(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 773 303**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	***C12Q 1/6897***	(2008.01)
C07D 215/48	(2006.01)	***G01N 33/50***	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	***C07D 413/14***	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	***C07D 403/14***	(2006.01)
C07D 451/04	(2006.01)	***C07D 413/04***	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 471/10	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 487/10	(2006.01)		
C07D 493/10	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2014** **PCT/US2014/060418**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015** **WO15057659**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2014** **E 14790937 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019** **EP 3057964**

(54) Título: **Compuestos de quinolina sustituidos selectivamente**

(30) Prioridad:

14.10.2013 US 201361890718 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

HAWKINS, LYNN;
CARLSON, ERIC;
HANSEN, HANS;
MACKEY, MATTHEW;
SCHILLER, SHAWN;
OGAWA, CHIKAKO;
DAVIS, HEATHER;
ENDO, ATSUSHI y
ISHIZAKA, SALLY

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 773 303 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de quinolina sustituidos selectivamente

Antecedentes

Campo de la divulgación

Las realizaciones de la divulgación se refieren a compuestos de quinolina sustituidos selectivamente y a agentes farmacéuticos que comprenden uno o más de esos compuestos como principio(s) activo(s). Más particularmente, las realizaciones de la divulgación se refieren a aquellos compuestos que actúan como un antagonista o inhibidor de receptores de tipo Toll (TLR, *Toll-like receptors*) 7 y 8, y a su uso en una composición farmacéutica eficaz para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) y la nefritis lúpica.

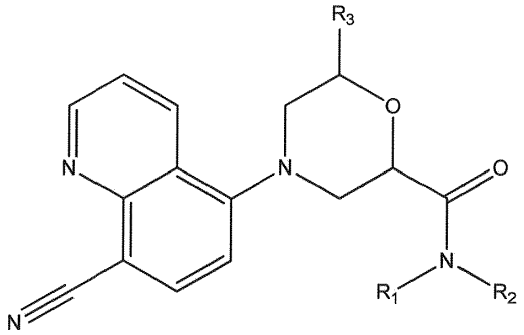
Descripción de la técnica relacionada

El lupus eritematoso sistémico (LES) y la nefritis lúpica son enfermedades autoinmunitarias caracterizadas por inflamación y daño tisular. Por ejemplo, el LES puede causar daños en la piel, hígado, riñones, articulaciones, pulmones y sistema nervioso central. Los pacientes con LES pueden experimentar síntomas generales como fatiga extrema, dolor e inflamación articular, fiebre de origen desconocido, erupción cutánea y disfunción renal. Debido a que la afectación de los órganos difiere entre los pacientes, los síntomas pueden variar. El LES es una enfermedad que predomina en mujeres más jóvenes, con un punto máximo de inicio entre los 15 y 40 años y una prevalencia que es aproximadamente 10 veces mayor en las mujeres en comparación con los hombres.

Los tratamientos actuales para el LES generalmente incluyen fármacos inmunomoduladores como belimumab, hidroxicloroquina, prednisona y ciclofosfamida. Todos estos fármacos pueden tener efectos secundarios limitantes de la dosis, y muchos pacientes siguen teniendo una enfermedad mal controlada.

Breve sumario de la divulgación

Las realizaciones de la divulgación proporcionan compuestos para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados por la activación del receptor de tipo Toll 7 u 8 en pacientes. Una realización presenta un compuesto de fórmula (I):



(I)

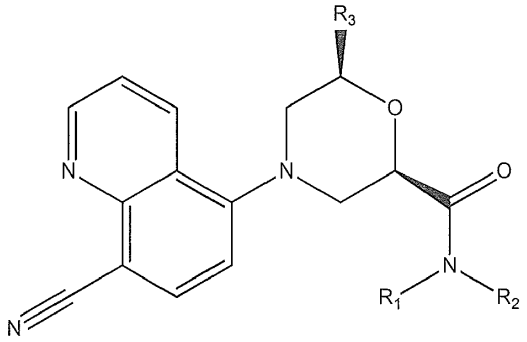
o un estereoisómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros del mismo, en la que al menos uno de R_1 y R_2 es -H, metilo o etilo, y el otro es

-H; o el otro es
alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con:
-OH, metoxi, etoxi, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2CH_3$, fenilo, furanilo, $-O(CH_2)_2OH$, fenoxi, metiltio, -F, $-N(CH_3)_2$, ciano, piridiniloxi, fluorofenoxi, isocromanilo, fenol, bencilamino, $-NHCH_3$, oxo-, amino, carboxilo, espiroaminilo de 7 miembros, un cicloalquilo de tres a seis miembros, saturado o insaturado, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O y N, y está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de C o N con metilo, ciano, flúor, metilamino o trifluorometilo; o el otro es
cicloalcano C_3-C_7, saturado o insaturado, opcionalmente puenteado, que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de C o N con metilo, etilo, piridinilo, azetidinilo, acetamidilo, carboxamidilo, ciano, flúor, metilamino o trifluorometilo; o

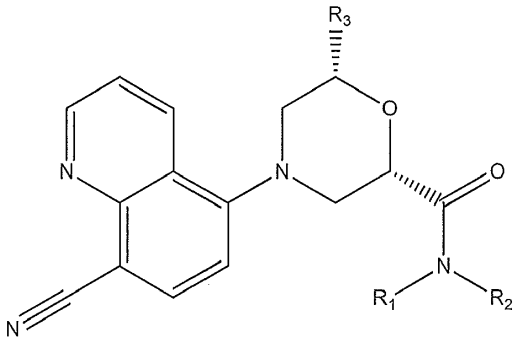
R_1 y R_2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una espirodiamina de 8 a 11 miembros, una biciclodiamina de 8 miembros, una espiroxamina de 7 miembros, un piperidinilo opcionalmente sustituido con etilo, o un cicloalquilo de cuatro a seis miembros, opcionalmente sustituido con al menos uno de carboxamidilo, aminometilo, metilo, (etilamino)metilo, (dimetilamino)metilo, dimetilamino, (metilamino)metilo y amino; y en la que

R_3 es -H o metilo.

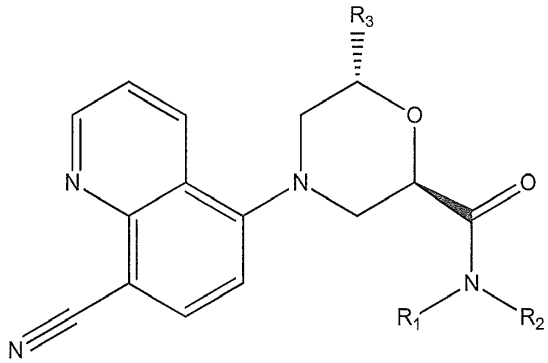
En una realización adicional, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I), que tiene la estereoquímica expuesta en una de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), que tienen las mismas opciones de sustituyentes que se han expuesto anteriormente para la Fórmula (Ia):



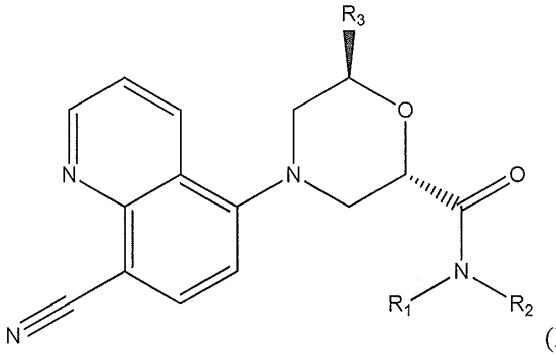
(Ia)



(Ib)

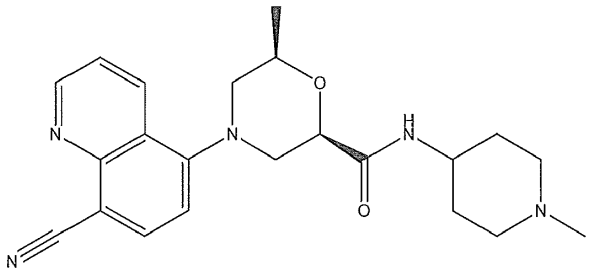


(Ic)



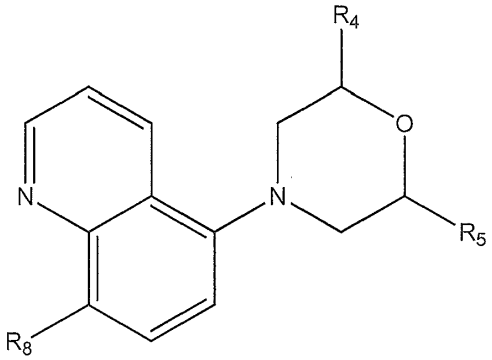
(Id).

Una realización adicional proporciona un compuesto de Fórmula (Ie) (estereoquímica relativa indicada):



(Ie)

En una realización adicional, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II):



(II)

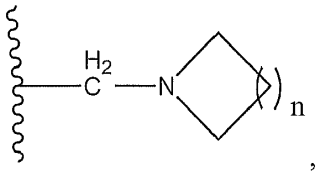
en la que

R_4 es -H o metilo;
R_5 es alquilo C_1-C_5 que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, y que está opcionalmente sustituido con:

-H, -Cl, -F, -OH, $-NH_2$, oxo-, $-N(CH_2CH_3)_2$, fenilo, ciclohexilo, feniltriazolilo, ciclohexiltriazolilo, piridinilo, pirrolidinilo,
morfolinilo opcionalmente sustituido con metilo o hidroximetilo,
-O-, sustituido con:
alquilo C_1-C_6, metilfenilo, metilciclohexilo, piridinilo, diazinilo o fenilo opcionalmente sustituido con -F o metilo,
-NH-, sustituido con:

alquilo C_2-C_7 que es lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, y está opcionalmente sustituido con oxo-, fenilo, metilo u -OH,
piridinilo opcionalmente sustituido con metilo, metoxi, fenilo o amino,
diazinilo opcionalmente sustituido con etilo,
benzoimidazolilo, metilfenilo, fenilpirazolilo, naftiridilo,
fenilo opcionalmente sustituido con -F, metilo, etilo o etoxi,
imidazolidinilo opcionalmente sustituido con metilo

o R_5 es



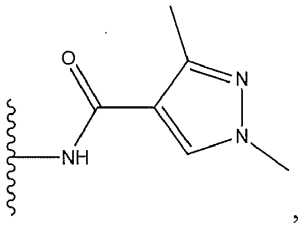
,

en el que n es 1-3, y en el que la amina cíclica está opcionalmente sustituida con

alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con

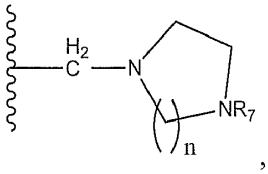
-OH, -F, fenilo, $-NH_2$, ciclohexilo, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, metilsulfonamidilo, bencenosulfonamidilo, metilbencenosulfonamidilo o
pirrolidinilo opcionalmente sustituido con metilo o hidroxilo, o $-NHC(O)R_6$, en el que R_6 es
alquilo C_1-C_5, fenilo, piridinilo, fluorofenilo, metilsulfonilo, fluorobencenosulfonilo, dimetil pirazol sulfonilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo;

piperidinilo opcionalmente sustituido con $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, metilo, oxo-, C(O)Ph, $-NH_2$, $-NH-C(O)CH_3$, o



piperazinilo opcionalmente sustituido con $-C(O)OC(CH_3)_3$, metilo, $-C(O)CH_3$, -C(O)Ph, $C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$ o metilsulfonilo; o

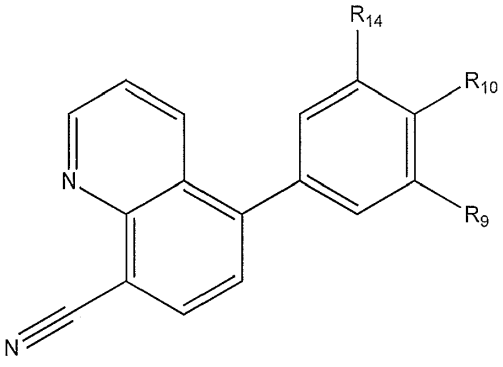
R_5 es



donde n es 1 o 2, y en el que la diamina cíclica está opcionalmente sustituida en al menos un átomo de carbono con

metilo, oxo-, $-N(CH_3)_2$, amino, $-CH_2CH_3$, o
piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, -C(O)Ph o $-C(O)OC(CH_3)_3$, y
en la que R_7 es -H, fenilo, $-C(O)CH_3$, alquilo C_1-C_3, $-C(O)NH_2$ o -C(O)Ph; y R_8 es metoxi o ciano.

Una realización adicional proporciona un compuesto de Fórmula (III):



(III)

en la que

R_{11} es H o metilo;
R_{10} es H o, cuando ambos R_{14} y R_9 son H, es metil-1,4'-bipiperidinilo;
R_9 es -H o es $-CH_2-$ sustituido con 1,4'-bipiperidinilo, oxo-, hidroxilo, metilpiridinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-N(CH_3)_2$ o piperidinilo.

En una realización adicional, el compuesto se selecciona entre clorhidrato de rel-(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((*3R*,*4S*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida, (*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-carboxamida, 5-((*2S*,*6R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo y 5-((*2R*,*7R*)-2-(hidroximetil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)quinolin-8-carbonitrilo.

En una realización adicional, el compuesto o la sal del mismo farmacéuticamente eficaz, del párrafo anterior, tiene una CI50 inferior o igual a 20 nM contra los receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293. En una realización adicional, el compuesto o la sal del mismo, farmacéuticamente eficaz, del párrafo anterior de esta divulgación tiene una CI50 inferior o igual a 100 nM contra receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293. En una realización adicional, la CI50 contra los receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293, se mide (1) sembrando células de la línea celular HEK-293 que expresan TLR7 de manera estable en medio

de Eagle modificado por Dulbecco que contiene suero bovino fetal al 10 % a una densidad de 2,22X105 células/ml en una placa de 384 pocillos e incubando durante 2 días a 37º C, en CO_2 al 5 %; (2) añadiendo el compuesto o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable e incubando las células durante 30 minutos; (3) añadiendo CL097 (InvivoGen) a 3 ug/ml e incubando las células durante aproximadamente 20 horas; y (4) cuantificando la activación del indicador dependiente de NF-kappaB midiendo la luminiscencia.

En realizaciones adicionales de la divulgación, los compuestos tienen una CI50 contra los receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 inferior o igual a 200 nM, inferior o igual a 180 nM, inferior o igual a 160 nM, inferior o igual a 140 nM, inferior o igual a 120 nM, inferior o igual a 100 nM, inferior o igual a 80 nM, inferior o igual a 60 nM, inferior o igual a 40 nM o inferior o igual a 20 nM. En realizaciones adicionales de la divulgación, los compuestos tienen una CI50 contra los receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 de 10 nM a 30 nM, de 10 nM a 50 nM, de 10 nM a 100 nM, de 30 nM a 50 nM, de 30 nM a 100 nM o de 50 nM a 100 nM. En otras realizaciones, la CI50 contra los receptores TLR7 humanos expresados en una línea celular HEK-293 se mide (1) sembrando células de la línea celular HEK-293 que expresan TLR7 de manera estable en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene suero bovino fetal al 10 % a una densidad de 2,22X105 células/ml en una placa de 384 pocillos e incubando durante 2 días a 37º C, en CO_2 al 5 %; (2) añadiendo el compuesto o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable e incubando las células durante 30 minutos; (3) añadiendo CL097 (InvivoGen) a 3 ug/ml e incubando las células durante aproximadamente 20 horas; y (4) cuantificando la activación del indicador dependiente de NF-kappaB midiendo la luminiscencia.

Otras realizaciones proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento del lupus, incluyendo, aunque sin limitación, el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus neuropsiquiátrico, bloqueo cardíaco fetal y síndrome antifosfolipídico, incluyendo la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la divulgación.

Otras realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la divulgación y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otras realizaciones proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico o lupus, incluyendo la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la divulgación.

Otras realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la divulgación y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, significa que la estructura objeto puede incluir, pero no es necesario que incluya, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo inferior, metoxi-, -OH, $-NH_2$, $-CH_2-NH-CH_2$, $-OCH_2CH_2CH_3$ o $-OCH(CH_3)_2$. Si el resto opcionalmente sustituido es cíclico, entonces la sustitución opcional puede ser un puente de metilo entre dos átomos en el anillo.

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

A menos que se especifique otra cosa, "un" y "una" según se usan en esta divulgación, incluidas las reivindicaciones, significan "uno o más".

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

Como se usa en el presente documento, el término "unido a través de un nitrógeno" cuando se hace referencia a un resto heterocíclico que incluye nitrógeno, significa que un punto de unión del resto a otra estructura es a través de un nitrógeno que es parte del heterociclo.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "TLR7/8" significa "TLR7 y TLR8" o "TLR7 o TLR8" o "TLR7 y/o TLR8". Un experto en la técnica puede entender el significado particular basándose en el contexto en el que aparece "TLR7/8".

Los restos heterocíclicos mencionados en el presente documento incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, metilazetidinilo, pirazolilo, piperazinilo, morfolinilo, tiazolilo, pirrolopirrolilo, imidazolidinilo e isotiazolilo. Cuando se menciona un grupo heterocíclico, a menos que se indique lo contrario, se entenderá que en el grupo, el(los) átomo(s) heterocíclico(s) puede(n) estar en cualquier posición en el grupo. Se entenderá además que el imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo y pirrolilo, pueden estar insaturados o parcialmente insaturados. Una realización de la divulgación puede incluir una composición farmacéutica que incluya uno o más compuestos de la divulgación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por la activación de TLR7/8 en un paciente, generalmente un paciente humano, quien tiene o está predispuesto a tener dicha afección o enfermedad. Los ejemplos de enfermedades o afecciones caracterizadas por la activación de TLR7/8 incluyen lupus eritematoso sistémico (LES) y nefritis lúpica.

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

Las realizaciones presentadas en el presente documento pueden incluir centros asimétricos o quirales. Las realizaciones incluyen los diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de compuestos de realizaciones de la divulgación pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contengan centros asimétricos o quirales, o mediante preparación de mezclas de compuestos enantioméricos, seguido de resolución de esos compuestos. Los métodos de resolución adecuados incluyen la unión de una mezcla de enantiómeros racémica, designada (+/-), a un auxiliar quiral, separación del diastereómero resultante por cromatografía o recristalización y separación del producto ópticamente puro del auxiliar; o separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

Las realizaciones de la divulgación también incluyen una composición farmacéutica que incluye cualquier compuesto de la divulgación, así como un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar o prevenir el LES y la nefritis lúpica. Por lo tanto, las realizaciones de la divulgación también pueden presentar un método para el tratamiento o la prevención del LES y la nefritis lúpica en un paciente humano que tiene o está predispuesto a tener nefritis lúpica o LES.

Las realizaciones de la divulgación incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos presentados en el presente documento. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al., describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977. Pueden prepararse sales *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto o por separado haciendo reaccionar un grupo de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, monomaleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluensulfonato, trifluoroacetato, undecanoato, sales valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina, incluyendo, pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares.

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se rompen con facilidad en el cuerpo humano para dejar el compuesto precursor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los que cada grupo alquilo o alquenilo tiene típicamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiatos, acrilatos y etilsuccinatos.

En esta solicitud, los enantiómeros se designan mediante los símbolos "*R*" o "*S*" o se representan por medios convencionales con una línea en negrita definiendo un sustituyente por encima del plano de la página en un espacio tridimiensional y una línea discontinua o punteada definiendo un sustituyente por debajo del plano de la página impresa en un espacio tridimensional. Si no se hace ninguna designación estereoquímica, entonces la definición de la estructura incluye ambas opciones estereoquímcias. Si una estructura o nombre químico incluye "REL" o "rel", entonces se entiende que dicha estructura muestra una estereoquímica relativa.

Breve resumen de las figuras

Las figuras 1A y 1B muestran supresión de corta duración *in vivo* de la ruta de TLR7 en ratón por los compuestos ER-899742 y ER-899464. Leyenda de las figuras: Ratones BALB/c hembra recibieron por sonda oral una dosis de vehículo solo (metilcelulosa acuosa al 0,5 %) o de compuesto formulado en vehículo a 33 mg/kg, 100 mg/kg o 300 mg/kg. Al cabo de 6, 13 o 24 horas de la dosificación oral, a los ratones se les inyectó, por vía subcutánea, R848 15 ug para estimular el TLR7. Se extrajo plasma sanguíneo mediante punción cardíaca, y mediante un procedimiento ELISA estándar, se evaluó el nivel de IL-6 después de 1,5 horas de estimulación con TLR7. (FIG. 1A). Los compuestos ER-899742 y ER-899464 se analizaron conjuntamente en un solo experimento. (FIG. 1B) Se realizó un experimento repetido con ER-899742 examinando las tres dosis en los tres puntos temporales.
Las figuras 2A a 2C muestran resultados del análisis del compuesto ER-899742 en modelo de enfermedad lúpica con la cepa NZBxNZW (abreviada de aquí en adelante como NZBWF1/J o NZB/W). Leyenda de las figuras: Se consiguieron ratones NZBWF1/J hembra de 5 semanas de vida, se realizaron sangrados iniciales y se monitorizó la progresión de la enfermedad en los ratones siguiendo los títulos de anti-ADNbc. A las 27 semanas de vida, los

ratones se distribuyeron al azar en grupos con títulos medios equivalentes de anti-ADNbc y a las 29 semanas de vida se trataron con vehículo (veh; metilcelulosa al 0,5 %) solo o con 33, 100 o 300 mg/kg una vez al día por vía oral (UVDXVO). A las 46 semanas de vida, después de 17 semanas de tratamiento, los ratones se desangraron y se analizaron los títulos de anti-ADNbc. Todos los ratones se sacrificaron a las 50 semanas de vida (21 semanas de tratamiento con compuesto). (FIG. 2A) Justo antes de la finalización a las 50 semanas de vida (después de 21 semanas de tratamiento), se recogió orina de ratones individuales y se determinó la relación de albúmina-creatinina en orina (UACR, por las siglas en inglés *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio,* proteinuria) en cada animal como una medida indirecta de la función renal. (FIG. 2B) Evolución temporal de la mortalidad observada en este estudio para los grupos tratados con la dosis más alta y más baja. No se observó mortalidad con el tratamiento del compuesto. Adicionalmente, no se observó mortalidad en el grupo de dosis media (no mostrado). (FIG. 2C) Impacto del tratamiento sobre los títulos de anti-ADNbc después de 17 semanas de dosificación, a las 46 semanas de vida. No se observó ningún efecto estadísticamente significativo.

