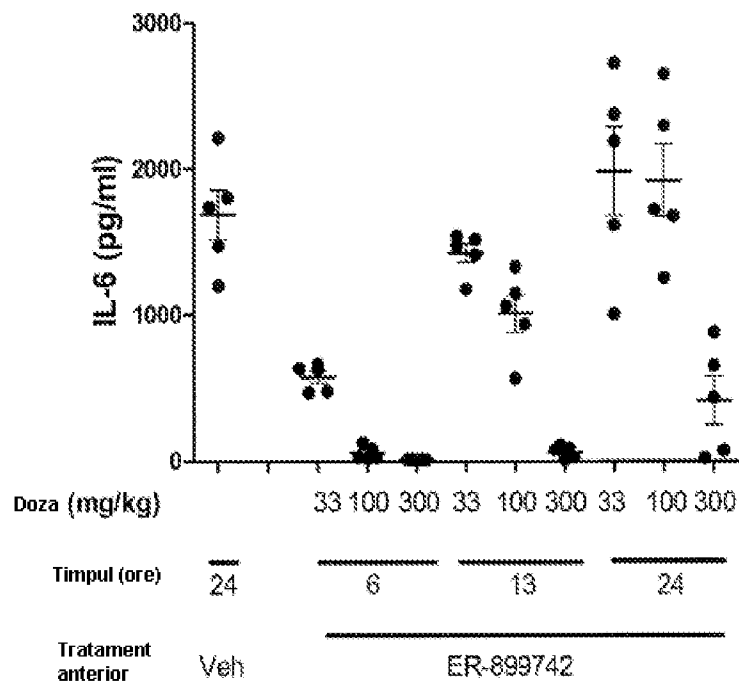


Fig. 1B

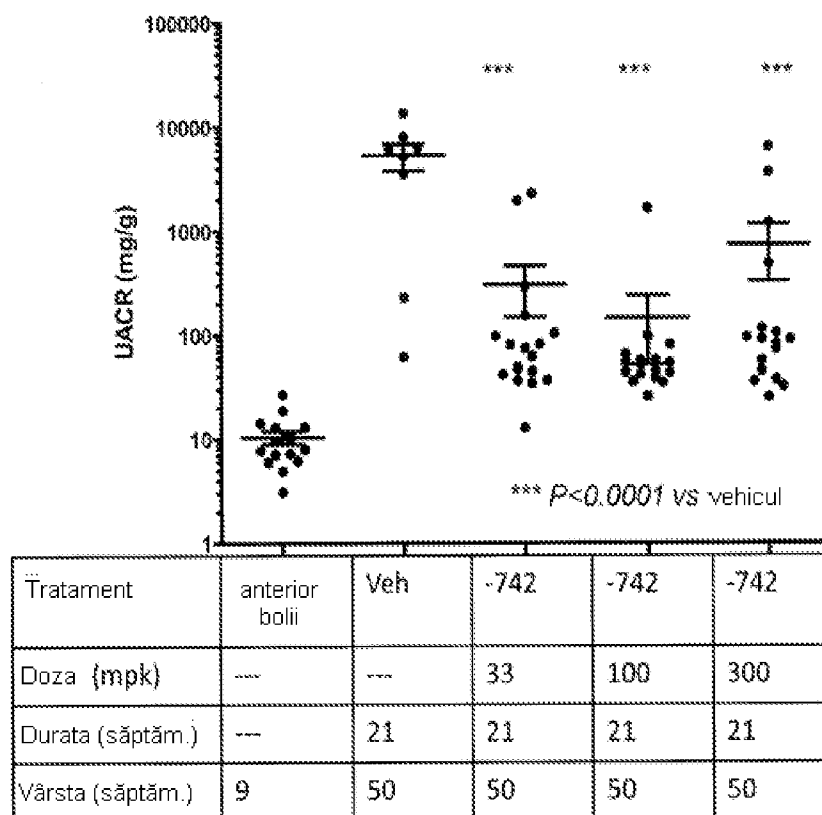


Fig. 2A

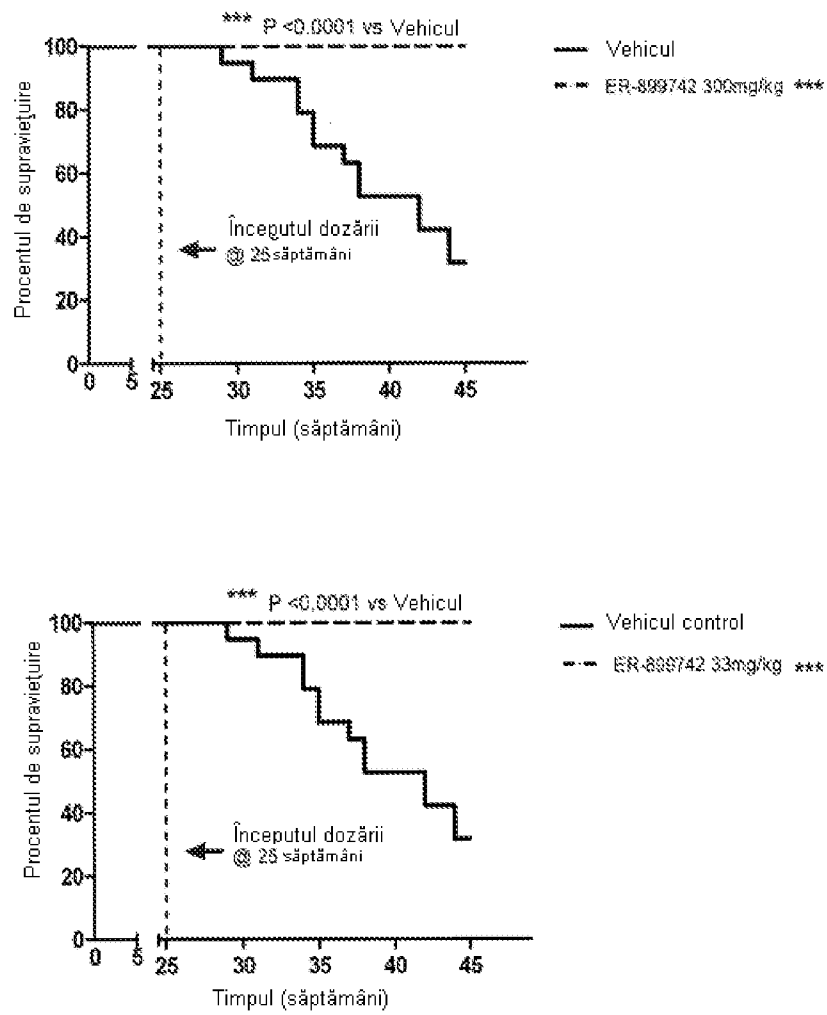


Fig. 2B

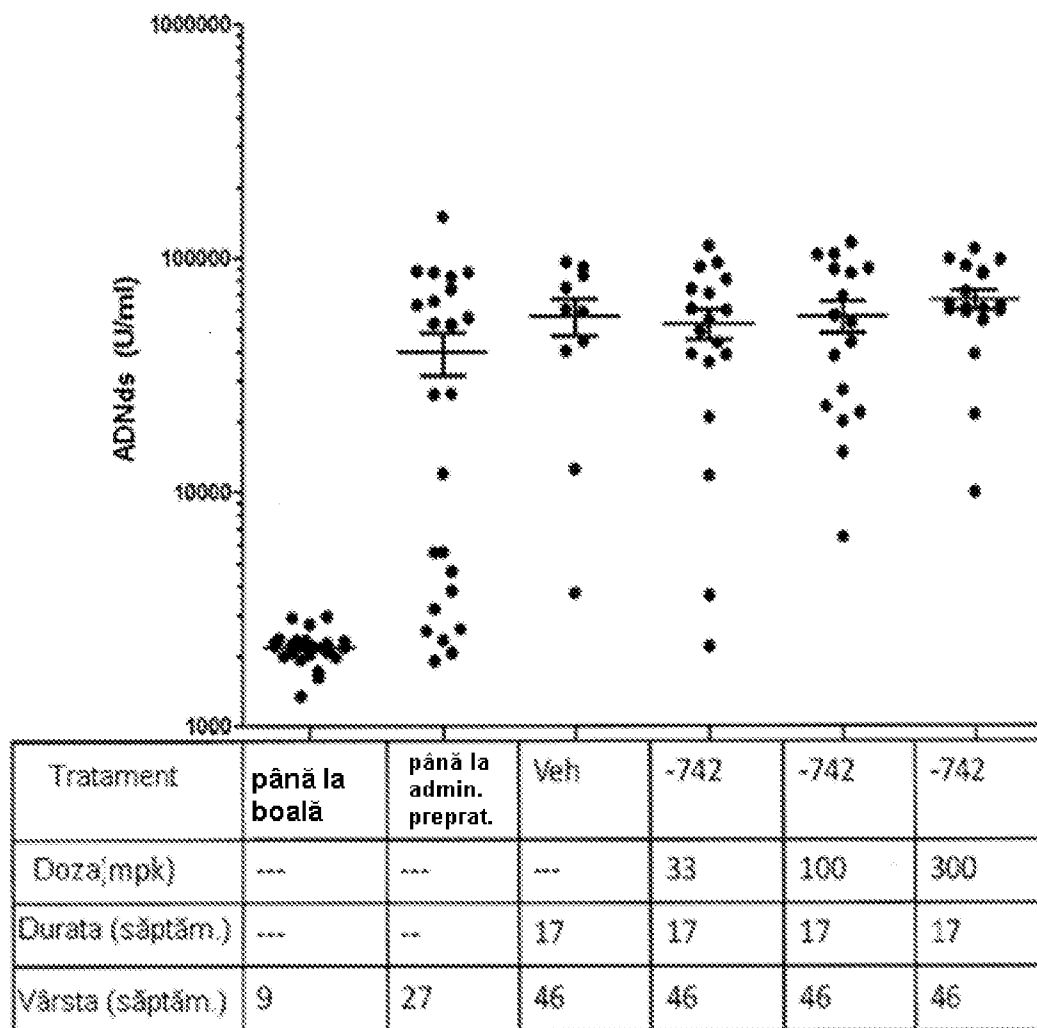


Fig. 2C

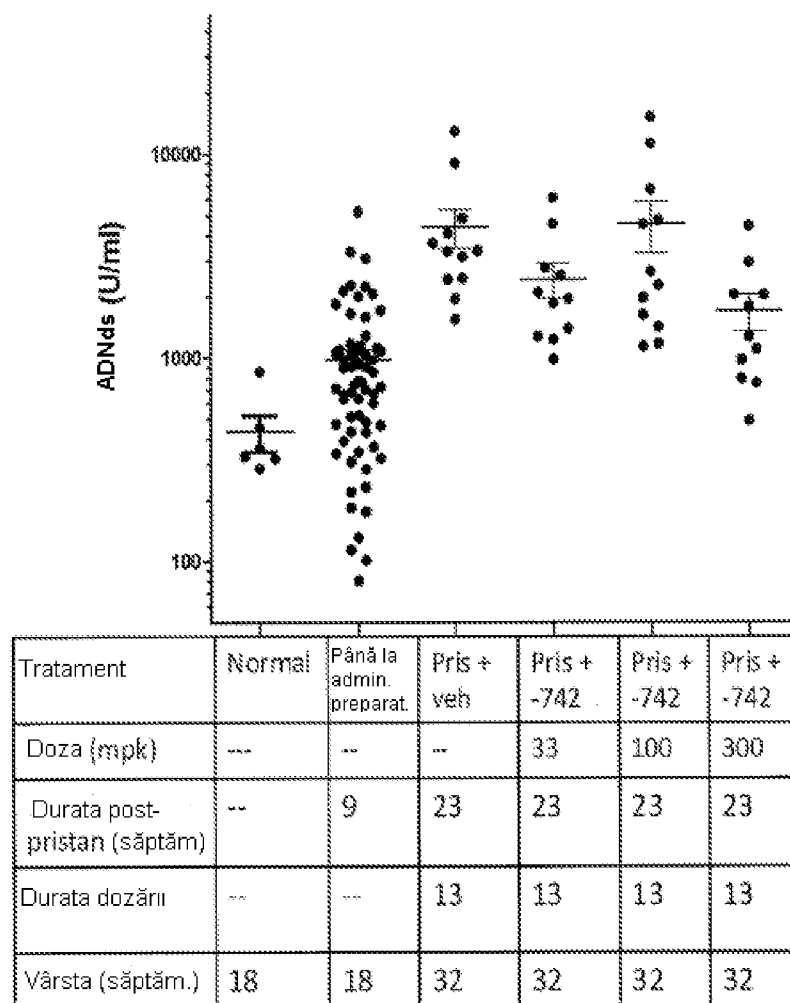


Fig. 3A

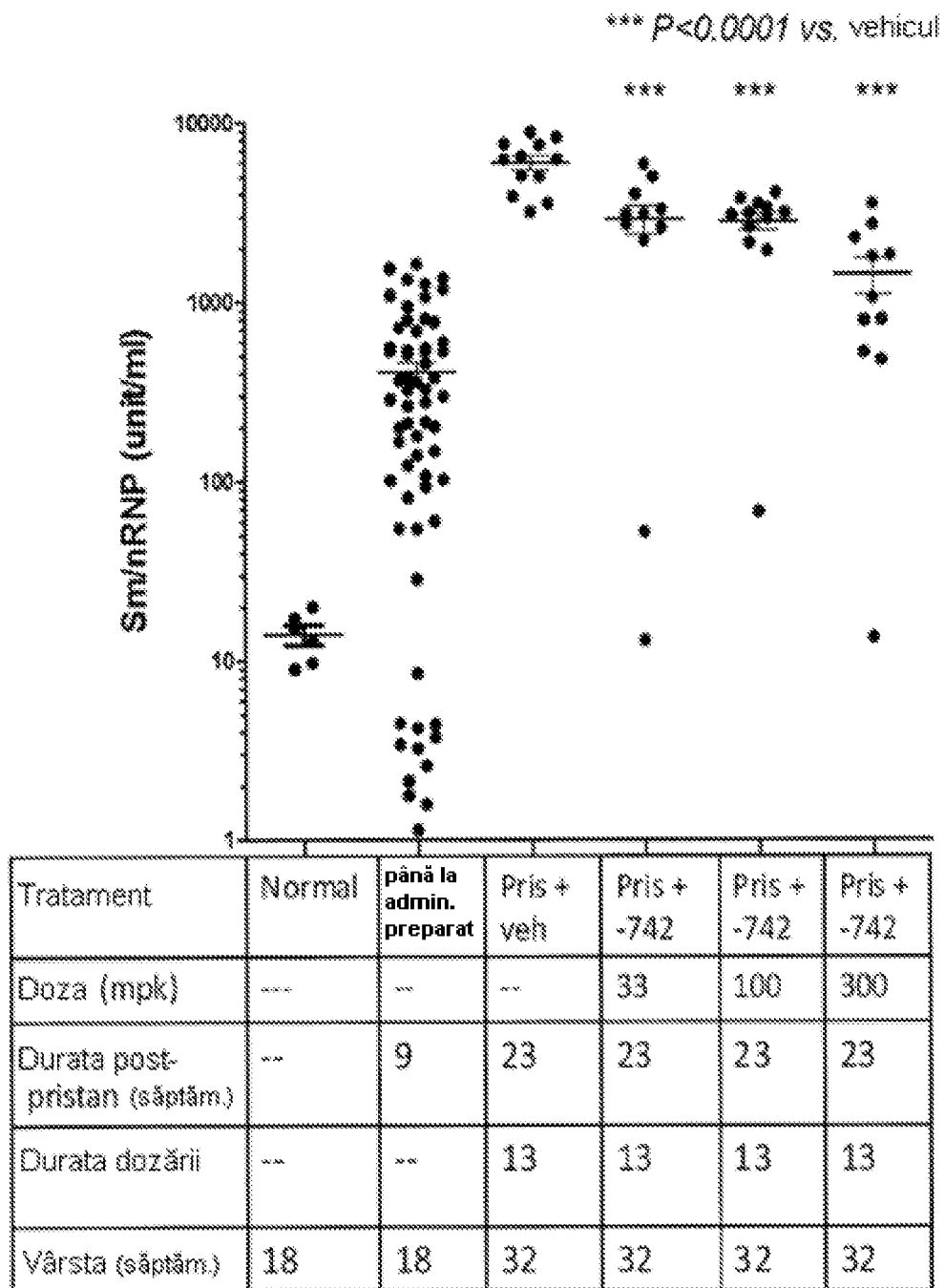


Fig. 3B

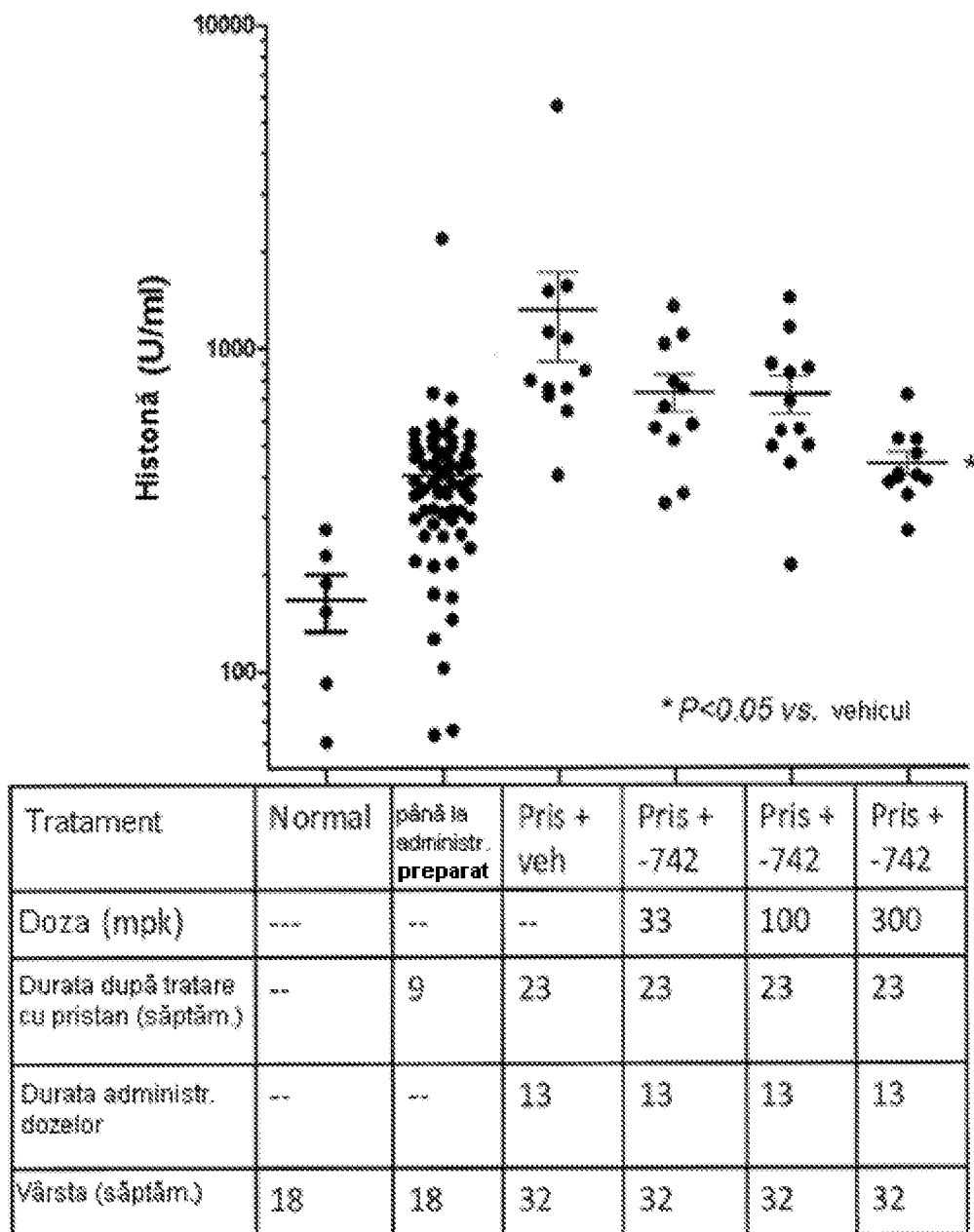


Fig. 3C

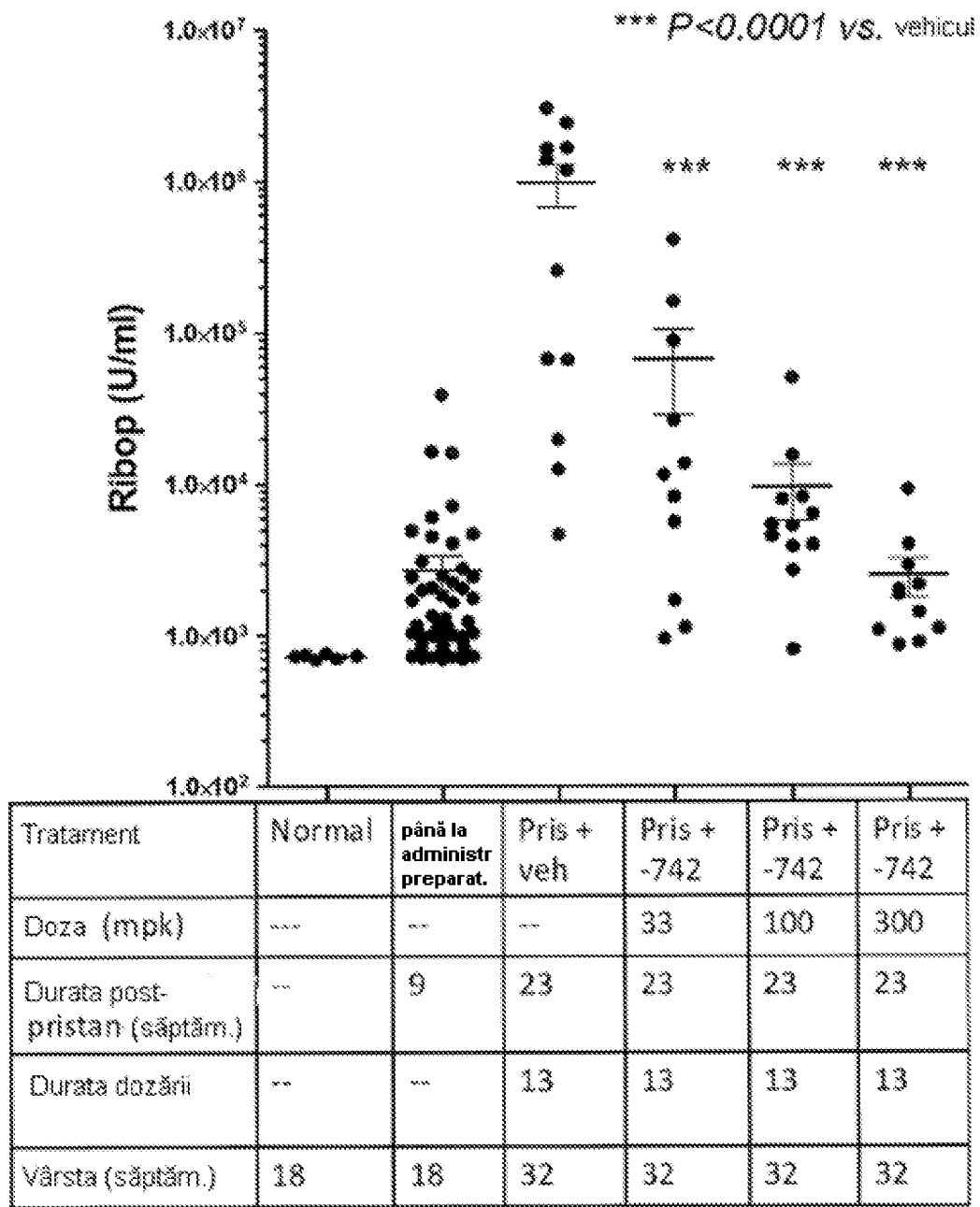


Fig. 3D

Numărul genei	Denumirea genei
1	Oas3
2	It2712a
3	It44 *
4	Oas2
5	It7 *
6	It1 *
7	Cmpk2
8	Xaf1
9	Mx1
10	Fcgr1
11	Mmp8
12	Ddx60
13	It204
14	Usp18 *
15	It202b
16	Siglec1 *
17	Ieg15 *
18	Hero8
19	It3
20	Fpr1
21	Bst2
22	Cxcl10
23	Ms4a5c
24	Mmp8
25	Cor2
26	Cd38
27	It7
28	Pit1
29	Ctqa

Douăzeci și nouă (29) gene se modifică semnificativ între Pristan+Vehicul, comparativ cu PBS neidus al controlului ($P < 0,05$, modificare cel puțin de 1,5 ori)

*Este semnificativ redus ER-899742, comparativ cu șoarecii pristan-induși, tratați cu vehicul (6 gene) ($P < 0,05$, modificare cel puțin de 1,5 ori)