Las figuras 3A a 3E muestran resultados del análisis del compuesto ER-899742 en el modelo de enfermedad lúpica inducida con pristano en la cepa DBA/1. Leyenda de las figuras: A ratones hembra DBA/1 de 9 semanas de vida se les administró una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de pristano o PBS. A las 9 semanas, los animales tratados con pristano se desangraron para determinar los títulos de autoanticuerpos. La dosificación oral de una vez al día con vehículo (veh; metilcelulosa al 0,5 %) o con 33 mg/kg, 100 mg/kg o 300 mg/kg de compuesto ER-899742, comenzó 10 semanas después de la inyección de pristano y continuó durante 13 semanas de tratamiento. Los ratones se sacrificaron después de 13 semanas de tratamiento con el compuesto, y se midieron los títulos de anti-ADNbc (figura 3A), anti-Sm/nRNP (figura 3B), anti-histona (figura 3C) y anti-RiboP (figura 3D) en muestras de plasma sanguíneo mediante un ELISA (significación estadística de tratamiento frente a vehículo determinada mediante ANOVA con prueba posterior de Dunnett). (FIG. 3E) La expresión de genes regulados por IFN en sangre completa se midió mediante un panel de PCRc (reacción en cadena de polimerasa cuantitativa) después de 13 semanas de tratamiento con 300 mg/kg de ER-899742, y se calculó una puntuación de firma génica de IFN (véase la sección de Materiales y Métodos de Farmacología para detalles sobre el cálculo de la puntuación de IFN). La tabla muestra la lista completa de genes significativamente regulados al alza mediante tratamiento con pristano frente a los controles de PBS. Cuando se calcularon las puntuaciones de interferón, no se observaron diferencias significativas entre los animales tratados y los tratados con vehículo. Sin embargo, seis genes, indicados en la tabla, se redujeron significativamente mediante el tratamiento con compuesto frente al tratamiento con vehículo (prueba de la t de Student).

Las figuras 4A a 4C muestran los resultados del análisis del compuesto ER-899464 en el modelo de enfermedad con NZB/W en el mismo experimento que el de la figura 2A. Leyenda de las figuras: (FIG. 4A) Justo antes de la finalización a las 50 semanas de vida (después de 21 semanas de tratamiento), se recogió orina de ratones individuales y se determinó la relación de albúmina-creatinina en orina (UACR, por las siglas en inglés *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio,*proteinuria) en cada animal como una medida indirecta de la función renal. (FIG. 4B) Resumen de la mortalidad observada en este estudio para los grupos tratados con la dosis más alta y más baja. En el grupo tratado con una dosis media, no se observó mortalidad (no mostrado). (FIG. 5C) Impacto del tratamiento sobre títulos de anti-ADNbc después de 17 semanas de dosificación, a las 46 semanas de vida. No se observó ningún efecto estadísticamente significativo.

Las figuras 5A a 5D muestran los resultados del análisis del compuesto ER-899464 en el modelo de enfermedad inducida con pristano en el mismo experimento que el mostrado en las figuras 3A a 3E. Leyenda de las figuras: Los ratones se sacrificaron después de 13 semanas de tratamiento con el compuesto, y se midieron los títulos de anti-ADNbc (figura 5A), anti-Sm/nRNP (figura 5B), anti-histona (figura 5C) y anti-RiboP (figura 5D) en muestras de plasma sanguíneo mediante un ELISA (significación estadística de tratamiento frente a vehículo determinada mediante ANOVA con prueba posterior de Dunnett). Como se hizo para el compuesto ER-899742, se analizó la expresión génica dirigida por interferón, pero ninguno de los genes regulados al alza por la enfermedad, mostrados en la figura 3B, fueron afectados por el tratamiento con ER-899464.

La figura 6 muestra estructuras y nombres químicos correspondientes de acuerdo con diversas realizaciones mostradas en el presente documento. "Número de ER" es un número de referencia asignado a cada compuesto. Cuando se disponga de ello, también se incluye la actividad contra una línea celular HEK que expresa de manera estable TLR7 humano, la actividad contra una línea celular HEK que expresa de manera estable TLR9 humano, datos de RMN de 1H y datos de espectrometría de masas.

Las figuras 7A a 7G muestran el efecto de la dosificación con el compuesto ER-899742 en la enfermedad inducida con pristano en ratones DBA/1J. Leyenda de las figuras: A ratones hembra DBA/1 de 9 semanas de vida se les administró una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de pristano o PBS. A las 10 semanas, los animales tratados con pristano se desangraron para determinar los títulos de autoanticuerpos. La dosificación oral de una vez al día con vehículo (veh; metilcelulosa al 0,5 %) o con 33 mg/kg, 100 mg/kg o 300 mg/kg de compuesto ER-899742, comenzó 11 semanas después de la inyección de pristano y continuó durante 14 semanas de tratamiento. Los ratones se sacrificaron después de 14 semanas de tratamiento con el compuesto, y se midieron los títulos de anti-ADNbc (figura 7A), anti-Sm/nRNP (figura 7B), anti-histona (figura 7C) y anti-RiboP (figura 7D) en muestras de plasma sanguíneo mediante un ELISA (significación estadística de tratamiento frente a vehículo determinada mediante ANOVA con prueba posterior de Dunnett). Al final de la dosificación (Figura 7E), se usó el mismo plasma para medir los títulos de IgG totales mediante ELISA. El control de autoanticuerpos contra ADNbc y RiboP se observó en presencia de cambios mínimos en el nivel global de IgG. En este experimento, los ratones tratados con pristano desarrollaron artritis, con inflamación articular en las patas traseras. Las puntuaciones de artritis se asignaron de acuerdo con la gravedad, cada pata se puntuó en una escala de 0-4 según signos de hinchazón e inflamación. Se

sumaron las puntuaciones de las dos patas traseras evaluadas en cada animal y se representaron gráficamente en la figura 7F con una evaluación estadística como la de los títulos anteriores del ensayo ELISA. Se observó una supresión dependiente de la dosis estadísticamente significativa. Cuando se calcularon las puntuaciones de interferón, no se observaron diferencias significativas entre los animales tratados y los tratados con vehículo. Sin embargo, la figura 7G demuestra la regulación a la baja de cinco de los 28 genes modulados con interferón relacionados con la enfermedad después del tratamiento con ER-899742.
La figura 8 contiene el resultado del tratamiento durante un mes con ER-899742 en la enfermedad inducida con pristano en ratones DBA/1J con enfermedad avanzada, después desarrollar altos niveles de autoanticuerpos. Leyenda de las figuras: Ratones DBA/1J de 10 semanas de vida, recibieron inyección i.p. de pristano. Tres meses después, se tomaron títulos de anti-RiboP y anti-ADNbc, y los animales se distribuyeron al azar en grupos con títulos medios correspondientes. Los grupos se sacrificaron después de una, dos o cuatro semanas de dosificación oral con ER-899742 y se midieron los títulos de RiboP en suero. La figura 8 demuestra inversión no estadísticamente significativa de los títulos de anti-RiboP o ADN después de 28 días de dosificación, aunque la dosificación se asoció a la falta de aumento en los títulos.
La figura 9 es un diagrama ORTEP de la estructura cristalina de ER-899742 como una sal de HCl.

Descripción detallada de la divulgación

I. TLR y lupus

Además de su función como receptores inmunitarios innatos capaces de detectar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) exógenos ("no propios"), (es decir, detección de LPS de bacterias por TLR4), los receptores de tipo Toll (TLR) de mamíferos también pueden reconocer estímulos endógenos (DAMP, *damage-associated molecular patterns*, patrones moleculares asociados a daño) liberados después daño o estrés del tejido del hospedador. Kono, H. y K.L. Rock, How dying cells alert the immune system to danger. Nat Rev Immunol, 2008. 8(4): págs. 279-89. En la última década ha surgido una apreciación por la relación entre la activación de TLR por patrones moleculares asociados a daño (DAMP) endógenos ("propios") y la etiología de los trastornos autoinmunitarios. Específicamente, el TLR7 puede activarse a través de ARN monocatenario (ARMmc) procedente de fuentes de mamíferos y virus, mientras que el TLR9 puede activarse a través de ADN procedente de fuentes de mamíferos, virus y bacterianas.

El lupus se caracteriza por autoanticuerpos reactivos contra ADN bicatenario (ADNbc) propio y proteínas asociadas (histonas), así como contra una amplia serie de proteínas asociadas a ARN, tales como la ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP, del inglés *small nuclear ribonucleoproteins*) Ro, La, Smith. Kirou, K.A., et al., La activación de la ruta de interferón alfa identifica un subgrupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico con características serológicas distintas y enfermedad activa. Arthritis Rheum, 2005. 52(5): págs. 1491-503. Un segundo sello distintivo común del lupus, que se correlaciona directamente con la gravedad de la enfermedad, es la expresión mal regulada de interferones de tipo 1 (IFN), en particular del IFNα, y la elevación correspondiente de un gran panel de genes regulados por IFNalfa en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de pacientes con lupus (la denominada "firma génica de IFN de tipo 1"). Kirou, K.A., et al., citado anteriormente. Una fuente importante de IFN en la sangre es un inmunocito especializado denominado célula dendrítica plasmacitoide (CDp), que expresa de manera constitutiva TLR7 y TLR9.

Se postuló una relación causal entre estas dos características de la enfermedad, autoanticuerpos y niveles de IFN, cuando diversos grupos de investigación demostraron unánimemente que los complejos de anticuerpos aislados de pacientes con lupus, pero no de donantes sanos, podían impulsar la producción de IFN por CDp de manera dependiente de TLR7/9 y ARN/ADN. Means, T.K., et al., Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. J Clin Invest, 2005. 115(2): págs. 407-17; Vollmer, J., et al., Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8. J. Exp. Med., 2005. 202(11): págs. 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): págs. 3229-34. Por otra parte, el IFN estimula una mayor expresión de TLR7/9 en los linfocitos B, mejorando por tanto la activación de TLR/BCR (*B-cell receptor*, receptor de linfocitos B) de los linfocitos B autorreactivos para diferenciarse de las células plasmáticas productoras de anticuerpos. Banchereau, J. y V. Pascual, Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. Immunity, 2006. 25(3): págs. 383-92; De esta manera, los niveles de complejos de autoanticuerpos que contienen ligandos de ácido nucleico de TLR7/9 impulsan el ciclo proinflamatorio y la progresión de la enfermedad lúpica. Creemos que es probable que el antagonismo farmacológico de TLR7/8 ofrezca beneficios terapéuticos a los pacientes con lupus al interrumpir este ciclo proinflamatorio, disminuyendo los niveles de IFN y amortiguando el proceso de enfermedad autoinmunitaria mediado por CDp y linfocitos B.

Diversas otras líneas de evidencia sugieren una función del TLR7 en la etiología del lupus humano y respaldan la idea de que los receptores TLR son dianas válidas para la intervención de la enfermedad. Se han identificado polimorfismos específicos en la 3' UTR (3' *untranslated region*, región no traducida 3') de TLR7 y se ha demostrado que se correlacionan tanto con la expresión elevada de TLR7 como con la firma génica de IFN mejorada. Shen, N., et al., Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) with male systemic lupus erythematosus. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(36): págs. 15838-43. Deng, Y. y col., MicroRNA-3148 modulates allelic expression of toll-

like receptor 7 variant associated with systemic lupus erythematosus. PLOS Genetics, 2013. e1003336. Además, los fármacos antipalúdicos, tales como la cloroquina, para el tratamiento habitual (SOC, *standard-of-care*) del lupus, interrumpen la señalización endosómica de TLR7/9 e inhiben la producción de IFNalfa de CMSP y/o CDp inducida por complejos de ARNmc-ribonucleoproteína o de suero de pacientes con lupus. Por otra parte, las CD mieloides y los monocitos producen IL-12p40, TNF alfa e IL-6 después de la autoseñalización de ARN/TLR8, lo que sugiere la contribución adicional de citocinas proinflamatorias dependientes de TLR8 a la etiología del lupus humano además del IFN impulsado por TLR7 mediante CDp. Vollmer, citado anteriormente; Gorden, K.B., et al., Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8. J Immunol, 2005,174(3): págs. 1259-68.

También existen evidencias, en un modelo de ratón, de la función del TLR en el lupus. Estudios publicados han demostrado unánimemente que tanto la deleción génica de TLR7 individual como de TLR7/9 doble como la inhibición farmacológica dual de TLR7/9 reducen la gravedad de la enfermedad en cuatro modelos distintos de lupus. Nickerson, K.M., et al., TLR9 regula la producción de autoanticuerpos dependientes de TLR7 y MyD88 y la enfermedad en un modelo murino de lupus. J Immunol, 2010. 184(4): págs. 1840-8; Fairhurst, A.M., et al., Yaa autoimmune phenotypes are conferred by overexpression of TLR7. Eur J Immunol, 2008. 38(7): págs. 1971-8; Deane, J.A., et al., Control of toll-like receptor 7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell proliferation. Immunity, 2007. 27(5): págs. 801-10; Savarese, E., et al., Requirement of Toll-like receptor 7 for pristane-induced production of autoantibodies and development of murine lupus nephritis. Arthritis Rheum, 2008. 58(4): págs. 1107-15. Highlighting the role of TLR7 as a critical determinant of autoimmunity, transgenic overexpression of TLR7 alone leads to spontaneous anti-RNA auto-reactivity and nephritis in the normally disease-resistant C57BL/6 strain. Deane, citado anteriormente.

Desde una perspectiva de seguridad, no hay informes de que ratones deficientes en genes de TLR7, 8 o 9 individuales o 7/8 y 7/9 duales, estén inmunocomprometidos en la medida en que se observe infección por patógenos oportunistas. Asimismo, Se cree que los fármacos antipalúdicos SOC son, en gran medida, seguros y eficaces para el uso prolongado en seres humanos para controlar el brote de la enfermedad lúpica a dosis previstas para inhibir, al menos parcialmente, la señalización de TLR7/9. Lafyatis, R., M. York y A. Marshak-Rothstein, Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? Arthritis Rheum, 2006. 54(10): págs. 3068-70; Costedoat-Chalumeau, N., et al., Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 2006. 54(10): págs. 3284-90. De hecho, sin embargo, salvo por una mayor susceptibilidad a las infecciones por bacterias Gram positivas en niños y, en menor medida, en adultos, los seres humanos con rutas de señalización de TLR e IL-1R altamente comprometidas (deficiencia de MyD88 o IRAK-4) son saludables y mantienen mecanismos de defensa del hospedador convenientes. Casanova, J.L., L. Abel y L. Quintana-Murci, Human TLRs and IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics. Annu Rev Immunol, 2010.

Según esta y otra información, creemos que el TLR7 en particular es una diana bien validada en el contexto de modelos de LES preclínicos de ratón. Los estudios genéticos y funcionales en seres humanos respaldan la hipótesis de que el antagonismo de las rutas de TLR7 y/o TLR8 proporcionará un beneficio terapéutico a los pacientes con lupus. Por otra parte, estudios de deleción del gen de TLR de ratón como el uso prolongado de antipalúdicos en seres humanos, sugieren que la supresión farmacológica de TLR7, 8 y/o 9 puede llevarse a cabo sin comprometer significativamente la defensa del hospedador.

Por lo tanto, se espera que un compuesto que suprima el TLR7, TLR8 o tanto el TLR7 como el TLR8, actúe como un agente terapéutico o profiláctico para el LES o la nefritis lúpica.

Los presentes inventores han descubierto compuestos que suprimen el TLR 7 y/o TLR 8 y, por lo tanto, se espera que tengan un efecto profiláctico o terapéutico sobre el LES o la nefritis lúpica. En el presente documento se describen compuestos y métodos de la divulgación.

II. Uso terapéutico

Los niveles de dosificación de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la divulgación, pueden modificarse para obtener una cantidad del compuesto activo (o de los compuestos activos) que consiga la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular. El nivel de dosificación seleccionado depende de la actividad del compuesto particular, de la vía de administración, de la gravedad de la afección que se esté tratando y de la de afección y antecedentes médicos previos del paciente que se esté tratando. Las dosis se determinan para cada caso particular utilizando métodos estándar de acuerdo con factores exclusivos del paciente, incluyendo la edad, el peso, el estado general de salud y otros factores que pueden influir en la eficacia del compuesto (o de los compuestos) de la divulgación. En general, en el caso de administración oral, el compuesto de acuerdo con la presente divulgación o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a una dosis de aproximadamente 30 µg a 100 µg, a una dosis de 30 µg a 500 µg, a una dosis de 30 µg a 10 g, a una dosis de 100 µg a 5 g o a una dosis de 100 µg a 1 g por adulto al día. En el caso de administración por inyección, se administra a una dosis de aproximadamente 30 µg a 1 g, a una dosis de 100 µg a 500 mg o a una dosis de 100 µg a 300 mg por adulto al día. En ambos casos, la dosis se administra una vez o se divide en varias administraciones. La dosificación puede ser simulada, por ejemplo, utilizando el programa Simcyp®.

No se pretende que la administración de un compuesto de la divulgación a un mamífero, incluidos los seres humanos, se limite a un modo particular de administración, dosificación o frecuencia de dosificación. La presente divulgación contempla todos los modos de administración, incluyendo la oral, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intralesional, subcutánea, o cualquier otra vía conveniente para proporcionar una dosis adecuada para prevenir o tratar el LES o la nefritis lúpica. A un mamífero se le puede administrar uno o más compuestos de la divulgación en forma de una sola dosis o en dosis múltiples. Cuando se administran dosis múltiples, las dosis se pueden separar entre sí, por ejemplo, varias horas, un día, una semana, un mes o un año. Cabe entender que, para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la divulgación.

Para aplicaciones clínicas, un compuesto de la presente divulgación generalmente se puede administrar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, colónica, nasal, intraperitoneal, rectal, bucal u oral. Las composiciones que contienen al menos un compuesto de la divulgación, que es adecuado para su uso en medicina humana o veterinaria, pueden presentarse en formas que permitan la administración mediante una vía adecuada. Estas composiciones pueden prepararse de acuerdo con los métodos habituales, usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. En la técnica farmacéutica se conocen bien vehículos o diluyentes aceptables para su uso terapéutico y se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.), ed. AR Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988, 1999, Marcel Dekker, Nueva York. Las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y las composiciones pueden contener opcionalmente uno o más agentes seleccionados del grupo que comprende edulcorantes, aromatizantes, colorantes y estabilizadores, para obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables.

La elección del vehículo y del contenido de la sustancia activa en el vehículo se determina generalmente de acuerdo con la solubilidad y las propiedades químicas del producto, el modo de administración particular y las disposiciones que deben observarse en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco) pueden utilizarse para preparar comprimidos. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se usen suspensiones acuosas, estas pueden contener agentes emulsionantes que faciliten la suspensión. También pueden utilizarse diluyentes tales como sacarosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, cloroformo, o mezclas de los mismos.

Para la administración parenteral, se utilizan emulsiones, suspensiones o soluciones de las composiciones de la divulgación en aceite vegetal (p. ej., aceite de sésamo, aceite de cacahuete o aceite de oliva), soluciones acuosas orgánicas (p. ej., agua y propilenglicol), ésteres orgánicos inyectables (p. ej., oleato de etilo) o soluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables. Las soluciones de las sales de las composiciones de la divulgación son especialmente útiles para la administración por inyección intramuscular o subcutánea. Las soluciones acuosas que incluyen soluciones de las sales en agua pura destilada, pueden usarse para administración intravenosa con la condición de que (i) su pH se ajuste adecuadamente, (ii) estén debidamente tamponadas y se vuelvan isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o cloruro de sodio, y (iii) se esterilicen por calentamiento, irradiación o microfiltración. Las composiciones adecuadas que contienen un compuesto de la divulgación se pueden disolver o suspender en un vehículo adecuado para su uso en un nebulizador o en un aerosol para suspensión o solución, o se pueden absorber o adsorber en un vehículo sólido adecuado para su uso en un inhalador de polvo seco. Las composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y que contienen al menos un compuesto de la divulgación.

Las formulaciones de dosificación de un compuesto de la divulgación a utilizar para la administración terapéutica deben ser estériles. La esterilidad se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas estériles (por ejemplo, membranas de 0,2 micras) o por otros métodos convencionales. Generalmente, las formulaciones se conservan liofilizadas o como una solución acuosa. En algunas realizaciones, el pH de las composiciones de la presente divulgación, puede variar, por ejemplo, entre 3 y 11, entre 5 y 9 o entre 7 y 8, inclusive.