Fig. 3E

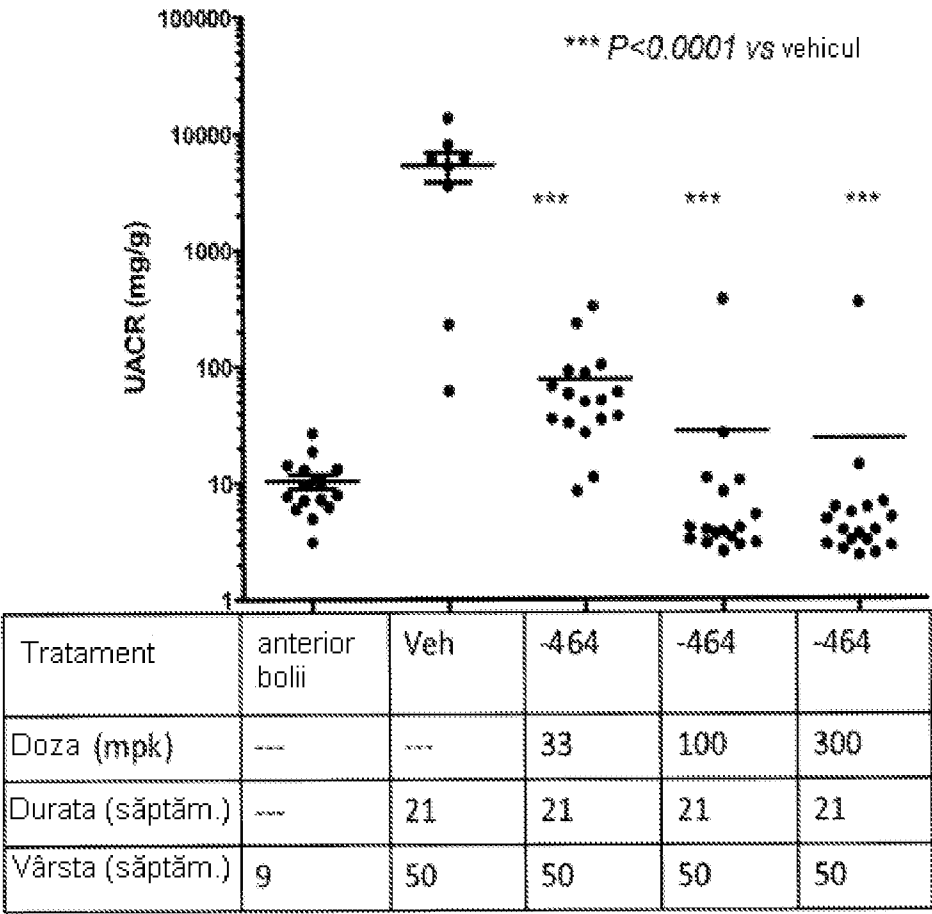


Fig. 4A

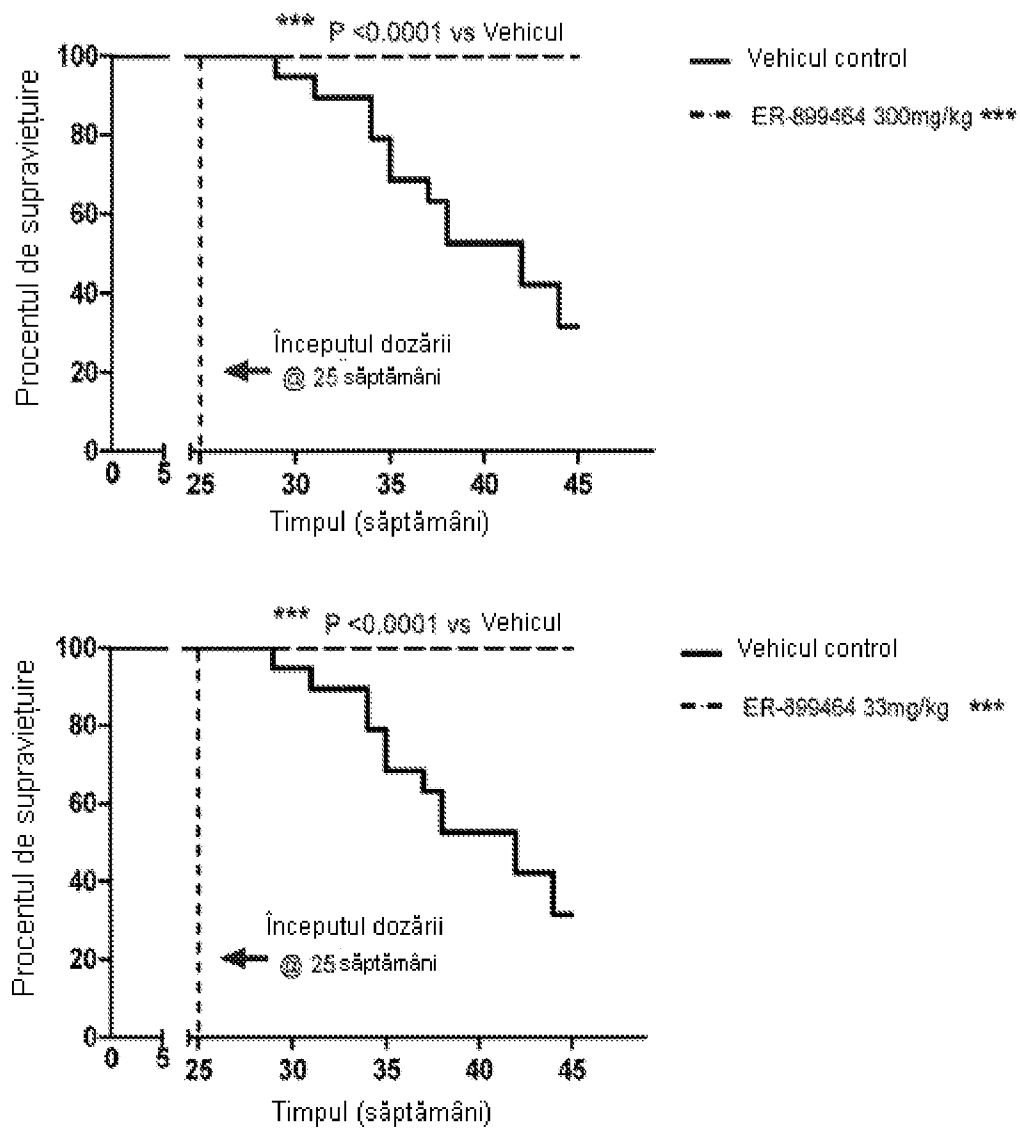


Fig. 4B

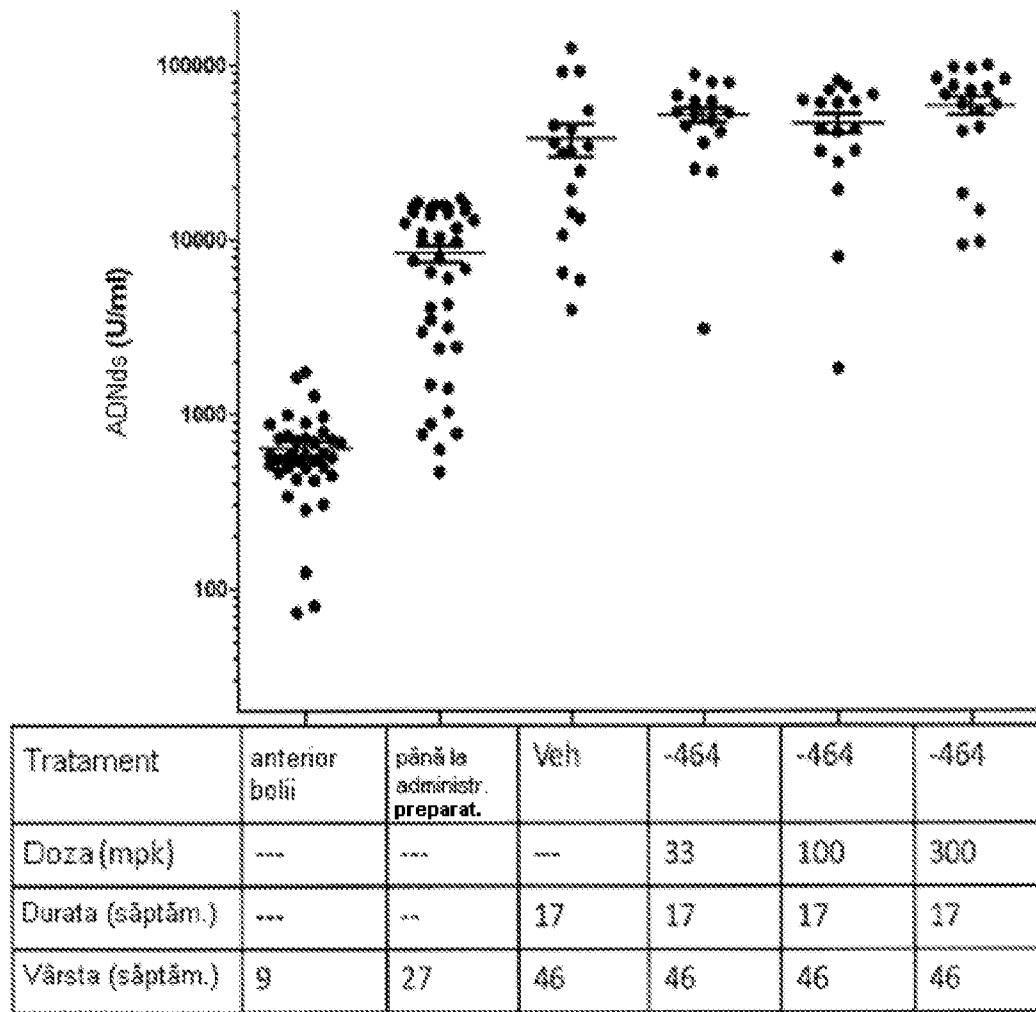


Fig. 4C

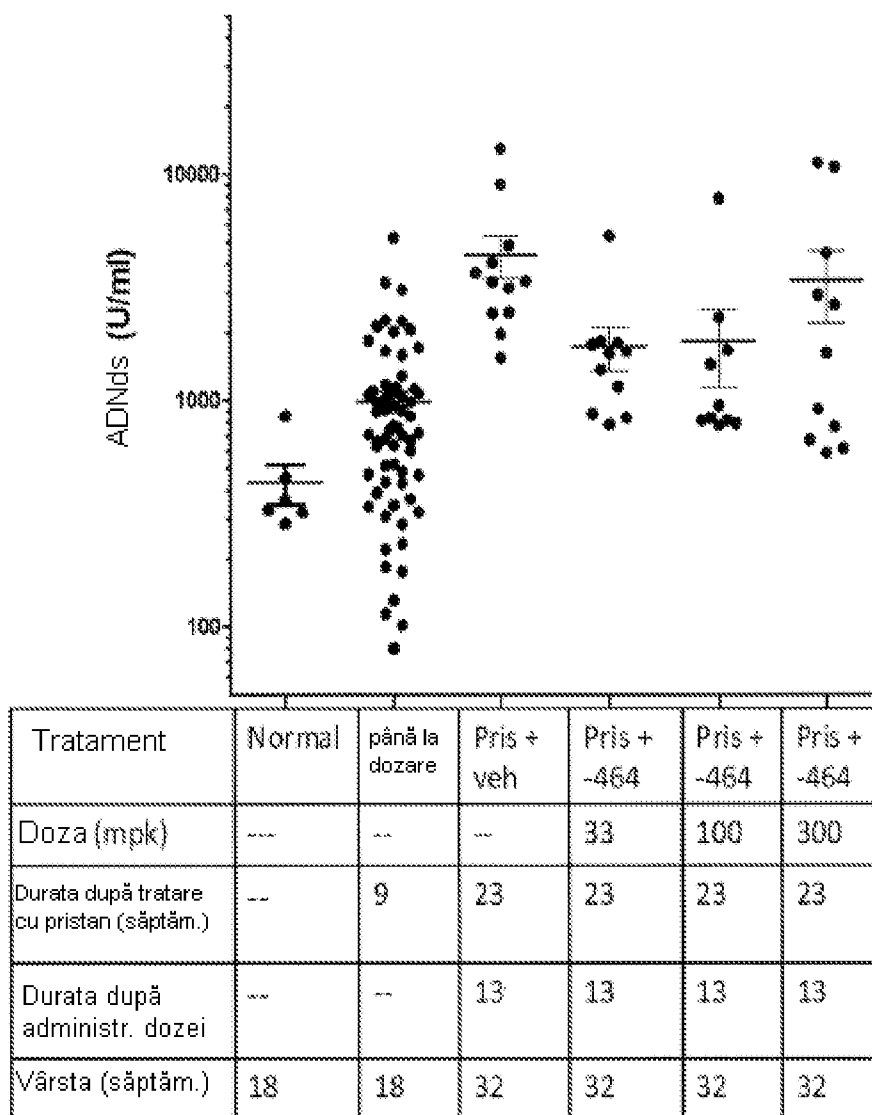


Fig. 5A

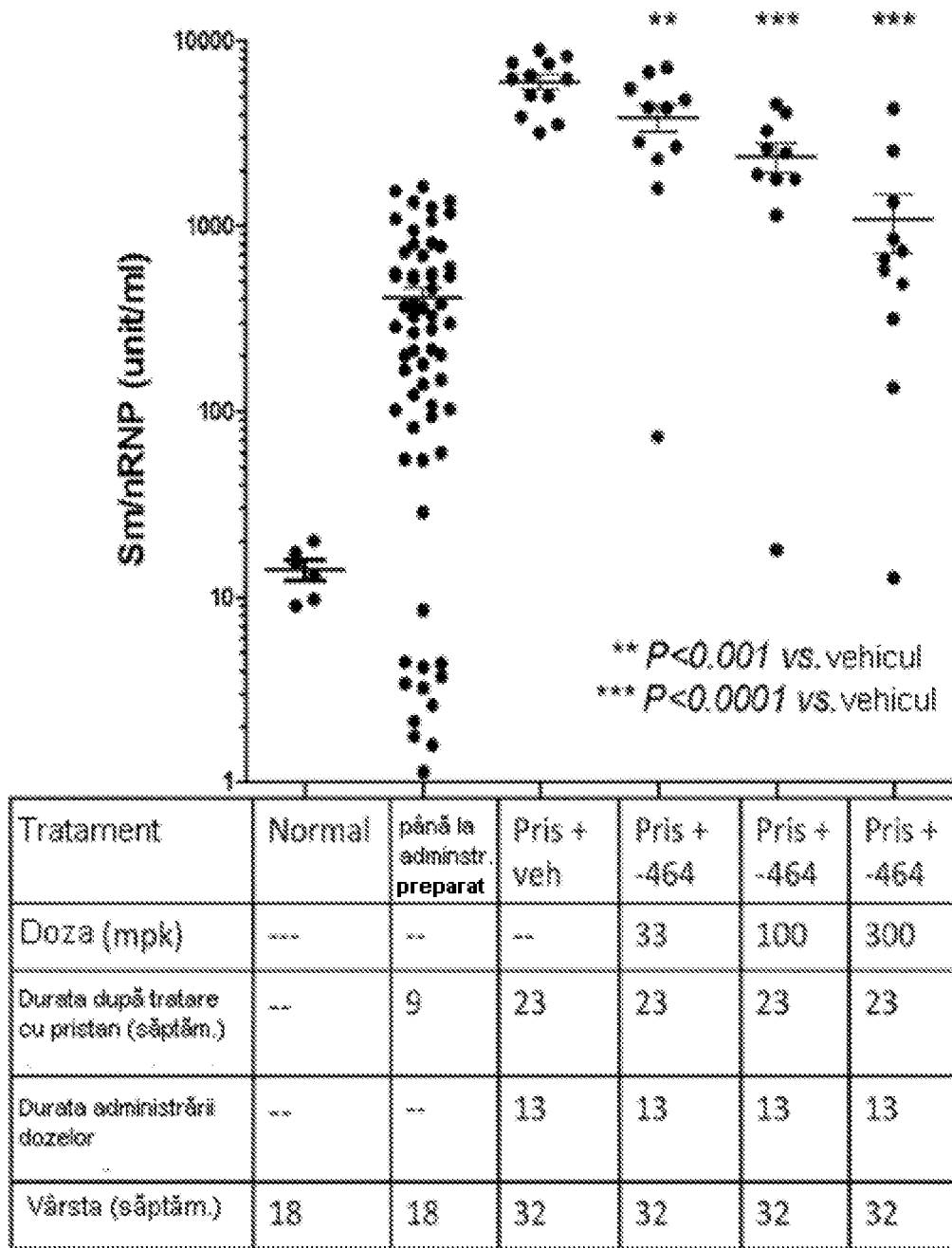


Fig. 5B

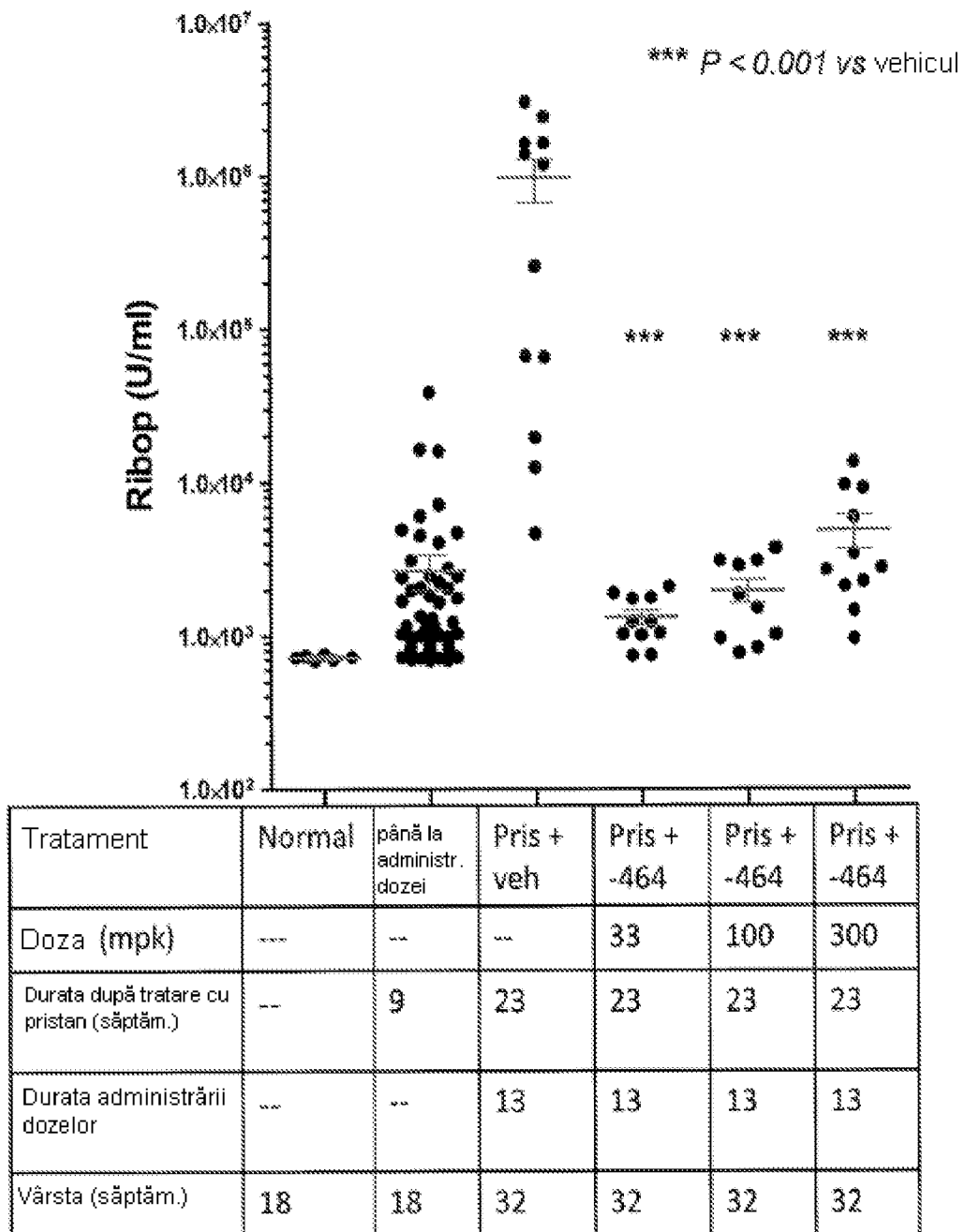


Fig. 5C

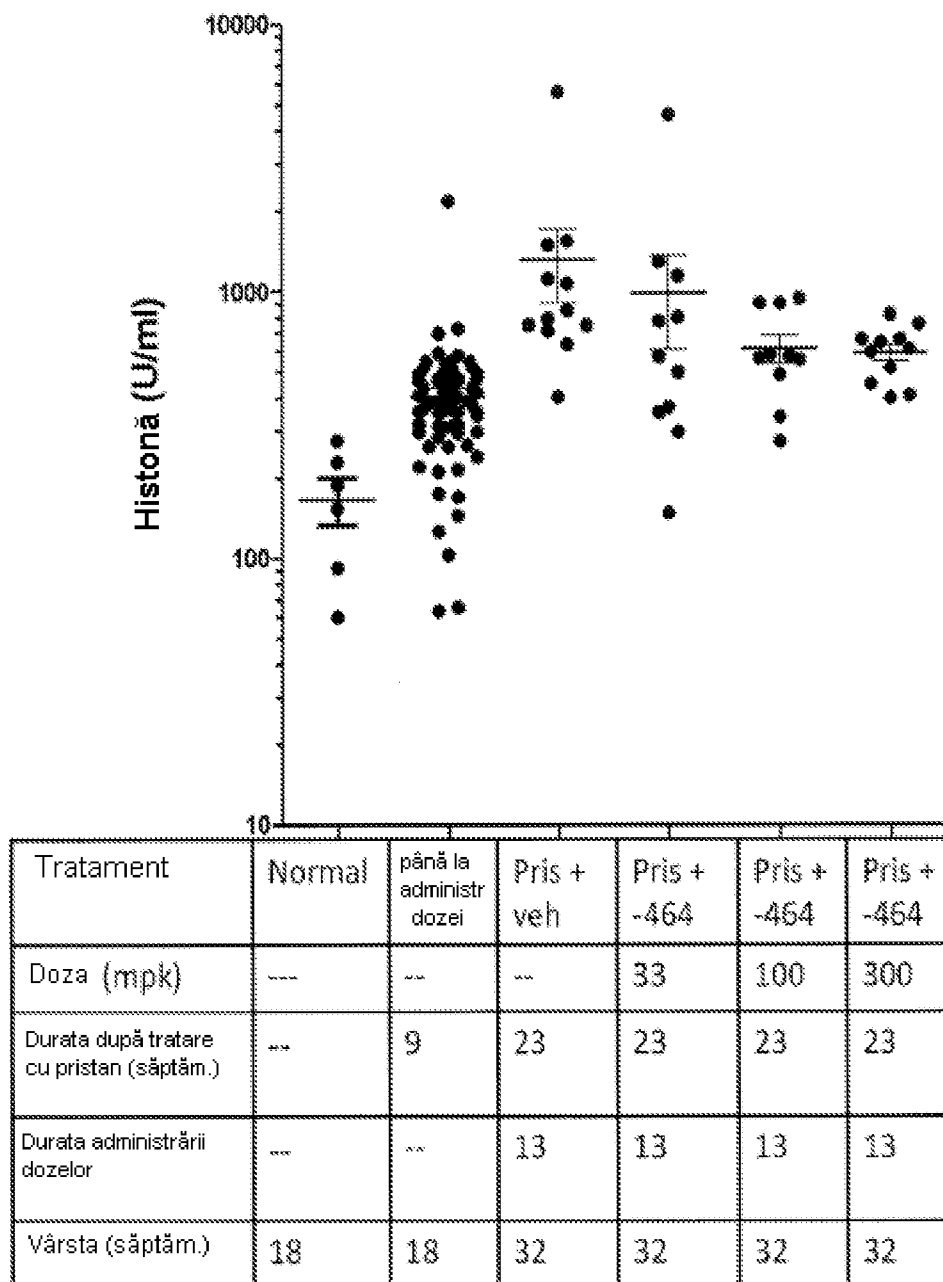


Fig. 5D

FIG. 6A

Numărul	Structura	MM	HEM NMR IC50 (μM)	HEM NMR IC50 (nM)	Denumirea chimică	¹ H-RMN	SR
ER-878952		287.3	0,1136	>30	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm: 0.98 (d, 6 H, J=1.67, 2.12 (2 H, m), 2.31 - 2.45 (2 H, m), 3.35 - 3.47 (2 H, m), 7.20 - 7.22 (1 H, m), 7.53 - 7.62 (1 H, m), 8.61 - 8.10 (1 H, m), 8.46 - 8.58 (1 H, m), 8.68 - 8.85 (1 H, m).	CLSM (ESI+) calculat pentru C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O (M+H) ⁺ 268.3, determinat 268.1
ER-878952-02		340.3	0,0758	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm: 0.93 (d, 6 H, J=1.97, 2.12 (2 H, m), 2.31 - 2.45 (2 H, m), 3.35 - 3.47 (2 H, m), 7.20 - 7.22 (1 H, m), 7.53 - 7.62 (1 H, m), 8.61 - 8.10 (1 H, m), 8.46 - 8.58 (1 H, m), 8.68 - 8.85 (1 H, m).	CLSM (ESI+) calculat pentru C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O (M+H) ⁺ 268.3, determinat 268.1
ER-878952-13		383.8	0,1416	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril metansulfonat	¹ H RMN (400 MHz, etanol-d ₄) δ ppm: 1.26 (d, J=8.54 Hz, 7 H), 2.64 - 2.88 (m, 1 H), 3.43 - 3.54 (m, 2 H), 6.02 - 4.13 (m, 2 H), 7.42 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 8.22 - 8.55 (m, 2 H), 9.27 (d, J=1.22 Hz, 1 H), 9.44 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 12.42 (br. s., 2 H).	
ER-878952-24		495.4	0,0400	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril bis(2,2,2-trifluoroacetat)	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm: 0.94 (d, J=1.46 Hz, 6 H), 1.91 (d, s., 1 H), 2.32 (dd, J=7.52, 3.81 Hz, 3 H), 2.35 (d, J=7.52 Hz, 3 H), 2.38 - 3.43 (m, 3 H), 7.16 (d, J=7.35 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=9.50, 4.83 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.52 (dd, J=6.64, 1.61 Hz, 1 H), 8.91 (dd, J=4.39, 1.75 Hz, 1 H).	
ER-878952-25		431.6	0,1200	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril bis(perforat)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.09 (d, J=8.15 Hz, 6 H), 2.52 (s, J=1.13 Hz, 3 H), 3.28 - 3.30 (m, 5 H), 3.68 - 3.69 (m, 5 H), 7.16 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=6.56, 4.10, 1.17 Hz, 1 H), 8.59 (dd, J=7.91, 1.17 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J=8.64, 1.52 Hz, 1 H), 8.66 (dd, J=6.71, 1.42 Hz, 1 H).	

FIG. 6B

ER-878952-28		348.4	0,0880	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril cianhidat	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.04 - 1.25 (m, 17 H), 2.44 - 2.67 (m, 6 H), 3.30 (s, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.82 - 4.08 (m, 7 H), 7.12 - 7.81 (m, 3 H), 7.86 - 7.75 (m, 3 H), 8.50 - 8.33 (m, 3 H), 8.40 - 8.34 (m, 4 H), 8.98 (dd, J=4.82, 5.60, 1.76 Hz, 2 H), 9.03 (m, 1 H).	
ER-878952-27		417.4	0,1250	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril 2,5-dichlorosuccinat		
ER-878952-28		450.9	0,1040	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril dimetansulfonat		
ER-879484		287.3	0,3435	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm: 1.20 (d, J=6.15 Hz, 1 H), 2.31 (s, 1 H), 3.64 (dd, J=5.27, 6.86 Hz, 2 H), 5.07 - 4.06 (m, 3 H), 7.61 (dd, J=8.50, 4.38 Hz, 1 H), 8.06 - 8.14 (m, 2 H).	
ER-879570		287.3	0,2230	>20	(S)-5-((2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril)		

FIG. 6C

ER-879680		324.4	0,3400	>20	N-((2S,6R)-4-(3-cianhidro-5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril)-2-metilpiperidin-2-yl)-6-metiloxolan-2-ol	¹ H RMN (400 MHz, etanol-d ₄) δ ppm: 0.81 (br. s., 1 H), 1.25 - 1.28 (m, 6 H), 1.84 (s, 4 H), 2.02 - 2.06 (m, 4 H), 2.61 (s, 1 H), 2.63 (s, 1 H), 2.66 (s, 1 H), 2.69 (s, 1 H), 3.47 - 3.24 (m, 2 H), 3.28 - 3.29 (m, 1 H), 3.30 (s, 1 H), 3.60 - 3.66 (m, 1 H), 3.96 - 4.04 (m, 2 H), 5.89 (br. s., 1 H), 7.05 (d, J=7.61 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=6.89 Hz, 4 H), 7.30 (dd, J=8.50, 4.38 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.41 (dd, J=8.50, 1.75 Hz, 1 H), 8.65 - 8.67 (m, 1 H).	
ER-879713		366.5	0,0920	>20	N-((2S,6R)-4-(3-cianhidro-5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril)-2-metilpiperidin-2-yl)-6-metiloxolan-2-ol	¹ H RMN (400 MHz, etanol-d ₄) δ ppm: 1.21 - 1.28 (m, 13 H), 2.03 - 2.11 (m, 1 H), 2.49 - 2.56 (m, 1 H), 2.60 - 2.67 (m, 2 H), 2.67 - 2.81 (m, 2 H), 3.16 - 3.30 (m, 3 H), 3.43 - 3.47 (m, 1 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 3.96 - 4.05 (m, 2 H), 5.27 (br. s., 1 H), 7.05 (d, J=7.61 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=6.89 Hz, 4 H), 7.30 (dd, J=8.50, 4.38 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.41 (dd, J=8.50, 1.75 Hz, 1 H), 8.65 - 8.67 (m, 1 H).	
ER-879739		259.3	0,2760	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm: 1.16 - 1.24 (m, 4 H), 2.67 (dd, J=2.01, 5.06 Hz, 1 H), 2.94 - 3.02 (m, 1 H), 3.20 - 3.26 (m, 2 H), 3.33 - 4.01 (m, 4 H), 7.21 (d, J=7.61 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=8.50, 4.38 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.65 (dd, J=8.50, 1.75 Hz, 1 H).	
ER-880191		287.3	0,5095	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm: 1.20 (d, J=6.15 Hz, 6 H), 1.30 (dd, J=8.48 Hz, 1 H), 2.55 - 2.56 (m, 3 H), 3.29 - 3.36 (m, 3 H), 3.37 - 4.05 (m, 2 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.62 (dd, J=8.50, 4.38 Hz, 1 H), 8.06 - 8.13 (m, 1 H), 8.54 (dd, J=8.64, 1.61 Hz, 1 H), 8.64 (dd, J=6.58, 1.46 Hz, 1 H).	
ER-880339		276.3	0,3480	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-yl)-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyridin-5-carbonitril	¹ H RMN (400 MHz, etanol-d ₄) δ ppm: 1.00 (d, J=7.47 Hz, 3 H), 1.46 - 1.57 (m, 2 H), 2.05 (br. s., 4 H), 2.70 - 2.74 (m, 1 H), 3.03 (dd, J=1.57, 5.22 Hz, 1 H), 3.21 - 3.31 (m, 2 H), 3.58 - 3.76 (m, 1 H), 3.96 (s, J=1.25, 2.89 Hz, 1 H), 4.64 - 4.68 (m, 1 H), 7.07 (d, J=7.61 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J=8.50, 4.38 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.64 (dd, J=8.50, 1.75 Hz, 1 H), 8.66 (dd, J=6.40, 1.76 Hz, 1 H).	

FIG. 6D

[illegible]

FIG. 6E

ER-88565		281.3	0.1043	>20	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.21 (3 H, d, J=6.58, 2.68 (1 H, m), 2.97 - 3.75 (1 H, m), 3.30 - 3.37 (1 H, m), 3.30 - 3.44 (1 H, m), 3.53 (1 H, d), 3.63 (1 H, m), 3.91 - 3.96 (1 H, m), 4.09 - 4.06 (1 H, m), 7.19 - 7.26 (1 H, m), 7.56 - 7.66 (1 H, m), 8.07 - 8.19 (1 H, m), 8.86 - 8.68 (1 H, m), 8.26 - 8.06 (1 H, m).	CLSM (ESI ⁺) calculated: [M+H] ⁺ 264.3 found: 264.3 ESI-MS/MS: 264.3 (base peak), 258.3, 254.3
ER-885612		273.5	0.2786	>20	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.22 (3 H, d, J=6.52 (1 H, d), 2.82 (1 H, m), 3.30 - 3.61 (2 H, m), 3.90 - 4.27 (2 H, m), 4.41 (1 H, m), 4.63 (1 H, d), 7.16 - 7.32 (1 H, m), 7.62 (1 H, d), 8.12 (1 H, d), 8.64 (1 H, m), 8.85 - 8.98 (1 H, m).	CLSM (ESI ⁺) calculated: [M+H] ⁺ 264.3 found: 264.3 ESI-MS/MS: 264.3 (base peak), 258.3
ER-885618		373.5	0.0273	>20	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.21 (3 H, d, J=6.46 Hz, 4 H), 2.65 - 2.63 (m, 1 H), 2.65 (s, 1 H), 2.70 - 2.76 (m, 1 H), 3.30 - 3.43 (m, 3 H), 3.63 - 3.61 (s, 3 H), 3.91 - 3.93 (m, 1 H), 4.05 - 4.06 (m, 1 H), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.82 - 4.87 (m, 1 H), 7.58 - 7.32 (m, 3 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 8.11 (d, s, 3 H), 8.58 - 8.62 (m, 1 H), 8.82 - 8.84 (m, 1 H).	CLSM (ESI ⁺) calculated: [M+H] ⁺ 368.3 found: 368.3 ESI-MS/MS: 368.3 (base peak), 352.3, 336.3
ER-885621		285.5	0.1898	>20	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.21 (3 H, d, J=6.58, 2.68 (1 H, m), 2.97 - 3.75 (1 H, m), 3.30 - 3.37 (1 H, m), 3.30 - 3.44 (1 H, m), 3.53 (1 H, d), 3.63 (1 H, m), 3.91 - 3.96 (1 H, m), 4.09 - 4.06 (1 H, m), 7.19 - 7.26 (1 H, m), 7.56 - 7.66 (1 H, m), 8.07 - 8.19 (1 H, m), 8.86 - 8.68 (1 H, m), 8.26 - 8.06 (1 H, m).	CLSM (ESI ⁺) calculated: [M+H] ⁺ 368.3 found: 368.3 ESI-MS/MS: 368.3 (base peak), 352.3, 336.3
ER-885697		311.4	0.1560	>20	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.21 (3 H, d, J=6.52 (1 H, d), 2.82 (1 H, m), 3.30 - 3.61 (2 H, m), 3.90 - 4.27 (2 H, m), 4.41 (1 H, m), 4.63 (1 H, d), 7.16 - 7.32 (1 H, m), 7.62 (1 H, d), 8.12 (1 H, d), 8.64 (1 H, m), 8.85 - 8.98 (1 H, m).	CLSM (ESI ⁺) calculated: [M+H] ⁺ 368.3 found: 368.3 ESI-MS/MS: 368.3 (base peak), 352.3, 336.3

FIG. 6F

[illegible]

FIG. 6G

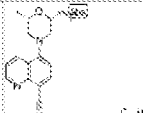
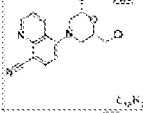
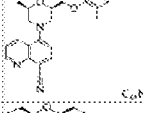
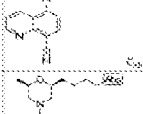
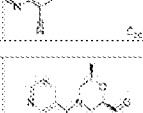
ER-886133		285.3	0.2410	>20	5-((2S,6S)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{24}H_{24}N_8O_3$
ER-886134		301.8	0.2700	>20	5-((2S,6S)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{24}H_{24}N_8O_3$
ER-886137		307.3	0.2500	>20	5-((2R,6R)-2-((2,6-dimethylbenzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((2,6-dimethylbenzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{26}H_{28}N_8O_3$
ER-886211		292.4	2.7795	>20	5-((2R,6S)-2-((2,6-dimethylbenzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((2,6-dimethylbenzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{26}H_{28}N_8O_3$
ER-886212		225.4	0.2410	>20	5-((2R,6S)-2-((2,6-dimethylbenzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((2,6-dimethylbenzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{26}H_{28}N_8O_3$

FIG. 6H

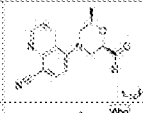
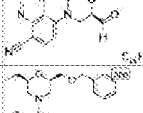
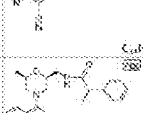
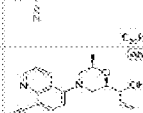
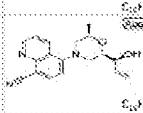
ER-886299		281.3	0.1800	>10.0	5-((2R,6R)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{24}H_{24}N_8O_3$
ER-886290		308.4	0.1870	>20	5-((2R,6R)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{24}H_{24}N_8O_3$
ER-886355		387.3	0.0290	>20	5-((2R,6R)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{24}H_{24}N_8O_3$
ER-886380		414.5	0.3710	>20	5-((2S,6R)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{26}H_{28}N_8O_3$
ER-886410		397.3	0.2770	>20	5-((2R,6R)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{26}H_{28}N_8O_3$
ER-886431		387.3	0.2070	>20	5-((2R,6R)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidin-6-yl)-2-((benzo[d][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)pyrrolidine-6-carboxamide	$C_{26}H_{28}N_8O_3$

FIG. 6f

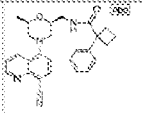
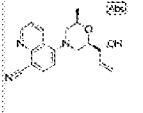
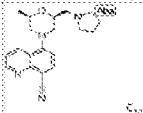
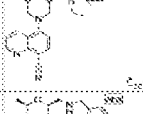
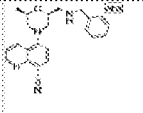
ER-586432		440.2	0.3052	>20	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	N-((2S,6R)-4-(8-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-1,1-fenylisobutanecarboxamide	1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 0.81 - 0.85 (m, 1 H), 1.10 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.22 - 2.29 (m, 2 H), 2.62 (d, s, 1 H), 1.84 - 1.81 (m, 1 H), 2.05 - 2.15 (m, 1 H), 2.31 - 2.38 (m, 2 H), 2.40 - 2.55 (m, 2 H), 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 2.83 - 2.89 (m, 1 H), 3.67 - 3.74 (m, 2 H), 3.73 - 3.79 (m, 1 H), 3.87 - 3.94 (m, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 2 H), 5.57 - 5.62 (m, 1 H), 6.90 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 2 H), 7.26 - 7.37 (m, 4 H), 7.47 (dd, J=8.80, 4.10 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J=9.50, 1.45 Hz, 1 H), 9.04 (dd, J=9.10, 1.45 Hz, 1 H).	
ER-586480		305.4	0.2070	>20	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	5-((2R,6R)-2-(1H)-1-hydroxy-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)-1,1-fenylisobutanecarboxamide	1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 1.20 (d, 3 H), 1.23 (d, 3 H), 1.85 (s, 3H), 2.85 (dd, J=11.75, 10.25 Hz, 1 H), 2.91 (dd, J=11.59, 10.47 Hz, 1 H), 3.23 - 3.35 (m, 2 H), 3.34 (dd, J=10.47, 4.27, 2.35 Hz, 1 H), 4.02 - 4.13 (m, 1 H), 4.28 - 4.41 (m, 1 H), 5.27 (dd, J=10.88, 1.56 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J=47.00, 1.80 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J=7.33, 10.68, 5.77 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 1 H), 7.05 (d, J=7.20 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J=9.55, 1.71 Hz, 1 H), 9.08 (dd, J=9.27, 1.71 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated: $C_{26}H_{26}N_4O_2$ 305.15, determined: 310.14
ER-586557		336.4	0.0750	13.29	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	5-((2R,6S)-2-methyl-6-(p-tolyl)-1,1-fenylisobutanecarboxamide	1H NMR (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.26 (s, J=6.15 Hz, 3 H), 1.89 - 2.07 (m, 2 H), 2.15 (d, J=6.10 Hz, 2 H), 2.65 - 2.75 (m, 2 H), 3.12 - 3.25 (m, 3 H), 3.70 - 3.82 (m, 3 H), 3.67 - 3.74 (m, 2 H), 4.41 - 4.71 (m, 1 H), 4.25 - 4.35 (m, 1 H), 4.31 - 4.65 (m, 1 H), 7.24 (d, J=7.31 Hz, 1 H), 7.27 - 7.53 (m, 1 H), 7.12 (d, J=7.51 Hz, 1 H), 8.93 (dd, J=9.53, 1.76 Hz, 1 H), 9.36 (dd, J=9.13, 1.75 Hz, 1 H).	
ER-586595		332.2	0.1290	14.42	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	5-((2S,6R)-2-(1,1-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)-1,1-fenylisobutanecarboxamide	1H NMR (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.24 - 1.36 (m, 3 H), 2.65 - 2.75 (m, 3 H), 3.15 - 3.41 (m, 14 H), 6.81 - 6.85 (m, 12 H), 7.25 (d, J=6.20 Hz, 2 H), 7.62 (dd, J=9.20, 4.13 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=7.31 Hz, 1 H), 8.62 - 8.65 (m, 1 H), 8.95 - 8.97 (m, 2 H).	
ER-586598		372.5	0.0449	3.94	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	5-((2S,6R)-2-(1,1-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)-1,1-fenylisobutanecarboxamide	1H NMR (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.28 (d, J=6.40 Hz, 3 H), 2.84 - 2.92 (m, 2 H), 2.74 - 2.79 (m, 1 H), 3.07 - 3.13 (m, 1 H), 3.22 (d, J=7.35 Hz, 2 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 4.08 - 4.13 (m, 1 H), 4.22 - 4.30 (m, 3 H), 4.82 - 4.85 (m, 3 H), 7.25 (d, J=7.30 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.31 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=9.55, 4.39 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=7.20 Hz, 1 H), 8.57 - 8.61 (m, 1 H), 8.94 - 8.98 (m, 1 H).	

FIG. 6g

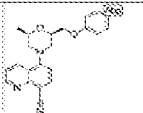
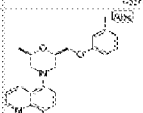
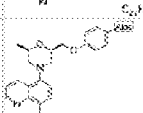
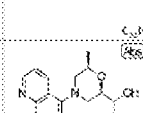
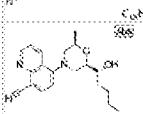
ER-586514		550.4	0.0040	>20	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	5-((2R,6R)-2-methyl-6-(phenoxymethyl)-1,1-fenylisobutanecarboxamide	1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 1.29 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 1.56 (dd, s, 3 H), 2.55 (s, 1 H), 2.71 (d, J=7.76 Hz, 1 H), 2.74 (s, 1 H), 2.84 - 2.90 (m, 1 H), 3.29 - 3.30 (m, 1 H), 3.33 (d, J=2.05 Hz, 1 H), 3.32 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 (s, 1 H), 3.66 (s, J=8.67, 6.74 Hz, 1 H), 4.30 (dd, J=10.25, 6.45, 2.34 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J=9.57, 4.59 Hz, 1 H), 4.20 - 4.32 (m, 1 H), 5.85 - 5.91 (m, 2 H), 6.53 - 6.58 (m, 1 H), 7.10 (s, J=7.91 Hz, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 6 H), 7.83 (dd, J=9.50, 4.39 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=7.51 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J=9.50, 1.76 Hz, 1 H), 9.08 (dd, J=9.27, 1.76 Hz, 1 H).	
ER-586515		573.5	0.0360	>20	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	5-((2R,6R)-2-methyl-6-(m-toloxymethyl)-1,1-fenylisobutanecarboxamide	1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 1.29 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 1.56 (dd, s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.68 (s, 1 H), 2.75 (d, J=7.76 Hz, 1 H), 2.73 (s, 1 H), 2.82 - 2.86 (m, 1 H), 2.85 (s, 1 H), 3.33 (d, J=2.05 Hz, 1 H), 3.32 (s, 1 H), 3.49 - 3.53 (m, 1 H), 3.55 - 3.59 (m, 1 H), 3.56 - 3.99 (m, 1 H), 4.27 - 4.32 (m, 1 H), 4.56 (dd, J=9.67, 4.59 Hz, 1 H), 4.27 - 4.31 (m, 1 H), 6.68 - 6.73 (m, 2 H), 6.77 (d, J=7.52 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.36 - 7.35 (m, 1 H), 7.15 - 7.17 (m, 1 H), 7.24 (s, 4 H), 7.52 (dd, J=9.50, 4.39 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.49 (dd, J=9.50, 1.76 Hz, 1 H), 9.08 (dd, J=9.27, 1.76 Hz, 1 H).	
ER-586516		573.2	0.0180	>20	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	5-((2R,6R)-2-methyl-6-(p-toloxymethyl)-1,1-fenylisobutanecarboxamide	1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 1.31 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.70 (s, 1 H), 2.73 (s, 1 H), 2.75 (s, 1 H), 2.85 (s, 1 H), 2.87 (d, J=7.46 Hz, 1 H), 2.90 (s, 1 H), 3.31 (d, J=2.05 Hz, 1 H), 3.34 - 3.53 (m, 1 H), 3.56 (s, 1 H), 3.59 (s, 1 H), 3.56 - 3.99 (m, 1 H), 4.27 - 4.32 (m, 1 H), 4.56 (dd, J=9.67, 4.59 Hz, 1 H), 4.27 - 4.31 (m, 1 H), 6.68 - 6.73 (m, 2 H), 6.77 (d, J=7.52 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.36 - 7.35 (m, 1 H), 7.15 - 7.17 (m, 1 H), 7.24 (s, 4 H), 7.52 (dd, J=9.50, 4.39 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.49 (dd, J=9.50, 1.76 Hz, 1 H), 9.08 (dd, J=9.27, 1.76 Hz, 1 H).	
ER-586530		311.4	0.2150	>20	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	5-((2R,6R)-2-(1-hydroxy-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)-1,1-fenylisobutanecarboxamide	1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 1.04 (t, J=7.37 Hz, 3 H), 1.23 - 1.33 (m, 3 H), 1.44 - 1.52 (m, 2 H), 2.52 (d, 1 H), 2.54 (d, J=11.98, 10.25 Hz, 1 H), 2.53 - 2.61 (m, 1 H), 2.54 - 2.63 (m, 2 H), 3.73 (m, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 1 H), 3.57 - 4.05 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 1 H), 8.00 - 8.11 (m, 1 H), 8.46 (dd, J=9.55, 1.71 Hz, 1 H), 9.01 - 9.12 (m, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated: $C_{26}H_{26}N_4O_2$ 311.15, determined: 312.12
ER-586530		330.4	0.0440	>20	$C_{26}H_{26}N_4O_2$	5-((2R,6R)-2-(1-hydroxy-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)-1,1-fenylisobutanecarboxamide	1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 0.85 - 1.01 (m, 3 H), 1.20 - 1.30 (m, 3 H), 1.36 - 1.42 (m, 3 H), 1.44 - 1.60 (m, 3 H), 2.09 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 2.63 (dd, J=11.75, 10.25 Hz, 1 H), 2.54 (dd, J=11.56, 10.32 Hz, 1 H), 3.25 - 3.44 (m, 2 H), 3.71 - 3.89 (m, 2 H), 3.96 - 4.16 (m, 1 H), 7.19 (d, J=7.30 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=7.50 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=9.55, 1.71 Hz, 1 H), 9.07 (dd, J=9.68, 1.71 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated: $C_{26}H_{26}N_4O_2$ 330.15, determined: 340.12

FIG.5K

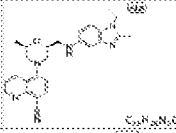
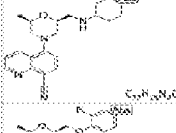
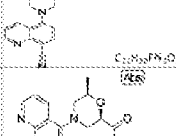
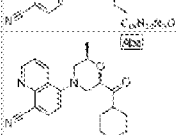
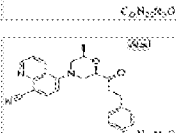
ER-886531		336.4	0.1930	>20	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 0.82 - 0.97 (m, 3 H), 1.24 - 1.33 (m, 3 H), 1.28 - 1.43 (m, 3 H), 1.53 - 1.55 (m, 3 H), 2.59 - 2.70 (m, 1 H), 2.86 (dd, J=11.75, 10.47 Hz, 1 H), 3.25 - 3.34 (m, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 3.72 - 3.86 (m, 1 H), 4.30 - 4.13 (m, 1 H), 7.05 - 7.15 (m, 1 H), 7.45 - 7.67 (m, 1 H), 7.99 - 8.16 (m, 1 H), 8.45 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H), 8.94 - 9.17 (m, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ : 346.20, determined: 346.20
ER-886532		362.2	0.0599	>20	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 0.96 - 1.57 (m, 6 H), 1.27 (d, J=6.41 Hz, 3 H), 1.47 - 1.55 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.83 (dd, J=11.96, 10.25 Hz, 1 H), 2.91 - 3.03 (m, 1 H), 3.55 - 3.44 (m, 2 H), 3.58 (dd, J=7.42, 4.84, 3.20 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J=10.31, 4.75, 2.34 Hz, 1 H), 4.01 - 4.17 (m, 1 H), 7.08 - 7.18 (m, 1 H), 7.46 - 7.66 (m, 1 H), 8.05 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 8.41 - 8.52 (m, 1 H), 8.91 - 9.13 (m, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ : 366.21, determined: 366.22
ER-886533		368.6	0.0780	>20	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 0.97 - 1.37 (m, 5 H), 1.28 (m, 3 H), 1.41 - 1.55 (m, 1 H), 1.52 - 1.54 (m, 2 H), 1.79 (m, s, 2 H), 1.87 (d, J=6.33 Hz, 1 H), 2.23 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 2.52 (dd, J=11.96, 10.28 Hz, 1 H), 2.58 (dd, J=11.84, 10.47 Hz, 1 H), 3.16 - 3.35 (m, 3 H), 3.56 (dd, J=10.51, 4.83, 2.35 Hz, 1 H), 4.00 - 4.15 (m, 1 H), 7.05 - 7.15 (m, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 1 H), 8.05 (d, J=7.90 Hz, 1 H), 8.36 - 8.52 (m, 1 H), 8.95 - 9.15 (m, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ : 366.21, determined: 366.24
ER-886563		400.5	0.2190	>20	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 1.14 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 1.40 (m, s, 2 H), 2.42 (s, 1 H), 2.50 (s, 1 H), 2.53 (d, J=2.03 Hz, 1 H), 2.57 (d, J=11.43 Hz, 1 H), 3.15 - 3.24 (m, 3 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.81 - 3.86 (m, 2 H), 5.58 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 6 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.51 (dd, J=8.80, 4.35 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.40 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H), 9.07 (dd, J=4.10, 1.75 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅ Cl: 374.18, determined: 374.18
ER-886564		373.5	0.1020		¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 1.36 (d, J=6.41 Hz, 3 H), 1.35 (d, J=5.77 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J=11.66, 10.25 Hz, 1 H), 2.84 - 2.94 (m, 1 H), 2.94 - 3.08 (m, 2 H), 3.15 - 3.35 (m, 2 H), 3.73 - 3.93 (m, 2 H), 3.95 - 4.12 (m, 1 H), 7.08 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 7.29 - 7.36 (m, 2 H), 7.49 (dd, J=8.55, 4.08 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=7.90 Hz, 1 H), 8.38 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H), 8.98 (dd, J=8.27, 1.71 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ : 374.18, determined: 374.18

FIG.5L

ER-886565		373.5	0.0480	>20	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 1.36 (d, J=6.41 Hz, 3 H), 2.30 (dd, J=5.77 Hz, 1 H), 2.65 (dd, J=11.66, 10.25 Hz, 1 H), 2.84 - 2.94 (m, 1 H), 2.94 - 3.08 (m, 2 H), 3.15 - 3.35 (m, 2 H), 3.73 - 3.93 (m, 2 H), 3.95 - 4.12 (m, 1 H), 7.06 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 7.29 - 7.36 (m, 2 H), 7.49 (dd, J=8.55, 4.08 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=7.90 Hz, 1 H), 8.38 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H), 8.98 (dd, J=8.27, 1.71 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅ I: 374.18, determined: 374.18
ER-886567		387.2	0.0225	>20	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 1.27 (d, J=6.41 Hz, 3 H), 2.47 (d, J=5.42 Hz, 1 H), 2.56 - 2.79 (m, 2 H), 2.86 - 2.96 (m, 2 H), 3.21 - 3.39 (m, 2 H), 3.75 - 3.86 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 7.09 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 7.15 - 7.38 (m, 5 H), 7.91 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.44 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H), 9.08 (dd, J=8.27, 1.71 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ : 388.20, determined: 388.17
ER-886568		387.5	0.0540	>20	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 1.27 (d, J=6.41 Hz, 3 H), 2.48 (d, J=5.34 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J=11.86, 10.16 Hz, 1 H), 2.75 (dd, J=11.62, 3.24, 7.05 Hz, 1 H), 2.82 - 3.09 (m, 2 H), 3.28 (dd, J=15.08, 11.72, 2.08, 2.08 Hz, 2 H), 3.51 - 3.65 (m, 1 H), 3.73 - 3.89 (m, 1 H), 4.06 (dd, J=10.15, 8.20, 2.54 Hz, 1 H), 7.01 - 7.16 (m, 1 H), 7.45 - 7.74 (m, 5 H), 7.47 - 7.59 (m, 5 H), 8.66 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 8.30 - 8.48 (m, 1 H), 9.03 - 9.15 (m, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅ I: 388.16, determined: 388.16
ER-886601		390.4	0.0115	>20	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.24 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 2.02 (s, 1 H), 2.55 (d, J=5.76 Hz, 1 H), 2.57 (s, 1 H), 2.72 (s, 1 H), 2.74 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 2.74 (s, 1 H), 2.84 (s, 1 H), 3.30 (s, 1 H), 3.58 (s, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 4.12 (s, 1 H), 7.58 - 8.67 (m, 3 H), 7.59 (dd, J=9.70, 7.32 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.33 - 7.57 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.52 - 8.55 (m, 1 H), 8.92 (dd, J=4.89, 1.76 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ S ₂ : 398.20, determined: 398.19
ER-886602		372.5	0.1850	>20	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.32 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.50 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 2.74 (s, J=13.45 Hz, 1 H), 2.78 (s, 1 H), 2.81 (s, 1 H), 3.30 - 3.45 (m, 3 H), 3.53 (d, J=3.22 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 4.03 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 3 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.94 (dd, J=4.38, 1.70 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ S ₂ : 378.5, determined: 378.5

FIG.5M

ER-886603		372.5	0.0110	>20	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.32 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.50 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 2.74 (s, J=13.45 Hz, 1 H), 2.78 (s, 1 H), 2.81 (s, 1 H), 3.30 - 3.45 (m, 3 H), 3.53 (d, J=3.22 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 4.03 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 3 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.94 (dd, J=4.38, 1.70 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ S ₂ : 378.5, determined: 378.5
ER-886604		372.5	0.0860	>20	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.33 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.50 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 2.74 (s, J=13.45 Hz, 1 H), 2.78 (s, 1 H), 2.81 (s, 1 H), 3.30 - 3.45 (m, 3 H), 3.53 (d, J=3.22 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 4.03 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 3 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.94 (dd, J=4.38, 1.70 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ S ₂ : 378.5, determined: 378.5
ER-886605		386.4	0.0220		¹ H NMR (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.23 (d, J=6.45 Hz, 3 H), 2.50 (dd, J=11.72, 10.25 Hz, 1 H), 2.58 (dd, J=11.72, 10.55 Hz, 1 H), 3.38 (s, 1 H), 3.40 (s, 1 H), 3.46 (s, 1 H), 3.58 - 4.13 (m, 4 H), 4.25 - 4.31 (m, 1 H), 4.80 - 4.88 (m, 4 H), 6.88 - 6.74 (m, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 1 H), 7.08 - 7.18 (m, 1 H), 7.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 1 H), 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 8.61 - 8.55 (m, 1 H), 8.94 (dd, J=4.38, 1.70 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅ F: 378.5, determined: 378.5
ER-886606		426.5	0.0130	2,386	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.24 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 2.62 - 2.63 (m, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 2.77 - 2.84 (m, 1 H), 3.29 - 3.26 (m, 4 H), 3.48 (d, J=12.04 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.08 (s, 3 H), 4.29 (s, 1 H), 4.16 (d, J=7.52 Hz, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 6.75 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 7.22 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=7.70 Hz, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 8.11 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 8.35 - 8.58 (m, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 8.50 - 8.54 (m, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ : 426.5, determined: 426.5

ER-88660		440.6	0.0120	6.526	5-(2R,6R)-2-(4-(2-((2-oxo-2H-chromen-5-ylideneamino)methyl)-5-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)phenyl)-6-methyl-1H-benzotriazin-5-carbonitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.26 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.70 (dd, J=1.20 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, 4H), 3.67–3.85 (m, 2H), 3.22 (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=7.81, 2.34 Hz, 1H), 7.59–7.63 (m, 1H), 8.92–8.95 (m, 1H), 8.98–8.99 (m, 1H).
ER-88661		584.5	0.1079	6.112	5-(2R,6R)-2-(4-(2-((2-oxo-2H-chromen-5-ylideneamino)methyl)-5-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)phenyl)-6-methyl-1H-benzotriazin-5-carbonitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.24 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.70 (dd, J=1.20 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, 4H), 3.67–3.85 (m, 2H), 3.22 (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=7.81, 2.34 Hz, 1H), 7.59–7.63 (m, 1H), 8.92–8.95 (m, 1H), 8.98–8.99 (m, 1H).
ER-88662		577.4	0.0027	>20	5-(2R,6R)-2-(4-(2-((2-oxo-2H-chromen-5-ylideneamino)methyl)-5-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)phenyl)-6-methyl-1H-benzotriazin-5-carbonitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.24 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.70 (dd, J=1.20 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, 4H), 3.67–3.85 (m, 2H), 3.22 (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=7.81, 2.34 Hz, 1H), 7.59–7.63 (m, 1H), 8.92–8.95 (m, 1H), 8.98–8.99 (m, 1H).
ER-88665		500.4	0.1570	>20	5-(2R,6R)-2-(4-(2-((2-oxo-2H-chromen-5-ylideneamino)methyl)-5-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)phenyl)-6-methyl-1H-benzotriazin-5-carbonitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.32–1.36 (m, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.70 (dd, J=1.20 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, 4H), 3.67–3.85 (m, 2H), 3.22 (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=7.81, 2.34 Hz, 1H), 7.59–7.63 (m, 1H), 8.92–8.95 (m, 1H), 8.98–8.99 (m, 1H).
ER-88666		505.5	0.0730	>20	5-(2R,6R)-2-(4-(2-((2-oxo-2H-chromen-5-ylideneamino)methyl)-5-methyl-1H-benzotriazol-5-yl)phenyl)-6-methyl-1H-benzotriazin-5-carbonitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.35–1.44 (m, 8H), 1.71 (t, J=11.64 Hz, 1H), 1.76–1.90 (m, 2H), 1.80–2.03 (m, 1H), 2.68 (dd, J=1.20 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=1.20 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=12.18 Hz, 1H), 2.80–3.31 (m, 1H), 3.31 (dd, J=11.25 Hz, 2H), 3.06 (t, J=12.07 Hz, 1H), 3.81 (dd, J=12.07 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=12.18 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=12.18 Hz, 1H), 4.67 (t, J=11.11 Hz, J=9.90 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.65 Hz, 4.27 Hz, 1H), 6.66 (t, J=7.90 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=6.58 Hz, 1.71 Hz, 1H), 9.06 (dd, J=4.27 Hz, 1.71 Hz, 1H).

[illegible]

Chemical structure	Yield (%)	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)	^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)	HRMS (m/z)	MS (m/z)
	573.3	0.0065	>2.0	5-((2R,6R)-2-oxido-6-((1S)-1-methylpyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-2-methyl-2H-pyridine-3-carbonitrile	266.0
	586.5	0.0720	>2.0	5-((2R,6R)-2-oxido-6-((1S)-1-methylpyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-methyl-2H-pyridine-3-carbonitrile	266.0
	564.5	0.0950	>2.0	5-((2R,6R)-2-oxido-6-((1S)-1-methylpyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-2-methyl-2H-pyridine-3-carbonitrile	266.0
	572.3	0.1970	>2.0	5-((2S,6R)-2-oxido-6-((1S)-1-methylpyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-2-methyl-2H-pyridine-3-carbonitrile	266.0
	550.5	0.0690	>2.0	5-((2R,6S)-2-oxido-6-((1S)-1-methylpyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-2-methyl-2H-pyridine-3-carbonitrile	266.0

FIG. 6Q

ER-886818		412.5	0.0800	>2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.68 - 1.25 (m, 4 H) 5.30 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 1.75 - 1.78 (m, 1 H) 2.65 - 2.62 (m, 1 H) 3.32 - 3.46 (m, 5 H) 3.75 - 4.24 (m, 1 H) 4.24 - 4.40 (m, 1 H) 7.22 (d, J=6.20 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.85, 4.30 Hz, 1 H) 8.08 - 8.22 (m, 4 H) 8.57 - 8.73 (m, 1 H) 8.97 (dd, J=4.38, 1.76 Hz, 1 H)
ER-886819		550.9	0.0380	>2.0	
ER-886820		552.4	0.0025	>2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.28 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 1.36 - 2.07 (m, 1 H) 2.12 (d, J=4.53 Hz, 1 H) 2.32 (s, J=9.20 Hz, 1 H) 2.64 - 2.79 (m, 4 H) 3.20 (d, J=12.21 Hz, 1 H) 3.29 - 3.54 (m, 7 H) 3.59 (d, J=11.72 Hz, 1 H) 3.75 - 3.89 (m, 2 H) 4.09 - 4.17 (m, 1 H) 4.35 (br s, 1 H) 4.55 (d, J=15.23 Hz, 1 H) 4.83 - 4.87 (m, 7 H) 7.22 (s, J=6.20 Hz, 1 H) 7.57 - 7.62 (m, 1 H) 8.11 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 8.91 - 8.98 (m, 1 H)
ER-886853		573.2	0.0040	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.13 - 1.21 (m, 3 H) 2.34 - 2.38 (m, 3 H) 2.67 (dd, J=12.01, 19.25 Hz, 1 H) 2.76 - 2.83 (m, 1 H) 3.20 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.33 (d, J=11.72 Hz, 1 H) 3.98 (dd, J=10.25, 6.15, 2.34 Hz, 1 H) 4.21 - 4.37 (m, 3 H) 4.82 - 4.95 (m, 5 H) 5.76 (dd, J=7.05, 1.75 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.50 - 7.53 (m, 1 H) 7.79 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 8.10 - 8.14 (m, 1 H) 8.66 - 8.65 (m, 1 H) 8.92 - 8.98 (m, 1 H)
ER-886854		412.5	0.0100	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.25 - 1.31 (m, 4 H) 2.30 - 2.83 (m, 1 H) 2.65 - 2.79 (m, 2 H) 3.34 (br s, 1 H) 3.26 - 3.32 (m, 1 H) 3.41 (s, 1 H) 3.38 (s, 1 H) 3.44 - 3.54 (m, 3 H) 3.69 - 3.64 (m, 1 H) 3.73 (br s, 1 H) 3.82 - 3.96 (m, 1 H) 3.68 - 4.08 (m, 1 H) 4.15 (br s, 1 H) 4.07 (br s, 1 H) 4.81 - 4.85 (m, 5 H) 4.82 - 4.87 (m, 2 H) 7.23 - 7.27 (m, 4 H) 7.81 (d, J=6.19 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.60 - 8.65 (m, 1 H) 8.85 (br s, 1 H)

FIG. 6R

ER-886855		589.9	0.0280	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.21 - 1.26 (m, 3 H) 2.30 - 2.67 (m, 1 H) 2.76 - 2.83 (m, 1 H) 3.38 - 3.43 (m, 5 H) 3.69 - 4.17 (m, 5 H) 4.83 - 4.87 (m, 5 H) 7.26 - 7.28 (m, 2 H) 7.50 (dd, J=8.50, 4.35 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=6.64 Hz, 1 H) 7.76 - 7.81 (m, 1 H) 8.08 - 8.12 (m, 1 H) 8.56 - 8.61 (m, 1 H) 8.96 - 8.99 (m, 1 H)
ER-886856		550.5	0.0760	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.19 - 1.37 (m, 4 H) 2.37 - 3.33 (m, 5 H) 2.55 - 2.86 (m, 3 H) 3.14 (d, J=12.09 Hz, 1 H) 3.33 - 3.59 (m, 5 H) 3.89 - 3.90 (m, 1 H) 4.04 - 4.22 (m, 1 H) 4.34 (d, J=10.25 Hz, 1 H) 7.14 - 7.30 (m, 1 H) 7.61 (dd, J=6.56, 4.39, 0.66 Hz, 1 H) 8.12 (dd, J=6.20, 0.68 Hz, 1 H) 8.53 (dd, J=6.59, 1.46 Hz, 1 H) 8.96 - 9.07 (m, 1 H)
ER-886857		564.5	0.1030	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.21 - 1.30 (m, 4 H) 1.34 - 1.37 (m, 1 H) 1.46 - 1.51 (m, 5 H) 1.73 - 1.85 (m, 2 H) 2.25 - 2.52 (m, 2 H) 2.60 - 2.78 (m, 2 H) 3.24 - 3.48 (m, 6 H) 3.54 - 3.66 (m, 1 H) 3.88 - 3.89 (m, 2 H) 4.04 - 4.17 (m, 1 H) 4.33 - 4.41 (m, 1 H) 4.66 (s, 4 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 1 H) 8.08 - 8.13 (m, 1 H) 8.60 - 8.65 (m, 1 H) 8.92 - 8.99 (m, 1 H)
ER-886858		580.6	0.0080	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.15 - 1.22 (m, 3 H) 2.55 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 2.69 (s, 1 H) 2.76 - 2.82 (m, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 3.34 (s, 1 H) 3.52 (d, J=11.33 Hz, 1 H) 3.82 - 4.02 (m, 4 H) 4.18 - 4.23 (m, 1 H) 4.26 - 4.34 (m, 2 H) 6.42 (m, J=2.64 Hz, 1 H) 6.89 - 6.95 (m, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.58 - 7.70 (m, 1 H) 7.78 (d, J=7.52 Hz, 1 H) 8.15 - 8.19 (m, 1 H) 8.61 - 8.62 (m, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H)
ER-886859		580.6	0.0810	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.21 - 1.25 (m, 3 H) 2.86 (dd, J=12.01, 19.26 Hz, 1 H) 2.76 - 2.82 (m, 1 H) 3.34 - 3.51 (m, 1 H) 3.58 (s, J=5.81 Hz, 1 H) 3.59 (d, J=5.61 Hz, 1 H) 3.80 - 3.86 (m, 2 H) 4.07 - 4.12 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=8.74, 4.39 Hz, 1 H) 4.83 - 4.85 (m, 7 H) 6.27 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.58 - 7.62 (m, 1 H) 7.74 - 7.79 (m, 1 H) 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.61 (dd, J=6.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.95 (dd, J=4.10, 1.76 Hz, 1 H)

FIG. 6S

ER-886860		424.3	0.3280	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.23 (d, J=6.45 Hz, 3 H) 2.52 - 2.59 (m, 1 H) 3.13 (s, 1 H) 3.16 (s, 1 H) 3.32 - 3.35 (m, 1 H) 3.36 - 3.68 (m, 2 H) 4.65 - 4.67 (m, 12 H) 5.02 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 5.17 (s, J=7.91 Hz, 1 H) 7.58 - 7.63 (m, 2 H) 7.72 - 7.75 (m, 2 H) 8.10 (s, J=7.91 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.59 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.97 (dd, J=4.35, 1.76 Hz, 1 H)
ER-886866		596.6	0.1160	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.25 - 1.28 (m, 3 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 2.01 - 2.26 (m, 3 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 3.26 - 3.40 (m, 4 H) 3.59 - 3.71 (m, 2 H) 3.74 - 3.83 (m, 2 H) 3.97 - 3.62 (m, 1 H) 4.08 - 4.77 (m, 1 H) 4.32 - 4.36 (m, 1 H) 4.82 (s, 1 H) 4.87 (d, J=6.86 Hz, 1 H) 7.27 - 7.29 (m, 1 H) 7.88 - 7.62 (m, 1 H) 8.08 - 8.12 (m, 1 H) 8.58 - 8.52 (m, 1 H) 8.60 - 8.64 (m, 1 H) 8.92 - 8.95 (m, 1 H)
ER-886867		582.4	0.0870	>2	
ER-886868		550.6	0.0370	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.12 - 1.21 (m, 3 H) 1.26 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 2.85 - 2.76 (m, 2 H) 3.50 - 3.45 (m, 5 H) 3.75 - 3.81 (m, 1 H) 4.10 - 4.46 (m, 1 H) 4.82 - 4.85 (m, 5 H) 7.24 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.50, 4.30 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.62 (d, J=6.56 Hz, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H)
ER-886869		584.5	0.0310	>2	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm 1.18 - 1.28 (m, 3 H) 1.86 - 1.93 (m, 1 H) 1.95 - 1.99 (m, 1 H) 2.65 - 2.74 (m, 2 H) 2.89 - 3.05 (m, 4 H) 3.68 (m, 1 H) 3.30 - 3.82 (m, 7 H) 3.76 - 3.81 (m, 1 H) 4.10 - 4.18 (m, 1 H) 4.32 (d, J=6.25 Hz, 1 H) 4.83 - 4.85 (m, 5 H) 7.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.58 - 7.63 (m, 1 H) 8.11 - 8.14 (m, 1 H) 8.62 (m, J=6.56, 1.76 Hz, 1 H) 8.94 - 8.98 (m, 1 H)

FIG. 6F

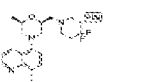
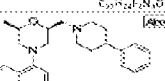
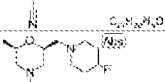
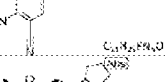
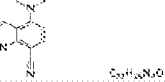
ER-880912		440.5	0.6489	5-((2R,6R)-2-methyl-6-((R)-3-phenyl-1-piperidin-1-yl)propyl)pyridin-3-ylidene-8-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.32 (m, 5H), 1.72 (d, J=5.77 Hz, 4H), 1.85 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.83 (m, 8H), 3.28 (m, J=12.18 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.56 (m, s, 2H), 7.27 (t, J=7.16 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.40 (dd, J=8.02, 8.62 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.12 Hz, 1H), 8.45 (d, J=8.55 Hz, 1H), 9.03 (s, 0.11 (m, 1H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O (M+H ⁺): 441.28, determined: 441.33
ER-880913		440.5	1.6336	5-((2R,6R)-2-methyl-6-((R)-3-phenyl-1-piperidin-1-yl)propyl)pyridin-3-ylidene-8-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.32 (m, 5H), 1.72 (d, J=5.77 Hz, 4H), 1.85 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.83 (m, 8H), 3.28 (m, J=12.18 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.56 (m, s, 2H), 7.27 (t, J=7.16 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.40 (dd, J=8.02, 8.62 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.12 Hz, 1H), 8.45 (d, J=8.55 Hz, 1H), 9.03 (s, 0.11 (m, 1H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O (M+H ⁺): 441.28, determined: 441.33
ER-880948		388.5	0.6000	5-((2S,6R)-2-((3-methoxyphenyl)methyl)-6-methylmorpholin-1-yl)pyridin-3-ylidene-8-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.10 (d, J=6.15 Hz, 4H), 2.67 (dd, J=12.01, 10.28 Hz, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.38 (d, J=12.01 Hz, 1H), 3.54 (d, J=11.42 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.03 (m, 5H), 4.34 (s, 3H), 4.32 (s, 4.56 (m, 1H), 6.82 (s, 0.96 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.20 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.52 Hz, 1H), 7.62 (s, 0.55 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.22 Hz, 1H), 8.94 (m, J=9.50, 1.76 Hz, 1H), 8.94 (s, 0.97 (m, 1H).	
ER-880949		388.5	0.1450	5-((2S,6R)-2-((4-((3-methoxyphenyl)methyl)-6-methylmorpholin-1-yl)phenyl)-6-methylmorpholin-1-yl)pyridin-3-ylidene-8-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.23 (s, 3H), 1.28 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (m, 5H), 3.50 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.73 (d, J=12.81 Hz, 1H), 4.38 (m, s, 1H), 4.45 (d, J=8.59 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.62 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.51 Hz, 1H), 8.55 (s, 0.64 (m, 1H), 8.58 (m, J=4.33 Hz, 1H), 8.94 (m, J=9.50, 1.76 Hz, 1H), 8.94 (s, 0.97 (m, 1H).	
ER-880950		378.5	0.7360	5-((2S,6R)-2-((2R,6R)-2,6-dimethylpiperidin-1-ylmethyl)-6-methylmorpholin-1-yl)pyridin-3-ylidene-8-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.23 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.42 (m, 3H), 1.47 (d, J=5.57 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.76 (s, 2.82 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.24 (d, J=14.85 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.11 (d, J=8.67 Hz, 1H), 4.64 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.79 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.14 (d, J=7.51 Hz, 1H), 8.60 (s, 0.64 (m, 1H), 8.95 (s, 0.97 (m, 1H).	

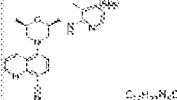
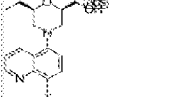
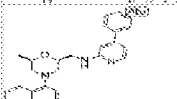
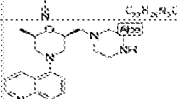
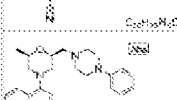
FIG. 6G

ER-880951		388.5	0.6320	5-((2S,6R)-2-((R)-3-hydroxypiperidin-1-ylmethyl)-6-methylmorpholin-1-yl)pyridin-3-ylidene-8-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.26 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.42 (m, 3H), 1.47 (d, J=5.57 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.76 (s, 2.82 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.24 (d, J=14.85 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.11 (d, J=8.67 Hz, 1H), 4.64 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.79 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.14 (d, J=7.51 Hz, 1H), 8.60 (s, 0.64 (m, 1H), 8.95 (s, 0.97 (m, 1H).	
ER-880953		388.5	0.6000	5-((2S,6R)-2-((4-((3-methoxyphenyl)methyl)-6-methylmorpholin-1-yl)phenyl)-6-methylmorpholin-1-yl)pyridin-3-ylidene-8-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.27 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.44 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.76 (s, 2.82 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.24 (d, J=14.85 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.11 (d, J=8.67 Hz, 1H), 4.64 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.79 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.14 (d, J=7.51 Hz, 1H), 8.60 (s, 0.64 (m, 1H), 8.95 (s, 0.97 (m, 1H).	
ER-880955		388.5	0.1840	5-((2S,6R)-2-((R)-3-hydroxypiperidin-1-ylmethyl)-6-methylmorpholin-1-yl)pyridin-3-ylidene-8-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.22 (s, 3H), 1.28 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (m, 5H), 3.50 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.73 (d, J=12.81 Hz, 1H), 4.38 (m, s, 1H), 4.45 (d, J=8.59 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.62 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.51 Hz, 1H), 8.55 (s, 0.64 (m, 1H), 8.58 (m, J=4.33 Hz, 1H), 8.94 (m, J=9.50, 1.76 Hz, 1H), 8.94 (s, 0.97 (m, 1H).	
ER-880957		388.5	0.6500	> 2.3	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.24 (s, 3H), 1.35 (m, 5H), 1.58 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.82 (d, J=11.48 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (m, 5H), 3.50 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.73 (d, J=12.81 Hz, 1H), 4.38 (m, s, 1H), 4.45 (d, J=8.59 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.62 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.51 Hz, 1H), 8.55 (s, 0.64 (m, 1H), 8.58 (m, J=4.33 Hz, 1H), 8.94 (m, J=9.50, 1.76 Hz, 1H), 8.94 (s, 0.97 (m, 1H).	
ER-880958		378.5	0.6540	> 2.3	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 0.98 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.28 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.66 (m, 3H), 2.64 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (m, 5H), 3.50 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.73 (d, J=12.81 Hz, 1H), 4.38 (m, s, 1H), 4.45 (d, J=8.59 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.62 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.51 Hz, 1H), 8.55 (s, 0.64 (m, 1H), 8.58 (m, J=4.33 Hz, 1H), 8.94 (m, J=9.50, 1.76 Hz, 1H), 8.94 (s, 0.97 (m, 1H).	

FIG. 6V

ER-887137		378.5	0.6157	> 10 < 20.6	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.22 (s, 3H), 1.41 (m, 11H), 2.63 (s, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.52 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.11 (d, J=7.21 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 7.21 (s, 7.25 (m, 1H), 7.58 (s, 0.53 (m, 1H), 8.11 (s, 0.14 (m, 1H), 8.58 (s, 0.14 (m, 1H), 8.95 (s, 0.55 (m, 0.43 (s, 1.78 Hz, 1H).	
ER-887138		350.4	0.6440	> 2.3	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.18 (s, 3H), 1.23 (m, 5H), 2.53 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.71 (s, 2.82 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.53 (m, J=10.84 Hz, 1H), 3.67 (s, 4.03 (m, 1H), 4.20 (s, 4.40 (m, 1H), 4.42 (s, 4.49 (m, 1H), 4.53 (d, J=11.48 Hz, 1H), 4.86 (m, J=11.47 Hz, 4H), 7.25 (dd, J=8.20, 1.17 Hz, 1H), 7.50 (s, 7.58 (m, 3H), 8.02 (s, 0.26 (m, 1H), 8.07 (s, 0.15 (m, 2H), 8.21 (s, 6.06 (m, 1H), 8.86 (d, J=8.10, 5.46 Hz, 1H).	
ER-887139		350.4	0.6440	> 2.3	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.18 (s, 3H), 1.23 (m, 5H), 2.53 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.71 (s, 2.82 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.53 (m, J=10.84 Hz, 1H), 3.67 (s, 4.03 (m, 1H), 4.20 (s, 4.40 (m, 1H), 4.42 (s, 4.49 (m, 1H), 4.53 (d, J=11.48 Hz, 1H), 4.86 (m, J=11.47 Hz, 4H), 7.25 (dd, J=8.20, 1.17 Hz, 1H), 7.50 (s, 7.58 (m, 3H), 8.02 (s, 0.26 (m, 1H), 8.07 (s, 0.15 (m, 2H), 8.21 (s, 6.06 (m, 1H), 8.86 (d, J=8.10, 5.46 Hz, 1H).	
ER-887140		350.4	0.6440	> 2.3	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.18 (s, 3H), 1.23 (m, 5H), 2.53 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.71 (s, 2.82 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.53 (m, J=10.84 Hz, 1H), 3.67 (s, 4.03 (m, 1H), 4.20 (s, 4.40 (m, 1H), 4.42 (s, 4.49 (m, 1H), 4.53 (d, J=11.48 Hz, 1H), 4.86 (m, J=11.47 Hz, 4H), 7.25 (dd, J=8.20, 1.17 Hz, 1H), 7.50 (s, 7.58 (m, 3H), 8.02 (s, 0.26 (m, 1H), 8.07 (s, 0.15 (m, 2H), 8.21 (s, 6.06 (m, 1H), 8.86 (d, J=8.10, 5.46 Hz, 1H).	
ER-887141		350.4	0.6440	> 2.3	¹ H RMN (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 1.18 (s, 3H), 1.23 (m, 5H), 2.53 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.71 (s, 2.82 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.53 (m, J=10.84 Hz, 1H), 3.67 (s, 4.03 (m, 1H), 4.20 (s, 4.40 (m, 1H), 4.42 (s, 4.49 (m, 1H), 4.53 (d, J=11.48 Hz, 1H), 4.86 (m, J=11.47 Hz, 4H), 7.25 (dd, J=8.20, 1.17 Hz, 1H), 7.50 (s, 7.58 (m, 3H), 8.02 (s, 0.26 (m, 1H), 8.07 (s, 0.15 (m, 2H), 8.21 (s, 6.06 (m, 1H), 8.86 (d, J=8.10, 5.46 Hz, 1H).	

ER-887142		586.4	0.1089	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 1.28 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.38 (br s, 3H), 2.45 (br s, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.11 (s, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.41 (s, 4H), 4.45 (m, 1H), 7.22 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.61 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.95 (m, 1H)
ER-887143		426.6	0.6430	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 1.25 (1H, s), 1.57 (2H, s), 1H, 2.32 (s, 2H), 2.59 (2H, s), 2.88 (1H, m), 3.34 (s, 3H), 3.56 (1H, m), 3.72 (s, 3H), 4.08 (s, 4H), 4.22 (1H, m), 4.38 (s, 3H), 4.41 (H, m), 7.14 (s, 1H), 7.38 (1H, m), 7.50 (s, 1H), 7.66 (1H, m), 8.05 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.92 (1H, m), 8.98 (1H, m)
ER-887144		586.5	0.0760	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 1.28 (3H, s), 1.65 (2H, s), 1H, 2.52 (s, 2H), 2.55 (1H, m), 2.7 (2H, s), 4.09 (s, 4H), 4.15 (s, 3H), 4.35 (1H, m), 4.59 (s, 3H), 4.61 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.50 (s, 1H), 7.66 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.87 (s, 1H), 8.92 (1H, m)
ER-887145		586.5	0.0575	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 1.28 (s, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.81 (br s, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.58 (1H, m), 3.78 (s, 3H), 4.07 (s, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.41 (s, 4H), 4.55 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.13 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.98 (1H), 8.94 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)
ER-887146		578.5	0.0590	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 0.98 (s, 3H), 1.16 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.41 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1H, 2.59 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.07 (s, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.52, 4.76 Hz, 1H), 8.32 (d, J=9.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J=6.55, 1.75 Hz, 1H), 8.86 (d, J=3.29, 1.75 Hz, 1H)

ER-887177		573.5	0.0038	> 2.3	¹ H NMRN (400 MHz, methanol-d ₄) δ: ppm 1.12, 1.16 (m, 3H) 2.24, 2.26 (m, 5H) 2.61, 2.66 (m, 1H) 2.77, 2.79 (m, 1H) 3.34, 3.39 (m, 1H) 3.35, 3.36 (m, 1H) 3.55 (m, 3H) 1.73 (Hz), 3.14, 3.04, 4.01 (m, 1H) 4.30, 4.47 (m, 1H) 4.52, 4.87 (m, 5H) 6.50, 6.58 (s, 1H) 7.15, 7.24 (m, 1H) 7.56, 7.61 (m, 1H) 7.74 (m, 0.67, 32 Hz, 1H) 7.81 (d, 1.48, 74 Hz, 1H) 8.07, 8.11 (m, 1H) 8.57, 8.62 (m, 1H) 8.90, 8.93 (m, 1H).
ER-887190		597.4	0.1050	> 2.9	¹ H NMRN (400 MHz, methanol-d ₄) δ: ppm 0.98 (3 H, t, 1.43, 1.68 Hz), 1.65 (m, 2.60, 2.73 (1 H, m), 2.74, 2.68 (1 H, m), 3.21, 3.46 (2 H, m), 3.75 (3.57 (1 H, m), 4.21, 4.25 (1 H, m), 4.88 (2 H, br, s), 7.24 (1 H, d), 7.51, 7.67 (1 H, m), 7.89, 8.19 (1 H, m), 8.55, 8.70 (1 H, m), 8.88, 8.94 (1 H, m).
ER-887252		489.5	0.0068	> 2.3	¹ H NMRN (400 MHz, methanol-d ₄) δ: ppm 1.16, 1.22 (m, 4H) 2.70 (dd, J=12.91, 10.25, 2 Hz, 1H) 2.78, 2.80 (m, 4H) 3.55, 3.58, 3.59 (m, 1H) 3.57 (s, 3H) 1.43 (Hz, 1H) 4.30, 4.06 (m, 1H) 4.29, 4.44 (m, 3H) 4.85, 4.92 (m, 5H) 7.20, 7.33 (m, 3H) 7.52, 7.64 (m, 4H) 7.74, 7.78 (m, 2H) 7.99 (d, J=7.93 Hz, 1H) 8.15, 8.16 (m, 1H) 8.25 (br, s, 1H) 8.52, 8.57 (m, 1H) 8.90, 8.97 (m, 1H).
ER-887253		551.5	0.0072		¹ H NMRN (400 MHz, methanol-d ₄) δ: ppm 1.28 (t, 3H) 1.55 (t, 4H) 1.58, 2.02 (m, 1H) 2.27, 2.34 (m, 4H) 3.64, 2.79 (m, 5H) 3.35 (m, 1H) 3.29, 3.43 (m, 5H) 3.48 (m, 1H) 3.52, 3.83 (m, 1H) 4.07, 4.14 (m, 1H) 4.58, 4.48 (m, 1H) 7.15, 7.24 (m, 1H) 7.7, 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		427.6	0.0862	> 2.3	¹ H NMRN (400 MHz, methanol-d ₄) δ: ppm 1.28 (t, 3H) 1.55 (t, 4H) 1.58, 2.02 (m, 1H) 2.27, 2.34 (m, 4H) 3.64, 2.79 (m, 5H) 3.35 (m, 1H) 3.29, 3.43 (m, 5H) 3.48 (m, 1H) 3.52, 3.83 (m, 1H) 4.07, 4.14 (m, 1H) 4.58, 4.48 (m, 1H) 7.15, 7.24 (m, 1H) 7.7, 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).

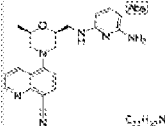
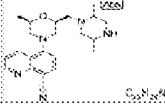
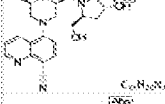
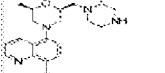
ER-887253		379.4	0.0019	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.20 (s, 3H), 1.24 (m, 4H), 2.23-2.69 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.47-3.82 (m, 1H), 4.06-4.19 (m, 2H), 4.84-4.87 (m, 6H), 5.06-5.04 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H).
ER-887260		379.5	0.0091	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.20 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.61-1.71 (m, 4H), 1.61 (s, 1H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.65-2.77 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.57-4.16 (m, 1H), 4.60-4.27 (m, 1H), 4.85-4.87 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.50-8.53 (m, 1H), 8.94-8.97 (m, 1H).
ER-887261		393.5	0.0917	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.25 (s, 3H), 1.34 (m, 3H), 1.68-2.05 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.57-2.34 (m, 5H), 2.66-2.79 (m, 5H), 3.31 (s, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.24-3.65 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.91 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 4.34-4.45 (m, 1H), 4.53 (m, s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.51-8.56 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10, 1.76 Hz, 1H).
ER-887262		582.8	0.2720	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.23-1.27 (m, 3H), 1.34-1.44 (m, 4H), 1.50-2.64 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.54-3.85 (m, 6H), 3.58-3.83 (m, 3H), 3.81-3.86 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.50-8.49 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.51-8.56 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10, 1.76 Hz, 1H).
ER-887286		365.5	0.0380	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.23-1.27 (m, 3H), 1.34-1.44 (m, 4H), 1.50-2.64 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.54-3.85 (m, 6H), 3.58-3.83 (m, 3H), 3.81-3.86 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.50-8.49 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.51-8.56 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10, 1.76 Hz, 1H).

FIG. 62

[illegible]

FIG. 6A

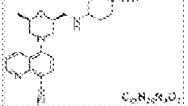
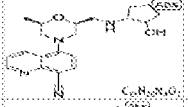
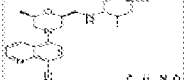
FHS-BMCA					
ER-887443		336.4	0.1250	>2.0	¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ: 1.28 (d, 3H, 6.16 Hz, 4H); 1.35 + 1.55 (m, 2H); 2.13 + 2.25 (m, 1H); 2.23 (d, 3H, 58.58 Hz, 2H); 2.64 + 2.72 (m, 1H); 2.65 + 3.21 (m, 1H); 3.66 + 3.85 (m, 1H); 3.40 (s, 1H); 3.37 (s, 1H); 3.75 + 3.81 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.51 (s, 1H); 4.16 + 4.23 (m, 1H); 4.85 + 4.86 (m, 1H); 7.23 (d, 1H, 91 Hz, 1H); 7.51 (d, 1H, 80 Hz, 1H); 8.50 Hz, 1H); 6.12 (d, 1H, 91 Hz, 1H); 8.83 (d, 1H, 80 Hz, 1H); 8.94 + 9.37 (m, 1H).
ER-887444		379.5	0.1097	>2.0	¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ: 1.35 + 1.36 (m, 4H); 1.55 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 1.82 + 1.72 (m, 3H); 1.78 (d, 2H); 2.08 (d, 1H); 2.58 Hz, 2H); 2.65 + 2.77 (m, 2H); 2.66 + 3.16 (m, 1H); 3.22 (d, 1H); 4.53 Hz, 1H); 3.29 (m, 1H); 3.40 (s, 1H); 3.27 (m, 1H); 4.11 (d, 1H); 4.82 Hz, 1H); 4.18 + 4.25 (m, 1H); 4.85 + 4.87 (m, 8H); 7.21 + 7.25 (m, 1H); 7.58 + 7.63 (m, 1H); 8.10 + 8.14 (m, 1H); 8.58 + 8.63 (m, 1H); 8.93 + 9.06 (m, 1H).
ER-887526		380.5	0.1190	>2.0	¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ: 1.24 + 1.37 (m, 8H); 1.40 + 1.54 (m, 2H); 2.04 (s, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.55 + 2.97 (m, 2H); 2.64 + 2.78 (m, 2H); 3.59 + 3.15 (m, 2H); 3.21 + 3.25 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.87 (s, 1H); 3.48 + 3.57 (m, 1H); 4.67 + 4.14 (m, 1H); 4.15 + 4.28 (m, 1H); 4.80 + 4.85 (m, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.50 Hz, 1H); 6.12 (d, 1H); 9.1 Hz, 1H); 8.80 (d, 1H); 8.75, 1.75 Hz, 1H); 8.85 (d, 1H); 4.39, 1.75 Hz, 1H).
ER-887528		380.5	>2.0	>2.0	5-(2S,6R)-2-((6-(2,6-dichlorophenyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)methyl)-6-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide
ER-887535		378.5	0.0400	>2.0	5-(2R,6S)-2-methyl-6-((2-methyl-6-(2,6-dichlorophenyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)methyl)-6-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide

FIG. 6B.