Aunque una vía de administración es mediante administración de dosificación oral, también pueden utilizarse otros métodos de administración. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, colónica, rectal, nasal o intraperitoneal en una variedad de formas de dosificación, tales como supositorios, gránulos implantados o cilindros pequeños, aerosoles, formulaciones de dosificación oral y formulaciones tópicas tales como pomadas, gotas y parches dérmicos. Los compuestos de realizaciones de la divulgación pueden incorporarse en artículos conformados tales como implantes, incluyendo, pero sin limitación, válvulas, endoprótesis vasculares, tubos y prótesis, que pueden emplear materiales inertes tales como polímeros sintéticos o siliconas, (p. ej., composiciones Silastic®, caucho de silicona u otros polímeros disponibles en el comercio). Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la

divulgación pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Un compuesto de la divulgación también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de lípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Un compuesto de la divulgación también puede administrarse usando anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, factores de crecimiento, hormonas u otros restos de direccionamiento a los que se acoplan las moléculas compuestas (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente), incluyendo conjugación *in vivo* con componentes sanguíneos de un compuesto de una realización de la divulgación.

III. Síntesis

Se proporcionan rutas sintéticas generales y específica que los inventores encuentran útiles para la preparación de realizaciones de la invención. Los expertos en la técnica pueden reconocer que determinadas variaciones o modificaciones de estos procedimientos también podrían conducir a la síntesis de compuestos de acuerdo con la divulgación. En algunas situaciones, la frase "tal como" se usa para enumerar diversas alternativas para compuestos o estructuras más genéricas. Se entenderá que no debe interpretarse que "tal como" es limitante, y que su significado está de acuerdo con "que incluye, por ejemplo, pero sin limitación".

Determinados compuestos fueron comunes a ejemplos específicos presentados más adelante. El calentamiento de microondas se realizó usando un reactor de microondas Biotage® Emrys Liberator o Initiator. Se realizó cromatografía en columna usando un sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage® SP4. La retirada del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio Büchii o un evaporador centrífugo Genevac®. Los espectros de RMN se registraron a 400 MHz en un espectrómetro Varian Unity® usando disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos se indican en relación al disolvente protonado residual.

Se realizó cromatografía de capa fina en placas de vidrio Whatman® prerrecubiertas con una capa de 0,25 mm de gel de sílice usando diversas proporciones de uno o más de los siguientes disolventes: EtOAc, heptano, diclorometano o MeOH.

Se realizó CL/EM analítica para muchos ejemplos en un sistema Waters Acquity™ usando una columna XBridge™ C18 1,7 µm, 2,1 × 50 mm. Los disolventes A y B son agua con ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, respectivamente. Tiempo total del método de 5 minutos con 5 % de B a 99 % de B durante 4 minutos con un caudal de 0,3 ml/min. Los datos espectrales de masas se adquirieron en un Waters SQD de 100-2000 uma en modo de electronebulización positivo.

Como alternativa, la pureza y la confirmación de masas se realizaron en un sistema Waters Autopurification usando una columna XBridge™ C8 3,5 µm, 4,6 × 50 mm. Los disolventes A y B son agua con ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, respectivamente. Tiempo total del método de 6 minutos con 10 % de B a 95 % de B durante 5 minutos con un caudal de 2,5 ml/min. Los datos espectrales de masas se adquirieron en un Micromass ZQ™ de 130-1000 uma en modo de electronebulización positivo.

Se realizó CL/EM preparativa de fase inversas para muchos ejemplos en un sistema Waters Autopurification usando una columna XBridge™ C8 5 µm, 19 × 100 mm. Los disolventes A y B son agua con ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, respectivamente. Tiempo total del método de 12 minutos con 30 % de B a 95 % de B durante 10 minutos con un caudal de 20 ml/min. Los datos espectrales de masas se adquirieron en un Micromass ZQ™ de 130-1000 uma en modo de electronebulización positivo.

La resolución de HPLC preparativa de compuestos racémicos se realizó para muchos ejemplos usando una de las siguientes columnas quirales: Chiralpak® IA (5 cm × 50 cm o 2 cm × 25 cm), Chiralpak® AD (2 cm × 25 cm) o Chiralcel® OD (2 cm × 25 cm). Las proporciones de enantiómeros de compuestos purificados se determinaron por análisis de HPLC en una columna de 0,45 cm × 25 cm compuesta de la misma fase estacionaria (IA, AD u OD).

A continuación se exponen métodos generales y experimentales para preparar compuestos de la presente divulgación. En determinados casos, un compuesto particular se describe a modo de ejemplo. Sin embargo, se apreciará que en cada caso se preparó una serie de compuestos de la presente divulgación de acuerdo con los esquemas y experimentos descritos más adelante. Para aquellos compuestos en los que hay disponibles datos de RMN y/o espectrometría de masas, los datos se presentan en la FIG. 6.

En el presente documento se utilizan las siguientes abreviaturas:
Definiciones: Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

AcOH: ácido acético

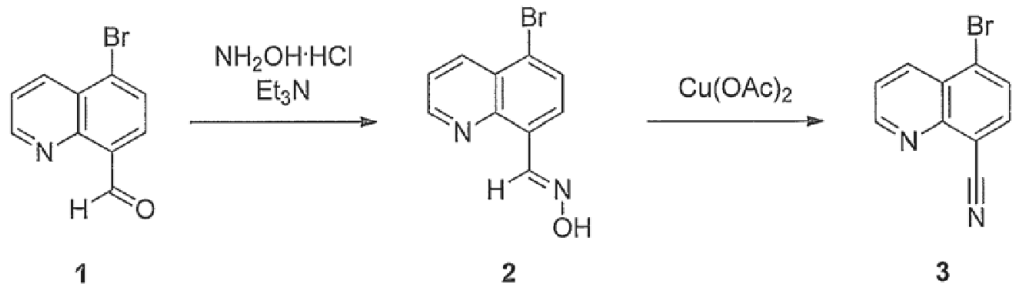
anhid.: anhidro
ac.: acuoso
Bn: bencilo
Boc: *terc*-butoxicabonilo
CSA: Ácido alcanforsulfónico
d: día(s)
DAMP: Patrón molecular asociado a peligro
DBU: 1,8-Diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE: 1,2-dicloroetano
DCM: diclorometano
DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
DMA: N,N-Dimetilacetamida
DMAP: 4-Dimetilaminopiridina
DMF: N,N-dimetilformamida
DMSO: Dimetilsulfóxido
ADNbc: ADN bicatenario
EDC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ee: exceso enantiomérico
EtOAc: acetato de etilo
EtOH: etanol
h: hora(s)
HATU: Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HCl: ácido clorhídrico
HCQ: hidroxicloroquina
hep: n-heptano
HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
IFN: interferón
IPA: alcohol isopropílico o isopropanol
K_2CO_3: carbonato potásico
MeOH: metanol
$MgSO_4$: sulfato de magnesio (anhidro)
min: minuto o minutos
MTBE: metil *terc*-butil éter
Na_2CO_3: carbonato sódico
Na_2SO_4: sulfato sódico (anhidro)
$NaBH_4$: borohidruro sódico
NaCl: cloruro sódico
NaH: hidruro sódico al 60 % dispersado en aceite
NaHCO3: bicarbonato sódico
NaOH: hidróxido sódico
NBS: N-bromosuccinimida
NH_4Cl: cloruro de amonio
NH_4Cl: cloruro de amonio
NH_4OH: hidróxido de amonio
NMP: N-metilpirrolidona
Ns: Nosilo u o-nitrobencenosulfonilo
°C: grados Celsius
PAMP: Patrón molecular asociado a patógeno
PBMC: célula mononuclear de sangre periférica
PBS: solución salina tamponada con fosfato
CDp: célula dendrítica plasmacitoide
$PhNTf_2$: N-feniltrifluorometanosulfonimida
qPCR: reacción de cadena de la polimerasa cuantitativa
R848: resiquimod
ta: temperatura ambiente
sat.: saturado
SNAP: cartucho de cromatografía ultrarrápida de la marca BIOTAGE®
SOC: Estándar de atención
ARNmc: ARN monocatenario
T3P: Anhídrido propilfosfónico
tBuOK: *terc*-butilóxido potásico
TEA: trietilamina
TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina 1-oxilo
Tf: trifluorometanosulfonato
TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano
TLDA: Matriz de baja densidad Taqman®
TLR: receptor de tipo Toll
TSA: ácido p-toluenosulfónico

Métodos sintéticos generales:

Los compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos sintéticos generales mostrados en los Esquemas 1 - 31:

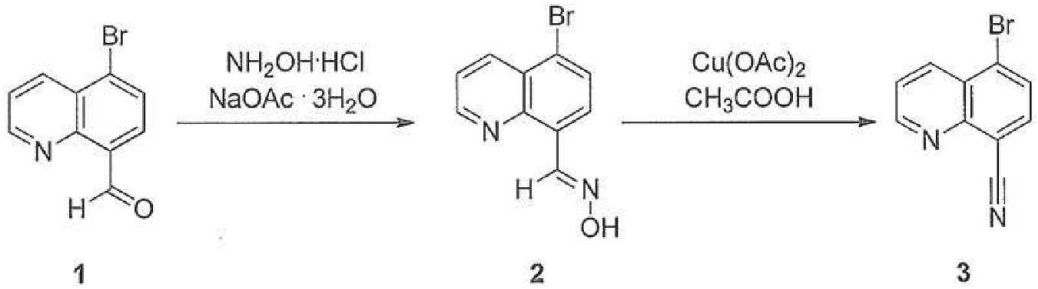
Esquema 1



La preparación de muchos de los ejemplos utilizan el intermedio 3 clave, que puede prepararse de acuerdo con la ruta representada en el Esquema 1. El 5-bromoquinolin-8-carbaldehído 1 disponible en el mercado (Frédérieric de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, "New Route to Unsymmetrical 9,10-Disubstituted Ethynylanthracene Derivatives", Synthesis, 2006, 293-298.) se trata con clorhidrato de hidroxilamina para proporcionar la oxima 2. A continuación, 2 se convierte en el nitrilo 3 correspondiente en presencia de una cantidad catalítica de acetato de cobre para proporcionar uno de los intermedios clave indicados en el presente documento. El intermedio 3 se usa para la generación de compuestos indicados en el presente documento mediante desplazamiento de la posición 5 de 5-bromoquinolin-8-carbaldehído con compuestos aromáticos, heteroaromáticos y heterocíclicos saturados adecuados, tales como piperidinas, piperazinas y morfolinas usando condiciones adecuadas descritas en detalle más adelante.

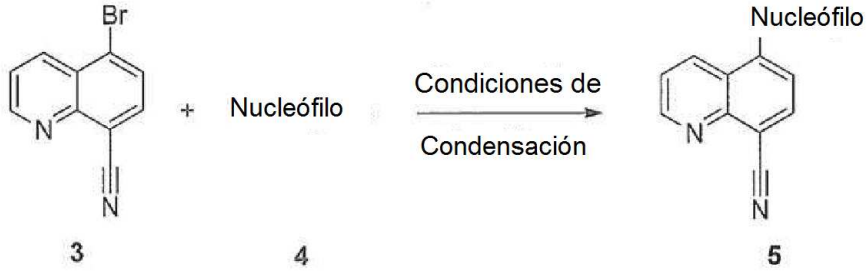
Un método alternativo para la generación del intermedio 3 clave se muestra en el Esquema 2, en el que se reemplaza la trietilamina para la primera etapa de síntesis por acetato sódico.

Esquema 2



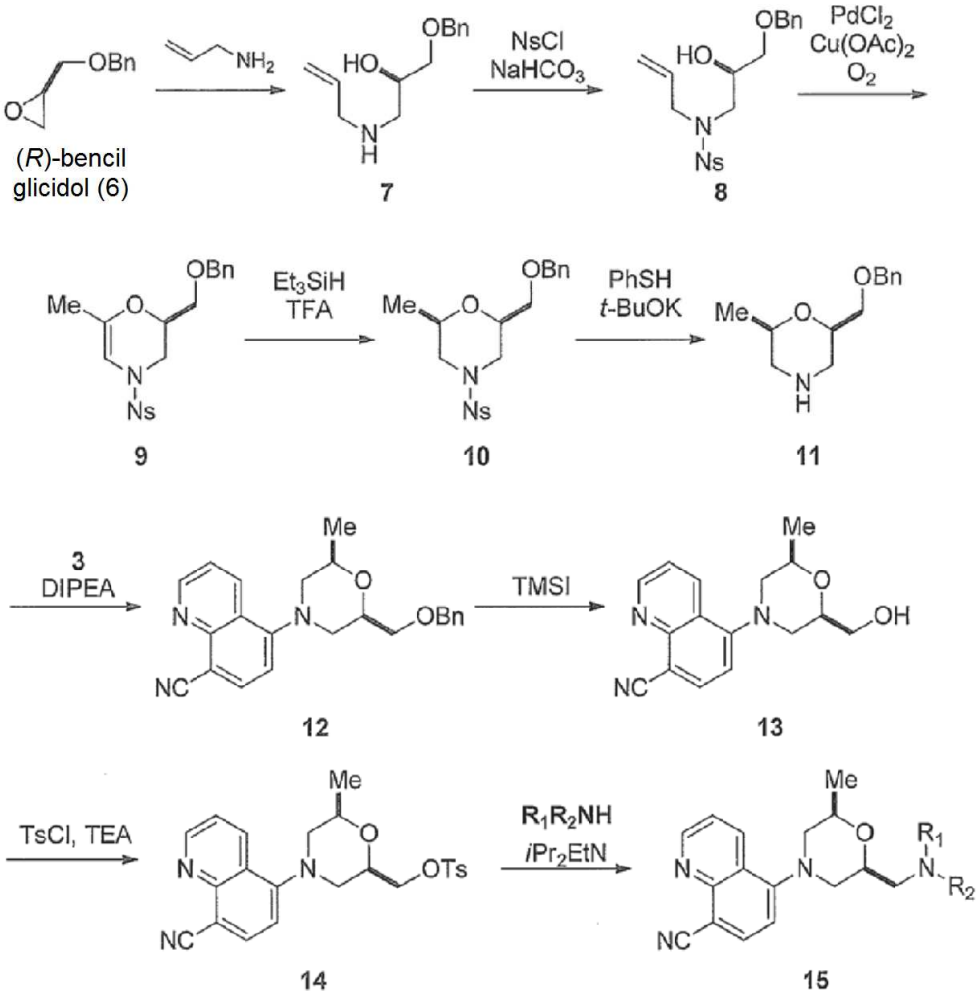
Muchos ejemplos se producen por el proceso de condensación general según se representa en el Esquema 3, en el que la bromoquinolina 3 se condensa con el nucleófilo 4 adecuado para formar 5, que puede ser tanto un intermedio clave como un compuesto final descrito en mayor detalle más adelante.

Esquema 3



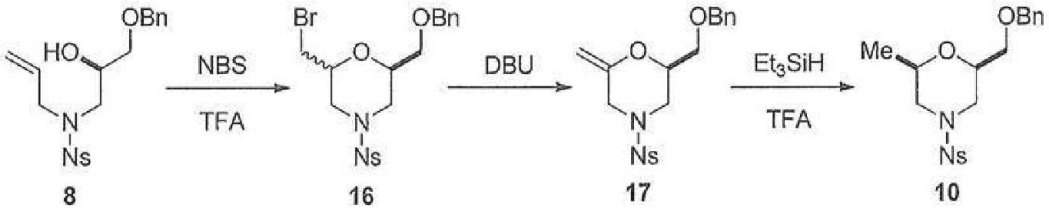
Una diversidad de los ejemplos representados por el 15 se prepararon a partir del intermedio 14 avanzado según se representa en el método general mostrado en el Esquema 4. Un epóxido quiral 6 adecuadamente protegido se condensa con alil amina para proporcionar el aminoalcohol quiral 7. Después de la protección de la amina secundaria con un nesilato, el intermedio 8 resultante se cicla intermolecularmente para formar el pirano insaturado 9. La reducción del doble enlace de enamina para formar 10 se siguió de la desprotección del grupo nesilo para proporcionar 9. La condensación de 11 con el bromuro 3 (Esquema 1 o 2), con o sin el uso de un catalizador de paladio, proporciona 12, después de lo cual, la desprotección de 13, seguido de activación del alcohol resultante proporciona el intermedio 14 clave. El 14 activado puede transformarse fácilmente en una diversidad de los ejemplos proporcionados más adelante mediante el uso de la amina adecuadamente sustituida y reactivos de condensación para proporcionar compuestos de la estructura general 15.

Esquema 4



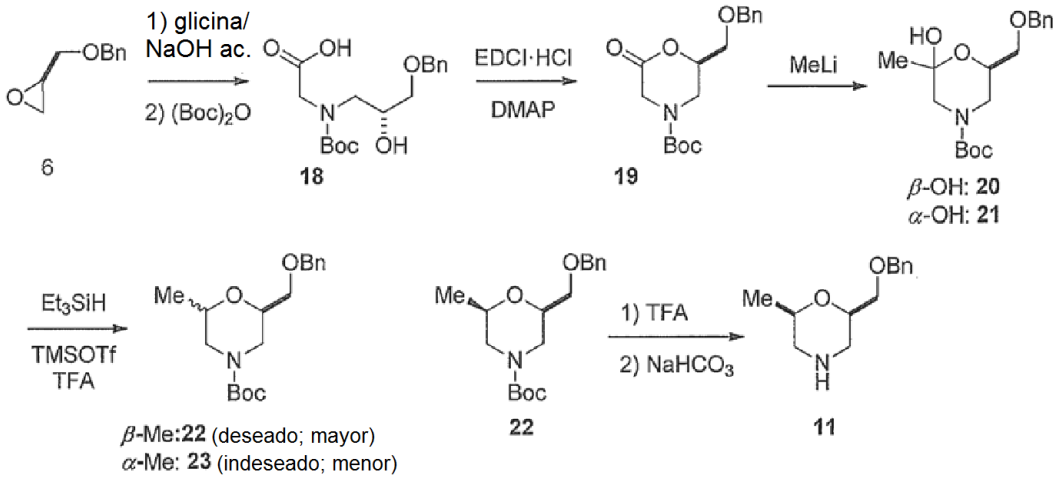
Un método alternativo para la preparación de la estructura general 10 se representa en el Esquema 5. La ciclación de radicales del alcohol protegido 8 puede obtenerse, por ejemplo, por tratamiento con N-bromosuccinimida para proporcionar 16. La eliminación del grupo de bromo usando una base proporciona el enol 17, que después se reduce con un silano para proporcionar el intermedio 10.

Esquema 5



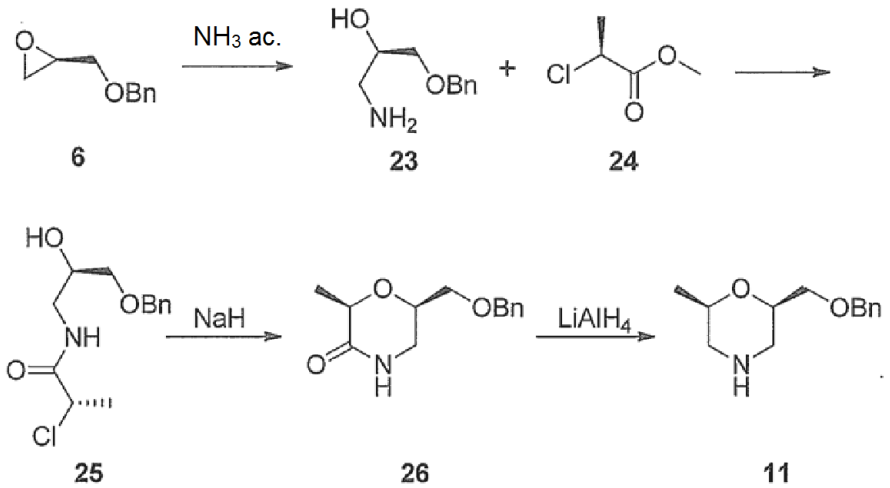
Un método alternativo para la preparación de la estructura general 11 se representa en el Esquema 6. Partiendo del material de partida epoxi quiral 6, uno forma el 18 después de protección de la amina secundaria con un grupo protector Boc. La lactonación usando DCC soluble en agua proporciona 19, que después puede someterse a alquilación usando un alquil litio, tal como metil litio, para formar una mezcla de cetales, 20 y 21. A continuación, la mezcla de cetales se reduce para formar una mezcla diastereomérica de compuestos de morfolina 22 (que es el isómero diastereomérico deseado) y 23, que puede separarse fácilmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se encontró que la proporción de la mezcla de metil morfolina era de 4:1 a 9:1 en favor de la estructura 22. Se obtuvieron estructuras cristalinas de rayos X de compuestos posteriores avanzados para confirmar la estereoquímica absoluta del compuesto 22. El compuesto 22 se convierte fácilmente en 11 mediante desprotección con un ácido, tal como TFA, seguido de neutralización con una base.