Table S1. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of the compounds.					
ER-887526		435.5	0.0025	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ: ppm 1.18 (s, 3H, 15-H), 1.42 (s, 3H, 16-H), 1.72 (d, 3H, 17-H), 1.92 (s, 3H, 18-H), 2.83 (s, 3H, 19-H), 3.37 (t, 2H, 20-H), 3.72 (t, 2H, 21-H), 3.89 (t, 2H, 22-H), 4.05 (t, 2H, 23-H), 4.41 (s, 2H, 24-H), 4.80 (s, 2H, 25-H), 4.86 (m, 1H, 26-H), 4.78 (t, 1H, 27-H), 4.79 (t, 1H, 28-H), 4.79 (t, 1H, 29-H), 4.79 (t, 1H, 30-H), 4.79 (t, 1H, 31-H), 4.79 (t, 1H, 32-H), 4.79 (t, 1H, 33-H), 4.79 (t, 1H, 34-H), 4.79 (t, 1H, 35-H), 4.79 (t, 1H, 36-H), 4.79 (t, 1H, 37-H), 4.79 (t, 1H, 38-H), 4.79 (t, 1H, 39-H), 4.79 (t, 1H, 40-H), 4.79 (t, 1H, 41-H), 4.79 (t, 1H, 42-H), 4.79 (t, 1H, 43-H), 4.79 (t, 1H, 44-H), 4.79 (t, 1H, 45-H), 4.79 (t, 1H, 46-H), 4.79 (t, 1H, 47-H), 4.79 (t, 1H, 48-H), 4.79 (t, 1H, 49-H), 4.79 (t, 1H, 50-H), 4.79 (t, 1H, 51-H), 4.79 (t, 1H, 52-H), 4.79 (t, 1H, 53-H), 4.79 (t, 1H, 54-H), 4.79 (t, 1H, 55-H), 4.79 (t, 1H, 56-H), 4.79 (t, 1H, 57-H), 4.79 (t, 1H, 58-H), 4.79 (t, 1H, 59-H), 4.79 (t, 1H, 60-H), 4.79 (t, 1H, 61-H), 4.79 (t, 1H, 62-H), 4.79 (t, 1H, 63-H), 4.79 (t, 1H, 64-H), 4.79 (t, 1H, 65-H), 4.79 (t, 1H, 66-H), 4.79 (t, 1H, 67-H), 4.79 (t, 1H, 68-H), 4.79 (t, 1H, 69-H), 4.79 (t, 1H, 70-H), 4.79 (t, 1H, 71-H), 4.79 (t, 1H, 72-H), 4.79 (t, 1H, 73-H), 4.79 (t, 1H, 74-H), 4.79 (t, 1H, 75-H), 4.79 (t, 1H, 76-H), 4.79 (t, 1H, 77-H), 4.79 (t, 1H, 78-H), 4.79 (t, 1H, 79-H), 4.79 (t, 1H, 80-H), 4.79 (t, 1H, 81-H), 4.79 (t, 1H, 82-H), 4.79 (t, 1H, 83-H), 4.79 (t, 1H, 84-H), 4.79 (t, 1H, 85-H), 4.79 (t, 1H, 86-H), 4.79 (t, 1H, 87-H), 4.79 (t, 1H, 88-H), 4.79 (t, 1H, 89-H), 4.79 (t, 1H, 90-H), 4.79 (t, 1H, 91-H), 4.79 (t, 1H, 92-H), 4.79 (t, 1H, 93-H), 4.79 (t, 1H, 94-H), 4.79 (t, 1H, 95-H), 4.79 (t, 1H, 96-H), 4.79 (t, 1H, 97-H), 4.79 (t, 1H, 98-H), 4.79 (t, 1H, 99-H), 4.79 (t, 1H, 100-H), 4.79 (t, 1H, 101-H), 4.79 (t, 1H, 102-H), 4.79 (t, 1H, 103-H), 4.79 (t, 1H, 104-H), 4.79 (t, 1H, 105-H), 4.79 (t, 1H, 106-H), 4.79 (t, 1H, 107-H), 4.79 (t, 1H, 108-H), 4.79 (t, 1H, 109-H), 4.79 (t, 1H, 110-H), 4.79 (t, 1H, 111-H), 4.79 (t, 1H, 112-H), 4.79 (t, 1H, 113-H), 4.79 (t, 1H, 114-H), 4.79 (t, 1H, 115-H), 4.79 (t, 1H, 116-H), 4.79 (t, 1H, 117-H), 4.79 (t, 1H, 118-H), 4.79 (t, 1H, 119-H), 4.79 (t, 1H, 120-H), 4.79 (t, 1H, 121-H), 4.79 (t, 1H, 122-H), 4.79 (t, 1H, 123-H), 4.79 (t, 1H, 124-H), 4.79 (t, 1H, 125-H), 4.79 (t, 1H, 126-H), 4.79 (t, 1H, 127-H), 4.79 (t, 1H, 128-H), 4.79 (t, 1H, 129-H), 4.79 (t, 1H, 130-H), 4.79 (t, 1H, 131-H), 4.79 (t, 1H, 132-H), 4.79 (t, 1H, 133-H), 4.79 (t, 1H, 134-H), 4.79 (t, 1H, 135-H), 4.79 (t, 1H, 136-H), 4.79 (t, 1H, 137-H), 4.79 (t, 1H, 138-H), 4.79 (t, 1H, 139-H), 4.79 (t, 1H, 140-H), 4.79 (t, 1H, 141-H), 4.79 (t, 1H, 142-H), 4.79 (t, 1H, 143-H), 4.79 (t, 1H, 144-H), 4.79 (t, 1H, 145-H), 4.79 (t, 1H, 146-H), 4.79 (t, 1H, 147-H), 4.79 (t, 1H, 148-H), 4.79 (t, 1H, 149-H), 4.79 (t, 1H, 150-H), 4.79 (t, 1H, 151-H), 4.79 (t, 1H, 152-H), 4.79 (t, 1H, 153-H), 4.79 (t, 1H, 154-H), 4.79 (t, 1H, 155-H), 4.79 (t, 1H, 156-H), 4.79 (t, 1H, 157-H), 4.79 (t, 1H, 158-H), 4.79 (t, 1H, 159-H), 4.79 (t, 1H, 160-H), 4.79 (t, 1H, 161-H), 4.79 (t, 1H, 162-H), 4.79 (t, 1H, 163-H), 4.79 (t, 1H, 164-H), 4.79 (t, 1H, 165-H), 4.79 (t, 1H, 166-H), 4.79 (t, 1H, 167-H), 4.79 (t, 1H, 168-H), 4.79 (t, 1H, 169-H), 4.79 (t, 1H, 170-H), 4.79 (t, 1H, 171-H), 4.79 (t, 1H, 172-H), 4.79 (t, 1H, 173-H), 4.79 (t, 1H, 174-H), 4.79 (t, 1H, 175-H), 4.79 (t, 1H, 176-H), 4.79 (t, 1H, 177-H), 4.79 (t, 1H, 178-H), 4.79 (t, 1H, 179-H), 4.79 (t, 1H, 180-H), 4.79 (t, 1H, 181-H), 4.79 (t, 1H, 182-H), 4.79 (t, 1H, 183-H), 4.79 (t, 1H, 184-H), 4.79 (t, 1H, 185-H), 4.79 (t, 1H, 186-H), 4.79 (t, 1H, 187-H), 4.79 (t, 1H, 188-H), 4.79 (t, 1H, 189-H), 4.79 (t, 1H, 190-H), 4.79 (t, 1H, 191-H), 4.79 (t, 1H, 192-H), 4.79 (t, 1H, 193-H), 4.79 (t, 1H, 194-H), 4.79 (t, 1H, 195-H), 4.79 (t, 1H, 196-H), 4.79 (t, 1H, 197-H), 4.79 (t, 1H, 198-H), 4.79 (t, 1H, 199-H), 4.79 (t, 1H, 200-H), 4.79 (t, 1H, 201-H), 4.79 (t, 1H, 202-H), 4.79 (t, 1H, 203-H), 4.79 (t, 1H, 204-H), 4.79 (t, 1H, 205-H), 4.79 (t, 1H, 206-H), 4.79 (t, 1H, 207-H), 4.79 (t, 1H, 208-H), 4.79 (t, 1H, 209-H), 4.79 (t, 1H, 210-H), 4.79 (t, 1H, 211-H), 4.79 (t, 1H, 212-H), 4.79 (t, 1H, 213-H), 4.79 (t, 1H, 214-H), 4.79 (t, 1H, 215-H), 4.79 (t, 1H, 216-H), 4.79 (t, 1H, 217-H), 4.79 (t, 1H, 218-H), 4.79 (t, 1H, 219-H), 4.79 (t, 1H, 220-H), 4.79 (t, 1H, 221-H), 4.79 (t, 1H, 222-H), 4.79 (t, 1H, 223-H), 4.79 (t, 1H, 224-H), 4.79 (t, 1H, 225-H), 4.79 (t, 1H, 226-H), 4.79 (t, 1H, 227-H), 4.79 (t, 1H, 228-H), 4.79 (t, 1H, 229-H), 4.79 (t, 1H, 230-H), 4.79 (t, 1H, 231-H), 4.79 (t, 1H, 232-H), 4.79 (t, 1H, 233-H), 4.79 (t, 1H, 234-H), 4.79 (t, 1H, 235-H), 4.79 (t, 1H, 236-H), 4.79 (t, 1H, 237-H), 4.79 (t, 1H, 238-H), 4.79 (t, 1H, 239-H), 4.79 (t, 1H, 240-H), 4.79 (t, 1H, 241-H), 4.79 (t, 1H, 242-H), 4.79 (t, 1H, 243-H), 4.79 (t, 1H, 244-H), 4.79 (t, 1H, 245-H), 4.79 (t, 1H, 246-H), 4.79 (t, 1H, 247-H), 4.79 (t, 1H, 248-H), 4.79 (t, 1H, 249-H), 4.79 (t, 1H, 250-H), 4.79 (t, 1H, 251-H), 4.79 (t, 1H, 252-H), 4.79 (t, 1H, 253-H), 4.79 (t, 1H, 254-H), 4.79 (t, 1H, 255-H), 4.79 (t, 1H, 256-H), 4.79 (t, 1H, 257-H), 4.79 (t, 1H, 258-H), 4.79 (t, 1H, 259-H), 4.79 (t, 1H, 260-H), 4.79 (t, 1H, 261-H), 4.79 (t, 1H, 262-H), 4.79 (t, 1H, 263-H), 4.79 (t, 1H, 264-H), 4.79 (t, 1H, 265-H), 4.79 (t, 1H, 266-H), 4.79 (t, 1H, 267-H), 4.79 (t, 1H, 268-H), 4.79 (t, 1H, 269-H), 4.79 (t, 1H, 270-H), 4.79 (t, 1H, 271-H), 4.79 (t, 1H, 272-H), 4.79 (t, 1H, 273-H), 4.79 (t, 1H, 274-H), 4.79 (t, 1H, 275-H), 4.79 (t, 1H, 276-H), 4.79 (t, 1H, 277-H), 4.79 (t, 1H, 278-H), 4.79 (t, 1H, 279-H), 4.79 (t, 1H, 280-H), 4.79 (t, 1H, 281-H), 4.79 (t, 1H, 282-H), 4.79 (t, 1H, 283-H), 4.79 (t, 1H, 284-H), 4.79 (t, 1H, 285-H), 4.79 (t, 1H, 286-H), 4.79 (t, 1H, 287-H), 4.79 (t, 1H, 288-H), 4.79 (t, 1H, 289-H), 4.79 (t, 1H, 290-H), 4.79 (t, 1H, 291-H), 4.79 (t, 1H, 292-H), 4.79 (t, 1H, 293-H), 4.79 (t, 1H, 294-H), 4.79 (t, 1H, 295-H), 4.79 (t, 1H, 296-H), 4.79 (t, 1H, 297-H), 4.79 (t, 1H, 298-H), 4.79 (t, 1H, 299-H), 4.79 (t, 1H, 300-H), 4.79 (t, 1H, 301-H), 4.79 (t, 1H, 302-H), 4.79 (t, 1H, 303-H), 4.79 (t, 1H, 304-H), 4.79 (t, 1H, 305-H), 4.79 (t, 1H, 306-H), 4.79 (t, 1H, 307-H), 4.79 (t, 1H, 308-H), 4.79 (t, 1H, 309-H), 4.79 (t, 1H, 310-H), 4.79 (t, 1H, 311-H), 4.79 (t, 1H, 312-H), 4.79 (t, 1H, 313-H), 4.79 (t, 1H, 314-H), 4.79 (t, 1H, 315-H), 4.79 (t, 1H, 316-H), 4.79 (t, 1H, 317-H), 4.79 (t, 1H, 318-H), 4.79 (t, 1H, 319-H), 4.79 (t, 1H, 320-H), 4.79 (t, 1H, 321-H), 4.79 (t, 1H, 322-H), 4.79 (t, 1H, 323-H), 4.79 (t, 1H, 324-H), 4.79 (t, 1H, 325-H), 4.79 (t, 1H, 326-H), 4.79 (t, 1H, 327-H), 4.79 (t, 1H, 328-H), 4.79 (t, 1H, 329-H), 4.79 (t, 1H, 330-H), 4.79 (t, 1H, 331-H), 4.79 (t, 1H, 332-H), 4.79 (t, 1H, 333-H), 4.79 (t, 1H, 334-H), 4.79 (t, 1H, 335-H), 4.79 (t, 1H, 336-H), 4.79 (t, 1H, 337-H), 4.79 (t, 1H, 338-H), 4.79 (t, 1H, 339-H), 4.79 (t, 1H, 340-H), 4.79 (t, 1H, 341-H), 4.79 (t, 1H, 342-H), 4.79 (t, 1H, 343-H), 4.79 (t, 1H, 344-H), 4.79 (t, 1H, 345-H), 4.79 (t, 1H, 346-H), 4.79 (t, 1H, 347-H), 4.79 (t, 1H, 348-H), 4.79 (t, 1H, 349-H), 4.79 (t, 1H, 350-H), 4.79 (t, 1H, 351-H), 4.79 (t, 1H, 352-H), 4.79 (t, 1H, 353-H), 4.79 (t, 1H, 354-H), 4.79 (t, 1H, 355-H), 4.79 (t, 1H, 356-H), 4.79 (t, 1H, 357-H), 4.79 (t, 1H, 358-H), 4.79 (t, 1H, 359-H), 4.79 (t, 1H, 360-H), 4.79 (t, 1H, 361-H), 4.79 (t, 1H, 362-H), 4.79 (t, 1H, 363-H), 4.79 (t, 1H, 364-H), 4.79 (t, 1H, 365-H), 4.79 (t, 1H, 366-H), 4.79 (t, 1H, 367-H), 4.79 (t, 1H, 368-H), 4.79 (t, 1H, 369-H), 4.79 (t, 1H, 370-H), 4.79 (t, 1H, 371-H), 4.79 (t, 1H, 372-H), 4.79 (t, 1H, 373-H), 4.79 (t, 1H, 374-H), 4.79 (t, 1H, 375-H), 4.79 (t, 1H, 376-H), 4.79 (t, 1H, 377-H), 4.79 (t, 1H, 378-H), 4.79 (t, 1H, 379-H), 4.79 (t, 1H, 380-H), 4.79 (t, 1H, 381-H), 4.79 (t, 1H, 382-H), 4.79 (t, 1H, 383-H), 4.79 (t, 1H, 384-H), 4.79 (t, 1H, 385-H), 4.79 (t, 1H, 386-H), 4.79 (t, 1H, 387-H), 4.79 (t, 1H, 388-H), 4.79 (t, 1H, 389-H), 4.79 (t, 1H, 390-H), 4.79 (t, 1H, 391-H), 4.79 (t, 1H, 392-H), 4.79 (t, 1H, 393-H), 4.79 (t, 1H, 394-H), 4.79 (t, 1H, 395-H), 4.79 (t, 1H, 396-H), 4.79 (t, 1H, 397-H), 4.79 (t, 1H, 398-H), 4.79 (t, 1H, 399-H), 4.79 (t, 1H, 400-H), 4.79 (t, 1H, 401-H), 4.79 (t, 1H, 402-H), 4.79 (t, 1H, 403-H), 4.79 (t, 1H, 404-H), 4.79 (t, 1H, 405-H), 4.79 (t, 1H, 406-H), 4.79 (t, 1H, 407-H), 4.79 (t, 1H, 408-H), 4.79 (t, 1H, 409-H), 4.79 (t, 1H, 410-H), 4.79 (t, 1H, 411-H), 4.79 (t, 1H, 412-H), 4.79 (t, 1H, 413-H), 4.79 (t, 1H, 414-H), 4.79 (t, 1H, 415-H), 4.79 (t, 1H, 416-H), 4.79 (t, 1H, 417-H), 4.79 (t, 1H, 418-H), 4.79 (t, 1H, 419-H), 4.79 (t, 1H, 420-H), 4.79 (t, 1H, 421-H), 4.79 (t, 1H, 422-H), 4.79 (t, 1H, 423-H), 4.79 (t, 1H, 424-H), 4.79 (t, 1H, 425-H), 4.79 (t, 1H, 426-H), 4.79 (t, 1H, 427-H), 4.79 (t, 1H, 428-H), 4.79 (t, 1H, 429-H), 4.79 (t, 1H, 430-H), 4.79 (t, 1H, 431-H), 4.79 (t, 1H, 432-H), 4.79 (t, 1H, 433-H), 4.79 (t, 1H, 434-H), 4.79 (t, 1H, 435-H), 4.79 (t, 1H, 436-H), 4.79 (t, 1H, 437-H), 4.79 (t, 1H, 438-H), 4.79 (t, 1H, 439-H), 4.79 (t, 1H, 440-H), 4.79 (t, 1H, 441-H), 4.79 (t, 1H, 442-H), 4.79 (t, 1H, 443-H), 4.79 (t, 1H, 444-H), 4.79 (t, 1H, 445-H), 4.79 (t, 1H, 446-H), 4.79 (t, 1H, 447-H), 4.79 (t, 1H, 448-H), 4.79 (t, 1H, 449-H), 4.79 (t, 1H, 450-H), 4.79 (t, 1H, 451-H), 4.79 (t, 1H, 452-H), 4.79 (t, 1H, 453-H), 4.79 (t, 1H, 454-H), 4.79 (t, 1H, 455-H), 4.79 (t, 1H, 456-H), 4.79 (t, 1H, 457-H), 4.79 (t, 1H, 458-H), 4.79 (t, 1H, 459-H), 4.79 (t, 1H, 460-H), 4.79 (t, 1H, 461-H), 4.79 (t, 1H, 462-H), 4.79 (t, 1H, 463-H), 4.79 (t, 1H, 464-H), 4.79 (t, 1H, 465-H), 4.79 (t, 1H, 466-H), 4.79 (t, 1H, 467-H), 4.79 (t, 1H, 468-H), 4.79 (t, 1H, 469-H), 4.79 (t, 1H, 470-H), 4.79 (t, 1H, 471-H), 4.79 (t, 1H, 472-H), 4.79 (t, 1H, 473-H), 4.79 (t, 1H, 474-H), 4.79 (t, 1H, 475-H), 4.79 (t, 1H, 476-H), 4.79 (t, 1H, 477-H), 4.79 (t, 1H, 478-H), 4.79 (t, 1H, 479-H), 4.79 (t, 1H, 480-H), 4.79 (t, 1H, 481-H), 4.79 (t, 1H, 482-H), 4.79 (t, 1H, 483-H), 4.79 (t, 1H, 484-H), 4.79 (t, 1H, 485-H), 4.79 (t, 1H, 486-H), 4.79 (t, 1H, 487-H), 4.79 (t, 1H, 488-H), 4.79 (t, 1H, 489-H), 4.79 (t, 1H, 490-H), 4.79 (t, 1H, 491-H), 4.79 (t, 1H, 492-H), 4.79 (t, 1H, 493-H), 4.79 (t, 1H, 494-H), 4.79 (t, 1H, 495-H), 4.79 (t, 1H, 496-H), 4.79 (t, 1H, 497-H), 4.79 (t, 1H, 498-H), 4.79 (t, 1H, 499-H), 4.79 (t, 1H, 500-H), 4.79 (t, 1H, 501-H), 4.79 (t, 1H, 502-H), 4.79 (t, 1H, 503-H), 4.79 (t, 1H, 504-H), 4.79 (t, 1H, 505-H), 4.79 (t, 1H, 506-H), 4.79 (t, 1H, 507-H), 4.79 (t, 1H, 508-H), 4.79 (t, 1H, 509-H), 4.79 (t, 1H, 510-H), 4.79 (t, 1H, 511-H), 4.79 (t, 1H, 512-H), 4.79 (t, 1H, 513-H), 4.79 (t, 1H, 514-H), 4.79 (t, 1H, 515-H), 4.79 (t, 1H, 516-H), 4.79 (t, 1H, 517-H), 4.79 (t, 1H, 518-H), 4.79 (t, 1H, 519-H), 4.79 (t, 1H, 520-H), 4.79 (t, 1H, 521-H), 4.79 (t, 1H, 522-H), 4.79 (t, 1H, 523-H), 4.79 (t, 1H, 524-H), 4.79 (t, 1H, 525-H), 4.79 (t, 1H, 526-H), 4.79 (t, 1H, 527-H), 4.79 (t, 1H, 528-H), 4.79 (t, 1H, 529-H), 4.79 (t, 1H, 530-H), 4.79 (t, 1H, 531-H), 4.79 (t, 1H, 532-H), 4.79 (t, 1H, 533-H), 4.79 (t, 1H, 534-H), 4.79 (t, 1H, 535-H), 4.79 (t, 1H, 536-H), 4.79 (t, 1H, 537-H), 4.79 (t, 1H, 538-H), 4.79 (t, 1H, 539-H), 4.79 (t, 1H, 540-H), 4.79 (t, 1H, 541-H), 4.79 (t, 1H, 542-H), 4.79 (t, 1H, 543-H), 4.79 (t, 1H, 544-H), 4.79 (t, 1H, 545-H), 4.79 (t, 1H, 546-H), 4.79 (t, 1H, 547-H), 4.79 (t, 1H, 548-H), 4.79 (t, 1H, 549-H), 4.79 (t, 1H, 550-H), 4.79 (t, 1H, 551-H), 4.79 (t, 1H, 552-H), 4.79 (t, 1H, 553-H), 4.79 (t, 1H, 554-H), 4.79 (t, 1H, 555-H), 4.79 (t, 1H, 556-H), 4.79 (t, 1H, 557-H), 4.79 (t, 1H, 558-H), 4.79 (t, 1H, 559-H), 4.79 (t, 1H, 560-H), 4.79 (t, 1H, 561-H), 4.79 (t, 1H, 562-H), 4.79 (t, 1H, 563-H), 4.79 (t, 1H, 564-H), 4.79 (t, 1H, 565-H), 4.79 (t, 1H, 566-H), 4.79 (t, 1H, 567-H), 4.79 (t, 1H, 568-H), 4.79 (t, 1H, 569-H), 4.79 (t, 1H, 570-H), 4.79 (t, 1H, 571-H), 4.79 (t, 1H, 572-H), 4.79 (t, 1H, 573-H), 4.79 (t, 1H, 574-H), 4.79 (t, 1H, 575-H), 4.79 (t, 1H, 576-H), 4.79 (t, 1H, 577-H), 4.79 (t, 1H, 578-H), 4.79 (t, 1H, 579-H), 4.79 (t, 1H, 580-H), 4.79 (t, 1H, 581-H), 4.79 (t, 1H, 582-H), 4.79 (t, 1H, 583-H), 4.79 (t, 1H, 584-H), 4.79 (t, 1H, 585-H), 4.79 (t, 1H, 586-H), 4.79 (t, 1H, 587-H), 4.79 (t, 1H, 588-H), 4.79 (t, 1H, 589-H), 4.79 (t, 1H, 590-H), 4.79 (t, 1H, 591-H), 4.79 (t, 1H, 592-H), 4.79 (t, 1H, 593-H), 4.79 (t, 1H, 594-H), 4.79 (t, 1H, 595-H), 4.79 (t, 1H, 596-H), 4.79 (t, 1H, 597-H), 4.79 (t, 1H, 598-H), 4.79 (t, 1H, 599-H), 4.79 (t, 1H, 600-H), 4.79 (t, 1H, 601-H), 4.79 (t, 1H, 602-H), 4.79 (t, 1H, 603-H), 4.79 (t, 1H, 604-H), 4.79 (t, 1H, 605-H), 4.79 (t, 1H, 606-H), 4.79 (t, 1H, 607-H), 4.79 (t, 1H, 608-H), 4.79 (t, 1H, 609-H), 4.79 (t, 1H, 610-H), 4.79 (t, 1H, 611-H), 4.79 (t, 1H, 612-H), 4.79 (t, 1H, 613-H), 4.79 (t, 1H, 614-H), 4.79 (t, 1H, 615-H), 4.79 (t, 1H, 616-H), 4.79 (t, 1H, 617-H), 4.79 (t, 1H, 618-H), 4.79 (t, 1H, 619-H), 4.79 (t, 1H, 620-H), 4.79 (t, 1H, 621-H), 4.79 (t, 1H, 622-H), 4.79 (t, 1H, 623-H), 4.79 (t, 1H, 624-H), 4.79 (t, 1H, 625-H), 4.79 (t, 1H, 626-H), 4.79 (t, 1H, 627-H), 4.79 (t, 1H, 628-H), 4.79 (t, 1H, 629-H), 4.79 (t, 1H, 630-H), 4.79 (t, 1H, 631-H), 4.79 (t, 1H, 632-H), 4.79 (t, 1H, 633-H), 4.79 (t, 1H, 634-H), 4.79 (t, 1H, 635-H), 4.79 (t, 1H, 636-H), 4.79 (t, 1H, 637-H), 4.79 (t, 1H, 638-H), 4.79 (t, 1H, 639-H), 4.79 (t, 1H, 640-H), 4.79 (t, 1H, 641-H), 4.79 (t, 1H, 642-H), 4.79 (t, 1H, 643-H), 4.79 (t, 1H, 644-H), 4.79 (t, 1H, 645-H), 4.79 (t, 1H, 646-H), 4.79 (t, 1H, 647-H), 4.79 (t, 1H, 648-H), 4.79 (t, 1H, 649-H), 4.79 (t, 1H, 650-H), 4.79 (t, 1H, 651-H), 4.79 (t, 1H, 652-H), 4.79 (t, 1H, 653-H), 4.79 (t, 1H, 654-H), 4.79 (t, 1H, 655-H), 4.79 (t, 1H, 656-H), 4.79 (t, 1H, 657-H), 4.79 (t, 1H, 658-H), 4.79 (t, 1H, 659-H), 4.79 (t, 1H, 660-H), 4.79 (t, 1H, 661-H), 4.79 (t, 1H, 662-H), 4.79 (t, 1H, 663-H), 4.79 (t, 1H, 664-H), 4.79 (t, 1H, 665-H), 4.79 (t, 1H, 666-H), 4.79 (t, 1H, 667-H), 4.79 (t, 1H, 668-H), 4.79 (t, 1H, 669-H), 4.79 (t, 1H, 670-H), 4.79 (t, 1H, 671-H), 4.79 (t, 1H, 672-H), 4.79 (t, 1H, 673-H), 4.79 (t, 1H, 674-H), 4.79 (t, 1H, 675-H), 4.79 (t, 1H, 676-H), 4.79 (t, 1H, 677-H), 4.79 (t, 1H, 678-H), 4.79 (t, 1H, 679-H), 4.79 (t, 1H, 680-H), 4.79 (t, 1H, 681-H), 4.79 (t, 1H, 682-H), 4.79 (t, 1H, 683-H), 4.79 (t, 1H, 684-H), 4.79 (t, 1H, 685-H), 4.79 (t, 1H, 686-H), 4.79 (t, 1H, 687-H), 4.79 (t, 1H, 688-H), 4.79 (t, 1H, 689-H), 4.79 (t, 1H, 690-H), 4.79 (t, 1H, 691-H), 4.79 (t, 1H, 692-H), 4.79 (t, 1H, 693-H

FIG.6CC

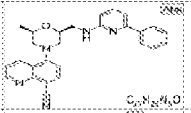
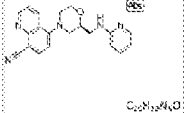
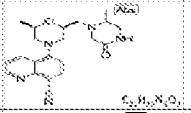
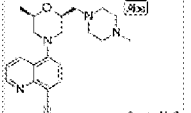
ER-887588		438.5	0.1730	> 2.0	5-((2R,6S)-2-mercapto-6-((6S)-6-phenylpiperidin-2-yl)amino)-6-carbamoyl-8-chloroquinoline-3-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.56 (br. s., 1 H); 1.97 - 2.02 (m, 1 H); 2.30 - 2.32 (m, 1 H); 2.84 (d, J=3.36 Hz, 1 H); 2.75 (s, 1 H); 2.85 - 2.88 (m, 1 H); 3.53 (s, 1 H); 3.30 - 3.41 (m, 1 H); 3.42 (d, J=4.56 Hz, 1 H); 3.47 (s, 1 H); 3.75 - 3.79 (m, 1 H); 4.85 - 4.86 (m, 1 H); 7.12 (d, J=8.38 Hz, 1 H); 7.15 (d, J=7.32 Hz, 1 H); 7.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H); 7.56 - 7.63 (m, 4 H); 7.76 - 7.82 (m, 2 H); 7.90 - 8.03 (m, 1 H); 8.12 (s, 1 H); 8.13 (s, 1 H); 8.61 - 8.64 (m, 1 H); 8.64 - 8.95 (m, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₅ H ₂₆ N ₆ S ₂ : 466.18, determined: 465.93
ER-887612		245.4	0.6110	> 2.0	(S)-5-((2R,6S)-2-mercapto-6-((6S)-6-phenylpiperidin-2-yl)amino)-6-carbamoyl-8-chloroquinoline-3-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, chloroform-d) δ ppm: 2.64 - 2.78 (m, 1 H); 3.04 (s, J=4.80, 3.10 Hz, 1 H); 3.25 (d, J=1.75, 3.75 - 4.06 (m, 4 H); 4.38 (s, J=6.51 Hz, 1 H); 4.86 (d, J=8.52 (br. s., 1 H); 7.92 - 7.13 (m, 1 H); 7.17 - 7.23 (m, 1 H); 7.37 - 7.55 (m, 3 H); 8.00 (d, J=7.80 Hz, 1 H); 8.41 - 8.62 (m, 1 H); 9.01 (s, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₅ H ₂₆ N ₆ S ₂ : 466.18, determined: 465.93
ER-887722		279.5	0.6170	> 2.0	5-((2R,6S)-2-mercapto-6-((2R,6S)-6-phenylpiperidin-2-yl)amino)-6-carbamoyl-8-chloroquinoline-3-carbonitrile		
ER-887723		265.5	0.0160	> 10.0 < 50	5-((2R,6S)-2-mercapto-6-((6S)-6-phenylpiperidin-2-yl)amino)-6-carbamoyl-8-chloroquinoline-3-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.25 (d, J=6.77, 2.75 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 3.11 - 3.22 (2 H, m); 3.31 - 3.42 (3 H, m); 3.44 - 3.60 (2 H, m); 4.04 - 4.18 (1 H, m); 4.26 - 4.45 (1 H, m); 7.16 - 7.27 (1 H, m); 7.54 - 7.64 (1 H, m); 8.06 - 8.14 (1 H, m); 8.57 - 8.65 (1 H, m); 8.96 - 8.98 (1 H, m).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₅ H ₂₆ N ₆ S ₂ : 466.18, determined: 465.93
ER-887724		390.3	0.0150	> 30	5-((2R,6S)-2-mercapto-6-((6S)-6-phenylpiperidin-2-yl)amino)-6-carbamoyl-8-chloroquinoline-3-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 0.98 (d, J=1.22 (3 H, m); 1.25 - 1.78 (2 H, m); 2.55 - 2.65 (1 H, m); 2.68 - 2.77 (1 H, m); 2.81 - 3.00 (2 H, m); 3.52 - 3.16 (2 H, m); 3.27 (4 H, s); 3.34 - 3.46 (8 H, m); 3.89 - 4.15 (1 H, m); 4.21 - 4.37 (1 H, m); 7.16 - 7.27 (1 H, m); 7.57 - 7.63 (1 H, m); 8.07 - 8.17 (1 H, m); 8.54 - 8.65 (1 H, m); 8.96 - 8.98 (1 H, m).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₅ H ₂₆ N ₆ S ₂ : 466.18, determined: 465.93

FIG.6DD

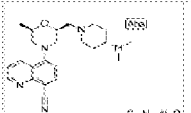
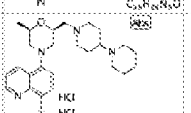
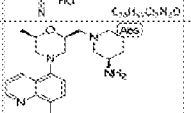
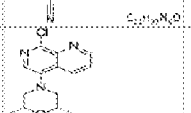
ER-887725		581.5	0.0080	0.8	5-((2R,6S)-2-mercapto-6-((6S)-6-phenylpiperidin-2-yl)amino)-6-carbamoyl-8-chloroquinoline-3-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.27 (3 H, s); 2.03 - 2.26 (2 H, m); 2.28 - 2.46 (2 H, m); 2.52 - 2.79 (2 H, m); 2.86 (br. s., 3 H); 3.13 - 3.22 (2 H, m); 3.25 - 3.44 (4 H, m); 3.47 - 3.62 (1 H, m); 3.79 - 3.96 (2 H, m); 4.06 - 4.19 (1 H, m); 4.36 - 4.52 (1 H, m); 7.16 - 7.32 (1 H, m); 7.54 - 7.66 (1 H, m); 8.12 (1 H, s); 8.64 (1 H, s); 8.88 - 8.98 (1 H, m).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₅ H ₂₆ N ₆ S ₂ : 466.18, determined: 465.93
ER-887927		433.6	0.0114	6.719	5-((2R,6S)-2-mercapto-6-((6S)-6-phenylpiperidin-2-yl)amino)-6-carbamoyl-8-chloroquinoline-3-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.26 (3 H, s); 1.33 - 1.80 (1 H, m); 1.71 - 1.86 (2 H, m); 1.80 - 2.04 (2 H, m); 2.46 - 2.28 (2 H, m); 2.38 (2 H, s); 3.12 (2 H, m); 3.27 (2 H, m); 3.34 - 3.46 (8 H, m); 3.89 - 4.15 (1 H, m); 4.21 - 4.37 (1 H, m); 7.16 - 7.27 (1 H, m); 7.57 - 7.63 (1 H, m); 8.07 - 8.17 (1 H, m); 8.54 - 8.65 (1 H, m); 8.96 - 8.98 (1 H, m).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₅ H ₂₆ N ₆ S ₂ : 466.18, determined: 465.93
ER-887927		433.6	0.0198	0.410	5-((2R,6S)-2-mercapto-6-((6S)-6-phenylpiperidin-2-yl)amino)-6-carbamoyl-8-chloroquinoline-3-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.21 (d, J=6.20 Hz, 3 H); 1.51 (s, 1 H); 1.71 (d, J=13.00 Hz, 1 H); 1.76 - 2.03 (m, 4 H); 2.14 - 2.30 (m, 2 H); 2.30 - 2.41 (m, 2 H); 2.60 - 2.80 (m, 2 H); 2.60 - 3.01 (m, 2 H); 3.05 - 3.24 (m, 2 H); 3.37 - 3.53 (m, 2 H); 3.83 (d, J=1.75 Hz, 1 H); 3.86 (d, J=12.60 Hz, 1 H); 3.97 - 4.15 (m, 1 H); 4.56 (s, J=8.18 Hz, 1 H); 7.19 - 7.34 (m, 1 H); 7.63 - 7.76 (m, 1 H); 8.20 (d, J=8.12 Hz, 1 H); 8.55 - 8.67 (m, 1 H); 8.97 (d, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H); 10.64 (br. s., 1 H); 10.94 (br. s., 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₅ H ₂₆ N ₆ S ₂ : 466.18, determined: 465.93
ER-887928		585.5	0.1410	> 2.0	5-((2R,6S)-2-mercapto-6-((6S)-6-phenylpiperidin-2-yl)amino)-6-carbamoyl-8-chloroquinoline-3-carbonitrile	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm: 1.20 (d, J=6.15 Hz, 3 H); 1.41 (s, 1 H); 1.51 - 1.77 (m, 2 H); 1.76 - 2.02 (m, 2 H); 2.03 - 2.26 (m, 2 H); 2.57 - 2.81 (m, 2 H); 3.10 (s, 1 H); 3.09 (s, 1 H); 3.32 (br. s., 1 H); 3.40 (s, 1 H); 3.27 (1 H); 3.88 (br. s., 2 H); 4.53 (br. s., 2 H); 4.12 (d, J=5.20, 4.45 Hz, 2 H); 4.42 (br. s., 1 H); 4.69 - 4.62 (m, 1 H); 7.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H); 7.44 - 7.65 (m, 1 H); 8.15 (d, J=7.51 Hz, 1 H); 8.61 (d, J=8.50, 1 H); 8.92 - 8.98 (m, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₅ H ₂₆ N ₆ S ₂ : 466.18, determined: 465.93
ER-887980		277.8	1.1800	> 20	5-((2R,6S)-2-mercapto-6-((6S)-6-phenylpiperidin-2-yl)amino)-6-carbamoyl-8-chloroquinoline-3-carbonitrile		

FIG. 5EE

[illegible]

FIG. 6FF

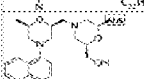
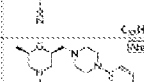
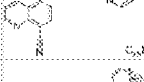
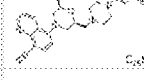
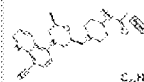
ER-388264		580,5	0,3350	> 2,0	$C_{25}H_{37}N_5O_6$ ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): δ ppm: 1.18 - 1.20 (m, 11 H), 2.05 - 2.07 (s, 2 H), 3.28 - 3.41 (m, 4 H), 3.55 (m, 1 H), 3.70 - 3.75 (m, 2 H), 4.32 - 4.13 (m, 1 H), 4.43 (m, s, 1 H), 4.80 - 4.05 (m, 3 H), 7.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=8.50 - 8.35 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=7.95 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=8.50, 5.76 Hz, 1 H), 8.94 - 8.97 (m, 1 H)
ER-388265		896,5	0,5580	> 2,0	$C_{35}H_{49}N_7O_8$ ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): δ ppm: 1.20 (dd, J=12.08, 6.35 Hz, 6 H), 2.05 - 2.05 (m, 4 H), 2.88 (s, J=11.72 Hz, 1 H), 3.25 - 3.65 (m, 5 H), 3.56 (dd, J=12.01 Hz, 1 H), 3.50 - 3.56 (m, 4 H), 3.83 (d, J=10.10 Hz, 1 H), 4.13 - 4.16 (m, 1 H), 4.80 - 4.87 (m, 1 H), 7.23 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.50 - 7.64 (m, 1 H), 8.13 (d, J=7.95 Hz, 1 H), 8.61 - 8.64 (m, 1 H), 8.94 - 8.97 (m, 1 H)
ER-388282		428,5	0,1290	> 2,0	$C_{25}H_{32}N_4O_2$ ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): δ ppm: 1.20 (d, J=8.15 Hz, 4 H), 2.67 - 2.73 (m, 2 H), 3.55 - 3.43 (m, 5 H), 3.55 (m, s, 2 H), 4.44 - 4.45 (m, 1 H), 4.47 (s, J=7.91 Hz, 1 H), 5.88 - 6.80 (m, 4 H), 7.08 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=8.80, 4.30 Hz, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 1 H), 8.12 - 8.15 (m, 2 H), 8.65 - 8.68 (m, 1 H), 8.95 - 8.97 (m, 1 H)
ER-388286		428,5	1,5700	> 2,0	$C_{25}H_{32}N_4O_2$ ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): δ ppm: 1.20 (d, J=8.15 Hz, 2 H), 2.60 - 2.69 (m, 2 H), 3.29 - 3.49 (m, 5 H), 3.88 (s, 1 H), 3.63 (m, 3 H), 3.94 - 4.13 (m, 2 H), 4.18 - 4.42 (m, 2 H), 4.43 - 4.66 (m, 1 H), 4.83 - 5.61 (m, 5 H), 7.25 - 7.38 (m, 2 H), 7.59 - 7.75 (m, 1 H), 8.10 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=7.82 Hz, 2 H), 8.65 - 8.77 (m, 1 H), 8.89 - 9.03 (m, 1 H)
ER-388288		497,5	0,6220	> 10,0	$C_{36}H_{48}N_8O_4$ ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): δ ppm: 1.27 (d, J=6.40 Hz, 3 H), 1.72 - 1.65 (m, 1 H), 1.90 - 1.98 (m, 3 H), 2.19 - 2.20 (m, 2 H), 2.64 - 2.75 (m, 2 H), 3.11 - 3.20 (m, 2 H), 3.25 - 3.41 (m, 3 H), 3.73 (s, 1 H), 3.74 (s, 1 H), 3.80 - 3.92 (m, 1 H), 4.09 - 4.10 (m, 1 H), 4.80 - 5.20 (m, 4 H), 4.81 - 4.86 (m, 3 H), 7.23 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.50, 4.30 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=7.95 Hz, 1 H), 8.61 (m, 1 H), J=8.50, 1.47 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J=8.40, 1.76 Hz, 1 H)
ER-388289		407,5	0,6050	> 10,0	$C_{36}H_{48}N_8O_4$ ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): δ ppm: 1.27 (1 H), 1.59 - 1.82 (2 H), 1.90 (3 H), 2.64 - 2.75 (3 H), 3.07 - 3.22 (2 H), 3.36 - 3.43 (2 H), 3.67 - 3.75 (3 H), 3.82 - 3.94 (1 H), 4.09 - 4.16 (1 H), 4.35 - 4.48 (1 H), 4.75 - 4.78 (1 H), 7.84 - 7.88 (1 H), 8.05 - 8.17 (1 H), 8.55 - 8.65 (1 H), 8.88 - 8.99 (1 H), 9.14 (m)

FIG. 6GG

[illegible]

FIG. 6B-B

Entry	Chemical Structure	M_n	M_w/M_n	Yield (%)	Characterization
EN-588478		432.8	0.2329	> 2.5	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 7.585–7.574 (2 H, m), 7.17–7.21 (3 H, m), 6.27 (3 H, d), 3.36–3.43 (2 H, m), 1.69 (3 H, s), 0.91–1.06 (5 H, m), 1.89–2.06 (2 H, m), 2.61–2.77 (2 H, m), 2.67–3.06 (2 H, m), 3.20–3.24 (2 H, m), 3.31–3.43 (3 H, m), 3.65–3.72 (2 H, m), 4.06–4.18 (1 H, m), 4.37–4.44 (1 H, m), 7.58–7.72 (5 H, m), 7.56–7.65 (1 H, m), 8.06–8.16 (1 H, m), 8.57–8.65 (1 H, m), 8.61–8.98 (1 H, m). GLS-M (ESI+) calculated for [C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O] 433.2, experimental 433.8, difference 0.6.
EN-588490		410.6	0.6263	0.536	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 7.26 (d, 2H, 4.65 Hz, 2 H), 7.02 (s, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 3.45 (br s, 2 H), 2.64–2.86 (m, 1 H), 3.10 (br s, 2 H), 3.24–3.31 (br, 4 H), 3.73 (br, 1 H), 3.85 (br, 2 H), 3.98 (br, 1 H), 4.05–4.20 (br, 1 H), 4.45 (br, s, 1 H), 4.77 (br, 1 H), 4.81–4.88 (m, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 7.26 (d, 2H, 4.65 Hz), 7.12 (d, 2H, 4.65 Hz), 4.10 (br, 1 H), 8.15 (d, 2H, 3.71 Hz), 8.58–8.68 (br, 1 H), 8.99–9.06 (br, 1 H).
EN-588693		410.5	0.4050	> 2.5	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 7.27 (d, 2H, 4.65 Hz, 2 H), 7.02–7.23 (m, 1 H), 3.33 (br, 2H, 4.65 Hz), 3.44–3.86 (m, 1 H), 4.01–4.09 (m, 1 H), 4.26–4.42 (m, 1 H), 4.54–4.61 (m, 1 H), 4.63–4.69 (m, 1 H), 4.23–4.68 (m, 4 H), 7.21 (d, 2H, 4.65 Hz), 7.12 (d, 2H, 4.65 Hz), 7.26–7.34 (m, 1 H), 7.38–7.43 (m, 2 H), 7.59 (m, 2H, 4.65 Hz), 4.10 (br, 1 H), 7.77–7.87 (m, 1 H), 8.10–8.17 (br, 2 H), 8.34 (br, 1 H), 8.58–8.62 (m, 1 H), 8.91–8.94 (m, 1 H).
EN-588654		410.5	0.1290	> 2.5	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 7.27 (d, 2H, 4.65 Hz, 2 H), 7.02–7.23 (m, 1 H), 3.33 (br, 2H, 4.65 Hz), 3.44–3.86 (m, 1 H), 4.01–4.09 (m, 1 H), 4.26–4.42 (m, 1 H), 4.54–4.61 (m, 1 H), 4.63–4.69 (m, 1 H), 4.23–4.68 (m, 4 H), 7.21 (d, 2H, 4.65 Hz), 7.12 (d, 2H, 4.65 Hz), 7.26–7.34 (m, 1 H), 7.38–7.43 (m, 2 H), 7.59 (m, 2H, 4.65 Hz), 4.10 (br, 1 H), 7.77–7.87 (m, 1 H), 8.10–8.17 (br, 2 H), 8.34 (br, 1 H), 8.58–8.62 (m, 1 H), 8.91–8.94 (m, 1 H).
EN-588695		432.8	0.0380	> 2.5	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 7.24 (d, 2H, 4.65 Hz, 2 H), 7.02 (s, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 3.45 (br s, 2 H), 2.64–2.86 (m, 1 H), 3.10 (br s, 2 H), 3.24–3.31 (br, 4 H), 3.73 (br, 1 H), 3.85 (br, 2 H), 3.98 (br, 1 H), 4.05–4.20 (br, 1 H), 4.45 (br, s, 1 H), 4.77 (br, 1 H), 4.81–4.88 (m, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 7.26 (d, 2H, 4.65 Hz), 7.12 (d, 2H, 4.65 Hz), 4.10 (br, 1 H), 8.15 (d, 2H, 3.71 Hz), 8.58–8.68 (br, 1 H), 8.99–9.06 (br, 1 H).