Esquema 6



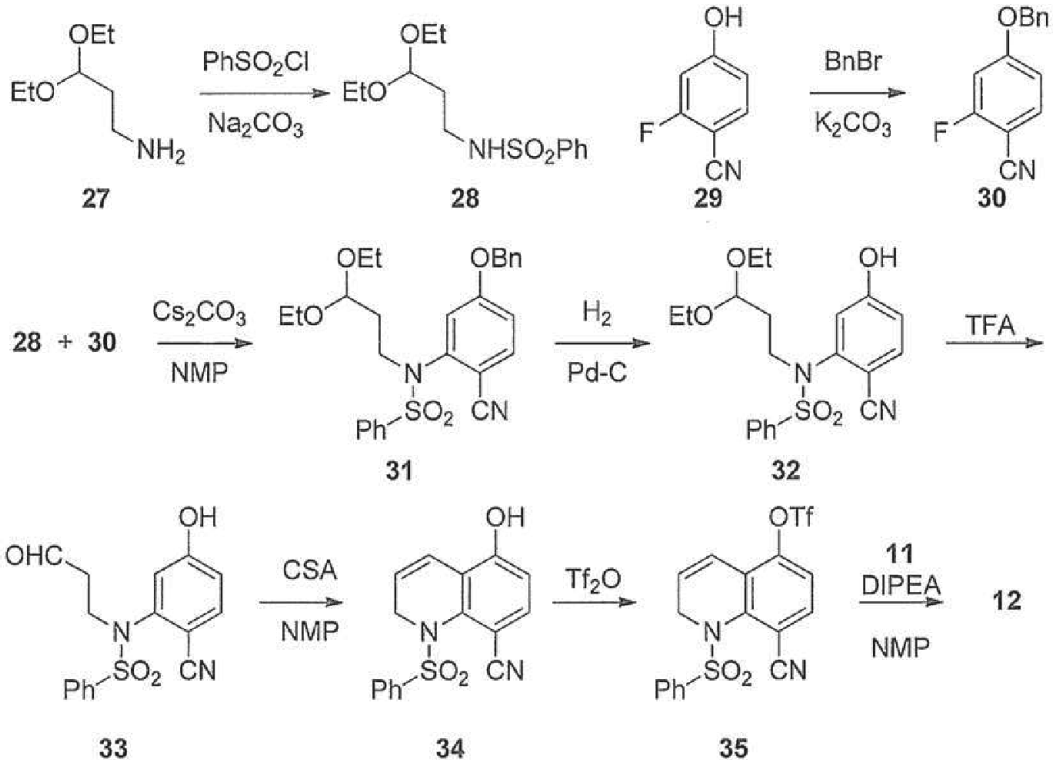
Un tercer método para la preparación del intermedio 11 clave se muestra en el Esquema 7. El epóxido protegido 6 disponible en el mercado se condensa con amoniaco acuoso para proporcionar el amino alcohol 23, que a su vez se condensa con el cloropropinato quiral 24 para formar la amida 25 enantioméricamente pura. La formación de éter usando una base fuerte, tal como hidruro sódico proporciona la lactama 26, que puede convertirse en el intermedio 11 mediante reducción de amida en la amina cíclica.

Esquema 7



Un método alternativo para la producción de ejemplos abarcados en la estructura genérica 5 en el Esquema 3 y el compuesto 12 en el Esquema 4 se ilustra en el Esquema 8. Los materiales de partida 28 y 30, preparados a partir de fuentes disponibles en el mercado (27 y 29), puede condensarse fácilmente en presencia de una base inorgánica para formar 31. El grupo protector fenólico se retira mediante hidrólisis reductora para formar 32, el grupo protector de acetal se hidroliza con ácido para formar el aldehído 33, y después la formación del heterociclo bicíclico 34 en condiciones de condensación ácidas catalíticas. Después, el grupo hidroxilo fenólico 34 se activa para formar 35, que a continuación puede condensarse con 11 para formar 12 como se muestra en el Esquema 4. El compuesto 11 puede reemplazarse por otros nucleófilos como se muestra más adelante en los ejemplos.

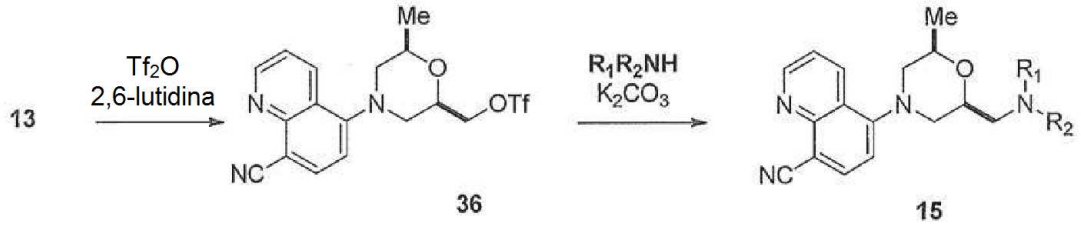
Esquema 8



Dos métodos alternativos para la preparación de compuestos con la estructura general 15 usan los procesos representados en el Esquema 9 y 10. El intermedio 13 se activa formando el triflato 36, seguido de desplazamiento con la amina adecuada en presencia de una base, tal como carbonato potásico para formar el compuesto diana 15

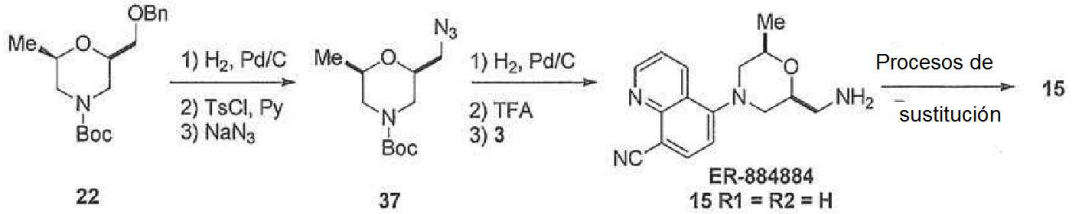
deseado como se representa en el Esquema 9.

Esquema 9



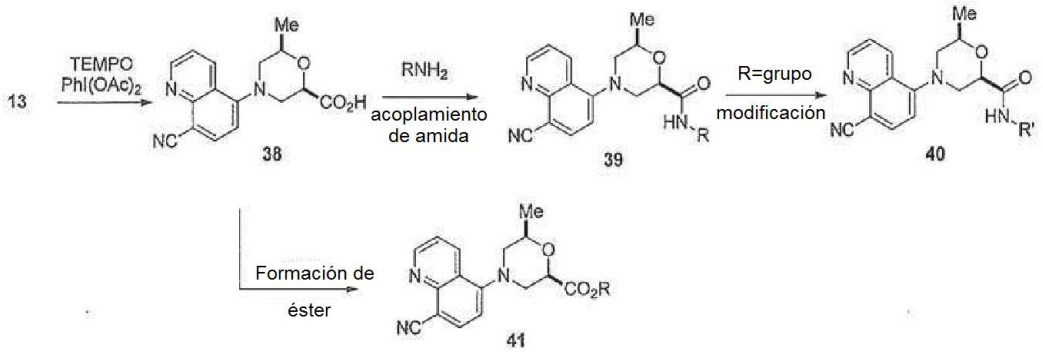
Partiendo de la morfolina quiral protegida con Boc 22 del Esquema 6, alguien familiar con la técnica es capaz de producir ejemplos adicionales de compuestos con la estructura general 15 mediante la conversión del alcohol protegido para dar el intermedio de azida 37 como se muestra en el Esquema 10. 37 se convierte fácilmente en la amina primaria ER-884884 después de reducción de la azida, la desprotección del grupo Boc y la condensación con 3. Del mismo modo, ER-884884 puede convertirse en análogos adicionales representados por la estructura general 15 mediante procesos de alquilación o acilación.

Esquema 10



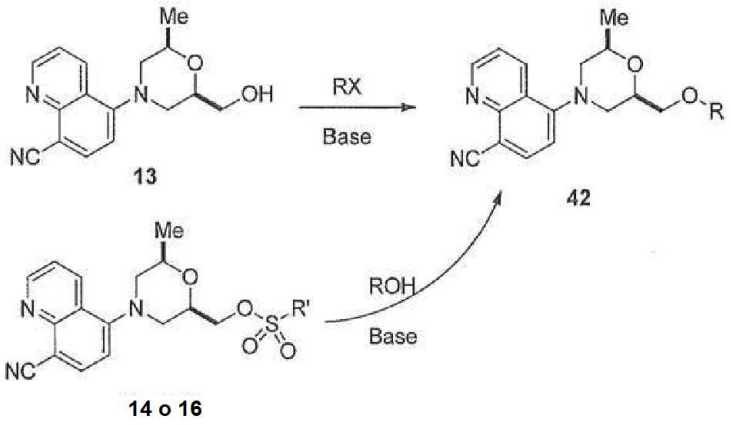
La preparación de conjuntos de ejemplos de compuestos alternativos es mediante oxidación del intermedio 13 clave para formar 38, seguido de formación de los ejemplos mediante condiciones de acoplamiento de amida para formar 39 como se muestra en el Esquema 11. La preparación de algunos ejemplos usando este método general requerirá una o das etapas adicionales para proporcionar los compuestos diana deseados de la estructura general 40. De forma análoga, diversos ésteres representados por la estructura general 41 pueden producirse fácilmente a partir de 38 usando diversos métodos por aquellas personas familiarizadas con la técnica.

Esquema 11



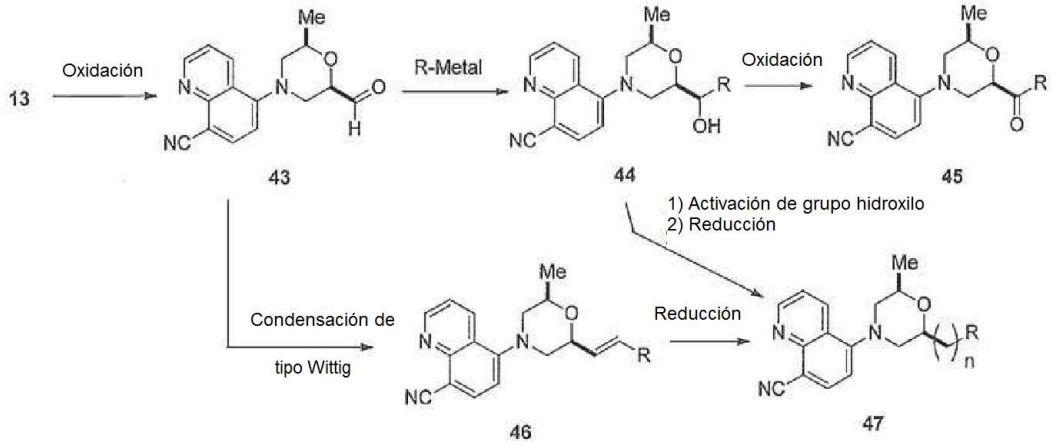
De forma análoga, los ejemplos de éter se preparan por dos métodos posibles: (1) el desplazamiento del grupo activado en un grupo funcional alquilo, alquenilo o arilo usando una base y el compuesto 11 del Esquema 4; o usando el alcohol activado 14 o 36 con fenoles o alquil alcoholes en presencia de una base apropiada. Ambos métodos para proporcionar ejemplos con la estructura química general 42 se muestran en el Esquema 12.

Esquema 12



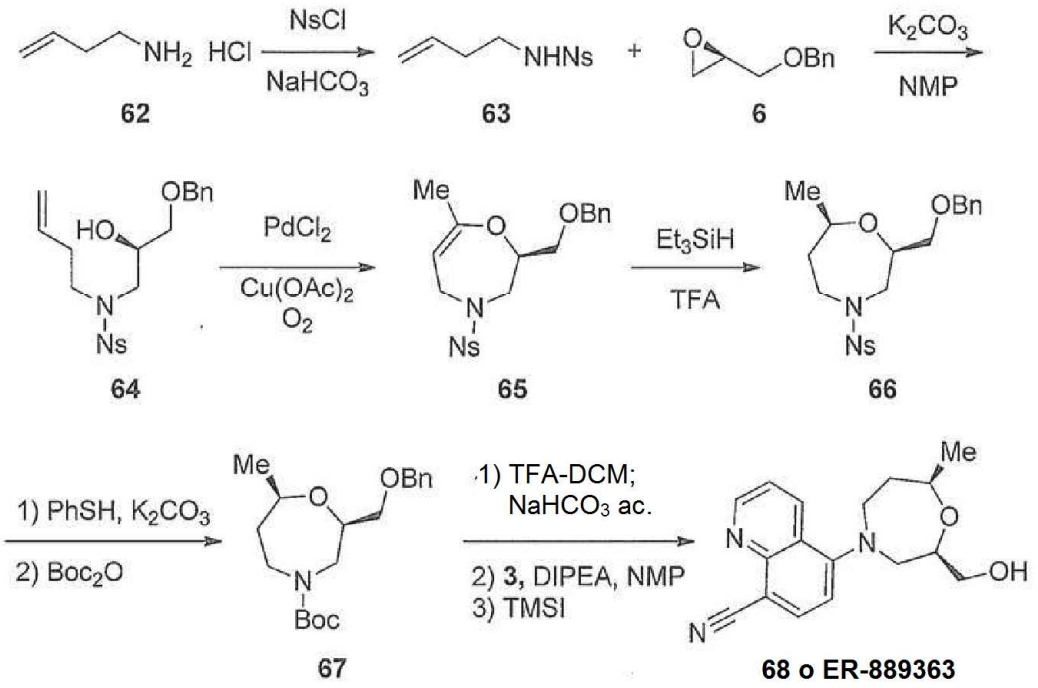
El intermedio 13 clave también puede oxidarse para formar un aldehído 43, seguido de condensación con diversos reactivos de acoplamiento de alquilo y arilo para proporcionar los ejemplos 44 o 46 según se representa en el Esquema 13. Después, los productos resultantes pueden transformarse en ejemplos adicionales mediante oxidación de 44 para proporcionar compuestos de la estructura general 45 o reducción de 46 para proporcionar compuestos de la estructura general 47 donde n = 2. De forma análoga, las personas familiarizadas con la técnica pueden generar ejemplos adicionales a partir del intermedio 44 mediante activación del grupo hidroxilo, tal como formación del triflato, seguido de reducción usando varios reactivos de reducción posibles para proporcionar ejemplos que contienen un grupo metileno menos o 47 donde n = 1.

Esquema 13



Un conjunto final de ejemplos se preparan mediante el uso del Esquema 14. Usando la misma metodología sintética para preparar el compuesto 13 en el Esquema 4, uno puede preparar el heterociclo de siete miembros 68 deseado reemplazando la alil amina con 1-amino-3-buteno 62. Después, 68 puede activarse y después condensarse con diversas aminas sustituidas para generar análogos adicionales de una manera similar como se muestra en muchos de los esquemas representados anteriormente.

Esquema 14



Preparación de Ejemplos

Compuesto 3 - Esquema 1

A una suspensión de 5-bromoquinolin-8-carbaldehído 1 (1,00 g, 4,24 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,177 g, 16,94 mmol) en acetonitrilo (110 ml) se añadió TEA (2,362 ml, 16,94 mmol), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 h para proporcionar una suspensión de color amarillo. La finalización de la reacción completada se enfrió a ta, el precipitado se filtró y la torta de filtro se enjuagó con acetonitrilo (50 ml). El sólido en bruto se purificó sobre un lecho corto de gel de sílice (10 g) eluyendo con EtOAc (300 ml) para proporcionar la aldoxima 2 en forma de un sólido de color amarillo.

La aldoxima 2 (1,001 g, 4,0 mmol) y monohidrato de acetato de cobre (II) (84,6 mg, 0,424 mmol) en acetonitrilo anhidro (180 ml) se agitaron a reflujo durante 12 h. La reacción completada se enfrió a ta, se filtró y el lecho de filtro se lavó con H_2O para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido en bruto se purificó sobre un lecho corto de gel de sílice (aprox. 10 g) eluyendo con (100 ml de DCM) para proporcionar 5-bromoquinolin-8-carbonitrilo, 3 (0,783 g, 3,4 mmol, rendimiento del 79,3 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco-beige después de concentración y secado al vacío del producto eluído. Véase: Frédérieric de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, Synthesis, 2006, 293.

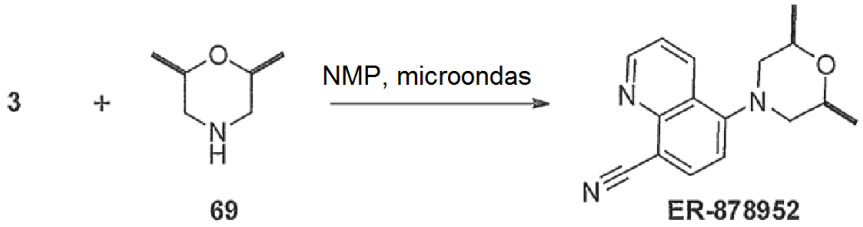
Compuesto 3 - Esquema 2

A una solución agitada de trihidrato de acetato sódico (31,6 g, 0,232 mol) en EtOH (0,498 l) a 15 °C se añadió 5-bromoquinolin-8-carbaldehído (49,84 g, 0,211 mol), seguido de clorhidrato de hidroxilamina (15,55 g, 0,223 mol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h, tiempo después del cual la reacción se enfrió a 35 °C y después se diluyó con agua (250 ml). La mezcla se concentró parcialmente a aproximadamente 250 ml, tiempo después del cual se añadieron agua (250 ml), 2-metoxi-2-metilpropano (120 ml) y heptano (120 ml), seguido de reconcentración de la mezcla a aproximadamente 250 ml. La suspensión resultante se diluyó con agua (250 ml) y se enfrió a 0 °C, tiempo después del cual se añadió NaOH 1 M en agua (211 ml) y la mezcla final se agitó vigorosamente durante 10 min. La suspensión se filtró, se enjuagó con agua (498 ml) y la torta de filtro se secó a 30 °C durante 18 h para proporcionar la aldoxima 2 (49,75 g, 0,198 mol, rendimiento del 93,9 %) en forma de un polvo de color castaño.

A una suspensión agitada de 2 (48,21 g, 0,192 mol) en acetonitrilo (386 ml) a 15 °C se añadió acetato de cobre (II) (0,523 g, 2,9 mmol), seguido de ácido acético (13,1 ml, 0,229 mol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 21 h, tiempo después del cual la reacción completada se enfrió a 50 °C. Se añadió agua (0,39 l) y la mezcla se concentró parcialmente, seguido de dilución con agua (290 ml) y se enfrió a 5 °C. Se añadió NaOH 1 M en agua (230 ml) y la agitación vigorosa se continuó durante 10 min. La suspensión se filtró, la torta de filtro se enjuagó con agua (500 ml) y se secó para proporcionar el compuesto 3 (42,80 g, 0,183 mol, rendimiento del 95,6 %) en forma de un polvo de color gris oscuro.

Síntesis de ER-878952 - Esquema 3 y 15 (Método 1)

Esquema 15



3 (200,2 mg, 0,86 mmol) en NMP (1 ml) y *cis*-2,6 dimetilmorfolina 69 disponible en el mercado (133,4 mg, 1,16 mmol - como una representación del compuesto 4 en el Esquema 3) se sometió a microondas a 150 °C durante 1 h. La reacción completada se filtró y se dividió en varios viales, se diluyó con NMP y se purificó por HPLC (columna C18, gradiente de 10/90-95/5 de acetonitrilo/agua con 0,1 % de TFA, ciclo de 15 min, t = 8,5 - 9 min) para producir ER-878952 (180 mg, 0,68 mmol, rendimiento del 79,1 %) después de concentración y secado al vacío de las fracciones combinadas deseadas.

ER-880369 (8,2 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 48,4 %) se produjo de una manera similar a ER-878952 usando 3 (15 mg, 0,064 mmol) y 2-etilmorfolina (22,2 mg, 0,191 mmol). No se realizó la separación de los enantiómeros.

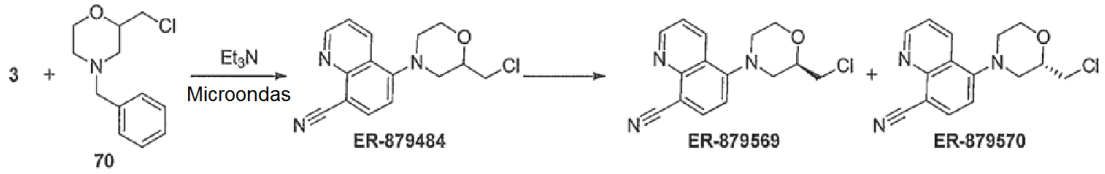
ER-885618 (385,2 mg, 1,032 mmol, rendimiento del 60,7 %) se produjo de una manera similar a ER-878952 usando 3 (400 mg, 1,716 mmol) y 11 (398,1 mg, 1,799 mmol) del Esquema 4.

Síntesis del compuesto ER-878952 (Método 2, Esquema 3 y 15)

A una suspensión agitada del Compuesto 3 (12,00 g, 0,0515 mol) en NMP (30,0 ml) se añadió 69 (14,8 g, 0,129 mol), seguido de calentamiento a 120 °C durante 4 h. La reacción completada se enfrió a 50 °C, se diluyó con IPA (30 ml), heptano (60 ml) y después se enfrió adicionalmente a 0 °C. Después de 30 min, los precipitados se recogieron por filtración, se enjuagaron con una mezcla preenfriada (a 0 °C) de IPA (18,0 ml) /heptano (36 ml) y se secaron en una atmósfera de N_2/vacío durante 2 h para proporcionar ER-878952 (11,00 g) en forma de un polvo de color amarillo. El filtrado se concentró, se repartió entre EtOAc (120 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (60 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (60 ml) y se pasó a través de gel de sílice preacondicionado (1:1 de heptano-EtOAc), eluyendo con EtOAc (120 ml), después se concentró. El sólido de color parduzco así obtenido se suspendió en EtOAc (10 ml), heptano (10 ml) y se calentó a 70 °C y después se dejó enfriar a 20 °C. Los precipitados se recogieron por filtración, se enjuagaron con una mezcla de EtOAc (5,0 ml) y heptano (5,0 ml), después se secaron en una atmósfera de N_2/vacío durante 1 h, proporcionando el ER-878952 adicional (0,649 g) en forma de un polvo de color amarillo. En general, el proceso proporcionó ER-878952 (11,64 g, 43,6 mmol, rendimiento del 89,6 %).