FIG. 5H

ER-00644		292.768	1.0940	> 2.0	¹ H NMR (400 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 2.48 (s, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 7.27–7.31 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 9.29 (d, 1 H), 9.55, 1.71 Hz; 1 H), 9.14 (dd, 1 H), 9.27, 1.71 Hz; 1 H). ¹³ C NMR (100 MHz, acetone-d ₆) δ ppm: 152.1, 152.2, 152.3, 152.4, 152.5, 152.6, 152.7, 152.8, 152.9, 153.0, 153.1, 153.2, 153.3, 153.4, 153.5, 153.6, 153.7, 153.8, 153.9, 154.0, 154.1, 154.2, 154.3, 154.4, 154.5, 154.6, 154.7, 154.8, 154.9, 155.0, 155.1, 155.2, 155.3, 155.4, 155.5, 155.6, 155.7, 155.8, 155.9, 156.0, 156.1, 156.2, 156.3, 156.4, 156.5, 156.6, 156.7, 156.8, 156.9, 157.0, 157.1, 157.2, 157.3, 157.4, 157.5, 157.6, 157.7, 157.8, 157.9, 158.0, 158.1, 158.2, 158.3, 158.4, 158.5, 158.6, 158.7, 158.8, 158.9, 159.0, 159.1, 159.2, 159.3, 159.4, 159.5, 159.6, 159.7, 159.8, 159.9, 160.0, 160.1, 160.2, 160.3, 160.4, 160.5, 160.6, 160.7, 160.8, 160.9, 161.0, 161.1, 161.2, 161.3, 161.4, 161.5, 161.6, 161.7, 161.8, 161.9, 162.0, 162.1, 162.2, 162.3, 162.4, 162.5, 162.6, 162.7, 162.8, 162.9, 163.0, 163.1, 163.2, 163.3, 163.4, 163.5, 163.6, 163.7, 163.8, 163.9, 164.0, 164.1, 164.2, 164.3, 164.4, 164.5, 164.6, 164.7, 164.8, 164.9, 165.0, 165.1, 165.2, 165.3, 165.4, 165.5, 165.6, 165.7, 165.8, 165.9, 166.0, 166.1, 166.2, 166.3, 166.4, 166.5, 166.6, 166.7, 166.8, 166.9, 167.0, 167.1, 167.2, 167.3, 167.4, 167.5, 167.6, 167.7, 167.8, 167.9, 168.0, 168.1, 168.2, 168.3, 168.4, 168.5, 168.6, 168.7, 168.8, 168.9, 169.0, 169.1, 169.2, 169.3, 169.4, 169.5, 169.6, 169.7, 169.8, 169.9, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3, 170.4, 170.5, 170.6, 170.7, 170.8, 170.9, 171.0, 171.1, 171.2, 171.3, 171.4, 171.5, 171.6, 171.7, 171.8, 171.9, 172.0, 172.1, 172.2, 172.3, 172.4, 172.5, 172.6, 172.7, 172.8, 172.9, 173.0, 173.1, 173.2, 173.3, 173.4, 173.5, 173.6, 173.7, 173.8, 173.9, 174.0, 174.1, 174.2, 174.3, 174.4, 174.5, 174.6, 174.7, 174.8, 174.9, 175.0, 175.1, 175.2, 175.3, 175.4, 175.5, 175.6, 175.7, 175.8, 175.9, 176.0, 176.1, 176.2, 176.3, 176.4, 176.5, 176.6, 176.7, 176.8, 176.9, 177.0, 177.1, 177.2, 177.3, 177.4, 177.5, 177.6, 177.7, 177.8, 177.9, 178.0, 178.1, 178.2, 178.3, 178.4, 178.5, 178.6, 178.7, 178.8, 178.9, 179.0, 179.1, 179.2, 179.3, 179.4, 179.5, 179.6, 179.7, 179.8, 179.9, 180.0, 180.1, 180.2, 180.3, 180.4, 180.5, 180.6, 180.7, 180.8, 180.9, 181.0, 181.1, 181.2, 181.3, 181.4, 181.5, 181.6, 181.7, 181.8, 181.9, 182.0, 182.1, 182.2, 182.3, 182.4, 182.5, 182.6, 182.7, 182.8, 182.9, 183.0, 183.1, 183.2, 183.3, 183.4, 183.5, 183.6, 183.7, 183.8, 183.9, 184.0, 184.1, 184.2, 184.3, 184.4, 184.5, 184.6, 184.7, 184.8, 184.9, 185.0, 185.1, 185.2, 185.3, 185.4, 185.5, 185.6, 185.7, 185.8, 185.9, 186.0, 186.1, 186.2, 186.3, 186.4, 186.5, 186.6, 186.7, 186.8, 186.9, 187.0, 187.1, 187.2, 187.3, 187.4, 187.5, 187.6, 187.7, 187.8, 187.9, 188.0, 188.1, 188.2, 188.3, 188.4, 188.5, 188.6, 188.7, 188.8, 188.9, 189.0, 189.1, 189.2, 189.3, 189.4, 189.5, 189.6, 189.7, 189.8, 189.9, 190.0, 190.1, 190.2, 190.3, 190.4, 190.5, 190.6, 190.7, 190.8, 190.9, 191.0, 191.1, 191.2, 191.3, 191.4, 191.5, 191.6, 191.7, 191.8, 191.9, 192.0, 192.1, 192.2, 192.3, 192.4, 192.5, 192.6, 192.7, 192.8, 192.9, 193.0, 193.1, 193.2, 193.3, 193.4, 193.5, 193.6, 193.7, 193.8, 193.9, 194.0, 194.1, 194.2, 194.3, 194.4, 194.5, 194.6, 194.7, 194.8, 194.9, 195.0, 195.1, 195.2, 195.3, 195.4, 195.5, 195.6, 195.7, 195.8, 195.9, 196.0, 196.1, 196.2, 196.3, 196.4, 196.5, 196.6, 196.7, 196.8, 196.9, 197.0, 197.1, 197.2, 197.3, 197.4, 197.5, 197.6, 197.7, 197.8, 197.9, 198.0, 198.1, 198.2, 198.3, 198.4, 198.5, 198.6, 198.7, 198.8, 198.9, 199.0, 199.1, 199.2, 199.3, 199.4, 199.5, 199.6, 199.7, 199.8, 199.9, 200.0, 200.1, 200.2, 200.3, 200.4, 200.5, 200.6, 200.7, 200.8, 200.9, 201.0, 201.1, 201.2, 201.3, 201.4, 201.5, 201.6, 201.7, 201.8, 201.9, 202.0, 202.1, 202.2, 202.3, 202.4, 202.5, 202.6, 202.7, 202.8, 202.9, 203.0, 203.1, 203.2, 203.3, 203.4, 203.5, 203.6, 203.7, 203.8, 203.9, 204.0, 204.1, 204.2, 204.3, 204.4, 204.5, 204.6, 204.
----------	---	---------	--------	-------	--

FIG.6J

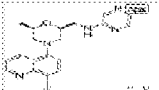
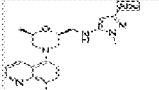
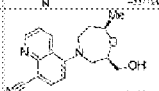
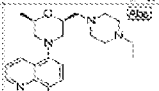
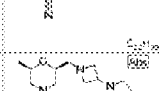
ER-888396		300.4	0.2100	> 30	5-((2R,6S)-2-oxo-6-((pyridin-2-ylmethyl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.17 - 1.36 (m, 4H) 2.33 (s, 2H) 2.64 - 2.81 (m, 4H) 2.98 (m, 1H) 3.17 (m, 1H) 3.29 - 3.53 (m, 3H) 3.58 - 4.00 (m, 1H) 4.13 (m, 1H) 7.15 - 7.40 (m, 2H) 7.56 - 7.83 (m, 2H) 8.11 (d, J=6.7 Hz, 1H) 8.28 (br. s., 1H) 8.56 (d, J=8.7 Hz, 1H) 8.60 - 8.76 (m, 1H)
ER-888377		376.5	0.2100	> 20	5-((2S,6R)-2-oxo-6-((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylamino)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, J=6.18 Hz, 2H) 1.23 (s, 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 - 3.71 (m, 3H) 3.90 - 4.17 (m, 1H) 4.22 - 4.50 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 4H) 7.38 - 7.61 (m, 1H) 7.66 (m, J=8.20 Hz, 3H) 7.97 - 8.12 (m, 1H) 8.58 (d, J=7.62 Hz, 1H) 8.92 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.92 - 9.00 (m, 1H)
ER-888363		287.4			5-((2R,6R)-2-oxo-6-((pyridin-2-ylmethyl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, J=6.18 Hz, 2H) 1.23 (s, 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 - 3.71 (m, 3H) 3.90 - 4.17 (m, 1H) 4.22 - 4.50 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 4H) 7.38 - 7.61 (m, 1H) 7.66 (m, J=8.20 Hz, 3H) 7.97 - 8.12 (m, 1H) 8.58 (d, J=7.62 Hz, 1H) 8.92 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.92 - 9.00 (m, 1H)
ER-888448		379.5	0.2100	> 20	5-((2S,6R)-2-oxo-6-((1H-pyrazol-4-ylmethyl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, J=6.18 Hz, 2H) 1.23 (s, 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 - 3.71 (m, 3H) 3.90 - 4.17 (m, 1H) 4.22 - 4.50 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 4H) 7.38 - 7.61 (m, 1H) 7.66 (m, J=8.20 Hz, 3H) 7.97 - 8.12 (m, 1H) 8.58 (d, J=7.62 Hz, 1H) 8.92 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.92 - 9.00 (m, 1H)
ER-888483		391.5	0.0160	4,560	5-((2R,6R)-2-oxo-6-((pyridin-2-ylmethyl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, J=6.18 Hz, 2H) 1.23 (s, 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 - 3.71 (m, 3H) 3.90 - 4.17 (m, 1H) 4.22 - 4.50 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 4H) 7.38 - 7.61 (m, 1H) 7.66 (m, J=8.20 Hz, 3H) 7.97 - 8.12 (m, 1H) 8.58 (d, J=7.62 Hz, 1H) 8.92 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.92 - 9.00 (m, 1H)

FIG.6KK

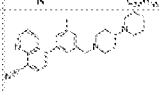
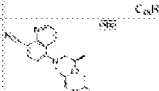
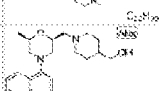
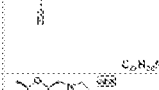
ER-888470		405.5	0.0295	6,816	5-((2R,6S)-2-oxo-6-((pyridin-2-ylmethyl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, J=6.18 Hz, 2H) 1.23 (s, 4H) 1.87 - 1.97 (m, 1H) 2.16 - 2.25 (m, 5H) 2.29 - 2.38 (m, 1H) 2.46 - 2.70 (m, 7H) 2.84 - 2.98 (m, 2H) 3.25 - 3.71 (m, 3H) 3.90 - 4.17 (m, 1H) 4.22 - 4.50 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 4H) 7.38 - 7.61 (m, 1H) 7.66 (m, J=8.20 Hz, 3H) 7.97 - 8.12 (m, 1H) 8.58 (d, J=7.62 Hz, 1H) 8.92 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.92 - 9.00 (m, 1H)
ER-888584		424.020	0.4590	0,3170	5-((1S,1',4'-biphenyl-4-yl)amino)-5-methylpentanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.44 (d, J=6.51 Hz, 2H) 1.50 - 1.69 (m, 5H) 1.79 (m, J=11.06 Hz, 2H) 2.00 (m, J=11.75, 2.44 Hz, 2H) 2.09 (d, J=14.43 Hz, 1H) 2.48 (m, 3H) 2.51 (m, 4H) 2.55 (m, J=11.76 Hz, 2H) 3.54 (s, 2H) 7.15 (s, 1H) 7.21 (s, 1H) 7.24 - 7.30 (m, 1H) 7.45 - 7.55 (m, 1H) 7.57 (m, J=7.48 Hz, 1H) 8.17 (m, J=7.48 Hz, 1H) 8.31 (d, J=8.55, 1.71 Hz, 1H) 8.52 (d, J=4.27, 1.71 Hz, 1H)
ER-888556		379.5	0.0855	> 20	5-((2S,6R)-2-oxo-6-((1H-pyrazol-4-ylmethyl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, J=6.18 Hz, 2H) 1.23 (s, 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 - 3.71 (m, 3H) 3.90 - 4.17 (m, 1H) 4.22 - 4.50 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 4H) 7.38 - 7.61 (m, 1H) 7.66 (m, J=8.20 Hz, 3H) 7.97 - 8.12 (m, 1H) 8.58 (d, J=7.62 Hz, 1H) 8.92 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.92 - 9.00 (m, 1H)
ER-888557		380.5	0.4970	> 20	5-((2S,6R)-2-oxo-6-((1H-pyrazol-4-ylmethyl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, J=6.18 Hz, 2H) 1.23 (s, 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 - 3.71 (m, 3H) 3.90 - 4.17 (m, 1H) 4.22 - 4.50 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 4H) 7.38 - 7.61 (m, 1H) 7.66 (m, J=8.20 Hz, 3H) 7.97 - 8.12 (m, 1H) 8.58 (d, J=7.62 Hz, 1H) 8.92 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.92 - 9.00 (m, 1H)
ER-888574		405.5	0.0050	5,01	5-((2S,6R)-2-oxo-6-((1S,1'-biphenyl-4-yl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 - 1.28 (m, 5H) 1.34 - 2.01 (3H, m, 2.25 - 2.35 (4H, m) 2.60 - 2.73 (4H, m) 2.81 - 3.00 (1H, m) 3.26 - 3.39 (3H, m) 3.32 - 3.40 (2H, m) 7.16 - 7.26 (2H, m) 7.68 - 7.83 (1H, m) 7.64 - 7.71 (2H, m) 8.68 - 8.86 (1H, m) 8.43 - 8.49 (2H, m) 8.57 - 8.66 (1H, m) 8.51 - 8.61 (1H, m)

FIG.6LL

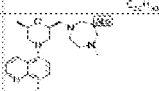
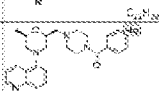
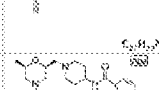
ER-888572		419.6	0.2515	> 20	5-((2R,6S)-2-oxo-6-((pyridin-2-ylmethyl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, J=6.18 Hz, 2H) 1.23 (s, 4H) 1.87 - 1.97 (m, 1H) 2.16 - 2.25 (m, 5H) 2.29 - 2.38 (m, 1H) 2.46 - 2.70 (m, 7H) 2.84 - 2.98 (m, 2H) 3.25 - 3.71 (m, 3H) 3.90 - 4.17 (m, 1H) 4.22 - 4.50 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 4H) 7.38 - 7.61 (m, 1H) 7.66 (m, J=8.20 Hz, 3H) 7.97 - 8.12 (m, 1H) 8.58 (d, J=7.62 Hz, 1H) 8.92 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.92 - 9.00 (m, 1H)
ER-888601		379.2	0.0165	2,4	5-((2R,6S)-2-oxo-6-((1,4-dioxapent-1-ylmethyl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, J=6.18 Hz, 2H) 1.23 (s, 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 - 3.71 (m, 3H) 3.90 - 4.17 (m, 1H) 4.22 - 4.50 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 4H) 7.38 - 7.61 (m, 1H) 7.66 (m, J=8.20 Hz, 3H) 7.97 - 8.12 (m, 1H) 8.58 (d, J=7.62 Hz, 1H) 8.92 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.92 - 9.00 (m, 1H)
ER-888692		455.6	0.0530	> 20	5-((2S,6R)-2-oxo-6-((benzotriazepin-1-ylmethyl)amino)hexanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (s, J=6.18 Hz, 2H) 1.23 (s, 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 - 3.71 (m, 3H) 3.90 - 4.17 (m, 1H) 4.22 - 4.50 (m, 1H) 7.09 - 7.27 (m, 4H) 7.38 - 7.61 (m, 1H) 7.66 (m, J=8.20 Hz, 3H) 7.97 - 8.12 (m, 1H) 8.58 (d, J=7.62 Hz, 1H) 8.92 (d, J=2.64 Hz, 1H) 8.92 - 9.00 (m, 1H)
ER-888726		470.6	0.0370	> 20	5-((1S,1',4'-biphenyl-4-yl)amino)-5-methylpentanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.44 (d, J=6.51 Hz, 2H) 1.50 - 1.69 (m, 5H) 1.79 (m, J=11.06 Hz, 2H) 2.00 (m, J=11.75, 2.44 Hz, 2H) 2.09 (d, J=14.43 Hz, 1H) 2.48 (m, 3H) 2.51 (m, 4H) 2.55 (m, J=11.76 Hz, 2H) 3.54 (s, 2H) 7.15 (s, 1H) 7.21 (s, 1H) 7.24 - 7.30 (m, 1H) 7.45 - 7.55 (m, 1H) 7.57 (m, J=7.48 Hz, 1H) 8.17 (m, J=7.48 Hz, 1H) 8.31 (d, J=8.55, 1.71 Hz, 1H) 8.52 (d, J=4.27, 1.71 Hz, 1H)
ER-888729		470.6	0.0220	> 20	5-((1S,1',4'-biphenyl-4-yl)amino)-5-methylpentanoic acid)-6-carboxynitrile	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.44 (d, J=6.51 Hz, 2H) 1.50 - 1.69 (m, 5H) 1.79 (m, J=11.06 Hz, 2H) 2.00 (m, J=11.75, 2.44 Hz, 2H) 2.09 (d, J=14.43 Hz, 1H) 2.48 (m, 3H) 2.51 (m, 4H) 2.55 (m, J=11.76 Hz, 2H) 3.54 (s, 2H) 7.15 (s, 1H) 7.21 (s, 1H) 7.24 - 7.30 (m, 1H) 7.45 - 7.55 (m, 1H) 7.57 (m, J=7.48 Hz, 1H) 8.17 (m, J=7.48 Hz, 1H) 8.31 (d, J=8.55, 1.71 Hz, 1H) 8.52 (d, J=4.27, 1.71 Hz, 1H)

FIG. 6MM

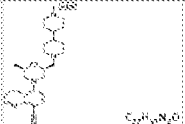
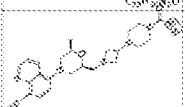
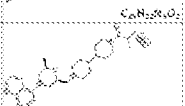
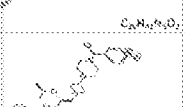
ER-888734		470.6	0.2890	> 2.0	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm 1.26 (s, 3H, 5.45 Hz, 3 H) 1.71 (s, 1.87 (m, 2 H) 2.68 (br. s., 2 H) 2.85 + 2.84 (m, 3 H) 2.84 + 3.08 (m, 2 H) 3.24 + 3.49 (m, 4 H) 3.84 + 4.22 (m, 2 H) 5.30 (br. s., 1 H) 7.26 (d, J=8.26 Hz, 1 H) 7.51 + 7.50 (m, 1 H) 7.94 (dd, J=8.50, 4.38 Hz, 1 H) 7.91 + 8.02 (m, 1 H) 8.04 + 8.30 (m, 2 H) 8.45 (d, 1 H) 8.55 + 8.82 (m, 2 H) 8.94 + 9.18 (m, 1 H)	
ER-888744		483.6	0.0590	> 2.0	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm 0.72 + 0.56 (m, 2 H) 1.13 + 1.38 (m, 4 H) 1.46 + 1.75 (m, 3 H) 1.77 (s, 1 H) 1.88 (s, 1 H) 2.03 + 2.28 (m, 2 H) 2.49 (br. s., 1 H) 2.84 + 2.80 (m, 2 H) 2.83 (br. s., 1 H) 3.09 (d, J=6.45 Hz, 1 H) 3.17 (br. s., 1 H) 3.24 + 3.33 (m, 2 H) 3.33 + 3.55 (m, 2 H) 3.70 (br. s., 1 H) 4.07 (m, s., 1 H) 4.20 (br. s., 1 H) 4.87 (s, 3 H) 7.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.85 (dd, J=8.50, 4.38 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.14 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.57 + 8.81 (m, 1 H) 8.97 (dd, J=4.39, 1.46 Hz, 1 H)	
ER-888745		439.6	0.0579	0.0052 7 >10.0	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide		
ER-888746		472.6	0.0062	> 10.0	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm 0.97 + 1.06 (7 H, m) 5.11 + 1.17 (2 H, m) 1.20 + 1.29 (5 H, m) 1.86 + 2.04 (2 H, m) 2.32 + 2.45 (1 H, m) 2.80 + 2.74 (2 H, m) 2.95 + 3.02 (1 H, m) 3.32 + 3.40 (2 H, m) 7.09 + 7.26 (1 H, m) 7.57 + 7.56 (1 H, m) 8.03 + 8.17 (1 H, m) 8.26 + 8.37 (5 H, m) 8.59 + 8.69 (1 H, m) 8.92 + 9.06 (1 H, m)	CLSM (ESI+) calculated parent: C25H34N6O2 (M+H+): 436.5, determined: 436.6
ER-888749		449.6	0.1190	6.609	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm 1.18 (s, 2 H) 1.29 (s, J=8.15 Hz, 2 H) 1.44 (s, 1 H) 1.72 + 1.50 (m, 2 H) 1.93 (br. s., 1 H) 2.02 (br. s., 1 H) 2.27 (d, J=6.69 Hz, 1 H) 2.27 + 2.69 (m, 2 H) 2.82 (s, J=7.62 Hz, 1 H) 3.08 (br. s., 1 H) 3.20 + 3.35 (m, 3 H) 3.35 + 3.56 (m, 2 H) 3.89 (br. s., 2 H) 4.13 (br. s., 1 H) 4.29 (br. s., 1 H) 4.34 (br. s., 1 H) 4.49 (s, 3 H) 7.23 + 7.45 (m, 1 H) 7.59 + 7.22 (m, 1 H) 8.11 + 8.24 (m, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.66 (s, J=8.79 Hz, 1 H) 8.68 + 8.11 (m, 1 H)	

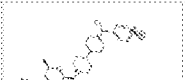
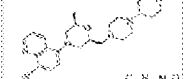
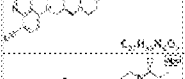
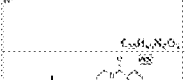
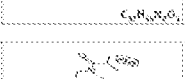
FIG. 6NN

ER-888822		447.6	0.1470	0.555	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.30 (3 H), 1.58 (5 H), 1.77 (5 H), 2.04 (1 H), 2.04 (1 H), 2.28 (1 H), 3.43 (2 H), 3.63 (1 H), 3.68 (1 H), 4.06 (1 H), 7.12 (1 H), 7.46 (1 H), 7.59 (1 H), 8.50 (1 H), 8.55 (1 H)	CLSM (ESI+) calculated parent: C27H36N6O2 (M+H+): 448.6, determined: 448.5
ER-890083		439.6	0.0400	> 2.0	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.18 (3 H), 1.71 (1 H), 1.86 (1 H), 2.42 (1 H), 2.88 (5 H), 3.46 (1 H), 3.71 (1 H), 3.82 (5 H), 3.80 (2 H), 3.86 (4 H), 4.05 (1 H), 4.26 (1 H), 7.26 (1 H), 7.70 (1 H), 8.28 (1 H), 8.66 (1 H), 8.67 (1 H)	CLSM (ESI+) calculated parent: C25H34N6O2 (M+H+): 436.27, determined: 436.41
ER-890091		450.602	0.7960	0.3679	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.56 (2 H), 1.81 (5 H), 2.06 (4 H), 2.78 (4 H), 3.04 (3 H), 3.61 (2 H), 7.35 (1 H), 7.47 (4 H), 7.68 (1 H), 8.18 (1 H), 8.30 (1 H), 8.93 (1 H)	CLSM (ESI+) calculated parent: C27H36N6O2 (M+H+): 441.26, determined: 441.39
ER-890194		534.7	0.2890	2.845	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide		
ER-890105		534.7	0.1020	7.002	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.27 (s, J=6.41 Hz, 4 H) 1.40 (m, 1 H) 1.57 (s, 3 H) 1.50 (m, 2 H) 2.35 (m, 1 H) 2.56 + 2.74 (m, 12 H) 3.24 + 3.35 (m, 1 H) 3.41 (m, 4 H) 7.5 (m, 1 H) 3.87 + 4.13 (m, 2 H) 7.66 (d, J=8.12 Hz, 1 H) 7.67 + 7.55 (m, 4 H) 8.05 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.46 (dd, J=8.25, 1.71 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=4.06, 1.71 Hz, 1 H)	CLSM (ESI+) calculated parent: C25H34N6O3 (M+H+): 535.34, determined: 535.40

FIG. 6OO

ER-890156		434.6	0.0209	6.697	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.26 (s, J=6.20 Hz, 3 H) 1.44 + 1.62 (m, 2 H) 1.62 + 1.88 (m, 4 H) 1.85 + 2.07 (m, 1 H) 2.00 + 2.26 (m, 2 H) 2.38 + 2.47 (m, 1 H) 2.47 + 2.83 (m, 4 H) 2.59 + 2.72 (m, 2 H) 2.81 + 3.06 (m, 4 H) 3.03 + 3.15 (m, 1 H) 3.23 + 3.33 (m, 1 H) 3.33 + 3.50 (m, 1 H) 3.50 + 3.82 (m, 1 H) 3.84 + 4.11 (m, 2 H) 7.00 + 7.14 (m, 1 H) 7.50 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H) 7.97 + 8.05 (m, 1 H) 8.45 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H) 8.50 + 8.12 (m, 1 H)	CLSM (ESI+) calculated parent: C25H34N6O2 (M+H+): 435.28, determined: 435.41
ER-890157		434.6	0.2173	6.729	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.26 (s, J=6.20 Hz, 3 H) 1.39 (dd, J=12.05, 4.06 Hz, 2 H) 1.62 (m, 2 H) 2.32 (s, J=11.43, 3.63 Hz, 1 H) 2.45 (s, J=6.20 Hz, 1 H) 2.44 + 2.77 (m, 5 H) 3.13 + 3.10 (m, 2 H) 3.25 (dd, J=11.70, 1.30 Hz, 1 H) 3.26 + 3.48 (m, 1 H) 3.55 + 3.87 (m, 2 H) 7.03 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.46 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H) 8.50 (dd, J=4.06, 1.71 Hz, 1 H)	CLSM (ESI+) calculated parent: C25H34N6O2 (M+H+): 435.28, determined: 435.41
ER-890199		420.6	0.1570	> 2.0	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d4) δ ppm 1.11 + 1.36 (m, 3 H) 1.26 + 1.49 (m, 2 H) 2.04 (s, 1 H) 2.45 + 2.81 (m, 3 H) 2.87 + 3.03 (m, 6 H) 3.06 + 3.15 (m, 1 H) 3.20 (br. s., 1 H) 3.28 + 3.41 (m, 3 H) 3.42 + 3.87 (m, 3 H) 4.07 (br. s., 1 H) 4.10 + 4.23 (m, 1 H) 4.50 (br. s., 1 H) 7.23 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.65 (dd, J=8.55, 4.10 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.34 (br. s., 2 H) 8.55 + 8.78 (m, 1 H) 8.80 + 8.04 (m, 1 H)	
ER-890112		435.6	0.0290	0.105	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.19 + 1.41 (m, 5 H) 1.47 + 1.82 (m, 4 H) 1.76 + 1.89 (m, 5 H) 2.42 + 2.84 (m, 2 H) 2.56 + 2.68 (m, 2 H) 2.71 + 2.82 (m, 3 H) 2.80 + 2.89 (m, 1 H) 3.24 + 3.40 (m, 6 H) 3.61 (s, J=12.01 Hz, 1 H) 3.86 + 3.86 (m, 1 H) 3.86 (d, J=3.86, 7.82 Hz, 1 H) 5.39 + 5.31 (m, 1 H) 7.08 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.50, 4.10 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.35 (s, 3 H) 8.47 (dd, J=8.50, 1.66 Hz, 1 H) 8.90 + 9.62 (m, 1 H)	
ER-890113		475.6	0.1200	> 2.0	N-((1-((2S,6R)-4-(8-chloroheptan-5-yl)-6-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)methyl)pyridin-4-yl)pyridine-2-carboxamide		

F-100-01					
ER-890114		447.6	0.0045	6.687	¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ ppm: 1.27 (s, 3H, 6-Me), 1.64 (s, 3H, 2-Me), 1.82 (s, 2H, 5-Me), 1.85 (s, 1H, 3-Me), 1.94 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.66 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 4.43 (br s, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.77 (s, 5.55 (m, 6H), 7.16 (s, 4.42 (m, 2H), 7.55 (s, 1.79 (m, 2H), 8.14 (s, 1.91 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 9.56 (m, 1H), 9.57 (m, 1.47 (m, 2H), 9.57 (m, 1.46 (m, 2H).
ER-890115		406.5	6.6110	0.145	¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ ppm: 1.25 (s, 3H, 6-Me), 1.52 (s, 2H), 2.73 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.53 (m, 5H), 3.97 (s, 4H), 4.58 (m, 3H), 4.16 (s, 4.44 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.02 (s, 4.36 (m, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.80 (m, 1H), 9.50 (s, 1.76 (m, 2H), 9.59 (s, 1 (m, 1H).
ER-890120		448.6	0.1340	> 2.5	¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ ppm: 1.24 (s, 3H, 6-Me), 2.01 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.31 (s, 2.43 (m, 4H), 2.61 (s, 2.74 (m, 2H), 2.81 (s, 3.25 (m, 1H), 3.29 (s, 3.39 (m, 2H), 3.52 (s, 2.50 (m, 4H), 3.58 (s, 3.69 (m, 2H), 3.78 (s, 4.59 (m, 1H), 5.14 (s, 5.22 (m, 3.45 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.81 (m, 4.98 (m, 4.36 (m, 1H), 8.02 (s, 1.79 (m, 1H), 9.32 (s, 1.76 (m, 1H).
ER-890125		503.7	0.2420	> 2.5	¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ ppm: 0.98 (s, 1.24 (m, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.40 (br s, 4H), 1.51 (s, 4.69 (m, 2H), 1.70 (s, 1.95 (s, 2.15 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.43 (s, 2.83 (m, 4H), 2.68 (s, 2.83 (m, 2H), 2.87 (s, 3.13 (m, 3H), 3.17 (s, 3.54 (m, 3H), 3.34 (s, 3.53 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 4.35 (m, 2H), 4.04 (s, 2.68 (m, 2H), 4.43 (br s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.58 (m, 3H), 7.15 (s, 7.42 (m, 2H), 7.89 (s, 7.81 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.36 (s, 8.60 (m, 1H), 9.04 (s, 5.16 (m, 1H).
ER-890122		510.6	0.0990	6.11	¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ ppm: 1.28 (s, 3H, 6-Me), 1.52 (s, 2H), 2.34 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 2.54 (s, 2.50 (m, 2H), 2.94 (s, 3.22 (m, 2H), 3.23 (s, 3.44 (m, 4H), 3.48 (br s, 2H), 3.61 (s, 3.68 (m, 4H), 4.05 (s, 4.22 (m, 3H), 4.62 (s, 5.59 (m, 5.40 (s, 2.55 (m, 3H), 7.16 (s, 7.35 (s, 7.55 (m, 3H), 7.55 (s, 7.75 (m, 2H), 8.02 (s, 8.20 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.62 (s, 8.80 (m, 2H), 9.02 (s, 9.31 (m, 1H).