ER-879484 (Método 3, Esquema 3 y 16)

Esquema 16



A una solución agitada de 3 (15 mg, 64,4 mmol) y 4-bencil-2-(clorometil)morfolina, 70 (43,6 mg (0,193 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió TEA (0,27 ul, 0,194 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 160 °C durante 1 h, tiempo después del cual la reacción completada se purificó directamente sobre una columna preparativa de HPLC de fase inversa C-18 (columna Waters X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluyendo con un gradiente del 0 - 40 % de acetonitrilo en agua con 0,05 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ER-879484 (4,2 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 22,7 %). Los enantiómeros de ER-879484 (3,0 mg, 0,010 mmol) se separaron usando una columna de HPLC quiral para proporcionar ER-879569 (1,0 mg, 0,004 mmol) y ER-879570 (1,0 mg, 0,004 mmol) después de concentración de las fracciones deseadas y de secado al vacío. La estereoquímica absoluta es desconocida, pero se asignó arbitrariamente.

ER-879739 (12 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 73,6 %) se produjo de una manera similar a ER-879484 partiendo del uso de 3 (15 mg, 0,064 mmol) y 2-metilmorfolina (19,5 mg, 0,195 mmol). No se realizó separación de los enantiómeros.

ER-880191 (9,5 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 23,7 %) se produjo de una manera similar a ER-879484 partiendo del uso de 3 (35 mg, 0,150 mmol) y (2S,6S)-2,6-dimetilmorfolina (741 mg, 6,434 mmol). También se asiló el isómero *cis* ER-878952 (15,2 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 37,9 %). No se utilizó TEA en esta preparación.

Ejemplos adicionales derivados de ER-878952:

ER-885160: ER-878952 (85,6 mg, 0,320 mmol) se disolvió en 1,2-etanodiol (1 ml), seguido de la adición de hidróxido potásico (60 mg, 1,069 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 10 h, tiempo después del cual, se filtró, después se inyectó directamente en una HPLC de fase inversa preparativa C-18 para purificación (columna Waters X-Bridge C18 19 x 100 mm, eluyendo con 10-100 % de acetonitrilo en agua con 0,05 % de TFA). Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad, se disolvieron en MeOH (3 ml) y se eluyeron sobre una columna de gel de sílice impregnada con carbonato (Biotage Isolute SPE, Si-CO_3, 1 g), se lavaron con MeOH (3 ml), se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ER-885160 (56,2 mg, 0,197 mmol, rendimiento del 61,6 %).

Preparación del compuesto ER-890963 como un ejemplo del Compuesto 15, Esquema 4

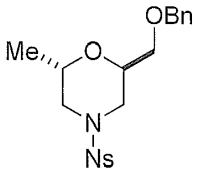
Compuesto 7: Un reactor de 22 l se cargó con (*2R*)-bencil 2-epoxipropil éter (0,7692 kg, 4,684 mol), T interna 18-19 °C. Se añadió alilamina (3800 ml, 51 mol) a 18-19 °C y la mezcla resultante se calentó a 50 °C. Después de 20 h, la mezcla se concentró, se destiló azeotrópicamente con MTBE (4 l x 3) para dar (*R*)-1-(alilamino)-3-(benciloxi)propan-2-ol, 7 (aprox. 1037 g, 4,684 mol, asumido un rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto 8: A una suspensión agitada de bicarbonato sódico (1180 g, 14,0 mol) en agua (7,2 l) a 10-11 °C se añadió una solución de cloruro de o-nitrobencenosulfonilo (1038 g, 4,684 mol) en DCM (3100 ml), seguido de calentamiento de la mezcla bifásica resultante a 20 °C. Una solución de 7 (aprox. 1037 g, asumido 4,684 mol) en DCM (4100 ml) se añadió durante 3 h mientras se mantenía una T interna entre 20-23 °C y la agitación vigorosa se continuó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (4100 ml) con agitación, seguido de la separación de las capas. La capa acuosa se extrajo con MTBE (4100 ml). Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con *n*-heptano (4100 ml), se lavaron secuencialmente con HCl 1,0 M (4700 ml), $NaHCO_3$ saturado (2,0 kg), agua (4100 ml), se concentraron y se destilaron azeotrópicamente con MTBE (5200 ml x 3) a sequedad para proporcionar (*R*)-*N*-alil-*N*-(3-(benciloxi)-2-hidroxipropil)-2-nitrobencenosulfonamida, 8 (1,855 kg, 4,56 mol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite de color verde parduzco después de secado durante 3 días al vacío.

Compuesto 9: Una suspensión agitada de 8 (1,80 kg, 4,429 mol) en DMA (5,40 l) se calentó a 40 °C para alcanzar una disolución completa, después se enfrió a 25 °C, tiempo después del cual la mezcla se añadió a un reactor separado que contenía acetato de Cu(II) (0,145 kg, 0,797 mol), seguido de enjuague del recipiente original con DMA (5,40 l). Se añadió cloruro de paladio (II) (0,063 kg, 0,354 mol), seguido de reemplazo de la atmósfera interna por oxígeno (1 bar) y calentamiento a 28-32 °C durante 3 días. La mezcla de reacción completada se dividió en 2 porciones iguales para facilitar el tratamiento. Cada porción se vertió por separado en una mezcla de HCl 0,1 M (23 l) y MTBE (9,0 l) mientras se controlaba la T interna < 25 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (9,0 l y 5,4 l). Todas las capas se combinaron, se lavaron secuencialmente con HCl 0,1 M (5,5 l), $NaHCO_3$ al 8 % (5,9 kg), NaCl al 29 % (6,3 kg). Se añadió Celite 545 (270 g) a la capa orgánica, se agitó durante 30 min, se filtró y la torta de filtro se aclaró con MTBE (2,7 l). Todos los filtrados se combinaron y se concentraron. El aceite de color rojizo se redisolvió en DCM (3,6 l) y se trató con 1,3,5-triazinano-2,4,6-tritiona (79 g kg, 0,44 mol) a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con MTBE (18 l) y se filtró a través de Celite 545 (270 g). El reactor y la torta de filtro se aclararon con MTBE (3,6 l) y el filtrado combinado se concentró para dar (*R*)-2-((benciloxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)-3,4-dihidro-2*H*-1,4-oxazina, 9 (1748 g, 4,322 mol, rendimiento del 97,6 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Compuesto 10: Una suspensión agitada de 9 (1748 g, 4,322 mol) en DCM (3,5 l) se calentó a 33-35 °C hasta que se obtuvo una suspensión de flujo libre, tiempo después del cual la mezcla se enfrió a 18-20 °C. Un reactor de TFA separado (1,67 l, 21,6 mol) en DCM (2,62 l) se enfrió a 5 °C con agitación, tiempo después del cual se añadió trietilsilano (1,04 l, 6,48 mol) manteniendo la temperatura a 5-6 °C seguido de enfriamiento a -5 °C. La suspensión de 9 en DCM se añadió lentamente al horno reactor principal durante 1,5 h mientras se mantenía la temperatura entre -5 y -3 °C, seguido de agitación durante 4 h, continuando a entre -5 y -3 °C. La reacción completada se diluyó con *n*-heptano preenfriado (8,74 l a -10 °C), después se vertió en una solución preenfriada de NaOH (NaOH: 890 g, 22,3 mol en agua: 8,7 l a 5 °C) mientras se controlaba la T interna < 15 °C (durante 1 h), seguido de enjuague del reactor enjuagado con MTBE (3,5 l). La mezcla se diluyó con MTBE (5,2 l) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con: agua (8,7 l), NaCl al 30 % en peso (3,5 kg) en agua, agua (5,2 l), se trató con Celite 545 (175 g) y se filtró. El recipiente de tratamiento y la torta de filtro se aclararon con MTBE (1,75 l) y los filtrados combinados se concentraron al vacío a aprox. 3,5 l, se destilaron azeotrópicamente con *n*-heptano (8,7 l) y se concentraron a aprox. 5 l. Los precipitados de color castaño se recogieron por filtración, se enjuagaron con *n*-heptano (3,5 l) y se secaron en una atmósfera de N_2/vacío durante 1 h. Se combinaron 1,65 kg del sólido resultante con 353 g del sólido obtenido de un lote separado y se suspendieron en *n*-heptano/EtOAc 1:1 (8,0 l). La mezcla se calentó a 61-63 °C para alcanzar

una disolución completa, se enfriaron a 23-25 °C durante 1 h, se diluyeron con heptano (4 l) y se enfriaron adicionalmente a 10-12 °C durante 30 min. La agitación se continuó a esta temperatura durante 30 min. Se recogieron por filtración precipitados de color castaño claro, se enjuagaron con 6:1 de *n*-heptano/EtOAc (2 l) y después *n*-heptano (4 l), seguido de secado en una atmósfera de N_2/vacío durante una noche, y después el horno de vacío se secó a 35 °C durante 2 d para dar (*2R*,*6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolina, 10 (1616 g, 3,98 mol, rendimiento del 74 % en 2 etapas a partir de 8) en forma de un sólido de color castaño.



71

El producto en menor: (*2R*, *6S*)-2-((benciloxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)-sulfonil)morfolina, 71 (diastereoisómero) aislado por purificación del licor madre de 10.

Compuesto 11: A una solución agitada de 1,0 M de t-BuOK en THF (0,650 l, 0,650 mol). En THF (0,310 l) enfriado a 5 °C se añadió bencenotiol (63,66 ml, 0,620 mol) mientras se mantenía a < 10 °C. La mezcla se agitó a 10 °C durante 30 min, después se calentó hasta 15 °C durante 1 h, tiempo después del cual se añadió una solución de 10 (240,00 g, 590,5 mmol) en THF (0,60 l) mientras se mantenía la temperatura a 15-20 °C, seguido de agitación durante 2 h. La reacción completada se interrumpió lentamente con una mezcla de mezcla de HCl 1,0 M (1,30 l) en *n*-heptano (3,60 l, enfriada previamente a 10 °C) mientras se mantenía la mezcla de reacción a < 15 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 min, seguido de separación de las capas. La capa orgánica se extrajo con agua (0,24 l) aclarando con *n*-heptano (0,24 l). Todas las capas acuosas se combinaron y se lavaron con *n*-heptano (3,60 l), seguido de la adición de NaCl (240 g) con agitación. La mezcla acuosa se hizo básica con 5,0 M de NaOH (165 ml), seguido de extracción dos veces con DCM (3,60 l y 2,40 l cada una). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 20 % en peso en agua (1400 g), se concentraron, se destilaron azeotrópicamente con MTBE (1400 ml), se diluyeron de nuevo con MTBE (960 ml) y se filtraron a través de un filtro de vidrio. El filtrado se concentró para dar (*2R*,*6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolina, 11 en forma de un aceite de color parduzco transparente, que se usó para una reacción posterior sin purificación adicional.

Compuesto 12: A una solución agitada de 3 (137,6 g, 0,591 mol) en DMA (260 ml) se añadió DIPEA (308 ml, 1,77 mol), seguido de una solución de 11 (130,67 g, 0,5905 mol) en DMA (260 ml) aclarando con DMA (130 ml). La mezcla de reacción se calentó a 125-130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción completada se enfrió a 30 °C y se diluyó con EtOAc (1,96 l) y agua (0,65 l), tiempo después del cual se vertió en agua (2,61 l) con agitación vigorosa. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite 545 (260 g) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1,31 l), seguido de combinación de las capas orgánicas lavando dos veces con NaCl al 5 % (1,0 kg, cada una) y se concentraron para dar un sólido de color negro. El sólido se disolvió en DCM (1 l), se diluyó con n-heptano (520 ml), seguido de la adición de gel de sílice (196 g) y $MgSO_4$ (130 g). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 30 min, se filtró y se eluyó con acetato de isopropilo (2,09 l). El filtrado combinado se concentró y el sólido de color parduzco resultante se suspendió en una mezcla de EtOAc (196 ml) y *n*-heptano (523 ml). La mezcla se calentó a 70 °C, seguido de enfriamiento a ta y se agitó durante una noche. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con una mezcla 3:8 de EtOAc/*n*-heptano (220 ml) y se secaron al vacío para proporcionar 5-((*2R*,*6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo, 12 (178,44 g, 0,478 mol, rendimiento del 80 %) en forma de un polvo de color castaño.

Compuesto 13: A una suspensión agitada de 12 (167,3 g, 0,45 mol) en acetonitrilo (500 ml) se añadió yoduro de trimetilsililo (82,9 ml, 0,582 mol) a ta. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2 h, tiempo después del cual se enfrió a ta, se inactivó lentamente con agua (167 g) y se agitó a 25-30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C, seguido de la adición de hidróxido de amonio acuoso al 28 % (500 g), tiempo después del cual la reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró parcialmente y después se diluyó con agua (0,5 l), MTBE (0,04 l) y *n*-heptano (0,3 l), seguido de enfriamiento a 0-5 °C. Los precipitados se recogieron por filtración y se enjuagaron con agua preenfriada (500 ml), después 7:1 de *n*-heptano/MTBE (400 ml), seguido de secado al vacío (40 °C) durante una noche para dar 5-((*2R*,*6R*)-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo, 13 o ER-885493 (127,2 g, 0,45 mol, rendimiento del 100 %) en forma de un polvo de color castaño.

Compuesto 14: A una solución agitada de 13 (24,8 g, 0,0875 mol) en DCM (200 ml) se añadió en porciones cloruro de *p*-toluenosulfonilo (17,95 g, 94,17 mmol), seguido de TEA (24,60 ml, 0,1765 mol) a ta. La reacción se agitó durante 3 h, tiempo después del cual la reacción completada se interrumpió con agua (200 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un alquitrán de color parduzco. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (SNAP 340 x 2 g, eluyendo con heptano/EtOAc = 5/1 a 3/1, TLC heptano/EtOAc = 3/1, *fr* = 0,6) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de ((*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metilo, 14 (34,98 g. 79,95 mmol, rendimiento del 84,9 %) en forma de un polvo de color amarillo

después de concentración de las fracciones deseadas y de secado al vacío.

Compuesto 15 como ER-890963 protegido con Boc: A una solución de 14 (13,9 g, 31,77 mmol) y TEA (8,86 ml, 63,541 mmol) en DMA (89 ml) a ta se añadió gota a gota 2-etilpiperazin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo disponible en el mercado (7,49 g, 34,95 mmol) durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 h hasta finalización, tiempo después del cual la reacción se enfrió a ta. La reacción se concentró para retirar el DMA, seguido de dilución con DCM (30 ml). La solución orgánica resultante se lavó dos veces con agua (cada una 30 ml), salmuera (30 ml), y se secó sobre $MgSO_4$. El producto en bruto se filtró, se concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice (SNAP 340 g eluyendo con 10 % a 30 % de EtOAc en hepteno, TLC heptano/EtOAc = 3/1, tr = 0,6) para dar 5-((*2S*,*6R*)-2-(((*S*)-4-(3,3-dimetilbutanoil)-3-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo o ER-890963 protegido con Boc(12,27 g, 24,15 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un polvo de color amarillo después de concentración de las fracciones deseadas combinadas y de secado al vacío.

ER-890963 o Compuesto 15:

ER-890963 protegido con Boc(23,55 g, 49,10 mmol) se disolvió con agitación en DCM (50 ml), seguido de TFA (50 ml) a ta. La reacción se agitó durante 4 h a ta, tiempo después del cual la reacción completada se concentró al vacío. El material en bruto de color naranja oscuro se disolvió con agitación en DCM (50 ml) y se neutralizó con la adición de $NaHCO_3$ acuoso sat. a 20 °C hasta que la solución tuvo pH 5-6. La capa acuosa separada se extrajo dos veces con DCM (cada una 50 ml), tiempo después del cual las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se cristalizó en DCM/*i*PrOH/heptano/Et_2O = 1/1/1/1 para proporcionar ER-890963 (17,89 g, 47,14 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un polvo de color amarillo.

ER-886604 (7,8 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 73 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-amino-4-metilbenceno (0,030 ml, 0,290 mmol) usando un microondas a 180 °C durante 15 min. ER-886604 se purificó por HPLC de fase inversa (columna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10 % en agua que contenía 0,05 % de TFA). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a sequedad, seguido de dilución en MeOH (1 ml), se pasaron a través de un lecho básico de gel de sílice (Biotage $SiCO_3$, 1 g, eluyendo con MeOH (1 ml)), se concentraron y se secaron al vacío. No se requirió desprotección de Boc.

ER-886608 (8,2 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 67 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y diclorhidrato de 5-amino-1,2-dimetilbenzoimidazol (30 mg, 0,128 mmol) junto con TEA (0,040 ml, 0,290 mmol).

ER-886609 (7,4 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 59 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 5-amino-1-etil-2-metilbenzoimidazol (30 mg, 0,171 mmol).

ER-886611 (9,2 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 88 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-aminociclohexano (30 mg, 0,171 mmol).

ER-886787 (4,5 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 43,9 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-aminopirimidina (24,7 mg, 0,263 mmol).

ER-886788 (5,2 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 51 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-aminopiridina (24,4 mg, 0,263 mmol).

ER-886789 (4,5 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 42 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-6-metilpiridina (28,1 mg, 0,263 mmol).

ER-886790 (4,6 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 43 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-5-metilpiridina (28,1 mg, 0,263 mmol).

ER-886814 (4,2 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 40,4 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y D-prolinol (26,2 mg, 0,263 mmol).

ER-886815 (4,0 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 38,2 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2,2-dimetilpirrolidina (14,2 mg, 0,145 mmol).

ER-886816 (6,0 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 60 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-isopropilpirrolidina (29,4 mg, 0,263 mmol).

ER-886817 (4,2 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 62 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (R)-2-metilpirrolidina (22,1 mg, 0,263 mmol).

ER-886818 (4,2 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 35,2 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (*S*) 3-fenilpirrolidina (38,2 mg, 0,263 mmol).

ER-886819 (5,2 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 52 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (R)-3-metilpirrolidina (22,1 mg, 0,263 mmol).

ER-886820 (6,2 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 62 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (S)-3-hidroxipirrolidina (22,6 mg, 0,263 mmol).

ER-886853 (6,2 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 58 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-4-metilpiridina (28,1 mg, 0,263 mmol).

ER-886854 (2,9 mg, 0,007 mmol, rendimiento del 25 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y clorhidrato de 3-fenilpirrolidina (47,7 mg, 0,263 mmol).

ER-886855 (4,9 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 44 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-5-metoxipiridina (32,2 mg, 0,263 mmol).

ER-886856 (7,8 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 78 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (S)-2-metilpirrolidina (22,1 mg, 0,263 mmol).

ER-886857 (5,6 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 54 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2,5-dimetilpirrolidina (25,7 mg, 0,263 mmol).

ER-886858 (3,6 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 32 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-4-metoxipiridina (32,2 mg, 0,263 mmol).

ER-886859 (2 mg, 0,005 mmol, rendimiento del 20 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-6-metoxipiridina (32,2 mg, 0,263 mmol).

ER-886860 (2,5 mg, 0,006 mmol, rendimiento del 21 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 5-amino-1-fenilpirazol (41,3 mg, 0,263 mmol).

ER-886866 (8,2 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 78 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y L-prolinol (22,1 mg, 0,263 mmol).

ER-886867 (4,5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 45 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (R)-3-hidroxipirrolidina (22,6 mg, 0,263 mmol).

ER-886868 (6,5 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 65 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (S)-3-metilpirrolidina (22,1 mg, 0,263 mmol).

ER-886869 (5,3 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 51 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 3,3-dimetilpirrolidina (25,7 mg, 0,263 mmol).

ER-886948 (6,2 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 56 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-3-metoxipiridina (32,2 mg, 0,263 mmol).

ER-886949 (4,8 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 46 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (R)-3-hidroxipiperidina (26,2 mg, 0,263 mmol).

ER-886950 (5,0 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 46 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (*R*,*S*)-2,6-dimetilpiperidina (29,4 mg, 0,263 mmol).

ER-886951 (3,2 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 31 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (S)-3-hidroxipiperidina (26,2 mg, 0,263 mmol).

ER-886953 (5,8 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 55 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 4-hidroxipiperidina (26,2 mg, 0,263 mmol).

ER-886955 (7,5 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 69 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-hidroximetilpiperidina (29,9 mg, 0,263 mmol).

ER-887137 (4,5 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 42 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2,3-dimetilpiperazina (29,6 mg, 0,263 mmol).

ER-887138 (5,9 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 57 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 3-aminopiridina (24,4 mg, 0,263 mmol).

ER-887139 (6,5 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 63 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 3-aminopiridina (24,4 mg, 0,263 mmol).

ER-887141 (5,2 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 50 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 4-metilpiperidina (25,7 mg, 0,263 mmol).

ER-887142 (4,5 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 41 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 4,4-difluroropiperidina (31,4 mg, 0,263 mmol).

ER-887143 (4,7 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 38 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 4-fenilpiperidina (41,8 mg, 0,263 mmol).

ER-887144 (6,2 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 59 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 4-fluroropiperidina (26,8 mg, 0,263 mmol).

ER-887145 (6,5 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 65 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-aminociclopentano (22,1 mg, 0,263 mmol).

ER-887146 (7 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 60 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-amino-3-metilciclohexano (29,4 mg, 0,263 mmol).

ER-887177 (5,3 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 49 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-3-metilpiridina (20 mg, 0,145 mmol).

ER-887253 (10,2 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 60 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (20 mg, 0,046 mmol) y piperazina (40 mg, 0,460 mmol).

ER-887442 (6,2 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 59 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,2 mg, 0,028 mmol) y 1-amino-4-metilciclohexano (30 mg, 0,265 mmol).