ER-890162		837.7	0.9880	1.271	5-(4-(2S,6S)-2-ethyl-6-oxo-2,4,6,4-tetrahydropyridin-4-yl)-3-methyl-6-methylmethoxyphenol-8-carboxylic acid <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)O)C(OC)C2=CC(=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4N5C(=O)CCC5=C4)C6=CC=CC=C6</chem>	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.27 (br. s, 2 H); 1.34 - 1.37 (m, 3 H); 4.40 - 1.57 (m, 4 H); 5.71 (s, 1 H); 6.45 (d, 1 H); 6.89 (br. s, 1 H); 7.83 - 7.95 (m, 2 H); 7.91 (d, 1 H); 7.62 - 7.85 (m, 2 H); 7.90 - 7.94 (m, 5 H); 3.33 - 3.58 (m, 1 H); 3.55 - 3.81 (m, 1 H); 4.07 - 4.20 (m, 1 H); 4.20 - 4.55 (m, 1 H); 4.58 (s, 1 H); 6.67 (d, 1 H); 6.59 (d, 2 H); 7.09 - 7.31 (m, 2 H); 7.33 - 7.48 (m, 4 H); 7.61 - 7.69 (m, 2 H); 7.84 - 8.05 (m, 8 H); 8.13 (dd, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.5 (s, 1 H); 8.69 (s, 8.70 (s, 1 H); 8.90 - 8.99 (m, 1 H).	
ER-890166		448.6	6.6135	1.362	5-(4-(2R,6S)-2-ethyl-6-oxo-2,4,6,4-tetrahydropyridin-4-yl)-3-methyl-6-methylmethoxyphenol-8-carboxylic acid <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)O)C(OC)C2=CC(=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4N5C(=O)CCC5=C4)C6=CC=CC=C6</chem>	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d ₃) δ ppm: 1.28 (s, 3 H); 1.43 - 1.66 (m, 2 H); 1.65 - 1.65 (m, 4 H); 1.85 - 2.00 (m, 2 H); 2.15 - 2.32 (s, 1 H); 2.37 - 2.74 (m, 12 H); 2.90 (d, 2 H); 2.99 (dd, 1 H); 3.86 - 3.98 (m, 1 H); 3.35 - 3.48 (m, 1 H); 3.92 - 4.15 (m, 2 H); 7.09 (d, 1 H); 7.12 (s, 1 H); 7.56 (dd, 1 H); 7.55 - 8.27 (m, 1 H); 8.04 (d, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.45 (dd, 1 H); 8.65 (s, 1 H); 8.68 (s, 1 H); 8.98 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H).	GLSM (ESI+) calculated for [C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₆] (M+H) ⁺ : 448.30 determined: 448.4
ER-890167		476.6	0.9570	> 2.0	5-(4-(2S,6S)-2-ethyl-6-oxo-2,4,6,4-tetrahydropyridin-4-yl)-3-methyl-6-methylmethoxyphenol-8-carboxylic acid <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)O)C(OC)C2=CC(=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4N5C(=O)CCC5=C4)C6=CC=CC=C6</chem>	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.28 (s, 3 H); 1.31 - 1.53 (m, 2 H); 1.58 - 1.80 (m, 2 H); 2.08 (s, 3 H); 2.45 - 2.71 (m, 12 H); 2.98 - 3.12 (m, 1 H); 3.20 (d, 1 H); 3.78 (s, 1 H); 3.81 (dd, 1 H); 3.95 - 4.15 (m, 2 H); 3.38 - 3.80 (m, 1 H); 3.94 - 4.18 (m, 2 H); 4.50 - 4.56 (m, 1 H); 7.08 (d, 1 H); 7.10 (s, 1 H); 7.51 (dd, 1 H); 7.55 - 8.27 (m, 1 H); 8.04 (d, 1 H); 8.45 (dd, 1 H); 8.45 (dd, 1 H); 8.58 (s, 1 H); 8.58 (s, 1 H); 8.68 (s, 1 H); 8.68 (s, 1 H); 8.98 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H).	GLSM (ESI+) calculated for [C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₆] (M+H) ⁺ : 477.29 determined: 477.39
ER-890180		504.7	6.6870	> 2.0	5-(4-(2S,6R)-2-ethyl-6-oxo-2,4,6,4-tetrahydropyridin-4-yl)-3-methyl-6-methylmethoxyphenol-8-carboxylic acid <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)O)C(OC)C2=CC(=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4N5C(=O)CCC5=C4)C6=CC=CC=C6</chem>	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d ₃) δ ppm: 1.26 - 1.20 (m, 6 H); 1.38 (d, 3 H); 1.80 (m, 2 H); 1.35 - 1.52 (m, 2 H); 1.80 (s, 3 H); 1.31 (s, 3 H); 2.41 - 2.71 (m, 12 H); 2.74 - 2.88 (m, 1 H); 3.02 (s, 1 H); 3.38 (m, 1 H); 3.29 (dd, 1 H); 3.75 (m, 1 H); 3.81 (s, 1 H); 4.16 (m, 1 H); 2.80 - 4.10 (m, 3 H); 4.67 (s, 1 H); 7.08 (d, 1 H); 7.08 (d, 1 H); 7.12 (s, 1 H); 7.51 (dd, 1 H); 7.55 - 8.06 (m, 1 H); 8.04 (d, 1 H); 8.45 (dd, 1 H); 8.45 (dd, 1 H); 8.58 (s, 1 H); 8.58 (s, 1 H); 8.68 (s, 1 H); 8.68 (s, 1 H); 8.98 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H).	GLSM (ESI+) calculated for [C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₆] (M+H) ⁺ : 505.32 determined: 505.44
ER-890189		536.7	0.1190	> 2.0	5-(4-(2S,6R)-2-ethyl-6-oxo-2,4,6,4-tetrahydropyridin-4-yl)-3-methyl-6-methylmethoxyphenol-8-carboxylic acid <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=O)O)C(OC)C2=CC(=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4N5C(=O)CCC5=C4)C6=CC=CC=C6</chem>	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d ₃) δ ppm: 1.26 (d, 3 H); 1.32 - 1.53 (m, 2 H); 1.80 - 1.80 (m, 2 H); 2.03 (s, 3 H); 2.41 - 2.71 (m, 12 H); 2.74 - 2.88 (m, 1 H); 3.02 (s, 1 H); 3.38 (m, 1 H); 3.29 (dd, 1 H); 3.75 (m, 1 H); 3.81 (s, 1 H); 4.16 (m, 1 H); 2.80 - 4.10 (m, 3 H); 4.67 (s, 1 H); 7.08 (d, 1 H); 7.08 (d, 1 H); 7.12 (s, 1 H); 7.51 (dd, 1 H); 7.55 - 8.06 (m, 1 H); 8.04 (d, 1 H); 8.45 (dd, 1 H); 8.45 (dd, 1 H); 8.58 (s, 1 H); 8.58 (s, 1 H); 8.68 (s, 1 H); 8.68 (s, 1 H); 8.98 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H).	GLSM (ESI+) calculated for [C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₆] (M+H) ⁺ : 539.32 determined: 539.42

Chemical structure	Formula	Calculated	Found	Mass (g/mol)	Yield (%)	mp (°C)	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	13C NMR (100 MHz, CDCl ₃)	IR (cm ⁻¹)	MS (m/z)	HRMS (m/z)	Elemental analysis
	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	276.25	276.25	276.25	36	127-128	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.27 (3H, s), 1.57 (2H, s), 1.88 (2H, s), 2.08 (1H, s), 2.88 (1H, s), 2.92 (2H, s), 3.47 (1H, s), 3.54 (2H, s), 4.07 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.06 (1H, s).	127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 129.4, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 130.0, 130.1, 130.2, 130.3, 130.4, 130.5, 130.6, 130.7, 130.8, 130.9, 131.0, 131.1, 131.2, 131.3, 131.4, 131.5, 131.6, 131.7, 131.8, 131.9, 132.0, 132.1, 132.2, 132.3, 132.4, 132.5, 132.6, 132.7, 132.8, 132.9, 133.0, 133.1, 133.2, 133.3, 133.4, 133.5, 133.6, 133.7, 133.8, 133.9, 134.0, 134.1, 134.2, 134.3, 134.4, 134.5, 134.6, 134.7, 134.8, 134.9, 135.0, 135.1, 135.2, 135.3, 135.4, 135.5, 135.6, 135.7, 135.8, 135.9, 136.0, 136.1, 136.2, 136.3, 136.4, 136.5, 136.6, 136.7, 136.8, 136.9, 137.0, 137.1, 137.2, 137.3, 137.4, 137.5, 137.6, 137.7, 137.8, 137.9, 138.0, 138.1, 138.2, 138.3, 138.4, 138.5, 138.6, 138.7, 138.8, 138.9, 139.0, 139.1, 139.2, 139.3, 139.4, 139.5, 139.6, 139.7, 139.8, 139.9, 140.0, 140.1, 140.2, 140.3, 140.4, 140.5, 140.6, 140.7, 140.8, 140.9, 141.0, 141.1, 141.2, 141.3, 141.4, 141.5, 141.6, 141.7, 141.8, 141.9, 142.0, 142.1, 142.2, 142.3, 142.4, 142.5, 142.6, 142.7, 142.8, 142.9, 143.0, 143.1, 143.2, 143.3, 143.4, 143.5, 143.6, 143.7, 143.8, 143.9, 144.0, 144.1, 144.2, 144.3, 144.4, 144.5, 144.6, 144.7, 144.8, 144.9, 145.0, 145.1, 145.2, 145.3, 145.4, 145.5, 145.6, 145.7, 145.8, 145.9, 146.0, 146.1, 146.2, 146.3, 146.4, 146.5, 146.6, 146.7, 146.8, 146.9, 147.0, 147.1, 147.2, 147.3, 147.4, 147.5, 147.6, 147.7, 147.8, 147.9, 148.0, 148.1, 148.2, 148.3, 148.4, 148.5, 148.6, 148.7, 148.8, 148.9, 149.0, 149.1, 149.2, 149.3, 149.4, 149.5, 149.6, 149.7, 149.8, 149.9, 150.0, 150.1, 150.2, 150.3, 150.4, 150.5, 150.6, 150.7, 150.8, 150.9, 151.0, 151.1, 151.2, 151.3, 151.4, 151.5, 151.6, 151.7, 151.8, 151.9, 152.0, 152.1, 152.2, 152.3, 152.4, 152.5, 152.6, 152.7, 152.8, 152.9, 153.0, 153.1, 153.2, 153.3, 153.4, 153.5, 153.6, 153.7, 153.8, 153.9, 154.0, 154.1, 154.2, 154.3, 154.4, 154.5, 154.6, 154.7, 154.8, 154.9, 155.0, 155.1, 155.2, 155.3, 155.4, 155.5, 155.6, 155.7, 155.8, 155.9, 156.0, 156.1, 156.2, 156.3, 156.4, 156.5, 156.6, 156.7, 156.8, 156.9, 157.0, 157.1, 157.2, 157.3, 157.4, 157.5, 157.6, 157.7, 157.8, 157.9, 158.0, 158.1, 158.2, 158.3, 158.4, 158.5, 158.6, 158.7, 158.8, 158.9, 159.0, 159.1, 159.2, 159.3, 159.4, 159.5, 159.6, 159.7, 159.8, 159.9, 160.0, 160.1, 160.2, 160.3, 160.4, 160.5, 160.6, 160.7, 160.8, 160.9, 161.0, 161.1, 161.2, 161.3, 161.4, 161.5, 161.6, 161.7, 161.8, 161.9, 162.0, 162.1, 162.2, 162.3, 162.4, 162.5, 162.6, 162.7, 162.8, 162.9, 163.0, 163.1, 163.2, 163.3, 163.4, 163.5, 163.6, 163.7, 163.8, 163.9, 164.0, 164.1, 164.2, 164.3, 164.4, 164.5, 164.6, 164.7, 164.8, 164.9, 165.0, 165.1, 165.2, 165.3, 165.4, 165.5, 165.6, 165.7, 165.8, 165.9, 166.0, 166.1, 166.2, 166.3, 166.4, 166.5, 166.6, 166.7, 166.8, 166.9, 167.0, 167.1, 167.2, 167.3, 167.4, 167.5, 167.6, 167.7, 167.8, 167.9, 168.0, 168.1, 168.2, 168.3, 168.4, 168.5, 168.6, 168.7, 168.8, 168.9, 169.0, 169.1, 169.2, 169.3, 169.4, 169.5, 169.6, 169.7, 169.8, 169.9, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3, 170.4, 170.5, 170.6, 170.7, 170.8, 170.9, 171.0, 171.1, 171.2, 171.3, 171.4, 171.5, 171.6, 171.7, 171.8, 171.9, 172.0, 172.1, 172.2, 172.3, 172.4, 172.5, 172.6, 172.7, 172.8, 172.9, 173.0, 173.1, 173.2, 173.3, 173.4, 173.5, 173.6, 173.7, 173.8, 173.9, 174.0, 174.1, 174.2, 174.3, 174.4, 174.5, 174.6, 174.7, 174.8, 174.9, 175.0, 175.1, 175.2, 175.3, 175.4, 175.5, 175.6, 175.7, 175.8, 175.9, 176.0, 176.1, 176.2, 176.3, 176.4, 176.5, 176.6, 176.7, 176.8, 176.9, 177.0, 177.1, 177.2, 177.3, 177.4, 177.5, 177.6, 177.7, 177.8, 177.9, 178.0, 178.1, 178.2, 178.3, 17				

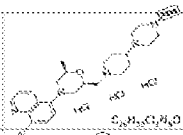
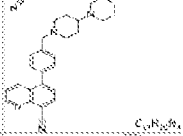
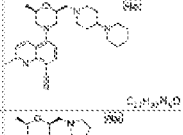
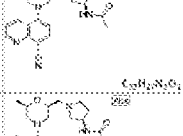
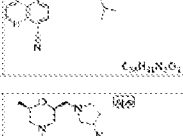
FIG. 655					
ER-890223		558.6	0.6010	0.035	IRMSN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.32 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.50 (s, 2.77 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.97 (s, 2.21 (m, 4H), 3.23 (s, 3.55 (m, 6H), 3.67 (br, s, 4H), 3.74 (s, 4H), 4.02 (m, 6H), 4.02 (s, 1.7 (m, 1H), 4.48 (t, 3.92 (s, 1H), 7.27 (m, 4.02 (s, 1H), 7.70 (d, 3.8 (s, 4.17 (s, 1H), 8.28 (m, 3.8 (s, 1H), 8.62 (d, 3.8 (s, 1.36 (s, 1H), 8.37 (d, 3.4 (s, 1.36 (s, 1H), 10.70 (br, s, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₆H₃₂N₂O₂ (M+H)⁺ 438.30, determinat: 445.41
ER-890244		410.962	0.6225	0.0466	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.83 (2 H), 1.85 (6 H), 1.94 (2 H), 2.55 (2 H), 2.46 (1 H), 2.67 (4 H), 2.94 (2 H), 3.41 (2 H), 1.45 (2 H), 7.52 (2 H), 8.26 (1 H), 8.57 (1 H), 8.91 (1 H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₆N₄ (M+H)⁺ 411.25, determinat: 411.26
ER-890250		447.6	2.0590	0.843	IRMSN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.14 (3 H), 1.35 (4 H), 1.44 (4 H), 1.45 (2 H), 1.64 (2 H), 2.39 (6 H), 2.48 (1 H), 2.58 (1 H), 2.58 (1 H), 2.61 (1 H), 2.75 (3 H), 2.84 (1 H), 3.06 (1 H), 3.98 (2 H), 7.13 (1 H), 7.54 (1 H), 8.17 (1 H), 8.42 (1 H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₇N₅O₂ (M+H)⁺ 448.30, determinat: 449.4
ER-890252		593.5	0.0350	> 10.0	IRMSN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.25 (3 H), 1.86 (1 H), 1.84 (2 H), 1.89 (1 H), 2.33 (1 H), 2.55 (3 H), 2.76 (1 H), 2.84 (1 H), 2.92 (1 H), 3.15 (1 H), 3.27 (2 H), 3.37 (1 H), 4.64 (1 H), 4.22 (1 H), 4.59 (1 H), 6.84 (1 H), 7.55 (1 H), 7.50 (1 H), 7.96 (1 H), 8.43 (1 H), 8.63 (1 H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₈H₃₇N₅O₂ (M+H)⁺ 594.22, determinat: 594.22
ER-890253		421.5	0.1510	> 10.0	IRMSN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.25 (3 H), 1.24 (3 H), 1.65 (1 H), 2.26 (2 H), 2.35 (1 H), 2.55 (3 H), 3.04 (1 H), 3.27 (1 H), 3.37 (1 H), 4.05 (1 H), 4.42 (1 H), 5.02 (1 H), 7.05 (1 H), 7.50 (1 H), 7.96 (1 H), 8.43 (1 H), 8.63 (1 H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₈H₃₇N₅O₂ (M+H)⁺ 423.25, determinat: 422.31

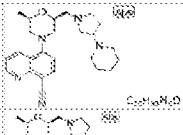
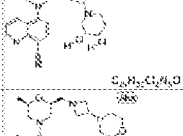
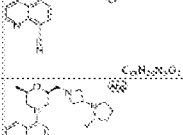
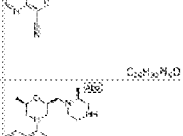
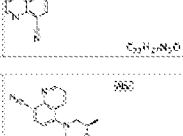
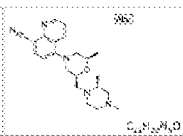
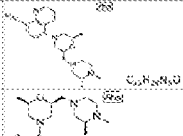
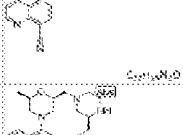
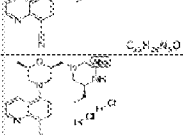
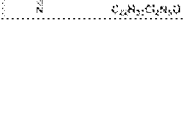
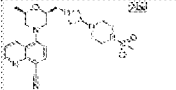
FIG. 671					
ER-890211		419.5	0.1405	> 10.0	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.56 (br, s, 2H), 1.75 (s, 1.89 (2 H), 1.94 (br, s, 1H), 2.01 (s, 2.25 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.13 (s, 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.58 (s, 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 4.15 (m, 1H), 4.15 (br, s, 1H), 4.81 (s, 5.07 (m, 4H), 7.24 (t, 3.7 (s, 1H), 7.36 (s, 7.37 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 4.7 (s, 1H), 8.42 (s, 8.67 (s, 1H), 8.83 (s, 9.10 (m, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₆H₃₂N₂O₂ (M+H)⁺ 438.30, determinat: 445.41
ER-890311		492.6	0.6218	6.543	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.56 (br, s, 2H), 1.75 (s, 1.89 (2 H), 1.94 (br, s, 1H), 2.01 (s, 2.25 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.13 (s, 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.58 (s, 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 4.15 (m, 1H), 4.15 (br, s, 1H), 4.81 (s, 5.07 (m, 4H), 7.24 (t, 3.7 (s, 1H), 7.36 (s, 7.37 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 4.7 (s, 1H), 8.42 (s, 8.67 (s, 1H), 8.83 (s, 9.10 (m, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₆N₄ (M+H)⁺ 411.25, determinat: 411.26
ER-890342		437.5	0.0710	> 2.0	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.56 (br, s, 2H), 1.75 (s, 1.89 (2 H), 1.94 (br, s, 1H), 2.01 (s, 2.25 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.13 (s, 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.58 (s, 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 4.15 (m, 1H), 4.15 (br, s, 1H), 4.81 (s, 5.07 (m, 4H), 7.24 (t, 3.7 (s, 1H), 7.36 (s, 7.37 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 4.7 (s, 1H), 8.42 (s, 8.67 (s, 1H), 8.83 (s, 9.10 (m, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₆N₄ (M+H)⁺ 411.25, determinat: 411.26
ER-890343		405.5	0.0082	5.245	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.56 (br, s, 2H), 1.75 (s, 1.89 (2 H), 1.94 (br, s, 1H), 2.01 (s, 2.25 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.13 (s, 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.58 (s, 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 4.15 (m, 1H), 4.15 (br, s, 1H), 4.81 (s, 5.07 (m, 4H), 7.24 (t, 3.7 (s, 1H), 7.36 (s, 7.37 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 4.7 (s, 1H), 8.42 (s, 8.67 (s, 1H), 8.83 (s, 9.10 (m, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₆N₄ (M+H)⁺ 411.25, determinat: 411.26
ER-890344		265.5	0.0100	> 2.0	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.56 (br, s, 2H), 1.75 (s, 1.89 (2 H), 1.94 (br, s, 1H), 2.01 (s, 2.25 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.13 (s, 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.58 (s, 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 4.15 (m, 1H), 4.15 (br, s, 1H), 4.81 (s, 5.07 (m, 4H), 7.24 (t, 3.7 (s, 1H), 7.36 (s, 7.37 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 4.7 (s, 1H), 8.42 (s, 8.67 (s, 1H), 8.83 (s, 9.10 (m, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₆N₄ (M+H)⁺ 411.25, determinat: 411.26

FIG. 677					
ER-890345		579.5	0.6180	> 2.0	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.56 (br, s, 2H), 1.75 (s, 1.89 (2 H), 1.94 (br, s, 1H), 2.01 (s, 2.25 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.13 (s, 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.58 (s, 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 4.15 (m, 1H), 4.15 (br, s, 1H), 4.81 (s, 5.07 (m, 4H), 7.24 (t, 3.7 (s, 1H), 7.36 (s, 7.37 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 4.7 (s, 1H), 8.42 (s, 8.67 (s, 1H), 8.83 (s, 9.10 (m, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₆N₄ (M+H)⁺ 411.25, determinat: 411.26
ER-890346		379.5	0.0240	> 2.0	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.56 (br, s, 2H), 1.75 (s, 1.89 (2 H), 1.94 (br, s, 1H), 2.01 (s, 2.25 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.13 (s, 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.58 (s, 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 4.15 (m, 1H), 4.15 (br, s, 1H), 4.81 (s, 5.07 (m, 4H), 7.24 (t, 3.7 (s, 1H), 7.36 (s, 7.37 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 4.7 (s, 1H), 8.42 (s, 8.67 (s, 1H), 8.83 (s, 9.10 (m, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₆N₄ (M+H)⁺ 411.25, determinat: 411.26
ER-890351		379.5	0.0051	> 10.0	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.56 (br, s, 2H), 1.75 (s, 1.89 (2 H), 1.94 (br, s, 1H), 2.01 (s, 2.25 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.13 (s, 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.58 (s, 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 4.15 (m, 1H), 4.15 (br, s, 1H), 4.81 (s, 5.07 (m, 4H), 7.24 (t, 3.7 (s, 1H), 7.36 (s, 7.37 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 4.7 (s, 1H), 8.42 (s, 8.67 (s, 1H), 8.83 (s, 9.10 (m, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₆N₄ (M+H)⁺ 411.25, determinat: 411.26
ER-890363		379.5	0.0005	> 10.0	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.56 (br, s, 2H), 1.75 (s, 1.89 (2 H), 1.94 (br, s, 1H), 2.01 (s, 2.25 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.13 (s, 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.58 (s, 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 4.15 (m, 1H), 4.15 (br, s, 1H), 4.81 (s, 5.07 (m, 4H), 7.24 (t, 3.7 (s, 1H), 7.36 (s, 7.37 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 4.7 (s, 1H), 8.42 (s, 8.67 (s, 1H), 8.83 (s, 9.10 (m, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₆N₄ (M+H)⁺ 411.25, determinat: 411.26
ER-890383		482.4	0.0085	> 10.0	IRMSN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.56 (br, s, 2H), 1.75 (s, 1.89 (2 H), 1.94 (br, s, 1H), 2.01 (s, 2.25 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.55 (s, 2.76 (m, 2H), 2.82 (s, 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.13 (s, 3.46 (s, 3H), 3.23 (s, 3.35 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.58 (s, 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 4.15 (m, 1H), 4.15 (br, s, 1H), 4.81 (s, 5.07 (m, 4H), 7.24 (t, 3.7 (s, 1H), 7.36 (s, 7.37 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 4.7 (s, 1H), 8.42 (s, 8.67 (s, 1H), 8.83 (s, 9.10 (m, 1H). CLSM (ESI+) calculated pentru C₂₇H₃₆N₄ (M+H)⁺ 411.25, determinat: 411.26

[illegible]

ER-892295		484.6	0.2116	> 10.0	5-(2-(2,6-dimethyl-6-(4-(4-oxo-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)-2-oxoethyl)-2-phenyl)-1H-pyrazol-4-one	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.27 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 5.81 (s, 4H), 5.85 (s, 2H), 5.96 (s, 3H), 6.17 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.
-----------	---	-------	--------	--------	--	---

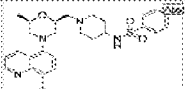
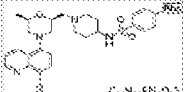
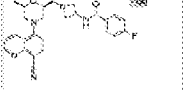
ER-894146		535.2	0.1130	9.3	$C_{27}H_{28}N_6Cl_2O_5$	N-((1-((2S,6R)-4-(5-chloromethyl-5-((3-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)pyridin-4-yl)-4-oxobutanoate)amido)-6-chloro-2-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide ¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 1.23 (s, 3H, 6.15 Hz, 2.72 Hz, 1.52 - 1.29 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.54 - 2.32 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.55 - 3.25 (m, 2H), 3.28 - 3.52 (m, 4H), 3.66 - 4.16 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 5.1 (s, 1H), 7.21 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.26 - 7.42 (m, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.70 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.96 (m, 1H), 8.11 (s, J=8.26 Hz, 1H), 8.22 (m, s, 1H), 8.59 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1H), 8.85 - 9.11 (m, 1H)
ER-894150		521.6	0.1275	>10.0	$C_{27}H_{28}N_6Cl_2O_5$	N-((1-((2S,6R)-4-(5-chloromethyl-5-((3-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)pyridin-4-yl)-4-oxobutanoate)amido)-6-chloro-2-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide ¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 1.26 (s, 3H, 6.45 Hz, 2.2 Hz), 1.64 - 1.59 (m, 1H), 1.59 - 2.11 (m, 2H), 2.54 - 2.74 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.59 - 3.24 (m, 3H), 3.25 - 3.53 (m, 4H), 3.56 - 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 - 7.46 (m, 1H), 7.51 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1H), 7.73 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 8.03 (m, 1H), 8.13 (s, J=7.91 Hz, 1H), 8.22 (m, s, 1H), 8.52 (dd, J=8.73, 1.47 Hz, 1H), 8.88 - 9.11 (m, 1H)
ER-894151		537.4	0.0382	11.66	$C_{28}H_{28}N_6Cl_2O_5$	N-((1-((2S,6R)-2-(3-chloromethyl-3-((3-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)pyridin-4-yl)-4-oxobutanoate)amido)-6-chloro-2-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide ¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 1.38 - 1.30 (m, 4H), 2.36 - 2.82 (m, 5H), 2.81 - 3.69 (m, 2H), 3.07 - 3.19 (m, 4H), 3.27 - 3.43 (m, 5H), 3.44 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.78 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 4.06 - 4.14 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.52 - 4.87 (m, 1H), 4.75 - 4.90 (m, 5H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.44 - 7.65 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.26 Hz, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.51 - 8.80 (m, 2H), 8.81 - 9.04 (m, 1H)
ER-894152		375.5	0.6740	>10.0	$C_{26}H_{26}N_6Cl_2O_5$	N-((1-((2S,6R)-4-(5-chloromethyl-5-((3-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)pyridin-4-yl)-4-oxobutanoate)amido)-6-chloro-2-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide ¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 1.93 - 1.30 (m, 3H), 1.94 (s, 2H), 2.57 - 2.79 (m, 2H), 3.06 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.57 (m, 2H), 3.76 (m, s, 1H), 4.40 (m, s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.75 - 4.90 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 7.22 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.35 - 7.47 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.70 (m, s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.53 (dd, J=8.50 Hz, 1H)
ER-894153		450.8	0.1210	>10.0	$C_{27}H_{26}FN_6Cl_2O_5$	N-((1-((2S,6R)-4-(5-chloromethyl-5-((3-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)pyridin-4-yl)-4-oxobutanoate)amido)-6-chloro-2-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide ¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄): δ ppm 1.93 - 1.30 (m, 3H), 1.94 (s, 2H), 2.57 - 2.79 (m, 2H), 3.06 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.57 (m, 2H), 3.76 (m, s, 1H), 4.40 (m, s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.75 - 4.90 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 7.22 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.35 - 7.47 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.70 (m, s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.53 (dd, J=8.50 Hz, 1H)

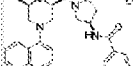
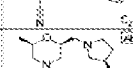
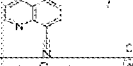
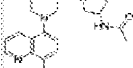
FIG. 577

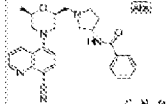
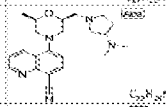
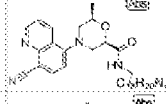
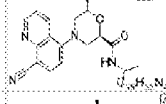
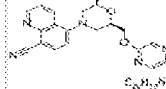
ER-894154		415.5	0.1710	>10.0	N-1-((2S,6R)-4-(3-(4-(2-(2,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)azetidin-3-yl)-N-methyl-2,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide) 1.27 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 2.52 (s, 2.78 (m, 2H), 2.55 (d, 2H), 3.01 (s, 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3.42 (m, 3.45 (s, 3.55 (s, 3.77 (m, 2H), 3.91 (s, 4.17 (m, 2H), 4.17 (s, 4.40 (m, 3.35) 4.82 (s, 3.3) 7.25 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (s, 7.84 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.93 (s, 1.17 (m, 1H).
ER-894155		415.5	0.2820	>10.0	N-1-((2S,6R)-4-(3-(4-(2-(2,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)azetidin-3-yl)-N-methyl-2,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide) 1.27 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 2.52 (s, 2.78 (m, 2H), 2.55 (d, 2H), 3.01 (s, 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3.42 (m, 3.45 (s, 3.55 (s, 3.77 (m, 2H), 3.91 (s, 4.17 (m, 2H), 4.17 (s, 4.40 (m, 3.35) 4.82 (s, 3.3) 7.25 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (s, 7.84 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.93 (s, 1.17 (m, 1H).
ER-894158		415.5	0.1780	>10.0	N-1-((2S,6R)-4-(3-(4-(2-(2,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)azetidin-3-yl)-N-methyl-2,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide) 1.27 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 2.52 (s, 2.78 (m, 2H), 2.55 (d, 2H), 3.01 (s, 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3.42 (m, 3.45 (s, 3.55 (s, 3.77 (m, 2H), 3.91 (s, 4.17 (m, 2H), 4.17 (s, 4.40 (m, 3.35) 4.82 (s, 3.3) 7.25 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (s, 7.84 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.93 (s, 1.17 (m, 1H).
ER-894159		523.7	0.1990	>10.0	N-1-((2S,6R)-4-(3-(4-(2-(2,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)azetidin-3-yl)-N-methyl-2,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide) 1.27 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 2.52 (s, 2.78 (m, 2H), 2.55 (d, 2H), 3.01 (s, 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3.42 (m, 3.45 (s, 3.55 (s, 3.77 (m, 2H), 3.91 (s, 4.17 (m, 2H), 4.17 (s, 4.40 (m, 3.35) 4.82 (s, 3.3) 7.25 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (s, 7.84 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.93 (s, 1.17 (m, 1H).
ER-894290		457.3	0.0197	>10.0	N-1-((2S,6R)-4-(3-(4-(2-(2,6-dimethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)azetidin-3-yl)-N-methyl-2,6-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide) 1.27 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 2.52 (s, 2.78 (m, 2H), 2.55 (d, 2H), 3.01 (s, 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3.42 (m, 3.45 (s, 3.55 (s, 3.77 (m, 2H), 3.91 (s, 4.17 (m, 2H), 4.17 (s, 4.40 (m, 3.35) 4.82 (s, 3.3) 7.25 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (s, 7.84 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.93 (s, 1.17 (m, 1H).

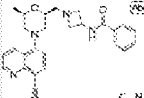
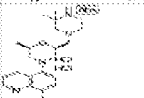
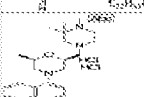
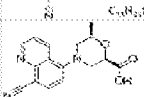
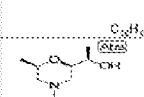
86,677

ER-894472		C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃	270.5	6,1216	>10.0	5-(2R,6S)-2-methyl-6-((H) ₂ -imidazo[5,4-d]pyridin-3-yl)-3-oxopropionamide		
ER-894473		C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃	270.5	6,4069	>10.0	5-(2R,6S)-2-methyl-6-((H) ₂ -imidazo[5,4-d]pyridin-3-yl)-3-oxopropionamide		
ER-894483		C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃	270.5	6,1386	>10.0	5-(2R,6S)-2-methyl-6-((H) ₂ -imidazo[5,4-d]pyridin-3-yl)-3-oxopropionamide	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 9.33 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.38-3.07 (multiplet superimposed SH), 2.23-2.57 (multiplet superimposed SH), 1.32 (t, 3H), 1.21 (d, 3H)	GLSM (+ESI+) molecular ion peak: C21H25N5O2 (M+H)+; 396.2, determined: 396.2
ER-894484		C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃	270.5	6,1479	>10.0	5-(2R,6S)-2-methyl-6-((H) ₂ -imidazo[5,4-d]pyridin-3-yl)-3-oxopropionamide	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.52 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 2.10 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.45-3.18 (overlapping m, 6H), 2.23-2.57 (multiplet superimposed SH), 1.30 (d, 3H), 1.21 (d, 3H)	GLSM (+ESI+) molecular ion peak: C21H25N5O2 (M+H)+; 396.2, determined: 396.2
ER-894504		C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃	238.5	6,6176	>10.0	5-(2R,6S)-2-methyl-6-((2,4,6-trimethylpyridazin-1-yl)-3-oxopropionamide	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 9.32 (dd, 1H), 6.56 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.05-2.77 (multiplet superimposed SH), 2.54 (multiplet superimposed SH), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.34 (d, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.03 (m, 3H)	GLSM (+ESI+) molecular ion peak: C25H31N5O2 (M+H)+; 394.3, determined: 394.3

FIG. 6A-A

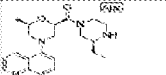
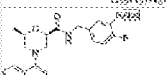
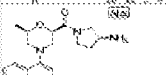
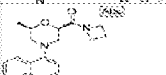
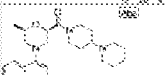
ER-894385		393.5	0.0040	>10.0	5-((2R,6S)-2-methyl-6-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1-((3-methylacetyl)amino)-8-carboximidazole-4-yl)-1H-benzimidazole	¹ H NMR (CD ₃ SO ₂ -d ₆) δ ppm: 8.33 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.45-3.31 (overlapping m, 4H), 3.64-2.572.35 (methyl protons 4H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.26 (m, 3H), 1.21 (m, 6H)	CLSM (ESI ⁺) calculated for [C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₇] ⁺ (M+H) ⁺ : 394.3, determined: 394.4
ER-894544		435.6	6.6436	9.2	N-((R)-1-((2S,6R)-4-(8-methoxy-6-(5-(4-methoxybenzyl)-2-methylpropan-3-yl)oxazolidin-2-yl)-2-methylpropan-3-yl)oxazolidin-2-yl)-1H-benzimidazole	¹ H NMR (500 MHz, acetonitrile-d ₃) δ ppm: 1.28 (3 H), 2.37 (2 H), 2.76 (5 H), 3.37 (1 H), 3.25 (1 H), 3.38 (1 H), 3.48 (1 H), 4.04 (2 H), 4.66 (1 H), 6.79 (1 H), 7.67 (1 H), 7.39 (2 H), 7.49 (2 H), 7.75 (2 H), 8.59 (1 H), 8.45 (1 H), 8.63 (1 H)	CLSM (ESI ⁺) calculated for [C ₃₇ H ₄₂ N ₆ O ₇] ⁺ (M+H) ⁺ : 436.24, determined: 436.16
ER-894545		379.5	0.0386	>10.0	5-((2R,6R)-2-((R)-3-(4-methoxybenzyl)-1-((3-methyl-6-methoxy-2-methylpropan-3-yl)oxazolidin-2-yl)-8-carboximidazole-4-yl)-1H-benzimidazole	¹ H NMR (500 MHz, acetonitrile-d ₃) δ ppm: 1.25 (3 H), 1.87 (1 H), 2.18 (1 H), 2.57 (8 H), 2.65 (1 H), 2.75 (2 H), 2.85 (1 H), 2.97 (1 H), 3.35 (2 H), 3.4 (3 H), 4.14 (2 H), 7.23 (1 H), 7.53 (1 H), 8.18 (1 H), 8.52 (1 H), 8.64 (1 H), 8.67 (1 H)	CLSM (ESI ⁺) calculated for [C ₃₂ H ₃₈ N ₆ O ₇] ⁺ (M+H) ⁺ : 380.24, determined: 380.25
ER-894546		393.5	0.0222	>10.0	N-((S)-1-((2S,6R)-4-(9-methoxy-6-(8-(8-methoxy-2-methylpropan-3-yl)oxazolidin-3-yl)oxazolidin-2-yl)-8-carboximidazole-4-yl)-1H-benzimidazole	¹ H NMR (500 MHz, acetonitrile-d ₃) δ ppm: 1.28 (3 H), 1.36 (1 H), 1.84 (2 H), 1.93 (1 H), 2.35 (1 H), 2.65 (3 H), 3.76 (1 H), 2.94 (1 H), 2.92 (1 H), 3.15 (1 H), 3.27 (2 H), 3.37 (1 H), 4.04 (1 H), 4.22 (1 H), 4.59 (1 H), 6.84 (1 H), 7.65 (1 H), 7.50 (1 H), 7.98 (1 H), 8.43 (1 H), 8.63 (1 H)	CLSM (ESI ⁺) calculated for [C ₃₂ H ₃₈ N ₆ O ₇] ⁺ (M+H) ⁺ : 394.22, determined: 394.27
ER-894547		421.5	0.0272	>10.0	N-((S)-1-((2S,6R)-4-(8-methoxy-6-(5-(4-methoxybenzyl)-2-methylpropan-3-yl)oxazolidin-2-yl)-8-carboximidazole-4-yl)-1H-benzimidazole	¹ H NMR (500 MHz, acetonitrile-d ₃) δ ppm: 1.38 (3 H), 1.24 (3 H), 1.63 (1 H), 2.28 (2 H), 2.26 (1 H), 2.66 (1 H), 3.81 (1 H), 3.27 (1 H), 3.37 (1 H), 4.05 (2 H), 4.42 (1 H), 6.62 (1 H), 7.08 (1 H), 7.50 (1 H), 7.88 (1 H), 8.43 (1 H), 8.62 (1 H)	CLSM (ESI ⁺) calculated for [C ₃₂ H ₃₈ N ₆ O ₇] ⁺ (M+H) ⁺ : 422.25, determined: 422.28

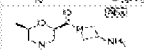
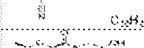
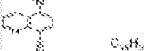
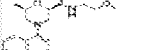
ER-894348		458,8	0,0243	4,23	N-((2R)-1-((2R,5R)-4-(8-cyanoquinolin-5-yl)-8-methoxyprolin-2-yl)methyl)pyrazolin-3-yl)benzamide	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1,28 (3 H), 2,37 (2 H), 2,79 (3 H), 3,37 (1 H), 3,29 (1 H), 3,36 (1 H), 3,46 (1 H), 4,64 (2 H), 4,88 (1 H), 6,70 (1 H), 7,67 (1 H), 7,35 (2 H), 7,45 (2 H), 7,75 (2 H), 8,64 (1 H), 8,45 (1 H), 9,63 (1 H).	CLSM (ESI ⁺) calculat pentru C ₂₇ H ₂₆ N ₆ O ₂ (M+H) ⁺ 458,24; determinat 456,16
ER-894349		376,5	0,0044	3,9	5-((2R,6R)-1-((2R,5R)-4-(8-cyanoquinolin-5-yl)-8-methoxyprolin-2-yl)methyl)pyrazolin-3-yl)benzamide	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm: 1,25 (3 H), 1,95 (1 H), 2,19 (1 H), 3,57 (6 H), 2,65 (1 H), 2,75 (2 H), 2,85 (1 H), 2,97 (1 H), 3,39 (1 H), 3,4 (3 H), 4,11 (2 H), 7,22 (1 H), 7,53 (1 H), 7,14 (1 H), 8,52 (1 H), 8,54 (1 H), 8,97 (1 H).	CLSM (ESI ⁺) calculat pentru C ₂₇ H ₂₆ N ₆ O ₂ (M+H) ⁺ 380,25; determinat 380,26
ER-894350		324,38	0,0347	> 10,0	(2R,6R)-1-((2R,5R)-4-(8-cyanoquinolin-5-yl)-N-methyl-8-methoxyprolin-2-yl)carbamoyl	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm: 1,10 (2 H), 1,26 (3 H), 2,71 (2 H), 3,23 (3 H), 3,35 (1 H), 3,67 (1 H), 4,11 (1 H), 4,42 (1 H), 7,13 (1 H), 7,62 (1 H), 8,12 (1 H), 8,64 (1 H), 8,85 (1 H).	CLSM (ESI ⁺) calculat pentru C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 326,16; determinat 325,27
ER-894351		326,41	0,0350	> 10,0	(2R,6R)-1-((2R,5R)-4-(8-cyanoquinolin-5-yl)-N-methyl-8-methoxyprolin-2-yl)carbamoyl	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm: 1,15 (3 H), 1,2 (3 H), 2,71 (2 H), 3,35 (1 H), 3,65 (1 H), 4,69 (2 H), 4,80 (1 H), 7,22 (1 H), 7,67 (1 H), 7,81 (1 H), 8,10 (1 H), 8,62 (1 H), 8,84 (1 H).	CLSM (ESI ⁺) calculat pentru C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ 326,16; determinat 325,17
ER-894352		381,4	0,1010	> 10,0	5-((2R,6R)-1-methyl-9-(pyrazin-2-yl)pyrimidin-2-yl)methyl-8-methoxyprolin-2-yl)carbamoyl	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,21 (3 H), 2,73 (1 H), 2,95 (1 H), 3,33 (1 H), 3,40 (1 H), 6,15 (1 H), 6,54 (1 H), 6,43 (1 H), 6,52 (1 H), 7,13 (1 H), 7,34 (1 H), 8,07 (1 H), 8,09 (1 H), 8,16 (1 H), 8,36 (1 H), 8,49 (1 H), 9,06 (1 H).	CLSM (ESI ⁺) calculat pentru C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ 382,2; determinat 382,3

ER-694594		441.5	0.0890	>10.0	N-((1-((2S,6R)-4-(1-oxo-2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)-6-methylpiperidin-2-yl)methyl)piperidin-3-yl)benzenesulfonate	
ER-694655		452.4	0.0040	14.72	6-((2R,6R)-2-((3,3,4-trimethylpiperazin-1-yl)methyl)-6-methylpiperidin-1-yl)phenol	
ER-694656		466.5	0.0008	10.95	5-((2R,6S)-2-methyl-6-(3,3,4-trimethylpiperazin-1-yl)methylpiperidin-1-yl)phenol	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (br, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.10 (s, 8H), 3.38 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.55 (br s, 6H), 1.14 (d, 3H).
ER-695154		297.30	>10.0	>10.0	5-((2R,6R)-2-formyl-6-methylpiperidin-1-yl)-2-fluorophenol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ: 9.51 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.64 (br, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.60 (t, 1H), 2.08 (t, 1H), 2.50 (t, 1H), 2.77 (t, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 3.24 (t, 1H), 3.74 (t, 1H), 4.04-4.06 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 9.01 (t, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.05 (t, 1H).
ER-695260		287.4	0.1772	>10.0	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hydroxyethyl)-6-methylpiperidin-1-yl)-2-fluorophenol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ: 9.51 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.64 (br, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.60 (t, 1H), 2.08 (t, 1H), 2.50 (t, 1H), 2.77 (t, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 3.24 (t, 1H), 3.74 (t, 1H), 4.04-4.06 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 9.01 (t, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.05 (t, 1H).

[illegible]

[illegible]

ER-895473		393.48	0.0550	> 16.0	5-(2R,6R)-2-(3S)-3-ethylpiperidin-1-carboxyl-6-methylmorpholin-2-carboxonitril	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄): 1.26 (3 H), 1.28 (3 H), 1.64 (2 H), 2.67 (1 H), 2.95 (2 H), 3.11 (2 H), 3.35 (2 H), 3.47 (1 H), 4.15 (2 H), 4.40 (1 H), 4.56 (1 H), 4.86 (1 H), 7.26 (1 H), 7.59 (1 H), 8.13 (1 H), 8.55 (1 H), 8.61 (1 H), 8.94 (1 H).	GLSM (ESI ⁺) calculated for [M+H] ⁺ : 394.22; determined: 394.05
ER-895474		422.43	0.1030	> 16.0	(2R,6R)-4-(8-methoxycarbonyl-8-oxo-N-(3,4-difluorobenzyl)-6-methylmorpholin-2-carboxamido	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄): 5 ppm: 1.35 (3 H), 2.74 (3 H), 3.36 (1 H), 3.60 (1 H), 8.11 (1 H), 8.35 (2 H), 4.51 (1 H), 7.10 (4 H), 7.62 (1 H), 8.11 (1 H), 8.64 (1 H), 8.95 (1 H).	GLSM (ESI ⁺) calculated for [M+H] ⁺ : 423.18; determined: 423.4
ER-895475		365.43	0.0440	> 16.0	5-(2R,6R)-2-(3S)-3-acetylpyrrolidin-1-carboxyl-6-methylmorpholin-2-carboxonitril	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄): 5 ppm: 1.25 (1 H), 1.78 (1 H), 2.00 (1 H), 2.05 (2 H), 2.67 (2 H), 3.63 (2 H), 3.18 (1 H), 3.27 (1 H), 3.35 (2 H), 3.45 (2 H), 3.83 (2 H), 3.96 (1 H), 4.11 (1 H), 4.47 (1 H), 7.25 (1 H), 7.59 (1 H), 8.1 (1 H), 8.61 (1 H), 8.93 (1 H).	GLSM (ESI ⁺) calculated for [M+H] ⁺ : 366.18; determined: 366.39
ER-895476		336.39	0.0370	> 16.0	5-(2R,6R)-2-(4-azabicyclo[1.1.0]butan-1-carboxyl)-6-methylmorpholin-2-carboxonitril	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄): 5 ppm: 1.25 (3 H), 2.31 (2 H), 2.67 (1 H), 2.82 (1 H), 3.35 (1 H), 3.62 (1 H), 4.05 (3 H), 4.51 (3 H), 7.25 (1 H), 7.83 (1 H), 8.10 (1 H), 8.65 (1 H), 8.98 (1 H).	GLSM (ESI ⁺) calculated for [M+H] ⁺ : 445.28; determined: 448.5
ER-895477		447.50	0.1110	> 16.0	5-(2R,6R)-2-[(1,4-bis(piperidin-1-carboxyl)-6-methylmorpholin-2-yl)methyl]-6-methylmorpholin-2-carboxonitril	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄): 1.25 (3 H), 1.55 (3 H), 2.11 (3 H), 4.45 (1 H), 4.55 (2 H), 2.13 (2 H), 2.80 (2 H), 3.05 (4 H), 3.54 (4 H), 4.14 (1 H), 4.35 (1 H), 4.64 (1 H), 7.27 (1 H), 7.61 (1 H), 8.12 (1 H), 8.53 (1 H), 8.59 (1 H).	GLSM (ESI ⁺) calculated for [M+H] ⁺ : 448.28; determined: 448.5

ER-896474		$C_{20}H_{23}N_3O_3$	336.39	0.6110	> 10.0	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄) δ: 8.96 (2 H, s), 8.66 (1 H, s), 8.35 (2 H, s), 7.71 (2 H, s), 5.56 (1 H, s), 5.64 (1 H, s), 4.08 (2 H, s), 4.41 (1 H, s), 7.73 (2 H, s), 7.62 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 8.12 (2 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.95 (1 H, s).	CLSM (ESI ⁺) calculated for C ₂₀ H ₂₃ ClN ₃ O ₃ (M+H) ⁺ : 337.16; determined: 336.98
ER-896479		$C_{20}H_{23}N_3O_5$	361.41	0.7090	> 10.0	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄) δ: 8.26 (3 H, s), 8.67 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.85 (1 H, s), 8.66 (1 H, s), 5.79 (1 H, s), 4.08 (2 H, s), 4.59 (2 H, s), 4.57 (2 H, s), 7.24 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 8.12 (2 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.95 (1 H, s).	CLSM (ESI ⁺) calculated for C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₅ (M+H) ⁺ : 362.17; determined: 362.34
ER-897383		$C_{20}H_{23}N_3O_3$	340.39	0.2905	> 10.0	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d ₂) δ: 8.96 (1.56 (1 H, s), 8.66 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 8.22 (2 H, s), 8.35 (2 H, s), 8.12 (2 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.95 (1 H, s), 7.73 (2 H, s), 7.62 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 8.12 (2 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.95 (1 H, s).	CLSM (ESI ⁺) calculated for C ₂₀ H ₂₃ ClN ₃ O ₃ (M+H) ⁺ : 341.2; determined: 341.2
ER-897395		$C_{20}H_{23}N_3O_4$	354.41	0.6460	> 10.0	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄) δ: 8.96 (1.30 (3 H, s), 8.66 (1 H, s), 8.26 (2 H, s), 8.35 (2 H, s), 8.12 (2 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.95 (1 H, s), 7.73 (2 H, s), 7.62 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 8.12 (2 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.95 (1 H, s).	CLSM (ESI ⁺) calculated for C ₂₀ H ₂₃ ClN ₃ O ₄ (M+H) ⁺ : 355.2; determined: 355.2
ER-897445		$C_{20}H_{23}N_3O_4$	354.41	0.6440	> 10.0	¹ H RMN (400 MHz, methanol-d ₄) δ: 8.96 (1.12 (3 H, s), 8.66 (1 H, s), 8.26 (2 H, s), 8.35 (2 H, s), 8.12 (2 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.95 (1 H, s), 7.73 (2 H, s), 7.62 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 8.12 (2 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.95 (1 H, s).	CLSM (ESI ⁺) calculated for C ₂₀ H ₂₃ ClN ₃ O ₄ (M+H) ⁺ : 355.2; determined: 355.2

[illegible]

FIG. 6KKK

ER-597931		382.48	0,6750	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(2-ethoxypropyl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; determinat: 383,2
ER-597932		382.48	0,6220	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(1-methoxybutan-2-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; determinat: 383,2
ER-597933		434.47	0,6580	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(2-(2-hydroxy-2-propyl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C24H28N5O4 (M+H+): 435,18; determinat: 435,18
ER-597934		382.48	0,1180	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(1-(1-methoxy-2-methylbutan-2-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; determinat: 383,2
ER-597935		384.43	0,6240	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(2-ethylmethyl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C20H24N4O4 (M+H+): 385,18; determinat: 385,18

FIG. 6LLL

ER-597936		384.43	0,6540	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C20H24N4O4 (M+H+): 385,18; determinat: 385,18
ER-597937		394.47	0,6520	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(1-(S,2S)-2-hydroxyoctan-6-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C22H28N4O3 (M+H+): 385,20; determinat: 385,18
ER-597938		394.47	0,6190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(2-hydroxyoctan-6-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C22H28N4O3 (M+H+): 385,20; determinat: 385,2
ER-597939		386.49	0,6630	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(1-hydroxyhexan-2-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C22H28N4O3 (M+H+): 387,22; determinat: 387,22
ER-597940		386.48	0,6270	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(1S)-1-hidroxi-2,3-dimetilbutan-2-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C22H28N4O3 (M+H+): 387,22; determinat: 387,22

FIG. 6MMM

ER-597941		386.49	0,6390	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(1S)-1-hidroxiheptan-2-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C22H28N4O3 (M+H+): 387,22; determinat: 387,22
ER-597942		386.49	0,6190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(2S,3S)-1-hidroxi-3-metilpentan-2-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C22H28N4O3 (M+H+): 387,22; determinat: 387,22
ER-597943		386.45	0,6710	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(1S)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C22H28N4O3 (M+H+): 387,22; determinat: 387,22
ER-597944		386.49	0,1390	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(5R)-1-hidroxi-2-metilpentan-2-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C22H28N4O3 (M+H+): 387,22; determinat: 387,22
ER-597945		406.46	0,6070	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-6-metil-N-(1-(4-metilpiperidin-2-il)-6-metilmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C22H28N4O3 (M+H+): 416,21; determinat: 416,21

FIG. 6NNN

ER-597946		414.33	0,6540	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(4S)-1-hidroxi-4-(metilbutilan-2-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C21H26N4O3 (M+H+): 415,18; determinat: 415,17
ER-597947		416.48	0,3990	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-6-metil-N-(4-(fenilmetil)-piperidin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C21H26N4O3 (M+H+): 415,18; determinat: 415,18
ER-597948		430.51	0,6600	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(4S)-1-hidroxi-3-fenilpentan-2-yl)-6-methylmorphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C25H26N4O3 (M+H+): 431,21; determinat: 431,20
ER-597949		430.51	0,4890	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-6-metil-N-(2-fenilpiperidin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C25H26N4O3 (M+H+): 431,21; determinat: 431,20
ER-597950		430.51	0,6790	>10,0	(2R,6R)-4-(8-azabenzothiazol-5-yl)-N-(2-bis(2,3-fenilpiperidin-6-metil)-morphin-2-carboxamide	CLSM (ESI+) calculat pentru C25H26N4O3 (M+H+): 431,21; determinat: 431,20

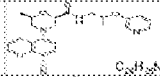
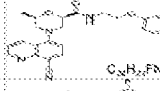
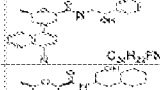
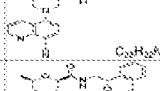
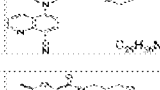
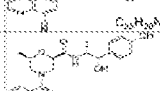
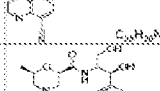
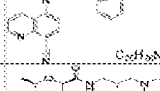
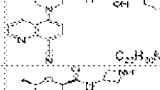
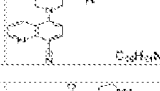
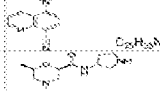
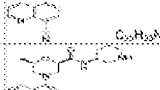
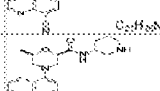
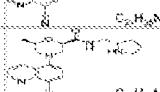
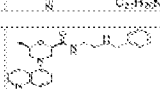
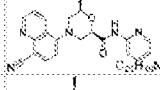
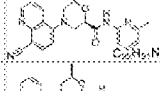
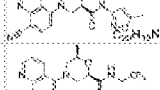
FIG. 6Q00							
ER-597952		431.49	0.0380	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methoxy-N-(2-(piperidin-3-ylmethyl)phenyl)-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ : 432.2; determinat: 432.2	
ER-597955		434.47	0.0550	9.290	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-N-(2-(4-fluorobenzoyl)-6-methylmercaptol-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₄ H ₂₃ F ₂ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ : 435.18; determinat: 435.18	
ER-597956		434.47	0.0820	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-N-(2-(3-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl)-6-methylmercaptol-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₄ H ₂₃ F ₂ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ : 435.18; determinat: 435.18	
ER-597957		436.55	0.0500	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-N-(2-(1-chloroethyl)-3-hydroxypropyl)-6-methylmercaptol-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ : 437.25; determinat: 437.25	
ER-597958		442.52	0.1300	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-N-(2-(azetidin-1-ylmethyl)-4-methylmercaptol-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₆ H ₂₈ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ : 443.20; determinat: 443.20	
FIG. 6PPP							
ER-597960		446.50	0.1490	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-N-(2-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-6-methylmercaptol-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₈ H ₂₈ N ₃ O ₄ (M+H) ⁺ : 447.20; determinat: 447.2	
ER-597961		446.50	0.0280	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-N-(2-(1,3-dioxol-2-yl)-6-methylmercaptol-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₅ H ₂₆ N ₃ O ₄ (M+H) ⁺ : 447.20; determinat: 447.2	
ER-597962		446.50	0.0250	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-N-(2-(1,3-dioxol-2-yl)-6-methylmercaptol-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₅ H ₂₆ N ₃ O ₄ (M+H) ⁺ : 447.20; determinat: 447.2	
ER-597963		438.53	0.0330	5.024	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-N-(2-(3-hydroxy-3-(piperazin-1-yl)propyl)-6-methylmercaptol-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₇ H ₃₀ N ₅ O ₃ (M+H) ⁺ : 438.24; determinat: 438.24	
ER-597964		351.41	0.0280	4.526	(2R,6R)-N-(2-(azetidin-3-yl)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methylmercaptol-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₁₈ H ₂₂ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 352.17; determinat: 352.17	
FIG. 6Q00							
ER-597965		365.43	0.0100	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methoxy-N-(2-(piperidin-3-ylmethyl)phenyl)-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 366.19; determinat: 366.19	
ER-597966		365.43	0.0370	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methoxy-N-(2-(piperidin-3-ylmethyl)phenyl)-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 366.19; determinat: 366.19	
ER-597967		376.46	0.0100	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methoxy-N-(2-(piperidin-3-ylmethyl)phenyl)-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 380.20; determinat: 380.2	
ER-597968		376.46	0.0095	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methoxy-N-(2-(piperidin-3-ylmethyl)phenyl)-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 380.20; determinat: 380.2	
ER-597969		376.46	0.0150	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methoxy-N-(2-(piperidin-3-ylmethyl)phenyl)-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 380.20; determinat: 380.19	
FIG. 6RRR							
ER-597970		428.52	0.0380	>10.0	(2R,6R)-N-(2-(benzylamino)ethyl)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methylmercaptol-2-carboxamides	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 430.22; determinat: 430.22	
ER-598060		373.41	0.0360	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methoxy-N-(2-(piperidin-3-ylmethyl)phenyl)-2-carboxamides	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): 1.58 (3 H, s), 2.70 (1 H, s), 2.81 (1 H, s), 3.41 (1 H, s), 3.77 (1 H, s), 4.24 (1 H, s), 4.56 (1 H, s), 7.15 (1 H, s), 7.28 (1 H, s), 7.65 (1 H, s), 7.9 (1 H, s), 8.14 (2 H, s), 8.26 (1 H, s), 8.66 (1 H, s), 8.67 (1 H, s)	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 374.18; determinat: 374.16
ER-598061		387.44	0.0550	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methoxy-N-(2-(piperidin-3-ylmethyl)phenyl)-2-carboxamides	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): 1.59 (3 H, s), 2.44 (1 H, s), 2.76 (1 H, s), 2.90 (1 H, s), 3.41 (1 H, s), 3.76 (1 H, s), 4.23 (1 H, s), 4.65 (1 H, s), 7.02 (1 H, s), 7.29 (1 H, s), 7.66 (1 H, s), 7.90 (2 H, s), 8.13 (1 H, s), 8.69 (1 H, s), 8.97 (1 H, s)	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 374.18; determinat: 374.16
ER-598062		377.40	0.1570	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methoxy-N-(2-(piperidin-3-ylmethyl)phenyl)-2-carboxamides	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): 1.58 (3 H, s), 2.46 (1 H, s), 2.76 (1 H, s), 2.86 (1 H, s), 3.32 (1 H, s), 5.60 (1 H, s), 4.16 (1 H, s), 4.58 (1 H, s), 7.15 (1 H, s), 7.19 (1 H, s), 7.54 (1 H, s), 8.04 (1 H, s), 8.47 (1 H, s), 8.99 (1 H, s), 9.09 (1 H, s)	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 376.18; determinat: 375.1
ER-598063		378.30	0.0400	>10.0	(2R,6R)-4-(8-chlorobenzofuran-5-yl)-6-methoxy-N-(2-(piperidin-3-ylmethyl)phenyl)-2-carboxamides	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): 1.57 (3 H, s), 2.76 (2 H, s), 2.78 (1 H, s), 3.82 (1 H, s), 3.99 (2 H, s), 4.15 (1 H, s), 4.53 (1 H, s), 7.09 (1 H, s), 7.12 (1 H, s), 7.56 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 8.11 (1 H, s)	CLSM (ESI+) calculated pentru C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 378.18; determinat: 380.3

FIG. 6555

ER-890504		360.36	0.5336	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2,2-difluoroethyl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.31 (3H), 2.39 (2H), 2.70 (2H), 2.88 (1H), 2.96 (2H), 2.77 (1H), 4.09 (1H), 4.42 (1H), 7.03 (1H), 7.52 (1H), 8.05 (1H), 8.45 (1H), 8.67 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C16H18F2N3O2 (M+H+): 361.14; determinat: 361.1
ER-890505		362.39	0.6340	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2,2-difluoroethyl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.31 (3H), 2.39 (2H), 2.70 (2H), 2.88 (1H), 2.96 (2H), 2.77 (1H), 4.09 (1H), 4.42 (1H), 7.03 (1H), 7.52 (1H), 8.05 (1H), 8.45 (1H), 8.67 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C16H18F2N3O2 (M+H+): 363.15; determinat: 363.25
ER-890506		365.50	0.6058	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2,2-difluoroethyl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.33 (3H), 2.38 (2H), 2.76 (2H), 2.83 (2H), 3.21 (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), 8.09 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C22H28N3O2 (M+H+): 366.24; determinat: 367.59
ER-890504		431.92	0.6020	> 10.0	bisoxazona de (2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2,2-difluoroethyl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (300 DMSO-d ₆) : ppm 9.2 (br s, 1H), 9.02 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.24 (s, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.21 (s, 4H), 4.39 (dd, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.73 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.74 (t, 1H), 2.63 (m, 4H), 1.30 (d, 3H).	(ESI+) calculat pentru C24H28N3O2S 436.5 (M+H+): 437.5; determinat: 436.4 (m+1)
ER-890797		469.34	0.6050	> 10.0	acetat de (2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2,2-difluoroethyl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 Meqesol) : ppm 5.55 (dd, 1H), 5.62 (dd, 1H), 2.10 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 3H), 2.69 (2.67 (m, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.20 (d, 3H).	(ESI+) calculat pentru C22H27F4N3O2 469.2 (M+H+): 470.2 (m+1); determinat: 470.2 (m+1)

FIG. 6111

ER-890914		342.37	0.6310	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2-fluoroethyl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.23 (3H), 2.75 (2H), 3.32 (1H), 2.65 (2H), 2.82 (1H), 4.12 (1H), 4.48 (2H), 4.61 (1H), 7.03 (1H), 7.16 (1H), 7.55 (1H), 8.06 (1H), 8.48 (1H), 8.10 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C16H18FN3O2 (M+H+): 343.15; determinat: 343.06
ER-890915		356.40	0.6374	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2-fluoroethyl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.23 (3H), 1.87 (2H), 2.71 (2H), 2.89 (1H), 2.47 (2H), 3.81 (1H), 4.10 (1H), 4.42 (1H), 4.49 (1H), 4.01 (1H), 6.06 (1H), 7.06 (1H), 7.53 (1H), 8.03 (1H), 8.47 (1H), 8.07 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C16H18FN3O2 (M+H+): 357.17; determinat: 357.28
ER-890916		420.43	0.6594	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2-fluoroethyl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.37 (3H), 2.73 (2H), 3.31 (1H), 3.31 (1H), 4.12 (1H), 4.72 (1H), 5.74 (1H), 7.10 (1H), 7.85 (1H), 8.05 (1H), 8.47 (1H), 8.08 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C19H18FN4O2 (M+H+): 393.15; determinat: 393.16
ER-890917		420.43	0.4860	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2-fluoroethyl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.01 (3H), 1.35 (2H), 2.21 (1H), 2.73 (2H), 5.32 (1H), 5.65 (1H), 4.54 (1H), 4.51 (2H), 8.83 (1H), 7.11 (1H), 7.54 (1H), 8.03 (1H), 8.48 (1H), 9.09 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C21H23FN4O2 (M+H+): 421.18; determinat: 421.18
ER-890918		396.45	0.6321	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.44 (3H), 2.34 (3H), 2.75 (1H), 2.85 (1H), 2.39 (1H), 3.70 (2H), 3.28 (1H), 4.25 (1H), 4.82 (1H), 6.11 (1H), 7.15 (1H), 7.56 (1H), 8.08 (1H), 8.24 (1H), 8.49 (1H), 8.10 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C20H22N4O2 (M+H+): 397.17; determinat: 397.27

FIG. 6111

ER-890919		376.42	0.6187	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.43 (3H), 2.77 (1H), 2.91 (1H), 3.37 (1H), 3.75 (2H), 5.66 (1H), 4.22 (1H), 4.54 (1H), 6.32 (1H), 7.14 (1H), 7.46 (1H), 7.57 (1H), 8.07 (1H), 8.30 (1H), 8.50 (1H), 8.11 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C20H22N4O2 (M+H+): 377.17; determinat: 377.28
ER-890920		355.37	0.6450	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.36 (3H), 2.70 (1H), 2.81 (1H), 3.32 (1H), 2.78 (1H), 4.14 (1H), 4.27 (2H), 4.52 (1H), 7.11 (2H), 7.50 (1H), 8.06 (1H), 8.47 (1H), 8.10 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C18H17N5O2 (M+H+): 356.14; determinat: 356.14
ER-890921		361.46	0.6879	> 10.0	(2R,6R)-N-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.54 (3H), 1.62 (2H), 2.69 (1H), 2.80 (1H), 2.31 (1H), 3.70 (1H), 4.11 (1H), 4.48 (1H), 7.11 (1H), 7.16 (1H), 7.11 (1H), 8.06 (1H), 8.48 (1H), 8.10 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C20H22N5O2 (M+H+): 362.15; determinat: 362.15
ER-890922		380.43	0.6850	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2,4-thiadiazol-5-yl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.42 (3H), 2.76 (1H), 2.95 (1H), 2.39 (1H), 3.87 (5H), 4.25 (1H), 4.78 (1H), 7.14 (1H), 7.89 (1H), 8.08 (1H), 8.08 (1H), 8.50 (1H), 9.22 (1H), 10.17 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C16H14N4O2S (M+H+): 381.11; determinat: 381.11
ER-890923		394.48	0.6850	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-chloroquinolin-5-yl)-N-(2,4-thiadiazol-5-yl)-6-methylmorpholin-2-carboxamidă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d ₃) : ppm 1.36 (3H), 2.69 (3H), 2.75 (1H), 2.93 (1H), 3.37 (1H), 3.56 (1H), 4.24 (1H), 4.75 (1H), 7.13 (1H), 7.58 (1H), 8.09 (1H), 8.49 (1H), 8.12 (1H), 10.06 (1H).	CLSM (ESI+) calculat pentru C16H14N4O2S (M+H+): 385.12; determinat: 385.12

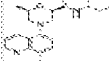
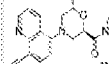
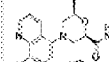
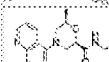
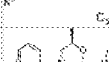
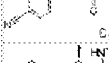
ER-89846		378.48	0.0300	2.110	(2R,6R)-4-(6-chloro-2-methyl-8-oxo-8H-pyrido[2,1-b]-[1,4]oxazepin-2-yl)-2-carboxamide <chem>C12=CC=CC=C1C2=NC3=CC=CC=C3N3C(=O)N4C(=O)C=C4</chem> $C_{17}H_{12}ClN_4O_2$	H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.36-1.35 (d, 3H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 4H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.55-3.77 (d, 1H), 4.78-4.88 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.45-4.48 (dd, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.63-7.67 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.54-8.56 (dd, 1H), 8.66-8.69 (dd, 1H).	CLSM (ESI ⁺) calculated for [C ₁₇ H ₁₂ ClN ₄ O ₂] ⁺ (M+H) ⁺ : 386.23; difference: 386.2
ER-899017		427.93	0.0150	5.670	5-(2R,6R)-2-methyl-4-(3-(2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)-2-carboxamido)phenyl)-2-carboxamide <chem>C12=CC=CC=C1C2=NC(=O)N3C(=O)C=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N(C)C(=O)N6C(=O)C=C6</chem> $C_{27}H_{24}ClN_6O_2$	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.36-1.35 (d, 3H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 4H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.55-3.77 (d, 1H), 4.78-4.88 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.45-4.48 (dd, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.63-7.67 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.54-8.56 (dd, 1H), 8.66-8.69 (dd, 1H).	CLSM (ESI ⁺) calculated for [C ₂₇ H ₂₄ ClN ₆ O ₂] ⁺ (M+H) ⁺ : 435.23; difference: 382.33
ER-899018		415.92	0.0220	>10.0	5-(2R,6R)-2-methyl-4-(3-(2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)-2-carboxamido)phenyl)-2-carboxamide <chem>C12=CC=CC=C1C2=NC(=O)N3C(=O)C=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N(C)C(=O)N6C(=O)C=C6</chem> $C_{27}H_{24}ClN_6O_2$	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.36-1.35 (d, 3H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 4H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.55-3.77 (d, 1H), 4.78-4.88 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.45-4.48 (dd, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.63-7.67 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.54-8.56 (dd, 1H), 8.66-8.69 (dd, 1H).	
ER-899019		447.94	0.0300	>10.0	5-(2R,6R)-2-methyl-4-(3-(2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)-2-carboxamido)phenyl)-2-carboxamide <chem>C12=CC=CC=C1C2=NC(=O)N3C(=O)C=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N(C)C(=O)N6C(=O)C=C6</chem> $C_{27}H_{24}ClN_6O_2$	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.36-1.35 (d, 3H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 4H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.55-3.77 (d, 1H), 4.78-4.88 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.45-4.48 (dd, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.63-7.67 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.54-8.56 (dd, 1H), 8.66-8.69 (dd, 1H).	
ER-899020		404.90	0.0290	>10.0	5-(2R,6R)-2-methyl-4-(3-(2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)-2-carboxamido)phenyl)-2-carboxamide <chem>C12=CC=CC=C1C2=NC(=O)N3C(=O)C=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N(C)C(=O)N6C(=O)C=C6</chem> $C_{27}H_{24}ClN_6O_2$	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.36-1.35 (d, 3H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 4H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.55-3.77 (d, 1H), 4.78-4.88 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.45-4.48 (dd, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.63-7.67 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.54-8.56 (dd, 1H), 8.66-8.69 (dd, 1H).	
ER-899021		441.90	0.0220	11.500	5-(2R,6R)-2-methyl-4-(3-(2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)-2-carboxamido)phenyl)-2-carboxamide <chem>C12=CC=CC=C1C2=NC(=O)N3C(=O)C=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N(C)C(=O)N6C(=O)C=C6</chem> $C_{27}H_{24}ClN_6O_2$	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.36-1.35 (d, 3H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 4H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.55-3.77 (d, 1H), 4.78-4.88 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.45-4.48 (dd, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.63-7.67 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.54-8.56 (dd, 1H), 8.66-8.69 (dd, 1H).	
ER-899022		427.93	0.0300	11.250	5-(2R,6R)-2-methyl-4-(3-(2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)-2-carboxamido)phenyl)-2-carboxamide <chem>C12=CC=CC=C1C2=NC(=O)N3C(=O)C=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N(C)C(=O)N6C(=O)C=C6</chem> $C_{27}H_{24}ClN_6O_2$	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.36-1.35 (d, 3H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 4H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.55-3.61 (	

FIG. 6XXX

ER-899133		378.43	0.1280	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	δ 1.22 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.77 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.69 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.01 (d, 1H)	
ER-899134		385.48	0.0840	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	δ 1.29 (d, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 3.66 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.41 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.01 (d, 1H)	
ER-899135		396.42	0.2520	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	δ 1.30 (d, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.65 (m, 3H), 3.45 (d, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.53 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.01 (d, 1H)	
ER-899136		378.43	0.1080	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	δ 1.14 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.68 (m, 3H), 3.33 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.01 (d, 1H)	
ER-899140		393.42	0.0180	3.271	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD ₃ CO ₂ D) δ ppm: 1.30-1.35 (d, 3H), 2.43 (m, 3H), 2.67-2.65 (m, 4H), 3.53-3.48 (m, 3H), 3.57-3.74 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 7.25-7.28 (d, 1H), 7.53-7.68 (dd, 1H), 8.13-8.17 (d, 1H), 8.65-8.68 (s, 1H), 8.97-9.00 (d, 1H) Mass calc'd: 393.4	CLEMS (ESI+) calculated pentru C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₁₂ (M ⁺ H ⁺): 394.19; determined: 384.3
ER-899151		408.38	0.0330	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD ₃ CO ₂ D) δ ppm: 1.30-1.35 (d, 3H), 2.65-2.63 (m, 3H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.53-7.68 (dd, 1H), 8.13-8.17 (d, 1H), 8.65-8.70 (s, 1H), 8.96-9.00 (d, 1H)	CLEMS (ESI+) calculated pentru C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₁₂ (M ⁺ H ⁺): 409.14; determined: 409.24
ER-899152		408.38	0.0260	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD ₃ CO ₂ D) δ ppm: 1.30-1.35 (d, 3H), 2.65-2.63 (m, 3H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.53-7.68 (dd, 1H), 8.13-8.17 (d, 1H), 8.65-8.70 (s, 1H), 8.96-9.00 (d, 1H)	CLEMS (ESI+) calculated pentru C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₁₂ (M ⁺ H ⁺): 409.14; determined: 409.24
ER-899153		368.39	0.0400	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD ₃ CO ₂ D) δ ppm: 1.31-1.36 (d, 3H), 2.68-2.77 (m, 3H), 2.79-2.87 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 7.25-7.30 (d, 1H), 7.62-7.68 (dd, 1H), 8.12-8.18 (d, 1H), 8.64-8.70 (s, 1H), 8.95-9.00 (d, 1H)	CLEMS (ESI+) calculated pentru C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₁₂ (M ⁺ H ⁺): 389.15; determined: 385.19

FIG. 6YYY

ER-899154		357.45	0.0150	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD ₃ CO ₂ D) δ ppm: 1.28-1.35 (d, 3H), 2.65-2.72 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.10-3.15 (d, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.39-3.49 (d, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 1H), 4.47-4.51 (dd, 1H), 7.20-7.26 (d, 1H), 7.53-7.55 (dd, 1H), 8.08-8.15 (d, 1H), 8.60-8.66 (s, 1H), 8.94-9.08 (d, 1H)	CLEMS (ESI+) calculated pentru C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₁₂ (M ⁺ H ⁺): 385.20; determined: 385.27
ER-899155		422.46	0.0380	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD ₃ CO ₂ D) δ ppm: 1.31-1.37 (d, 3H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 3.35-3.54 (m, 3H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 7.25-7.30 (d, 1H), 7.64-7.70 (dd, 1H), 8.13-8.19 (d, 1H), 8.69-8.70 (s, 1H), 8.87-9.01 (d, 1H)	CLEMS (ESI+) calculated pentru C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₁₂ (M ⁺ H ⁺): 423.18; determined: 423.19
ER-899160		422.40	0.0290	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD ₃ CO ₂ D) δ ppm: 1.31-1.37 (d, 3H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 3.35-3.54 (m, 3H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 7.25-7.30 (d, 1H), 7.64-7.70 (dd, 1H), 8.13-8.19 (d, 1H), 8.69-8.70 (s, 1H), 8.87-9.01 (d, 1H)	CLEMS (ESI+) calculated pentru C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₁₂ (M ⁺ H ⁺): 423.18; determined: 423.2
ER-899161		421.42	0.0380	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD ₃ CO ₂ D) δ ppm: 1.31-1.38 (d, 3H), 1.68-1.68 (m, 1H), 1.80-2.03 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.35-3.52 (m, 3H), 3.67-3.74 (d, 1H), 3.99-4.19 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 7.25-7.29 (d, 1H), 7.63-7.69 (dd, 1H), 8.13-8.17 (d, 1H), 8.69-8.70 (s, 1H), 8.97-9.00 (d, 1H)	CLEMS (ESI+) calculated pentru C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₁₂ (M ⁺ H ⁺): 422.19; determined: 422.21
ER-899162		354.36	0.4280	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD ₃ CO ₂ D) δ ppm: 1.30-1.35 (d, 3H), 2.65-2.75 (d, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 1H), 7.23-7.28 (d, 1H), 7.52-7.67 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.64-8.69 (s, 1H), 8.96-9.06 (d, 1H)	CLEMS (ESI+) calculated pentru C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₁₂ (M ⁺ H ⁺): 355.14; determined: 355.22
ER-899191		378.42	0.0820	>10.0	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	δ 1.15 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.64 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.46 (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		376.42	0.0780	0.365	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	δ 1.15 (d, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.21 (m, 2H)	
ER-899193		470.31	0.0102	0.087	(2R,6R)-4-((8-methoxycarbonyl-5-oxo-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)methyl)-4-oxo-2-carboxamido-2-carboxamido	δ 1.15 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.22 (m, 2H)	

FIG. 6777

[illegible]

MD 4635 C1 2020.01.31

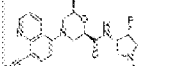
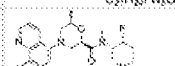
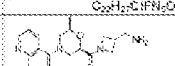
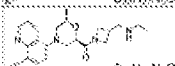
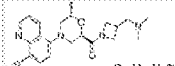
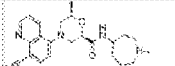
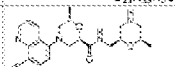
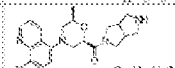
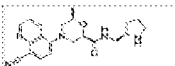
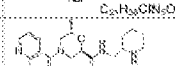
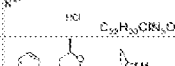
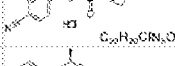
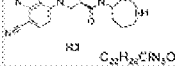
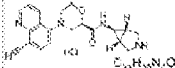
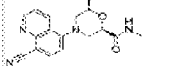
FIG. 6B-6B-6B									
ER-899332		397.45	0.0228	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.34 (3H), 2.41 (3H), 2.57 (2H), 2.84 (2H), 2.97 (1H), 3.30 (1H), 3.80 (1H), 4.59 (1H), 4.68 (1H), 4.69 (1H), 5.02 (1H), 5.16 (1H), 7.13 (2H), 7.34 (1H), 8.05 (1H), 8.40 (1H), 9.05 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 396.15; determined: 398.4		
ER-899333		447.94	0.0829	7.352	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.25 (3H), 1.99 (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), 8.62 (1H), 9.30 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 442.21; determined: 442.21		
ER-899334		366.43	0.1590	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.28 (3H), 1.83 (2H), 2.38 (2H), 2.51 (2H), 2.96 (1H), 3.26 (1H), 3.58 (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), 8.48 (1H), 8.70 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 366.15; determined: 366.15		
ER-899335		393.49	0.0153	17.740	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.15 (3H), 1.22 (1H), 1.39 (1H), 2.75 (2H), 2.92 (1H), 3.28 (1H), 3.38 (1H), 3.85 (1H), 3.74 (1H), 4.02 (1H), 4.13 (2H), 4.52 (2H), 7.13 (1H), 7.53 (1H), 8.05 (1H), 8.48 (1H), 8.69 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 394.23; determined: 394.23		
ER-899336		393.49	0.0375	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.15 (3H), 1.22 (1H), 1.39 (1H), 2.75 (2H), 2.92 (1H), 3.28 (1H), 3.38 (1H), 3.85 (1H), 3.74 (1H), 4.02 (1H), 4.13 (2H), 4.52 (2H), 7.13 (1H), 7.53 (1H), 8.05 (1H), 8.48 (1H), 8.69 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 394.23; determined: 394.23		
ER-899337		407.92	0.0030	7.306	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.30 (3H), 1.80 (2H), 2.38 (2H), 2.54 (2H), 2.95 (2H), 3.28 (1H), 3.73 (1H), 4.07 (1H), 4.17 (1H), 4.57 (1H), 7.05 (2H), 7.51 (1H), 8.02 (1H), 8.49 (1H), 9.06 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 406.1; determined: 406.1		
ER-899338		406.46	0.0030	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.14 (3H), 1.34 (2H), 1.32 (1H), 1.38 (1H), 2.32 (2H), 2.47 (2H), 2.69 (2H), 3.28 (1H), 3.26 (2H), 3.85 (1H), 3.53 (3H), 3.74 (2H), 3.56 (3H), 3.95 (1H), 3.84 (1H), 4.14 (3H), 4.47 (1H), 4.57 (1H), 7.25 (2H), 7.51 (1H), 8.02 (1H), 8.49 (1H), 9.06 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 406.1; determined: 406.1		
ER-899339		391.47	0.1190	6.684	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.25 (3H), 1.39 (1H), 1.54 (3H), 2.55 (2H), 2.75 (1H), 2.95 (2H), 3.28 (1H), 3.38 (1H), 3.85 (1H), 3.74 (1H), 4.02 (1H), 4.13 (2H), 4.52 (2H), 7.13 (1H), 7.53 (1H), 8.05 (1H), 8.48 (1H), 8.69 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 392.20; determined: 392.15		
FIG. 6C-6C-6C									
ER-899414		415.92	0.0120	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.14 (3H), 1.34 (2H), 1.32 (1H), 1.38 (1H), 2.32 (2H), 2.47 (2H), 2.69 (2H), 3.28 (1H), 3.26 (2H), 3.85 (1H), 3.53 (3H), 3.74 (2H), 3.56 (3H), 3.95 (1H), 3.84 (1H), 4.14 (3H), 4.47 (1H), 4.57 (1H), 7.25 (2H), 7.51 (1H), 8.02 (1H), 8.49 (1H), 9.06 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 414.21; determined: 415.9		
ER-899415		426.95	0.0050	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.14 (3H), 1.34 (2H), 1.32 (1H), 1.38 (1H), 2.32 (2H), 2.47 (2H), 2.69 (2H), 3.28 (1H), 3.26 (2H), 3.85 (1H), 3.53 (3H), 3.74 (2H), 3.56 (3H), 3.95 (1H), 3.84 (1H), 4.14 (3H), 4.47 (1H), 4.57 (1H), 7.25 (2H), 7.51 (1H), 8.02 (1H), 8.49 (1H), 9.06 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 414.21; determined: 415.9		
ER-899416		441.98	0.0042	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.14 (3H), 1.34 (2H), 1.32 (1H), 1.38 (1H), 2.32 (2H), 2.47 (2H), 2.69 (2H), 3.28 (1H), 3.26 (2H), 3.85 (1H), 3.53 (3H), 3.74 (2H), 3.56 (3H), 3.95 (1H), 3.84 (1H), 4.14 (3H), 4.47 (1H), 4.57 (1H), 7.25 (2H), 7.51 (1H), 8.02 (1H), 8.49 (1H), 9.06 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 442.21; determined: 442.21		
ER-899417		426.95	0.0052		(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.14 (3H), 1.34 (2H), 1.32 (1H), 1.38 (1H), 2.32 (2H), 2.47 (2H), 2.69 (2H), 3.28 (1H), 3.26 (2H), 3.85 (1H), 3.53 (3H), 3.74 (2H), 3.56 (3H), 3.95 (1H), 3.84 (1H), 4.14 (3H), 4.47 (1H), 4.57 (1H), 7.25 (2H), 7.51 (1H), 8.02 (1H), 8.49 (1H), 9.06 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 426.1; determined: 426.1		
ER-899418		415.94	0.0290	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.14 (3H), 1.34 (2H), 1.32 (1H), 1.38 (1H), 2.32 (2H), 2.47 (2H), 2.69 (2H), 3.28 (1H), 3.26 (2H), 3.85 (1H), 3.53 (3H), 3.74 (2H), 3.56 (3H), 3.95 (1H), 3.84 (1H), 4.14 (3H), 4.47 (1H), 4.57 (1H), 7.25 (2H), 7.51 (1H), 8.02 (1H), 8.49 (1H), 9.06 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 414.21; determined: 415.9		
ER-899432		310.36	0.0880	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.14 (3H), 1.34 (2H), 1.32 (1H), 1.38 (1H), 2.32 (2H), 2.47 (2H), 2.69 (2H), 3.28 (1H), 3.26 (2H), 3.85 (1H), 3.53 (3H), 3.74 (2H), 3.56 (3H), 3.95 (1H), 3.84 (1H), 4.14 (3H), 4.47 (1H), 4.57 (1H), 7.25 (2H), 7.51 (1H), 8.02 (1H), 8.49 (1H), 9.06 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 310.3; determined: 310.3		
ER-899457		422.51	0.0110	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chlorophenyl)-6-ethyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-methoxy-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.14 (3H), 1.34 (2H), 1.32 (1H), 1.38 (1H), 2.32 (2H), 2.47 (2H), 2.69 (2H), 3.28 (1H), 3.26 (2H), 3.85 (1H), 3.53 (3H), 3.74 (2H), 3.56 (3H), 3.95 (1H), 3.84 (1H), 4.14 (3H), 4.47 (1H), 4.57 (1H), 7.25 (2H), 7.51 (1H), 8.02 (1H), 8.49 (1H), 9.06 (1H).	GLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₃ : 424.28; determined: 424.28		