ER-887443 (4,5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 47 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-amino-ciclobutano (10 mg, 0,141 mmol).

ER-887444 (7,7 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 70,7 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-amino-cicloheptano (20 mg, 0,177 mmol).

ER-887526 (6,2 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 57 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-amino-4-hidroxiciclohexano (30 mg, 0,260 mmol).

ER-887528 (5,4 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 51,2 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-amino-2-hidroxiciclopentano (30 mg, 0,297 mmol).

ER-887539 (5,3 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 49 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-amino-2-metilciclohexano (30 mg, 0,265 mmol).

ER-887538 (6,5 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 51,8 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-5-fenilpiridina (50 mg, 0,294 mmol).

ER-887540 (6,1 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 49 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-3-fenilpiridina (50 mg, 0,294 mmol).

ER-887586 (6,2 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 59 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y *(S,R)*-1-amino-2-hidroxipirrolidina (10 mg, 0,099 mmol).

ER-887587 (7,5 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 65 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-3-etoxilpiridina (40 mg, 0,290 mmol).

ER-887588 (5,6 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 45 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 4-amino-2-fenilpiridina (20 mg, 0,118 mmol).

ER-887589 (2,4 mg, 0,006 mmol, rendimiento del 19 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-6-fenilpiridina (20 mg, 0,118 mmol).

ER-887722 (3,5 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 32 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 5-metilpiperazin-2-ona (20 mg, 0,175 mmol).

ER-887723 (6,2 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 59 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-*N*-metilpiperazina (10 mg, 0,100 mmol).

ER-887724 (6,2 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 55 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-*N*-propilpiperazina (40 mg, 0,138 mmol).

ER-887725 (7,2 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 64 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 4-(dimetilamino)-piperidina (20 mg, 0,156 mmol).

ER-887927 (10,2 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 82,3 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1,4'-bipiperidina (20 mg, 0,119 mmol).

ER-887928 (3,2 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 31 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (30 mg, 0,150 mmol).

ER-888070 (4,5 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 43 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (30 mg, 0,150 mmol).

ER-888202 (6,2 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 62 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y piperidina (0,034 ml, 0,348 mmol).

ER-888203 (7,2 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 58 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15,5 mg, 0,035 mmol) y morfolina (0,030 ml, 0,350 mmol).

ER-888204 (6,2 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 57 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (*2S,6R*)-2,6-dimetilmorfolina (0,070 ml, 0,580 mmol).

ER-888205 (4,6 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 41 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y ((*2R,6R*)-6-metilmorfolin-2-il)metanol o ER-885491 (40 mg, 0,305 mmol).

ER-885491: A una suspensión agitada de 11 (890,2 mg, 4,023 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió paladio al 5 % sobre carbono (270 mg), tiempo después del cual la mezcla se purgó tres veces con gas de H_2 con evacuación al vacío entre las cargas. La reacción se agitó en una atmósfera de H_2 a 40 °C durante 8 h. La reacción incompleta se desgasificó al vacío purgando con gas de N_2, seguido de paladio al 5 % sobre carbono (100 mg) y 2 gotas de HCl conc., tiempo después del cual la reacción se puso en una atmósfera de H_2 como se ha descrito anteriormente durante 4 h a 40 °C. La reacción completada se purgó con gas de N_2, seguido de filtración sobre Celite 545, eluyendo con MeOH (5 ml), concentrando y secando al vacío. El producto en bruto ER-885491 (378, 2 mg, 2,883 mmol, rendimiento del 71,7 %) se usó en la etapa previa sin purificación adicional.

ER-888285 (8,6 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 59 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y *N*-(2-piridil)piperazina (30 mg, 0,184 mmol).

ER-888286 (10,2 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 71,3 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (14,6 mg, 0,033 mmol) y *N*-(4-piridil)piperazina (30 mg, 0,184 mmol).

ER-888288 (7,2 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 52 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y *N*-(piperidin-4-il)acetamida (20 mg, 0,141 mmol). La sal de HCl se forma por procedimientos descritos previamente.

ER-888289 (16,2 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 21,6 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (80 mg, 0,183 mmol) y 1,8-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,689 mmol).

ER-888320 (5,8 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 42 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15,5 mg, 0,035 mmol) y piperidin-4-carboxamida (20 mg, 0,156 mmol).

ER-888321 (6,2 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 37 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15,5 mg, 0,035 mmol) y *N*-(piperidin-4-il)benzamida (40 mg, 0,196 mmol).

ER-888322 (10,5 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 75,3 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15,5 mg, 0,035 mmol) y 1-isopropilpiperazina (20 mg, 0,156 mmol).

ER-888330 (4,2 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 30 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15,5 mg, 0,035 mmol) y piperazin-1-carboxamida (20 mg, 0,155 mmol).

ER-888479 (7,6 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 51 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y 4-ciclohexilpiperidina (30 mg, 0,179 mmol).

ER-888480 (8,3 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 58 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (30 mg, 0,194 mmol).

ER-888838 (6,2 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 45 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y 3,5-dimetilpiridin-2,6-diamina (20 mg, 0,146 mmol).

ER-888977 (1,2 mg, 0,003 mmol, rendimiento del 11 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-amina (28,8 mg, 0,259 mmol).

ER-889448 (8,2 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 63 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y 1-etilpiperazina (0,020 ml, 0,136 mmol).

ER-889469 (6,5 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 52 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y 1-(azetidin-3-il)pirrolidina (20 mg, 0,158 mmol).

ER-889470 (7,2 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 48 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y 1-(azetidin-3-il)piperidina (20 mg, 0,158 mmol).

ER-889557 (7,7 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 58,6 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y piperidin-4-ilmetanol (20 mg, 0,174 mmol).

ER-889571 (3,2 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 23 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y (*R*)-1,3'-bipirrolidina (20 mg, 0,143 mmol).

ER-889572 (1,1 mg, 0,003 mmol, rendimiento del 7,7 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y (*R*)-1-(pirrolidin-3-il)piperidina (20 mg, 0,130 mmol).

ER-889601 (6,7 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 51 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y 1-metil-1,4-diazepano (20 mg, 0,175 mmol).

ER-889602 (10,2 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 65,3 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y fenil(piperazin-1-il)metanona (30 mg, 0,158 mmol).

ER-891084 (7,2 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 47 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886608 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y 1-(piperidin-4-il)azepano (30 mg, 0,165 mmol).

ER-890108 (15,2 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 58,6 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (27 mg, 0,062 mmol) y 1-(azetidin-3-il)-4-metilpiperazina (90,2 mg, 0,581 mmol). También se añadió trietilamina (0,008 ml, 0,062 mmol) a la reacción.

ER-890112 (296,5 mg, 0,683 mmol, rendimiento del 74,7 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (400,6 mg, 0,916 mmol) y 4,4'-bipiperidina (290 mg, 1,723 mmol).

ER-894472 (53,9 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 25 %) y ER-894473 (51,2 mg, 0,135 mmol, rendimiento del 23,6 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (250 mg, 0,571 mmol) y 5-metilpiperazin-2-ona (78,3 mg, 0,686 mmol). La estereoquímica de cada grupo metilo diastereomérico se asigna de un modo arbitrario.

ER-886507 (4,2 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 51,9 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886604 partiendo de 14 (10,6 mg, 0,024 mmol) y pirrolidina (0,022 ml, 0,257 mmol) usando tolueno (1 ml) en lugar de DMA como disolvente. No se requirió desprotección de Boc.

ER-886508 (3,3 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 38,9 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890507 partiendo de 14 (10,8 mg, 0,025 mmol) y *N,N*-dietilamina (0,027 ml, 0,262 mmol).

ER-886509 (4,8 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 44,9 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y bencilamina (0,028 ml, 0,263 mmol).

ER-886601 (6,6 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 64,2 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y fenilamina (0,008 ml, 0,087 mmol).

ER-886602 (6,4 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 60,1 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-

890507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-amino-3-metilbenceno (0,028 ml, 0,263 mmol).

ER-887104 (2,1 mg, 0,005 mmol, rendimiento del 17,9 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (36,1 mg, 0,260 mmol).

ER-886603 (7,6 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 71 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 1-amino-2-metilbenceno (0,030 ml, 0,290 mmol) usando NMP(1 ml) en lugar de tolueno como disolvente.

ER-886957 (4,7 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 45 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-metilpiperidina (25,7 mg, 0,263 mmol).

ER-886958 (6,2 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 57 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-etilpiperidina (29,3 mg, 0,263 mmol).

ER-887139 (2,1 mg, 0,005 mmol, rendimiento del 18 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (S)-2-trifluorometilpirrolidina (36,1 mg, 0,263 mmol).

ER-887252 (2,6 mg, 0,006 mmol, rendimiento del 21 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-amino-4-fenilpiridina (20 mg, 0,145 mmol).

ER-887258 (4,2 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 34 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y *N*-fenil piperazina (0,040 ml, 0,290 mmol) en tolueno (0,5 ml).

ER-887259 (3,2 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 30 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (30 mg, 0,290 mmol).

ER-887260 (3,3 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 30,1 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y (S,S)-2,5-dimetilpiperazina (29,6 mg, 0,263 mmol).

ER-887261 (4,2 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 39 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886507 partiendo de 14 (12 mg, 0,027 mmol) y *N*-acetil piperazina (40 mg, 0,274 mmol).

ER-887262 (2,4 mg, 0,006 mmol, rendimiento del 22 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886507 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 4-(*R*)-hidroxi-2-(*S*)-hidroximetilpirrolidina (30,4 mg, 0,263 mmol).

ER-887268 (9,3 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 10 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886608 partiendo de 14 (50 mg, 0,114 mmol) y 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,570 mmol) usando tolueno (1 ml). Se requirió desprotección de Boc como se ha descrito anteriormente para ER-890963 protegido con Boc. ER-887268 se purificó por HPLC de fase inversa (columna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm, eluyendo con 10 - 40 % de acetonitrilo en agua con 0,05 % de TFA), seguido de neutralización como se describe para ER-886608.

ER-887269 (6,2 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 21,4 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-887268 partiendo de 14 (51,8 mg, 0,118 mmol) y 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,570 mmol).

ER-887270 (12,2 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 30 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-887268 partiendo de 14 (50 mg, 0,114 mmol) y 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (200 mg, 1,14 mmol).

ER-887271 (2,3 mg, 0,006 mmol, rendimiento del 5,5 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-887268 partiendo de 14 (48,2 mg, 0,110 mmol) y clorhidrato de 2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (*R*,*R*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,399 mmol) y DIPEA (0,10 ml, 0,55 mmol).

ER-887272 (3,2 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 7,1 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-887268 partiendo de 14 (52,7 mg, 0,120 mmol) y 2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (*S,R*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,467 mmol).

ER-890119 (256,2 mg, 0,630 mmol, rendimiento del 58,6 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890963 partiendo de 14 (450 mg, 1,029 mmol) y 4-(azetidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (314,2 mg, 1,302 mmol). También se añadió trietilamina (0,172 ml, 1,23 mmol) a la reacción. Se usó dioxano (2 ml) en lugar de DMA. Se requirió la desprotección de un grupo Boc con TFA, seguido de neutralización del producto final como se ha descrito previamente.

ER-892253 (152,3 mg, 0,362 mmol, rendimiento global del 4,0 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890119 partiendo de 14 (4,0 g, 9,1 mmol) y (1-(azetidin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (2,52 g, 9,9 mmol).

ER-888605 (7,6 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 5,0 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890119 partiendo de 14 (150 mg, 0,343 mmol) y clorhidrato de [1,4'-bipiperidin]-2-ona (82,5 mg, 0,377 mmol). No se requirió desprotección del grupo Boc.

ER-888605 (7,6 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 5,0 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890119 partiendo de 14 (150 mg, 0,343 mmol) y clorhidrato de [1,4'-bipiperidin]-2-ona (82,5 mg, 0,377 mmol). No se requirió desprotección del grupo Boc.

ER-890093 (15,2 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 45,4 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890119 partiendo de 14 (33,6 mg, 0,077 mmol) y 4-(piperidin-4-il)morfolina (52 mg, 0,305 mmol). No se requirió desprotección del grupo Boc.

ER-890104 (569 mg, 1,06 mmol, rendimiento del 42,6 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890119 partiendo de 14 (1,08 g, 2,5 mmol) y 4-(piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,7 mmol). La desprotección del grupo Boc de ER-890104 (21 mg, 0,039 mmol) se realizó como se ha descrito anteriormente para proporcionar ER-890106 (12,4 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 73,2 %).

ER-890105 (65 mg, 0,122 mmol, rendimiento del 11,3 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890119 partiendo de 14 (1,08 g, 2,5 mmol) y 4-(piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,7 mmol). También se añadió DIPEA (0,65 ml, 3,7 mmol) a la mezcla de reacción. La desprotección del grupo Boc de ER-890105 (60 mg, 0,112 mmol) se realizó como se ha descrito anteriormente para proporcionar ER-890107 (11,3 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 23,2 %).

ER-890311 (4,5 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 31 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-886608 partiendo de 14 (15 mg, 0,034 mmol) y diclorhidrato de (*S*)-1-(pirrolidin-3-il)piperidina (30 mg, 0,108 mmol) reemplazando DMA por acetonitrilo (1 ml). También se añadió trietilamina (0,014 ml, 0,102 mmol) a la reacción. La sal de diclorhidrato del producto se produjo de acuerdo con procesos descritos previamente.

ER-890342 (41,3 mg, 0,101 mmol, rendimiento del 11 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890311 partiendo de 14 (150,2 mg, 0,916 mmol) y 4-(azetidin-3-il)morfolina (221,6 mg, 1,030 mmol).

ER-890343 (25,2 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 77,2 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890311 partiendo de 14 (35,2 mg, 0,080 mmol) y 1-(azetidin-3-il)-4-metilpiperazina (40,3 mg, 0,0201 mmol).

ER-890344 (21,4 mg, 0,059 mmol, 73,8 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890311 partiendo de 14 (35,2 mg, 0,080 mmol) y 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (28,2 mg, 0,201 mmol). Se realizó la desprotección del grupo Boc con TFA, seguido de neutralización.

ER-890963 (685,2 mg, 1,806 mmol, 86 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890344 partiendo de 14 (919 mg, 2,101 mmol) y 2-etilpiperazin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (500 mg, 2,333 mmol). La sal de diclorhidrato del producto se produjo de acuerdo con procesos descritos previamente.

ER-891090 (54,2 mg, 0,133 mmol, rendimiento del 46,8 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890311 partiendo de 14 (137,5 mg, 0,314 mmol) y diclorhidrato de (*S*)-1,3'-bipirrolidina (30 mg, 0,165 mmol). No se requirió desprotección del grupo Boc.

ER-895204 (35,2 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 73,1 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-890311 partiendo de 14 (50 mg, 0,114 mmol) y *N*-etilpiperidin-4-carboxamida (21,4 mg, 0,137 mmol). La sal clorhidrato del producto se produjo de acuerdo con procesos descritos previamente.

Preparación de ER-887612 como un ejemplo modificado del Compuesto 15 del Esquema 4:

Una mezcla del Compuesto 3 (201 mg, 0,862 mmol) y clorhidrato de (*R*)-2-hidroximetil morfolina (132, 0,856 mmol) en NMP(3 ml) se calentó a 170 °C durante 16 h. La reacción completada se enfrió, se filtró, eluyendo con MeOH (2 ml) después se purificó directamente por HPLC usando una columna C-18, eluyendo con acetonitrilo al 10 - 100 % en agua que contenía 0,1 % de TFA. El producto deseado se recogió y se concentró a sequedad. El producto resultante se disolvió en MeOH (2 ml) y se pasó sobre un lecho básico de sílice (Biotage, 1 g, $SiCO_3$) eluyendo con MeOH (5 ml) para proporcionar (*R*)-5-(2-(hidroximetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo o ER-886849 (108 mg, 0,401 mmol, rendimiento del 46,9 %).

A una solución agitada de ER-886849 (101 mg, 0,375 mmol) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (78,5 mg, 0,412 mmol), seguido de DIPEA (0,13 ml, 0,746 mmol) y DMAP (2,3 mg, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, tiempo después del cual se añadió más cantidad de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (78,7 mg, 0,413 mmol), seguido de agitación a ta durante 4 h. Se añadieron agua (1,2 ml) y DCM (5,9 ml) a la reacción completada con agitación, seguido de separación de las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (1,2 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage

SP4, Interchim 25 g, eluyendo con un gradiente del 20 -100 % de EtOAc en heptano), las fracciones deseadas se recogieron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(4-(8-cianoquinolin-5-il)morfolin-2-il)metilo (85 mg, 0,201 mmol, rendimiento del 53,6 %).

Una solución de 4-metilbenceno-sulfonato de (*R*)-(4-(8-cianoquinolin-5-il)morfolin-2-il)metilo (27 mg, 0,064 mmol) y 2-aminopiridina (90 mg, 0,956 mmol) en NMP (1 ml) se sometió a microondas a 150 °C durante 15 min.La reacción enfriada se diluyó con NMP (3 ml) y se purificó directamente por HPLC usando una columna C-18 eluyendo con acetonitrilo al 10 - 100 % en agua que contenía 0,1 % de TFA. El producto deseado se recogió y se concentró a sequedad. El producto resultante se disolvió en MeOH (2 ml) y se pasó sobre un lecho básico de sílice (Biotage, 1 g, $SiCO_3$) eluyendo con MeOH (5 ml) para proporcionar ER-887612 (16 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 71,9 %).

ER-885211 (4 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 24,7 %) se preparó de una manera similar a ER-886849 partiendo del Compuesto 3 (15 mg, 0,064 mmol) y (R)-2-metilmorfolina (22 mg, 0,160 mmol). Se añadió TEA (0,05 ml, 0,359 mmol) a la reacción.

Síntesis alternativa del Compuesto 10 - Esquema 5

Compuesto 16: A una solución agitada del Compuesto 8 (2,869 g, 7,06 mmol) en acetonitrilo (14,4 ml) enfriada a 5-6 °C se añadió TFA (0,163 ml, 2,12 mmol), seguido de NBS (1,385 g, 7,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, tiempo después del cual se añadió $NaHCO_3$ al 9 % (6,6 g, 7,1 mmol), seguido de sulfito sódico (Na_2SO_3; 0,27 g, 2,1 mmol) y después se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con agua (5,7 ml) y tolueno (29 ml), se agitó durante 5 min más, seguido de separación de las capas. La capa acuosa se extrajo con tolueno (14,4 ml), tiempo después del cual las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 20 % (7,20 ml), se concentraron a aprox. 5 ml y después se diluyeron con MTBE (29 ml). Se añadió NaOH 2 M (7,1 ml) y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 10 min. La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente dos veces con NaCl al 20 % (cada una 14 ml), agua (5,7 ml), se concentraron a aprox. 5 ml y se diluyeron con tolueno (14,4 ml). La solución resultante que contenía (2*R*)-2-((benciloxi)metil)-6-(bromometil)-4-((2-nitrofenil)-sulfonil)morfolina, 16, se usó directamente en la siguiente reacción.

Compuesto 17: A la solución agitada de 16 (aprox. 3,43 g, 7,06 mmol de antes) en tolueno se añadió DBU (2,66 ml, 17,648 mmol), seguido de calentamiento a 100 °C durante 4 h. La reacción completada se enfrió a 15 °C, seguido de la adición de MTBE (60 ml) y HCl 1 M (21,2 ml) con agitación. Las capas se separaron, tiempo después del cual la capa acuosa se extrajo con MTBE (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), $NaHCO_3$ al 9 % en peso en agua (10 g, 10,713 mmol), NaCl al 20 % en peso (10 ml), se concentró a sequedad. El aceite de color amarillo en bruto producido con sales se diluyó con DCM (10 ml), se filtró y se concentró para dar (*R*)-2-((benciloxi)metil)-6-metileno-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolina en bruto, 17 (3,2 g) en forma de un aceite de color naranja.

Compuesto 10: A una solución agitada de trietilsilano (1,69 ml, 10,6 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C se añadió TFA (2,72 ml, 35,3 mmol), seguido de enfriamiento a -15 °C. Se añadió 17 en bruto (aprox. 2,86 g, 7,06 mmol) en DCM (4 ml) mientras se mantenía la temperatura a -5 °C, seguido de adición de los materiales residuales enjuagados con DCM (4 ml). La mezcla resultante se agitó a entre -10 y -5 °C durante 1 h, después se calentó a 2-3 °C durante 1 h más. La reacción completada se enfrió a -10 °C, se vertió en NaOH 2 M (21,2 ml, 42,4 mmol) preenfriado (2 °C), enjuagando el reactor con DCM (2 ml). La mezcla final se extrajo con MTBE (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml), NaCl al 20 % en peso (10 ml) y se concentró para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (1:2 de *n*-heptano/MTBE) para proporcionar (*2R*,*6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-metil-4-((2-nitrofenil)sulfonil)morfolina, 10 (1,437 g, 3,54 mmol, rendimiento del 50 % en 3 etapas a partir de 8) en forma de un sólido de color amarillo claro después de combinación y de concentración de las fracciones deseadas, secando después al vacío.