FIG. 6D3DD

ER-098469		407.52	0.6580	> 10.0	5-((2R,6R)-4-(1-(2-aminophenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4H-pyridin-5-yl)-6-methyl-4H-pyridin-5-carboxamide) $C_{22}H_{22}N_6O_3$	¹H RMN (400 MHz, CD₃CO₂D) 5 ppm: 1.23-1.55 (m, 3H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.30-2.36 (s, 3H), 2.54-2.75 (m, 2H), 3.35-3.56 (m, 2H), 4.10-4.21 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.29-7.32 (d, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 8.13-8.18 (d, 1H), 8.53-8.70 (m, 1H), 8.54-8.60 (m, 1H).	GLSM (ESI⁺) calculated for $C_{22}H_{22}N_6O_3$ (M+H)⁺ 408.24; determined: 408.37
ER-098464		392.49	0.6048	> 10.0	(2R,6R)-4-(1-(2-aminophenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4H-pyridin-5-yl)-6-methyl-4H-pyridin-5-carboxamide $C_{22}H_{22}N_6O_3$	¹H RMN (400 MHz, CD₃CO₂D) 5 ppm: 1.34-1.36 (d, 3H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.33-3.51 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.80-4.88 (m, 1H), 7.29-7.32 (d, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 8.13-8.18 (d, 1H), 8.53-8.60 (m, 1H).	GLSM (ESI⁺) calculated for $C_{22}H_{22}N_6O_3$ (M+H)⁺ 394.22; determined: 394.3
ER-098476		418.70	0.6080	> 10.0	5-((2R,6R)-4-(1-(2-aminophenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4H-pyridin-5-yl)-6-methyl-4H-pyridin-5-carboxamide) $C_{22}H_{22}N_6O_3$	¹H RMN (400 MHz, CD₃CO₂D) 5 ppm: 1.21 (d, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.54 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.28 (br s, 1H), 9.69 (br s, 1H).	
ER-098477		433.91	0.6160	> 10.0	5-((2R,6R)-4-(1-(2-aminophenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4H-pyridin-5-yl)-6-methyl-4H-pyridin-5-carboxamide) $C_{22}H_{22}N_6O_3$	¹H RMN (400 MHz, CD₃CO₂D) 5 ppm: 1.32 (d, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.35 (d, 1H), 2.40 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 9.67 (br s, 1H).	
ER-098478		427.93	0.6070	> 10.0	(2R,6R)-4-(1-(2-aminophenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4H-pyridin-5-yl)-6-methyl-4H-pyridin-5-carboxamide $C_{22}H_{22}N_6O_3$	¹H RMN (400 MHz, CD₃CO₂D) 5 ppm: 1.37 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.71 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.03 (br s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.77 (br s, 1H), 9.21 (m, 1H).	
ER-098481		436.51	0.6150	> 10.0	(2R,6R)-4-(1-(2-aminophenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4H-pyridin-5-yl)-6-methyl-4H-pyridin-5-carboxamide $C_{22}H_{22}N_6O_3$	¹H RMN (400 MHz, CD₃CO₂D) 5 ppm: 1.33-1.37 (d, 3H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.87-2.04 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.33-3.51 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.80-4.88 (m, 1H), 7.29-7.32 (d, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 8.13-8.18 (d, 1H), 8.53-8.60 (m, 1H).	GLSM (ESI⁺) calculated for $C_{22}H_{22}N_6O_3$ (M+H)⁺ 437.20; determined: 437.34
ER-098508		378.48	0.1170	1.370	5-((2R,6R)-4-(1-(2-aminophenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-4H-pyridin-5-yl)-6-methyl-4H-pyridin-5-carboxamide) $C_{22}H_{22}N_6O_3$	¹H RMN (400 MHz, CD₃CO₂D) 5 ppm: 1.20-1.35 (m, 3H), 1.58-2.03 (m, 2H), 2.35-2.65 (m, 2H), 2.95-3.25 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.29-7.32 (d, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 8.13-8.18 (d, 1H), 8.53-8.60 (m, 1H).	GLSM (ESI⁺) calculated for $C_{22}H_{22}N_6O_3$ (M+H)⁺ 380.20; determined: 380.33

FMS.6EEEE

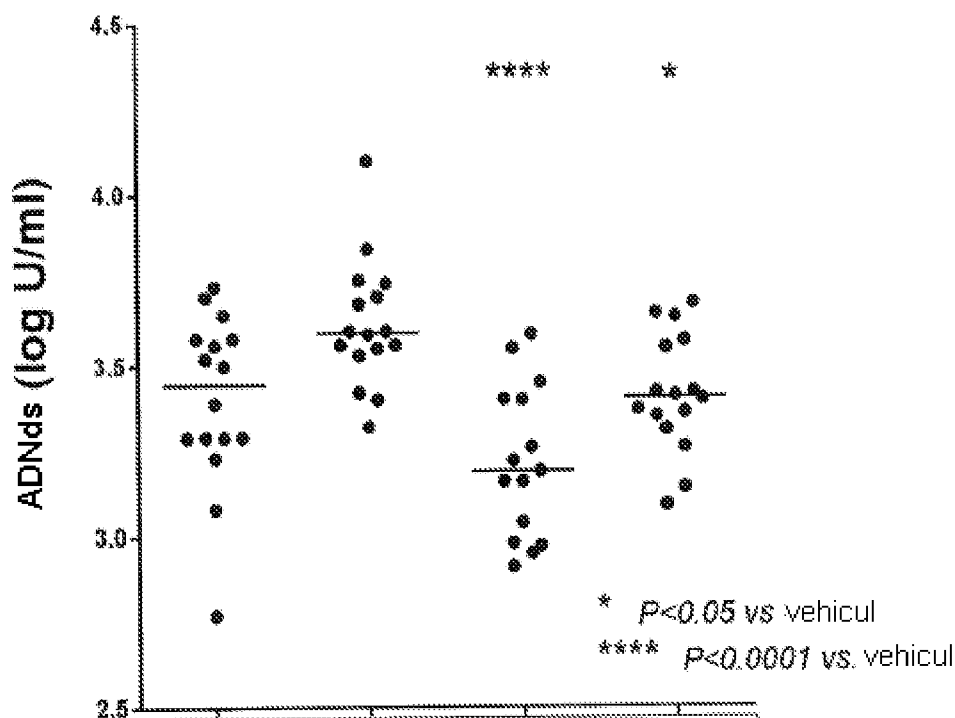
[illegible]

FIG. 6FFF

ER-89855		353.48	6.0052	> 10.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.34 (d, J=6.20 Hz, 3 H), 1.36 - 1.52 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.69 - 1.85 (m, 2 H), 2.19 (m, s, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.50 (s, s, 1 H), 2.67 - 2.87 (m, 3 H), 3.40 (s, J=12.07 Hz, 1 H), 3.70 (s, J=11.56, 2.24 Hz, 1 H), 3.83 - 4.06 (m, 4 H), 4.07 - 4.25 (m, 1 H), 4.47 (dd, J=10.79, 2.67 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=9.91 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J=9.35, 4.27 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=5.12 Hz, 1 H), 8.67 (dd, J=8.55, 1.50 Hz, 1 H), 9.88 (dd, J=4.27, 1.50 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ : 354.22; determined: 354.28
ER-898718		352.49	6.0030	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chloro-2-methyl-5-((R)-1-methylpiperidin-3-yl)-2-methyl-2-oxo-1,3-dioxane-5-carboxamide) δ ppm: 1.26 - 1.17 (m, 5 H), 1.46 (s, 3 H), 1.67 - 2.00 (m, 2 H), 2.36 (d, J=12.51 Hz, 2 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.97 - 3.15 (m, 3 H), 3.17 - 3.35 (m, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 3.75 (s, J=12.59 Hz, 1 H), 4.04 - 4.16 (m, 1 H), 4.32 (dd, J=10.72, 2.58 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 7.19 (d, J=9.81 Hz, 1 H), 7.42 (m, s, 5.55 Hz, 2.58 Hz, 1 H), 8.09 (s, J=9.97 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=9.56, 1.89 Hz, 1 H), 9.06 (d, J=4.23, 1.86 Hz, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ : 354.22; determined: 353.9
ER-898722		367.45	6.0040	> 10.0	(2R,6R)-4-(6-chloro-2-methyl-5-((R)-1-methylpiperidin-3-yl)-2-methyl-2-oxo-1,3-dioxane-5-carboxamide) δ ppm: 1.37 (d, 3 H), 1.29 - 1.38 (m, 3 H), 2.64 - 2.68 (m, 3 H), 3.15 (s, 2 H), 3.35 (dd, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 4.56 (dd, 1 H), 2.23 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 32 (s, 1 H), 8.63 (dd, 1 H), 9.84 (dd, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ : 354.22; determined: 356.2
ER-899743		419.89	6.0058	> 10.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.36 (d, 3 H), 2.50 - 2.60 (m, 2 H), 2.65 (s, 1 H), 2.95 (m, 3 H), 3.36 - 3.48 (m, 1 H), 3.46 - 3.65 (m, 1 H), 3.76 - 3.96 (m, 5 H), 4.16 - 4.21 (m, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 5.03 (t, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.68 (dd, 1 H), 9.01 (dd, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ : 354.15; determined: 354.33
ER-899745		419.89	6.0051	> 10.0	¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ ppm: 1.35 (d, 3 H), 2.75 (s, 1 H), 2.86 (s, 1 H), 3.43 (d, 2 H), 3.58 (d, 1 H), 3.7 - 3.75 (m, 4 H), 4.45 - 4.59 (m, 2 H), 4.14 (dd, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 9.01 (dd, 1 H).	CLSM (ESI+) calculated for C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ : 354.15; determined: 354.23

FIG.6GGGG

ER-89818		428.95	6.6055	7.490	heterocură de (2R,6R)-N-(1,4-dimethylpiperidin-4-yl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-6-methylcarbamoyl-2-carboxamidă		
ER-89820		443.98	6.6081	> 10.0	heterocură de (2R,6R)-N-(1,4-dimethylpiperidin-4-yl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-6-methylcarbamoyl-2-carboxamidă		
ER-89835		407.32	6.6091	> 10.0	(2R,6R)-N-(1,4-dimethylpiperidin-4-yl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-6-methylcarbamoyl-2-carboxamidă	¹ H RMN (300 MHz, dimetanol-d ₆) ppm 0.84 - 0.91 (m, 1H) 1.21 - 1.38 (m, 2H) 1.34 (d, J=6.12 Hz, 3H) 1.42 (s, 3H) 1.87 - 1.99 (m, 4H) 2.58 - 2.77 (m, 2H) 2.21 (d, J=9.09 Hz, 1H) 2.51 (s, 3H) 2.54 - 2.65 (m, 1H) 2.88 - 2.78 (m, 2H) 3.50 (s, J=11.90 Hz, 1H) 3.81 (d, J=12.09 Hz, 1H) 4.63 - 4.18 (m, 1H) 4.34 (dd, J=10.72, 2.52 Hz, 1H) 4.85 - 4.93 (m, 1H) 6.42 (s, 1H) 7.05 (d, J=7.97 Hz, 1H) 7.52 (dd, J=9.25, 4.20 Hz, 1H) 8.04 (d, J=7.93 Hz, 1H) 8.47 (dd, J=6.04, 3.37 Hz, 1H) 8.67 (dd, J=4.94, 1.45 Hz, 1H)	CLSM (ESI+) calculat pentru C ₂₂ H ₂₈ N ₆ O ₂ (M+H ⁺): 438.24; determinat: 468
ER-89836		447.93	6.3190	> 10.0	heterocură de (2R,6R)-N-(1,4-dimethylpiperidin-4-yl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-6-methylcarbamoyl-2-carboxamidă	¹ H RMN (300 MHz, metanol-d ₄) ppm 1.34 (d, J=6.41 Hz, 3H) 1.92 - 2.14 (m, 2H) 2.22 - 2.43 (m, 5H) 2.58 (dd, 1H) 2.64 - 2.69 (m, 3H) 3.40 (s, J=12.07 Hz, 1H) 3.70 (dd, J=11.96, 2.14 Hz, 1H) 4.08 - 4.20 (m, 2H) 4.53 (dd, J=10.74, 3.50, 2.67 Hz, 1H) 4.85 - 4.88 (m, 1H) 7.29 (d, J=8.12 Hz, 1H) 7.90 (dd, J=8.05, 4.27 Hz, 1H) 8.16 (d, J=8.12 Hz, 1H) 8.69 (dd, J=8.00, 1.60 Hz, 1H) 8.69 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1H)	CLSM (ESI+) calculat pentru C ₂₂ H ₂₈ N ₆ O ₂ (M+H ⁺): 442.18; determinat: 412.23



Tratament	colectarea sângelui până la tratare	Veh	-742	-742
Doza (mpk)	---	---	300	33
Durata (săptăm.)	---	14	14	14
Vârsta (săptăm.)	19	34	34	34

Fig. 7A

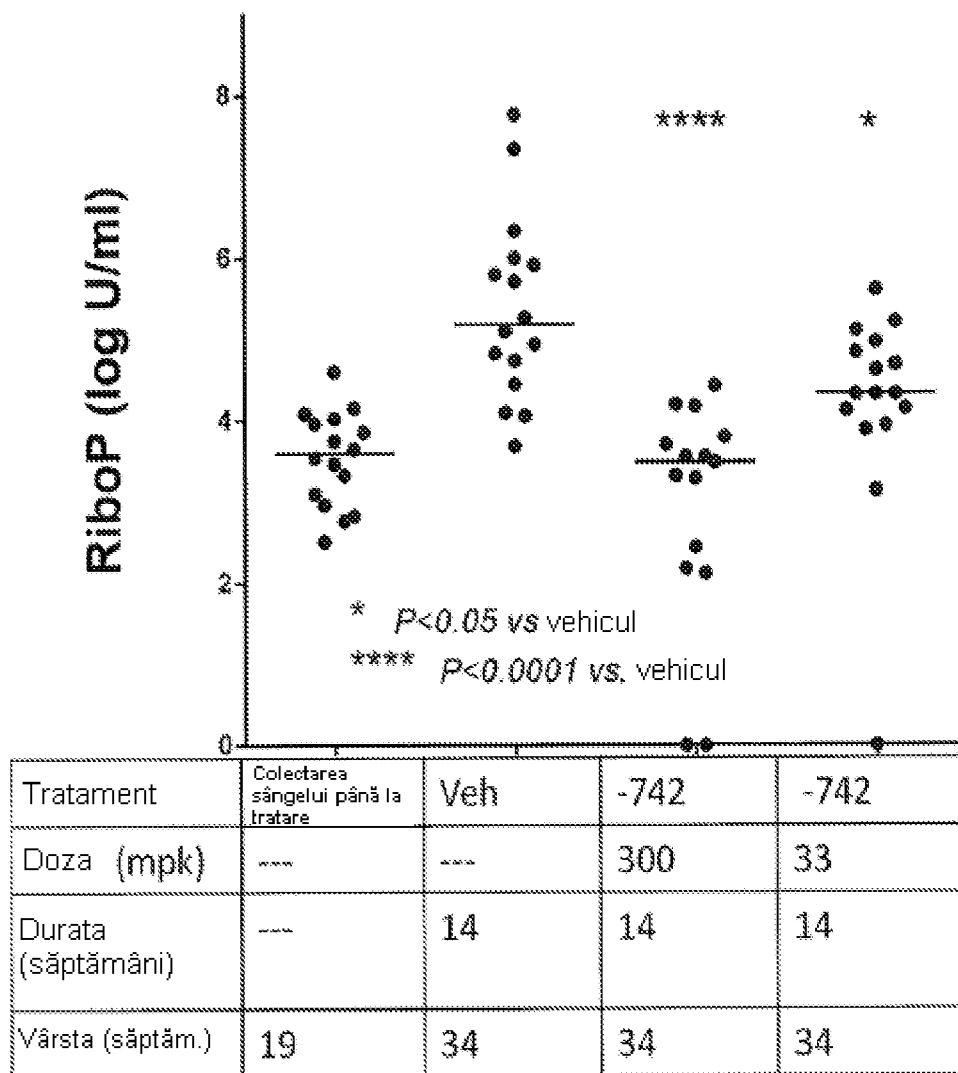


Fig. 7B

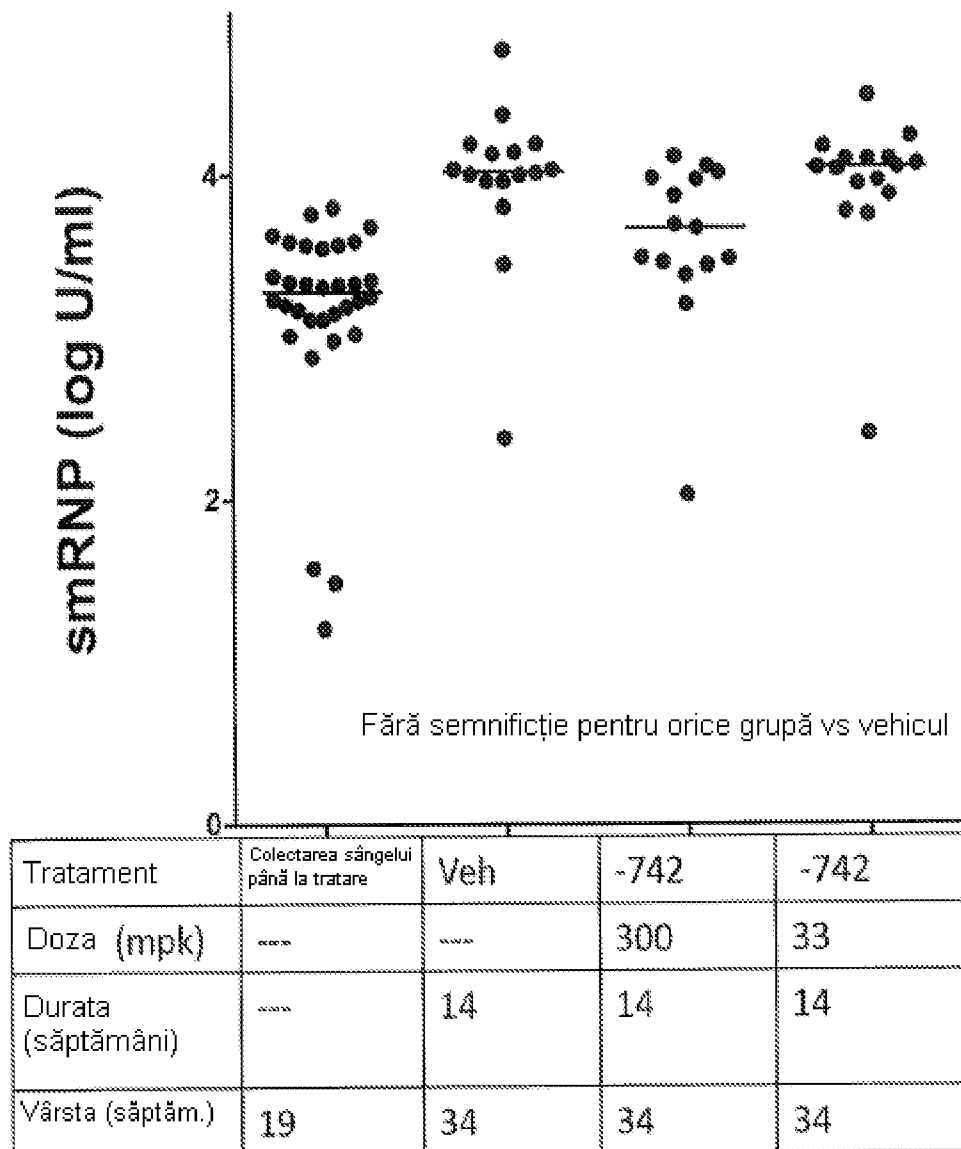


Fig. 7C

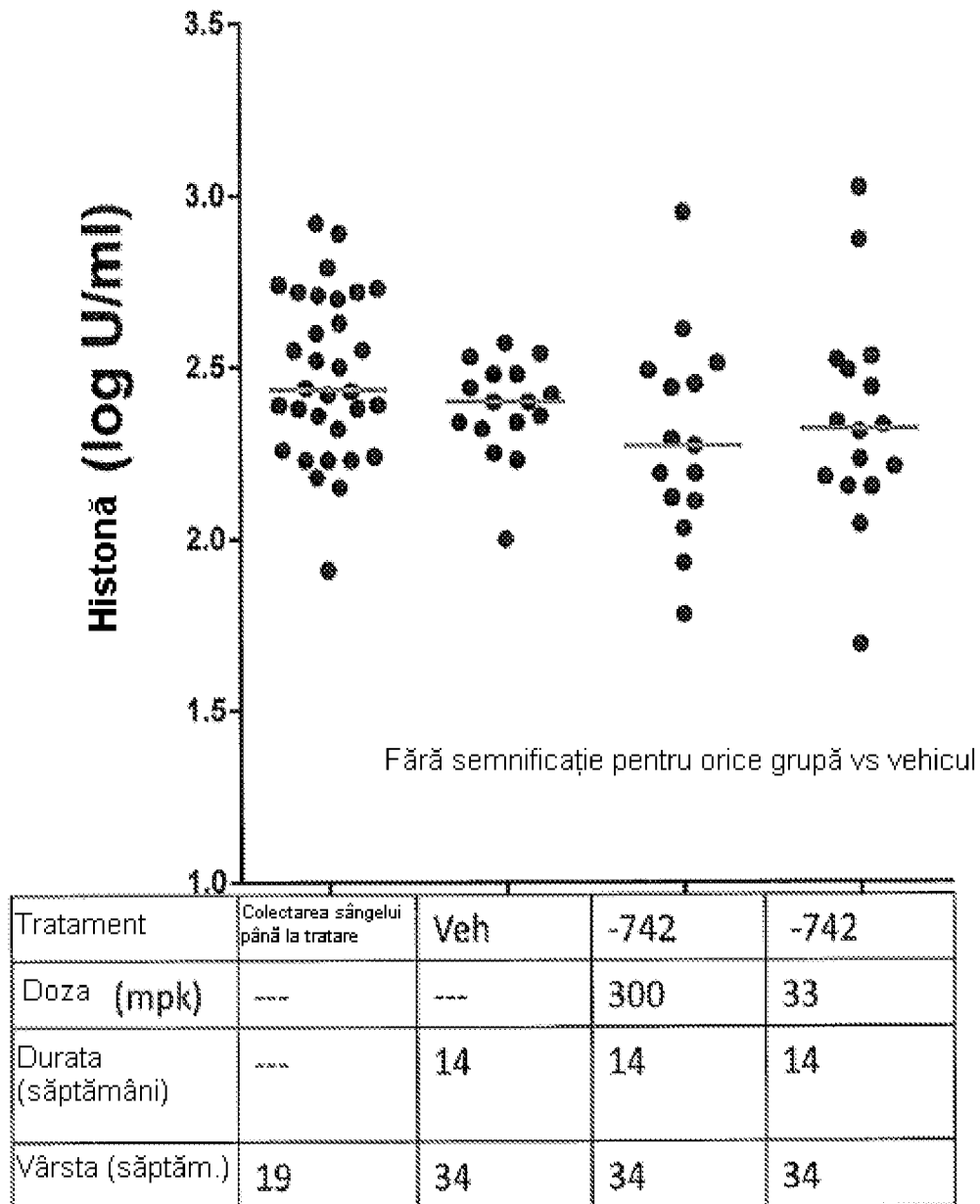


Fig. 7D

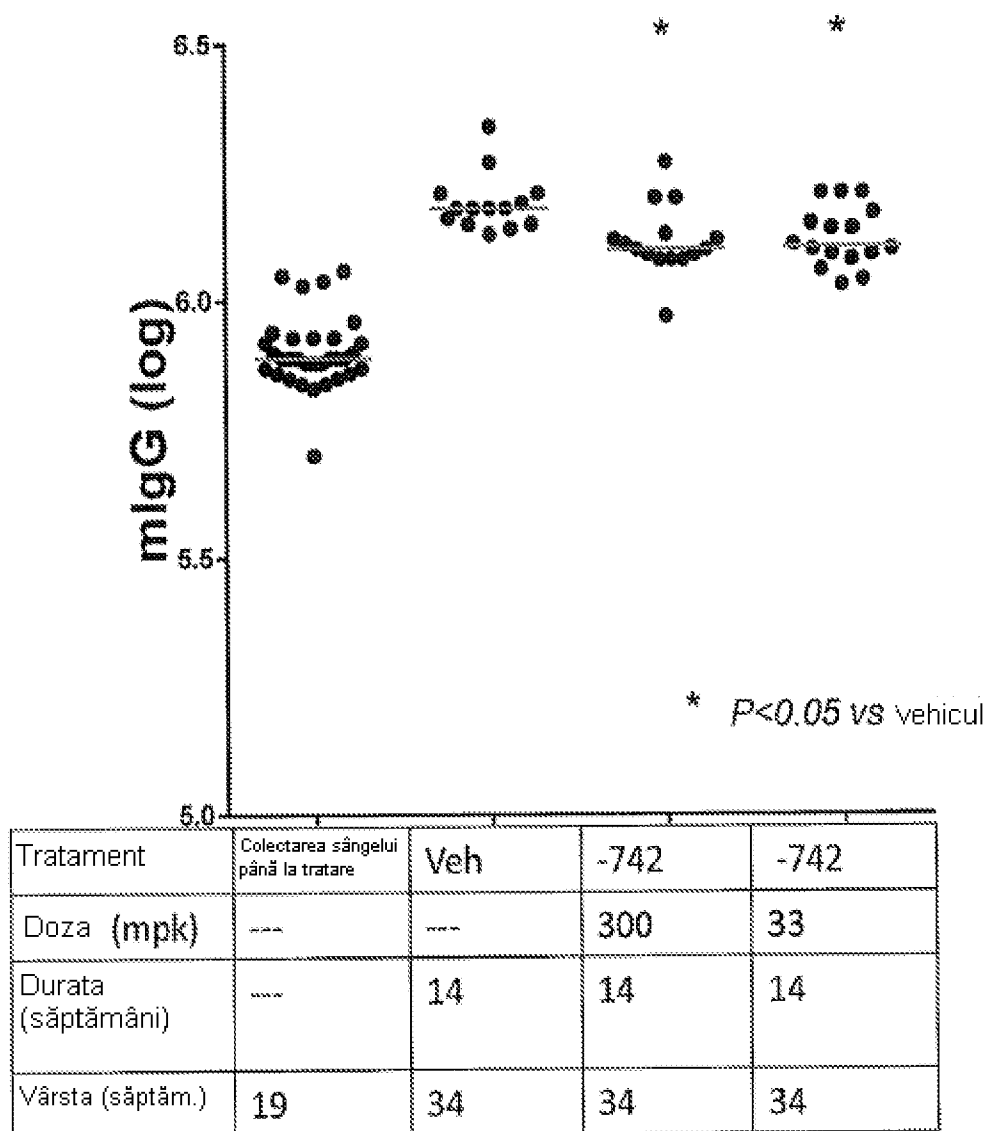


Fig. 7E

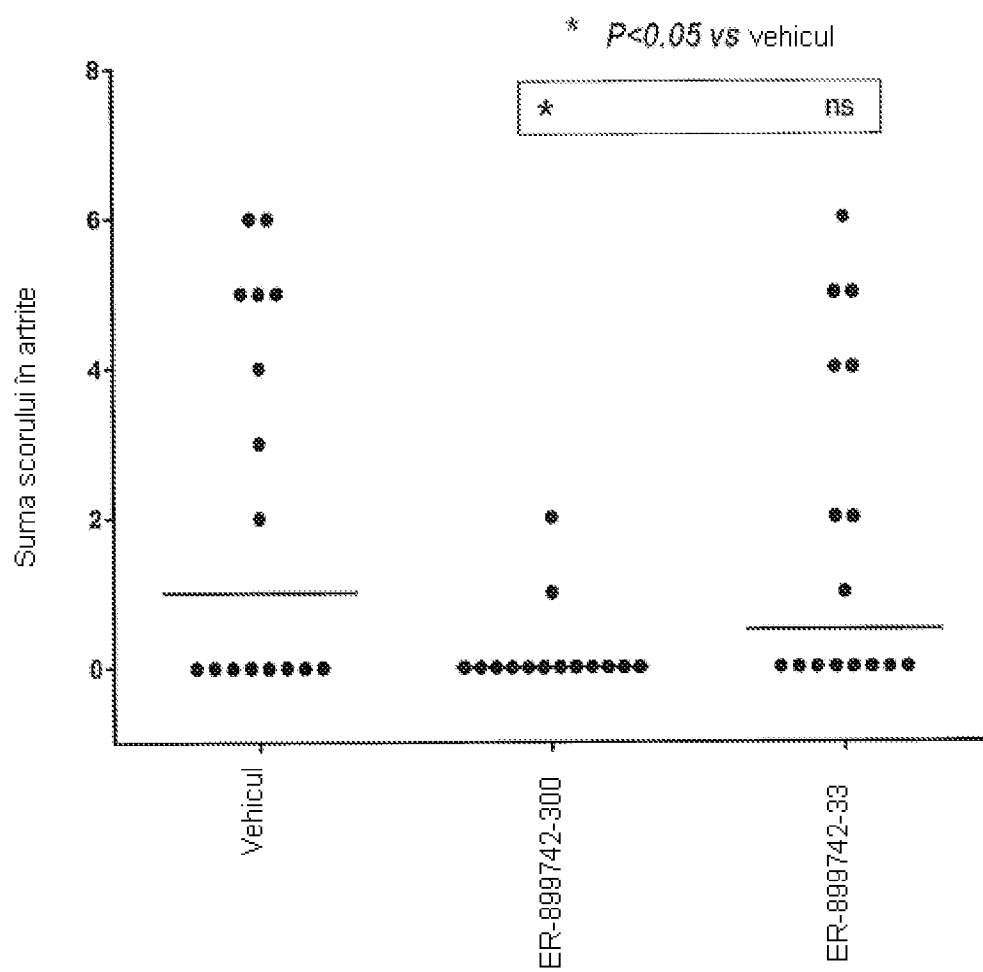


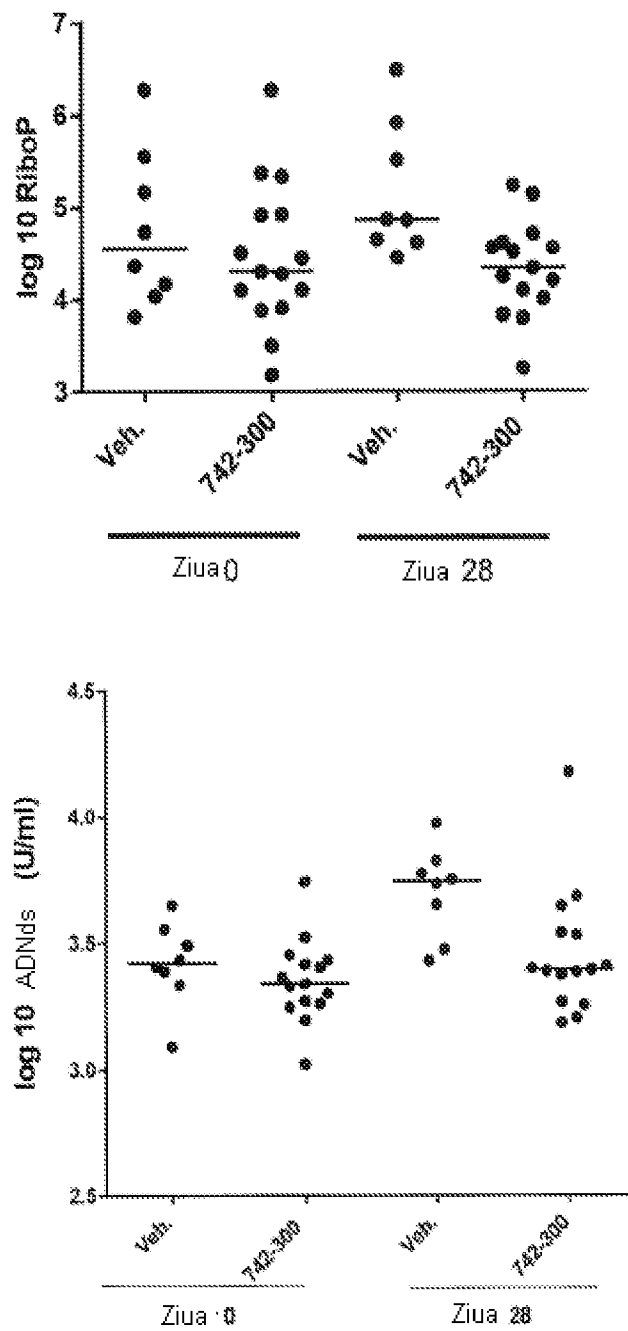
Fig. 7F

Numărul genei	Denumirea genei
1	Wt7*
2	kg15*
3	Fcgr1
4	Usp38*
5	Oas12*
6	Cmpk2
7	Hes65
8	Itih1*
9	Gas3
10	Slc33b
11	Itih3
12	Itih22a
13	Deaf1
14	Itih4
15	Kat5
16	Koz1
17	R204
18	Elane
19	Fpr1
20	Masp8
21	Cd12
22	Md436c
23	Cxcl16
24	Ccr2

24 gene care amplifică semnificativ sunt reglate între Pristan+Vehicul, comparativ cu PBS neidus al controlului (P.adj.,FDR* < 0.05, modificare cel puțin de 1,5 ori)

Este semnificativ redus 300 mg/kg ER-899742, comparativ cu șoarecii pristan-induși, tratați cu vehicul (5 gene) (P.adj.,FDR < 0.05, modificare cel puțin de 1,5 ori)

Fig. 7G



Modificare statistic concludentă a titrelor în grupele tratate cu preparat în funcție de timp nu s-a observat.

Fig. 8

Imaginea grafică ORTEP a structurii cristaline a ER-899742-HCl

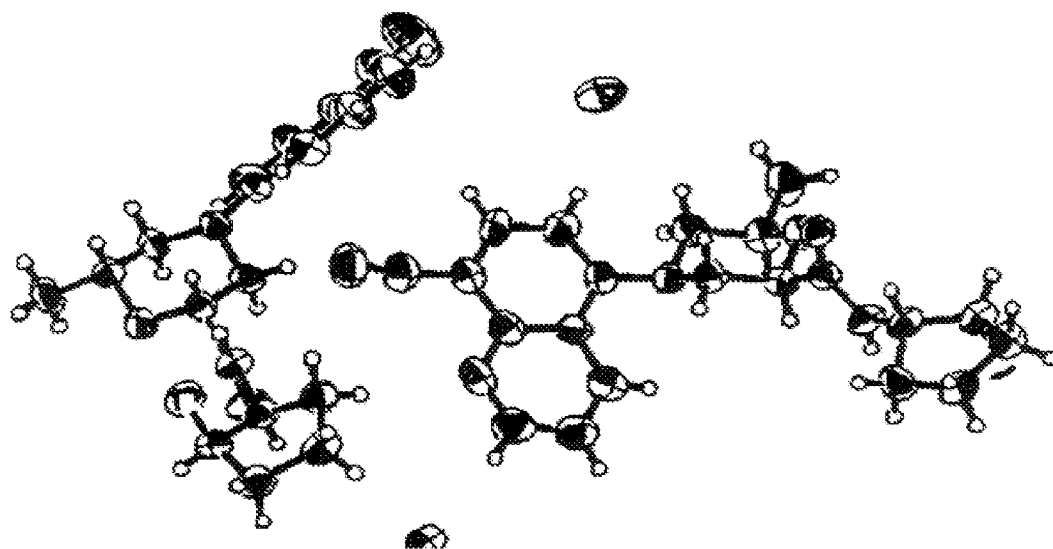


Fig. 9

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2016 0052 (32) Data de prioritate recunoscută: 2013.10.14
 (22) Data depozit: 2014.10.14 Raport de documentare internațională: ☐ da
 (67) Numărul cererii transformate și data transformării:
 (71) Solicitant: **EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD., JP**
 (54) **Titlul: Compuși de chinolină substituiți selectiv**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *C07D 413/14* (2006.01) *A61K 31/535* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

C07D 413/14 *A61K 31/535*
C07D 403/14 *A61K 31/47*
C07D 413/04 *A61P 37/00*
 compus, chinolină, substituiți, tratamentul lususului

"Worldwide" (Espacenet):

C07D 413/14 *A61K 31/535*
C07D 403/14 *A61K 31/47*
C07D 413/04 *A61P 37/00*
 compound, quinoline, substituted, treatment of lupus

EA, CIS (Eapatis):

C07D 413/14 *A61K 31/535*
C07D 403/14 *A61K 31/47*
C07D 413/04 *A61P 37/00*
 соединение, хинолин, селективн*, лечени* волчанки

SU:

C07D 413/14 *A61K 31/535*
C07D 403/14 *A61K 31/47*
C07D 413/04 *A61P 37/00*

Alte BD –

Patsearch

AB = (substituted AND quinoline AND compound)

AB = (quinoline AND compound) and IC = (A61K31/47 AND C07D403/14)

AB = (quinoline AND compound) and IC = (A61K31/535 AND C07D413/04)

AB = (quinoline AND compound) and IC = (A61P37/00 AND C07D413/14)

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

--

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D, C	WO 2005007672 A2 2005.01.27	1-32
A	COSTEDOAT-CHALUMEANU N ET AL: "Why all systemic lupus erythematosus patients should be given hydroxychloroquine treatment?", JOINT BONE SPINE, ELSEVIER, PARIS FR, vol. 77, no. 1, 2010.01.01, p. 4-5, XP026832816, ISSN: 129-319X	1-32
A	WO 2006045416 A1 2006.05.04	1-32

--

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2019.01.10

Examinator CAISIM Natalia	
---------------------------	---