Síntesis alternativa del Compuesto 11 - Esquema 6

Compuestos 18 y 19: A una suspensión agitada de glicina (85,86 g, 1,144 mol) en 1,4-dioxano (660 ml) se añadió NaOH acuoso 1,0 M (1144 ml, 1,114 mol), seguido de calentamiento a 80 °C, tiempo después del cual se añadió lentamente una solución de (*2R*)-bencil 2-epoxipropil éter 6 (93,90 g, 0,5718 mol) en 1,4-dioxano (94 ml) mientras se mantenía una T interna entre 77-82 °C durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción completada se enfrió a 18 °C, seguido de la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (262,1 g, 1,201 mol) manteniendo la temperatura entre 18 y 21 °C. La mezcla se agitó a ta durante una noche, tiempo después del cual la mixture completada se lavó dos veces con heptano (2000 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico al 20 % en peso (270 g) y se extrajo tres veces con EtOAc (2000 ml y 2 x 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaCl al 20 % en peso (cada una 460 g), se concentraron, se disolvieron en EtOAc (560 ml), se filtraron, se concentraron y se diluyeron con DCM (280 ml) para dar ácido (*R*)-2-((3-(benciloxi)-2-hidroxipropil)(*terc*-butoxicarbonil)amino)acético, 18 en una solución.

A una solución agitada de EDC (120,6 g, 0,6290 mol) y DMAP (2,10 g, 0,0172 mol) suspendidos en DCM (380 ml) a 15 °C se añadió la solución 18 anterior durante un periodo de 30 min mientras se mantenía la temperatura por debajo

de 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 18-20 °C durante 3 h, tiempo después del cual se enfrió a 10 °C y después se inactivó con ácido cítrico al 20 % en peso (820 g) con agitación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (1,4 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (480 g), NaCl al 30 % (470 g) y se concentraron. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 4:1 a 3:1 de *n*-heptano/EtOAc) para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-6-oxomorfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo, 19 (96 g, 0,298 mol, rendimiento del 26,1 % en dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo transparente después de combinar las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

Compuestos 22 y 23: A una solución agitada de 19 (134,29 g, 0,418 mol) en THF (1100 ml) enfriada a -75 °C se añadieron gota a gota 1,5 M de complejo de MeLi-LiBr en éter dietílico (334 ml, 0,501 mol) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura a < -65 °C. La mezcla se enfrió a -75 °C y se agitó durante 1,5 h, tiempo después del cual la reacción se interrumpió lentamente durante un periodo de 10 min con NH_4Cl acuoso al 20 % en peso (270 g) mientras se mantenía la temperatura a < -55 °C. La mezcla se calentó a 0 °C durante 1 h, se repartió entre agua (270 g) y MTBE (1340 ml). La capa acuosa se extrajo con MTBE (1100 ml), seguido de combinación de las capas orgánicas y lavado de las mismas con NaCl al 20 % en peso (270 g) y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en tolueno (1100 ml), se filtró, se concentró, se destiló azeotrópicamente a sequedad con tolueno (1100 ml) y después se disolvió en DCM (1200 ml). La mezcla se enfrió a -72 °C y se añadió trietilsilano (0,200 l, 1,25 mol), seguido de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (151 ml, 0,836 mol) durante un periodo de 45 min, mientras se mantenía la temperatura a < -68 °C. Se añadió TFA (129 ml, 1,67 mol) en DCM (336 ml, 5,24 mol) durante un periodo de 20 min a la reacción completada mientras se mantenía la temperatura a < -65 °C. La mezcla se calentó hasta -10 °C, seguido de la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,70 kg) con agitación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (cada una 940 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,70 kg), se concentraron, se disolvieron en acetonitrilo (400 ml), se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (91,2 g, 0,418 mol) a 20-25 °C y se agitó durante 1 h. La reacción completada se destiló azeotrópicamente a sequedad con tolueno (800 ml) y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 9:1 a 4:1 de *n*-heptano/EtOAc) para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2R,6R*)-*terc*-butilo, 22 (61,90 g, 0,193 mol, rendimiento del 46 % a partir de 19) en forma de un sólido de color blanco después de combinación de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío. El estereoisómero menor, 2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2R,6S*)-*terc*-butilo, 23, fue separable por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Compuesto 11: A una solución agitada de 22 (27 mg, 0,084 mol) en DCM (0,60 ml) se añadió TFA (0,30 ml, 0,0039 mol) a ta, seguido de agitación durante 30 min. La reacción completada se concentró, se destiló azeotrópicamente dos veces a sequedad con tolueno (1,8 ml x 2) y se disolvió en DCM (3,0 ml). La solución orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,50 g), se concentró y se secó al vacío para proporcionar (*2R,6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolina, 11 (19 mg, rendimiento del 100 %) en forma de una película incolora.

2ª Síntesis alternativa del Compuesto 11 - Esquema 7

Compuesto 23: Una solución de (*2R*)-bencil 2-epoxipropil éter, 6 (21,0 g, 0,128 mol) en EtOH (100 ml) se añadió lentamente a una solución de amoniaco 7,0 M en MeOH (100 ml) e hidróxido de amonio ac. al 28 % (210 ml) a ta. El recipiente de reacción se cerró estrechamente y se agitó a ta durante 23 h. La reacción completada se concentró al vacío y el producto en bruto se destiló azeotrópicamente dos veces a sequedad con tolueno (100 ml) para proporcionar (*R*)-1-amino-3-(benciloxi)propan-2-ol, 23 (23 g) en forma de un sólido ceroso que contenía aproximadamente un 15 % de dímero. El producto en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Compuesto 25: A la solución de 23 (12,0 g, 49,7 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió (*S*)-(-)-2-cloropropionato de metilo disponible en el mercado, 24 (6,69 g, 54,6 mol). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 14 h, tiempo después del cual la reacción completada se concentró al vacío. El producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con HCl 1 N (20 ml) y salmuera (20 ml), y después la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación sobre gel de sílice (SNAP 10 g, heptano/EtOAc = 5/1 a 1/5, después únicamente EtOAc, TLC hep/EtOAc = 1/3, *fr* = 0,45) proporcionó el jarabe incoloro, (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxipropil)-2-cloropropanamida, 25 (9,86 g, 36,2 mmol, rendimiento del 73 %) después de que las fracciones recogidas deseadas se concentraran y se secaran al vacío.

Compuesto 26: A la suspensión agitada de hidruro sódico al 60 % (5,82 g, 0,0728 mol) en THF (440 ml) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota 25 (9,89 g, 36,4 mmol) en THF (100 ml) durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C 30 min más, tiempo después del cual se dejó calentar a ta durante 1 h. La reacción completada se enfrió a 0 °C, tiempo después del cual se añadió lentamente alcohol isopropílico (100 ml). La solución en bruto se neutralizó con Dowex H^+, seguido de retirada por filtración de la resina, lavando dos veces con isopropanol (cada una 20 ml) y concentrando el filtrado a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (SNAP 100 g, hep/EtOAc = de 1/1 a únicamente EtOAc, TLC hep/EtOAc = 1/3, *fr* = 0,4)) para proporcionar (*2R,6R*)-6-((benciloxi)metil)-2-metilmorfolin-3-ona, 26 (6,42 g, 27,3 mmol, rendimiento del 75 %), después las fracciones deseadas se recogieron, se concentraron y se secaron al vacío.

Compuesto 11:

A una solución agitada de 26 (6,67 g, 28,3 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota 1 M de tetrahidroaluminato de litio en THF (40,0 ml) a ta. La reacción se agitó a ta durante 2,5 h, tiempo después del cual la reacción completada se enfrió a 0 °C, seguido de una adición lenta, gota a gota, de agua (13 ml), después 1 M de NaOH en agua (0,8 ml). La reacción interrumpida se agitó a ta hasta que se formó un precipitado de color blanco de flujo libre. El precipitado se filtró un lecho de Celite 545 y se lavó con EtOAc, DCM y Et_2O (cada uno 10 ml). El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice (SNAP 100 g, de únicamente DCM a DCM/MeOH = 97/3, TLC $CHCl_3$/MeOH = 9/1, fr_{trans} = 0,5, fr_{cis} = 0,4). Se obtuvo el diastereómero *cis*/*trans*, mezcla de 11 (4,42 g, 20,0 mmol, rendimiento del 70,6 %) de la cual se obtuvo 11 puro (0,93 g, 4,2 mmol, rendimiento del 15 %).

Preparación alternativa del Compuesto 12 - Esquema 8

Compuesto 28: A una suspensión de carbonato sódico (31 g, 0,37 mol) en agua (50 ml) se añadió una solución de 1-amino-3,3-dietoxipropano (10,00 ml, 61,81 mmol) en DCM (50 ml), seguido de enfriamiento a 0 °C. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (7,65 ml, 60,0 mmol) a 0 °C con agitación vigorosa, seguido de calentamiento a 20 °C y se continuó agitando durante 2 h, tiempo después del cual se añadió MTBE (150 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con 1,0 M de HCl (50 ml), $NaHCO_3$ saturado (50 g), agua (50 g), se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad dos veces con MTBE (150 ml x 2) para proporcionar *N*-(3,3-dietoxipropil)bencenosulfonamida, 28 (17,34 g, 60,34 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite transparente de color amarillo claro.

Compuesto 30: A una solución agitada de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo, 29 (15,00 g, 0,1094 mol) en DMF (45,0 ml) enfriada a 0 °C se añadió carbonato potásico (37,8 g, 0,274 mol), seguido de agitación a 0-5 °C durante 30 min. Se añadió bromuro de bencilo (13,7 ml, 0,115 mol) a la mezcla de reacción a < 5 °C, se agitó a 5 °C durante 1 h, seguido de calentamiento a 20 °C y de agitación durante 2,5 h más. La reacción completada se repartió entre agua (180 ml) y MTBE (220 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (90 ml), se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad dos veces con EtOAc (cada una 150 ml) para proporcionar 4-(benciloxi)-2-fluorobenzonitrilo, 30 (24,64 g, 0,1084 mol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

Compuestos 32: A una solución agitada de 28 (13,28 g, 46,21 mmol) en NMP (30,0 ml) se añadió 30 (10,00 g, 44,01 mmol) a ta, seguido de Cs_2CO_3 (21,5 g, 66,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 16 h, seguido de enfriamiento a ta. La mezcla se repartió entre agua (120 g) y MTBE (120 ml) y la capa acuosa se extrajo con MTBE (120 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 g) se concentraron y se destilaron azeotrópicamente a sequedad dos veces con EtOAc (cada una 100 ml) para dar *N*-(5-(benciloxi)-2-cianofenil)-*N*-(3,3-dietoxipropil)bencenosulfonamida, 31, en forma de un aceite de color parduzco. El producto en bruto se sometió a hidrogenólisis con Pd al 10 % en peso-C (1,40 g) en EtOAc (100 ml) en una atmósfera de gas de hidrógeno (presión de globo) durante 3 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción purgada se filtró a través de una capa de Celite, se enjuagó con EtOAc (100 ml) y se concentró. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 2:3 de *n*-heptano/MTBE) para proporcionar *N*-(2-ciano-5-hidroxifenil)-*N*-(3,3-dietoxipropil)benceno-sulfonamida, 32 (16,38 g, 40,50 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

Compuesto 33: A una solución agitada de 32 (5,45 g, 13,5 mmol) en THF (40 ml) enfriada a 0 °C se añadió agua (5,4 ml), seguido de TFA (11 ml, 0,14 mol). La mezcla resultante se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante una noche. La reacción completada se destiló azeotrópicamente a sequedad dos veces con tolueno (cada una 54 ml) para proporcionar *N*-(2-ciano-5-hidroxifenil)-N-(3-oxopropil)bencenosulfonamida, 33 (4,55 g, 13,8 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite viscoso.

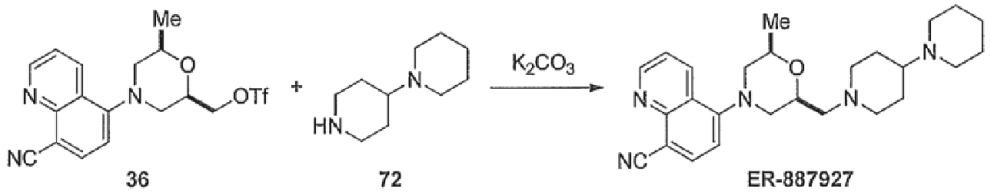
Compuesto 34: A una suspensión agitada de 33 (1,64 g, 4,96 mmol) en una mezcla de tolueno (29,5 ml) y NMP (1,2 ml) calentada a 70 °C se añadió ácido D-(+)-10-alcanforsulfónico (1,15 g, 4,96 mmol), seguido de calentamiento a 100 °C durante 14 h. La reacción completada se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (6,3 ml) y se concentró para dar un aceite de color parduzco oscuro. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 1:1 de *n*-heptano/EtOAc) para proporcionar 5-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1,2-dihidroquinolin-8-carbonitrilo, 34 (685 mg, 2,19 mmol, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Compuestos 35 y 12: A una suspensión agitada de 34 (0,393 g, 1,26 mmol) en DCM (3,0 ml) se añadió 2,6-lutidina (0,437 ml, 3,78 mmol), seguido de enfriamiento a 1-2 °C. Se añadió una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,275 ml, 1,64 mmol) en DCM (1,0 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a 2-3 °C durante 1 h, se vertió en una mezcla preenfriada (5 °C) de MTBE (20 ml) y HCl 1 M (6,3 ml). La capa orgánica separada resultante se lavó con $NaHCO_3$ al 9 % en peso (3 g), NaCl al 20 % en peso (5 g), se secó sobre Na_2SO_4 (2 g) durante 1 h, se filtró y se concentró para dar trifluorometano-sulfonato de 8-ciano-1-(fenilsulfonil)-1,2-dihidroquinolin-5-ilo en bruto, 35, en forma de un aceite de color amarillo. 35 se disolvió en NMP (2,5 ml) y DIPEA (1,75 ml, 10,1 mmol), seguido de 11 (0,446 g, 2,02 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 125 °C durante una noche. La reacción completada se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se concentró y se purificó en una columna con lecho de gel de sílice (eluyendo con 1:1 de *n*-heptano/EtOAc) para proporcionar 5-((*2R,6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolino)-quinolin-8-carbonitrilo, 12 (80,2 mg, 0,215 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color parduzco.

Síntesis del Compuesto 36 - Esquema 9: A una suspensión agitada de 13 (10,97 g, 38,72 mmol) en DCM (44 ml) se añadió 2,6-lutidina (5,38 ml, 46,5 mmol), seguido de enfriamiento a 0 °C. Se añadió una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf_2O; 6,84 ml, 40,7 mmol) en DCM (22 ml) mientras se mantenía la temperatura a < 5 °C y se agitaba durante 1 h. La reacción completada se interrumpió con bicarbonato sódico saturado (65 g) y la mezcla se calentó hasta 15 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (55 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 20 % en peso (33 g) y se agitó sobre Florisilo (11 g) durante 1,5 h, tiempo después del cual la mezcla se filtró, eluyendo con MTBE (55 ml) y se concentró. El sólido de color castaño se suspendió en DCM (11 ml), se diluyó con *n*-heptano (110 ml), se filtró, se enjuagó con 10:1 de *n*-heptano/DCM (121 ml) y se secó al vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de ((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metilo, 36 (15,20 g, 36,6 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color castaño claro.

Síntesis de ER-887927 usando los Esquemas 9 y 17:

Esquema 17



A una suspensión agitada de 36 (1,002 g, 2,412 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) se añadió carbonato potásico (1,33 g, 9,65 mmol), seguido de 1,4'-bipiperidina disponible en el mercado, 72 (609 mg, 3,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, tiempo después del cual, la reacción completada se enfrió a ta, se diluyó con agua (12 ml) y se concentró parcialmente. Se añadieron *N*-heptano (10 ml) y MTBE (10 ml) y la mezcla se concentró parcialmente, tiempo después del cual un sólido de color parduzco obtenido de este modo se recogió por filtración, se enjuagó con: (1) agua (15 ml) y (2) *n*-heptano (15 ml), y se secó al vacío durante una noche. El sólido secado se disolvió en *n*-heptano (10 ml, 0,2 mol), se diluyó con acetonitrilo (5,0 ml, 0,096 mol) después se trató con Florisilo (0,50 g) a ta durante 10 min. La mezcla se filtró, eluyendo con acetonitrilo (10 ml) y se concentró para dar un sólido de color castaño, que se trituró con 1:2 de MTBE/*n*-heptano (15 ml), se filtró, se enjuagó con 1:3 de MTBE/*n*-heptano (10 ml) y se secó en una atmósfera de N_2/vacío para dar ER-887927 en forma de un polvo de color castaño claro (1,001 g, 2,31 mmol, rendimiento del 95 %).

ER-893881 (15,2 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 51,6 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-887927 partiendo de 36 (30 mg, 0,072 mmol) y diclorhidrato de (*S*)-1,3'-bipirrolidina (20,5 mg, 0,144 mmol) usando TEA (0,020 ml, 0,141 mmol) en lugar de K_2CO_3.

ER-894483 (30 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 32,8 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-893881 partiendo de 36 (100 mg, 0,241 mmol) y (*R*)-3-metilpiperazin-2-ona (54,9 mg, 0,481 mmol).

ER-894484 (30 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 32,8 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-893881 partiendo de 36 (100 mg, 0,241 mmol) y (*S*)-3-metilpiperazin-2-ona (54,9 mg, 0,481 mmol).

ER-894504 (30 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 31,5 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-893881 partiendo de 36 (100 mg, 0,241 mmol) y (*2S,5R*)-2,5-dimetilpiperazina (54,9 mg, 0,481 mmol).

ER-894505 (30 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 31,5 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-893881 partiendo de 36 (100 mg, 0,241 mmol) y 2,3-dimetilpiperazina (54,9 mg, 0,481 mmol).

ER-894655 (140 mg, 0,309 mmol, rendimiento del 64,2 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-893881 partiendo de 36 (200 mg, 0,482 mmol) y 2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (206 mg, 0,961 mmol). El grupo protector de Boc se hidrolizó usando HCl 4 N en dioxano, seguido de aislamiento del producto deseado mediante destilación azeotrópica a sequedad con tolueno y secado al vacío.

ER-894151 (1,066 g, 3,16 mmol, rendimiento del 65,4 %) se preparó por un método similar al descrito para ER-893881 partiendo de 36 (2,0 g, 4,81 mmol) y azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,995 g, 5,78 mmol). El intermedio protegido con Boc se desprotegió usando TFA (3 ml) en DCM (3 ml). La reacción se dejó en agitación durante 30 m, tiempo después del cual la reacción se concentró a sequedad con destilación azeotrópica tres veces con tolueno (cada una 5 ml). El residuo se diluyó con DCM (10 ml), se lavó dos veces con $NaHCO_3$ sat. (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado.

ER-890250: A una solución enfriada en agitación de ER-887927 (50 mg, 0,115 mmol) en THF (1 ml) a - 78 °C se

añadió un acomplejo de metil litio 1,6 M-bromuro de litio en éter etílico (0,15 ml, 0,24 mmol), después de lo cual la solución de color amarillo pálido cambió a rojo brillante/naranja. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a - 78 °C, tiempo después del cual se inactivó con hidróxido de amonio acuoso (2 ml), seguido de calentando lentamente a ta. La reacción se extrajo tres veces con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a sequedad.

El intermedio en bruto se disolvió en acetona (1 ml), seguido de una solución de nitrato de amonio cérico (300 mg, 0,547 mmol) en agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, tiempo después del cual la mezcla de reacción se concentró a un sólido en bruto. El sólido se suspendió en 5 ml de acetona, se agitó durante 5 min, se filtró y el lecho de filtro sólido se eluyó tres veces con acetona (cada una 5 ml). Los filtrados combinados se concentraron y después se purificaron por HPLC de fase inversa (columna X-Bridge C18 19 x 100 mm usando un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron, se disolvieron en MeOH (2 ml), se pasaron sobre una columna de $SiCO_3$, eluída dos veces con MeOH, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ER-890250 (4,4 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 8,5 %).

Síntesis de ER-884884 a partir del Esquema 10:

Compuesto 37: A una solución agitada de 22 del Esquema 6 (1,003 g, 3,121 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió Pd al 5 % sobre carbono (100 mg), seguido de carga del matraz varias veces con gas de hidrógeno. La reacción se calentó a 40 °C manteniendo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) y se agitó durante una noche, tiempo después del cual la reacción se purgó con varias veces con gas de nitrógeno mientras se evacuaba el sistema con vacío doméstico entre purgas. La reacción completada se filtró sobre Celite 545, el lecho de filtro se lavó dos veces con EtOH (cada una 5 ml), seguido de concentración de los filtrados combinados, que se concentraron y se secaron al vacío. El producto en bruto, 3-(hidroximetil)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de (*3R,5S*)-*terc*-butilo (0,720 g, 3,114 mmol, rendimiento del 99,8 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución agitada de 3-(hidroximetil)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de (*3R,5S*)-*terc*-butilo (0,783 g, 3,385 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,968 g, 5,078 mmol), seguido de DMAP (40 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (1,18 ml, 6,77 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, tiempo después del cual se añadió agua (5 ml), seguido de agitación durante 15 min más. La capa orgánica resultante se lavó con HCl 0,1 N (5 ml) y salmuera (3 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con 3:1 de heptanos: EtOAc) para proporcionar 3-metil-5-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*3S, 5R*)-*terc*-butilo (0,8602 g, 2,232 mmol, rendimiento del 65,9 %).

A una solución agitada de 3-metil-5-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (*3S,5R*)-*terc*-butilo (0,860 g, 2,232 mmol) en DMF (7 ml) a ta se añadió azida sódica (0,218 g, 3,347 mmol), tiempo después del cual la reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 h más. La reacción completada se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó tres veces con agua (cada una 5 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, tiempo después del cual el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con un gradiente del 0 al 15 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 2-(azidometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2R,6R*)-*terc*-butilo, 37 (0,545 g, 2,126 mmol, rendimiento del 95,3 %) en forma de un sólido cristalino e incoloro después de concentración de las fracciones combinadas deseadas y de secado al vacío.

ER-884884: A una solución agitada de 37 (0,545 g, 2,126 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió paladio al 5 % sobre carbono activado (250 mg), seguido de carga del matraz varias veces con gas de hidrógeno. La reacción se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) a ta y se agitó durante 12 h, tiempo después del cual la reacción se purgó con varias veces con gas de nitrógeno mientras se evacuaba el sistema con vacío doméstico entre purgas. La reacción completada se filtró sobre Celite 545, el lecho de filtro se lavó dos veces con EtOH (cada una 2 ml), seguido de concentración de los filtrados combinados, que se concentraron y se secaron al vacío. El producto en bruto, 2-(aminometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2S,6R*)-*terc*-butilo (0,489 g, 2,10 mmol, rendimiento del 99,9 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución agitada de 2-(aminometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2S, 6R*)-*terc*-butilo (50,2 mg, 0,218 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,25 ml, 3,4 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, tiempo después del cual se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad dos veces con tolueno (cada una 2 ml) y se secó al vacío. La morfolina desprotegida en bruto se disolvió con agitación en DMA (1 ml), seguido de TEA (2 ml) y el compuesto 3 (50 mg, 0,214 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C y se agitó durante 1 h, tiempo después del cual la reacción completada se enfrió a ta y se inyectó directamente en una columna de HPLC preparativa de fase inversa (después de filtrado) para proporcionar ER-884884 (12,1 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 19,7 %) después de concentración de las fracciones combinadas deseadas y de secado al vacío.

Compuesto sustituido 15, Esquema 10 o ER-879713: A una solución agitada de ER-884884 (30,2 mg, 0,107 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TEA (30 ul, 0,20 mmol), seguido de cloruro de 2,2-dimetilpropanoílo (20 ul, 0,162 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, tiempo después del cual la reacción completada se concentró, se filtró y se purificó directamente mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Water's X-Bridge C18 19 x100 mm; eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua que contenía 0,05 % de TFA) para proporcionar ER-

879713 (20,5 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 52,3 %) después de concentración de las fracciones combinadas deseadas y de secado al vacío.

ER-886432 (10,2 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 52,7 %) se obtuvo usando un proceso similar a ER-879713 partiendo de ER-884884 (50 mg, 0,177 mmol) y cloruro de 1-fenilciclobutanocarbonilo (8,5 mg, 0,044 mmol).

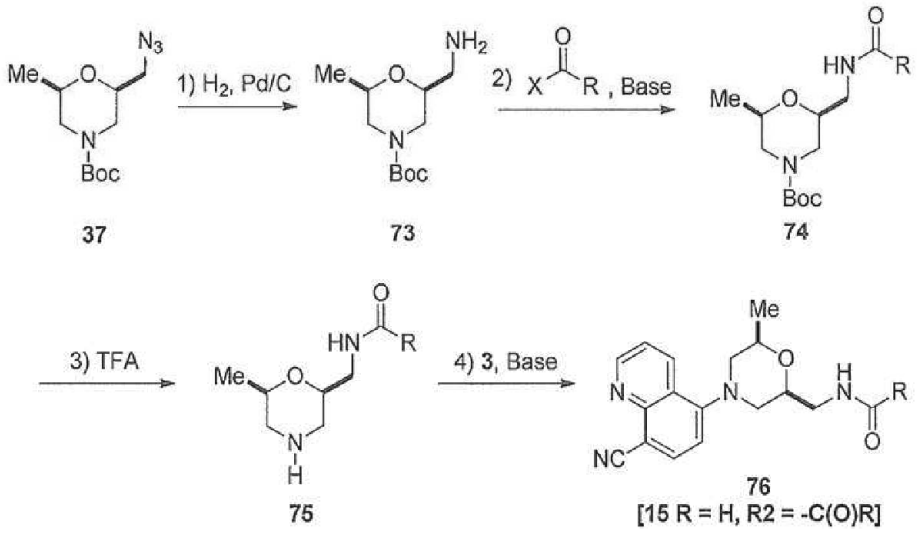
ER-886563 (3,6 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 20,3 %) se obtuvo usando un proceso similar a ER-879713 partiendo de ER-884884 (12,4 mg, 0,044 mmol) y cloruro de bencenoacetilo (0,007 ml, 0,053 mmol).

ER-888137: A una solución agitada de ER-884884 (30,2 mg, 0,107 mmol) en NMP(0,5 ml) se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (140 mg, 1,056 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 150 °C durante 5 min, tiempo después del cual la reacción enfriada se purificó sobre una columna de HPLC preparativa de fase inversa C-18 eluyendo con un gradiente del 10 al 40 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones deseadas se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ER-888137 (6,5 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 9,7 %).

ER-888701 (12,2 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 17,7 %) se preparó de una manera similar a ER-888137 partiendo de ER-884884 (50 mg, 0,177 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (150 mg, 1,052 mmol).

ER-888896 (3,0 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 23,1 %) se preparó de una manera similar a ER-888137 partiendo de ER-884884 (10,1 mg, 0,036 mmol) y 2-cloropirazina (30 mg, 0,261 mmol).

Esquema 18: Ruta alternativa a Compuesto Sustituido 15:



ER-879713 o Compuesto 76 usando el Esquema 18:

Compuesto 73: A una solución agitada de 37 (0,545 g, 2,126 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió paladio al 5 % sobre carbono activado (250 mg), seguido de carga del matraz varias veces con gas de hidrógeno. La reacción se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) a ta y se agitó durante 12 h, tiempo después del cual la reacción se purgó con varias veces con gas de nitrógeno mientras se evacuaba el sistema con vacío doméstico entre purgas. La reacción completada se filtró sobre Celite 545, el lecho de filtro se lavó dos veces con EtOH (cada una 2 ml), seguido de concentración de los filtrados combinados, que se concentraron y se secaron al vacío. El producto en bruto, 2-(aminometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2S,6R*)-*terc*-butilo, 73 (0,489 g, 2,10 mmol, rendimiento del 99,9 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 74: A una solución agitada de 73 (50,2 mg, 0,218 mmol) en DCM (0,5 ml)) se añadió TEA (36,5 ul, 0,268 mmol), seguido de cloruro de 2,2-dimetilpropanoílo (29,5 ul, 0,235 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, tiempo después del cual la reacción completada se vertió en agua, se extrajo tres veces con DCM (cada una 3 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar 2-metil-6-(pivalamidometil)morfolin-4-carboxilato de (*2R,6S*)-*terc*-butilo en bruto, 74 (R = tBu).

ER-879713: A una solución agitada de 74 en bruto en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,25 ml, 3,4 mmol), seguido de agitación a ta durante 1 h. La reacción completada se concentró y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno y después se secó al vacío durante 30 min, tiempo después del cual el intermedio avanzado en bruto, 75, se disolvió

en DMA (1 ml), seguido de TEA (2 ml) y el compuesto 3 (50 mg, 0,214 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C y se agitó durante 1 h, tiempo después del cual la reacción completada se enfrió a ta y se inyectó directamente en una columna de HPLC preparativa de fase inversa (después de filtración) para proporcionar un ejemplo de 76 o ER-879713 (9,3 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 11,6 %, R = tBu) después de concentración de las fracciones combinadas deseadas y de secado al vacío.

ER-879689 (4,3 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 6,0 %, R = Me) se obtuvo usando un proceso similar a ER-879713 partiendo de 73 (50,2 mg, 0,218 mmol, R = Me) y 3 (50 mg, 0,215 mmol).

ER-886360 (14,3 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 15,8 %, R = CH(Me)Ph) se obtuvo usado un proceso similar a ER-879713 partiendo de 73 (50,2 mg, 0,218 mmol, R = CH(Me)Ph) y 3 (50 mg, 0,215 mmol).

Ejemplos adicionales de Compuesto sustituido 15:

ER-888603: A una solución agitada de 37 (58,1 mg, 0,227 mmol) y ciclohexilacetileno (0,026 ml, 0,200 mmol) en alcohol *terc*-butilílico (0,08 ml) y agua (0,07 ml) se añadió bicarbonato sódico (2,5 mg, 0,030 mmol), seguido de pentahidrato de sulfato de cobre (II) (2,5 mg, 0,010 mmol) y ascorbato sódico (7,8 mg, 0,039 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 h, tiempo después del cual se añadió DCM (5 ml) y bicarbonato sódico saturado (5 ml) y se agitó durante 10 min más. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (cada una 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El intermedio protegido con Boc en bruto se disolvió con agitación en DCM (3 ml), seguido de TFA (0,8 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h, tiempo después del cual la reacción completada se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad usando tolueno (2 veces a 5 ml cada una). El producto en bruto se purificó por HPLC (columna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua que contenía 0,05 % de TFA) para proporcionar (*2R,6R*)-2-((4-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metilmorfolina (8,9 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 16,8 %)

A una solución agitada de (*2R,6R*)-2-((4-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metilmorfolina (8,9 mg, 0,034 mmol) en DMA (0,3 ml) y TEA (0,005 ml, 0,036 mmol) se añadió 3 (7,85 mg, 0,034 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 150 °C durante 30 min, tiempo después del cual la reacción enfriada se inyectó directamente en una columna C-18 de HPLC preparativa de fase inversa (columna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluyendo con un gradiente de 10 - 40 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,05 % de TFA). Las fracciones recogidas deseadas se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ER-888603 (3,3 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 23,3 % o un rendimiento global del 3,9 %).

ER-888604 (5,2 mg, 0,013 mmol, rendimiento global del 6,5 %) se preparó de una manera similar a ER-888603 partiendo de 37 (58,1 mg, 0,227 mmol), fenilacetileno (0,022 ml, 0,200 mmol) y 3 (7,85 mg, 0,034 mmol).

ER-889556: A una suspensión agitada de ER-887268 (140,3 mg, 0,384 mmol) en agua (1,5 ml) se añadió formaldehído (1 ml) y ácido fórmico (0,55 ml), tiempo después del cual la mezcla de reacción se sometió a microondas a 110 °C durante 1,5 h. La reacción completada se enfrió y se inyectó directamente en una columna C-18 de HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de 10 - 40 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,1 % de TFA. Las fracciones recogidas deseadas se concentraron, se disolvieron en MeOH (5 ml), se pasaron por un lecho de $SiCO_3$ eluyendo con MeOH (10 ml), se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ER-889556 (75 mg, 0,197 mmol, rendimiento del 51,5 %).

ER-890114 (75,9 mg, 0,170 mmol, rendimiento del 40,5 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de ER-890112 (182 mg, 0,420 mmol).

ER-890108 (72,1 mg, 0,171 mmol, rendimiento del 40,7 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de ER-890119 (170,6 mg, 0,420 mmol).

ER-890345 (43,5 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 38 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de ER-890344 (110,2 mg, 0,302 mmol).

ER-890346 (52,6 mg, 0,139 mmol, rendimiento del 73,3 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de ER-887269 (69 mg, 0,189 mmol).

ER-890831 (85,2 mg, 0,225 mmol, rendimiento del 74,5 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de ER-887270 (110,2 mg, 0,302 mmol).

ER-890964 (506,2 mg, 1,286 mmol, rendimiento del 71,2 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de ER-890963 (685,2 mg, 1,806 mmol).

ER-890186 (10,2 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 20,7 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de ER-890107 (48 mg, 0,111 mmol).

ER-890223 (35 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 42,9 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de ER-890106 (100 mg, 0,182 mmol) en forma de la sal TFA.

ER-894656 (31,7 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 61,5 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de ER-894655 (50 mg, 0,111 mmol) en forma de la sal diclorhidrato.

ER-889728: A una solución agitada de ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TEA (0,01 ml, 0,072 mmol), seguido de cloruro de nicotinoílo (10 mg, 0,071 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, tiempo después del cual la reacción se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con agua (2 ml) y salmuera (2 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó en una columna C-18 de HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 10 - 25 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,1 % de TFA. Las fracciones recogidas deseadas se concentraron, se disolvieron en MeOH (5 ml), se pasaron por un lecho de $SiCO_3$ eluyendo con MeOH (10 ml), se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ER-889728 (7,2 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 45 %).

ER-889729 (8,2 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 51,3 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) y cloruro de isonicotinoílo (10 mg, 0,071 mmol).

ER-889734 (8,6 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 52,9 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) y cloruro de picolinoílo (10 mg, 0,071 mmol).

ER-889744 (12 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 80,8 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) y cloruro de hexanoílo (9 mg, 0,067 mmol).

ER-889745 (8 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 54 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) y cloruro de isobutirilo (7 mg, 0,066 mmol).

ER-889746 (7,6 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 50 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-888070 (12,5 mg, 0,034 mmol) y cloruro de 2,2-dimetilpropanoílo (8 mg, 0,066 mmol).

ER-890113 (25,6 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 66,7 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-890112 (35,2 mg, 0,081 mmol) y anhídrido acético (0,093 ml, 0,984 mmol).

ER-890120 (20,3 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 54,2 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-890119 (33,7 mg, 0,083 mmol) y anhídrido acético (0,012 ml, 0,127 mmol).

ER-890122 (35,2 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 43,1 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-890119 (65,2 mg, 0,160 mmol) y cloruro de benzoílo (0,037 ml, 0,318 mmol).

ER-890142 (45,2 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 53,1 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-890112 (68,5 mg, 0,158 mmol) y cloruro de benzoílo (0,037 ml, 0,318 mmol).

ER-890187 (9,4 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 18,0 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-890107 (48 mg, 0,111 mmol) y anhídrido acético (0,125 ml, 1,3 mmol).

ER-890188 (8,9 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 16,0 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-890107 (48 mg, 0,111 mmol) y cloruro de isobutirilo (0,051 ml, 0,487 mmol).

ER-890189 (10 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 16,7 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-890107 (48 mg, 0,111 mmol) y cloruro de benzoílo (0,056 ml, 0,482 mmol).

ER-890190 (6,5 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 36,8 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-890119 (15,6 mg, 0,038 mmol) y cloruro de isobutirilo (0,006 ml, 0,058 mmol).

ER-890219 (32,0 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 91,8 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-890106 (40,2 mg, 0,073 mmol) en forma de la sal TFA, TEA (0,20 ml, 1,43 mmol) y anhídrido acético (0,10 ml, 1,06 mmol).

ER-890221 (28,2 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 76,7 %) se preparó de una manera similar a ER-890219 partiendo de ER-890106 (40,2 mg, 0,073 mmol) en forma de la sal TFA y cloruro de isobutirilo (0,080 ml, 0,764 mmol).

ER-890222 (30,1 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 76,7 %) se preparó de una manera similar a ER-890219 partiendo de ER-890106 (40,5 mg, 0,074 mmol) en forma de la sal TFA y cloruro de benzoílo (0,20 ml, 1,723 mmol).

ER-892254 (24,2 mg, 0,0,52 mmol, rendimiento del 67,5 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo

de ER-892253 (32,2 mg, 0,077 mmol) y anhídrido acético (0,015 ml, 0,151 mmol). Se añadió acetonitrilo (0,5 ml) a la mezcla de reacción.

ER-892256 (25,2 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 41,9 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-890119 (50,2 mg, 0,124 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,011 ml, 0,142 mmol).

ER-893926 (124,2 mg, 0,255 mmol, rendimiento del 51,7 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-888070 (180,2 mg, 0,493 mmol) y cloruro de 1,3-dimetil-*1H*-pirazol-4-carbonilo (93,8 mg, 0,592 mmol).

ER-893927 (45,2 mg, 0,0,83 mmol, rendimiento del 57,8 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-892253 (60,5 mg, 0,144 mmol) y cloruro de 1,3-dimetil-*1H*-pirazol-4-carbonilo (27,4 mg, 0,173 mmol).

ER-893948 (65,3 mg, 0,147 mmol, rendimiento del 29,9 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-888070 (180,2 mg, 0,493 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (68 mg, 0,593 mmol).

ER-894149 (67,2 mg, 0,133 mmol, rendimiento del 80,6 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-888070 (60,2 mg, 0,165 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (0,023 ml, 0,180 mmol).

ER-894150 (58,2 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 69,9 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-888070 (58,2 mg, 0,159 mmol) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (0,025 ml, 0,188 mmol).

ER-894152 (36,2 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 63,6 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-894151 (50,6 mg, 0,150 mmol) y anhídrido acético (0,014 ml, 0,135 mmol).

ER-894153 (5,4 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 7,4 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-894151 (52,2 mg, 0,155 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzenzoílo (25 mg, 0,158 mmol).

ER-894154 (38,5 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 62,4 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-894151 (50,4 mg, 0,149 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,012 ml, 0,146 mmol).

ER-894155 (42,1 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 57,1 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-894151 (50,3 mg, 0,149 mmol) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (29 mg, 0,149 mmol).

ER-894159 (20,4 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 27,4 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-894151 (50,5 mg, 0,150 mmol) y cloruro de 1,3-dimetil-*1H*-pirazol-4-sulfonilo (29 mg, 0,149 mmol).

ER-894160 (47,2 mg, 0,0,90 mmol, rendimiento del 65,8 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-888070 (50,1 mg, 0,137 mmol) y cloruro de 1,3-dimetil-*1H*-pirazol-4-sulfonilo (27 mg, 0,139 mmol).

ER-894206 (11,3 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 19 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-894151 (50,6 mg, 0,150 mmol) y cloruro de isobutirilo (16 mg, 0,150 mmol).

ER-894594 (215 mg, 0,487 mmol, rendimiento del 46,4 %) se preparó de una manera similar a ER-889728 partiendo de ER-894151 (354 mg, 1,049 mmol) y anhídrido benzoico (407 mg, 1,81 mmol). Se usó acetonitrilo (2 ml) en lugar de DCM.

Preparación de ER-890252: A una solución agitada de 36 (2,0 g, 4,8 mmol) del Esquema 9 en acetonitrilo (15 ml) se añadió pirrolidin-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,10 g, 5,9 mmol), seguido de TEA (1,6 ml, 11,5 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 3 h, tiempo después del cual la reacción completada se concentró a un jarabe en bruto, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage SP4, 40+M, eluyendo con un gradiente de 5 % de MeOH en 1:1 de EtOAc:DCM a 10 % de MeOH en 1:1 de EtOAc:DCM a lo largo de un ciclo de 10 volúmenes de columna). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ((*R*)-1-(((*2S,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,35 g, 3,0 mmol, rendimiento del 62 %).

A una solución agitada de ((*R*)-1-(((*2S,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,35 g, 3,0 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (8,1 ml). La reacción se agitó a ta, tiempo después del cual se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad tres veces con tolueno (cada una 10 ml) y después se secó al vacío para proporcionar 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo en bruto (1,39 g, 3,0 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de la sal TFA.

ER-890252 (120,3 mg, 0,306 mmol, rendimiento del 71,2 %) se preparó de una manera similar a ER-890222 partiendo de 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolin-8-carbonitrilo (200 mg, 0,430 mmol) en forma de la sal TFA y anhídrido acético (0,80 ml, 8,46 mmol).

ER-890253 (146,5 mg, 0,348 mmol, rendimiento del 80,8 %) se preparó de una manera similar a ER-890122 partiendo de 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolin-8-carbonitrilo (200 mg, 0,430 mmol) en forma de la sal TFA y cloruro de isobutirilo (0,50 ml, 4,77 mmol).

ER-894544 (103,6 mg, 0,227 mmol, rendimiento del 52,9 %) se preparó de una manera similar a ER-890122 partiendo de 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolin-8-carbonitrilo (200 mg, 0,430 mmol) en forma de la sal TFA y cloruro de benzoílo (0,50 ml, 4,31 mmol).

ER-894546 (96,7 mg, 0,214 mmol, rendimiento del 49,8 %) se preparó de una manera similar a ER-890222 partiendo de 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolin-8-carbonitrilo (200 mg, 0,430 mmol) en forma de la sal TFA y anhídrido acético (0,80 ml, 8,46 mmol). Se preparó 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolin-8-carbonitrilo de una manera similar a *5*-((*2S,6R)*-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo usando pirrolidin-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo como material de partida en la primera etapa descrita anteriormente para la preparación de ER-890252.

ER-894547 (120,8 mg, 0,287 mmol, rendimiento del 66,7 %) se preparó de una manera similar a ER-894546 partiendo de 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolin-8-carbonitrilo (200 mg, 0,430 mmol) en forma de la sal TFA y anhídrido isobutírico (0,70 ml, 4,22 mmol).

ER-894548 (110,4 mg, 0,242 mmol, rendimiento del 56,4 %) se preparó de una manera similar a ER-894546 partiendo de 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolin-8-carbonitrilo (200 mg, 0,430 mmol) en forma de la sal TFA y anhídrido benzoico (0,50 g, 2,21 mmol).

ER-894545 (32 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 19,6 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolin-8-carbonitrilo (200 mg, 0,430 mmol) en forma del TFA.

ER-894549 (103,8 mg, 0,274 mmol, rendimiento del 63,6 %) se preparó de una manera similar a ER-889556 partiendo de 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)-quinolin-8-carbonitrilo (200 mg, 0,430 mmol) en forma del TFA.

Preparación de 886355 usando modificaciones al Esquema 7 y el Esquema 4: A una solución agitada de (R)-1-amino-3-(benciloxi)propan-2-ol, Compuesto 22 en el Esquema 7 (8,0 g, 44,1 mmol) en DMF (60 ml) se añadió ácido (S)-2-clorobutanoico (5,0 g, 40,8 mmol), seguido de TEA (10,5 g. 103,8 mmol), DMAP (0,4 g, 3,3 mmol) y finalmente EDC (9,52 g, 49,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 d, tiempo después del cual la reacción completada se concentró a un jarabe en bruto. La purificación sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con un gradiente de 20 - 100 % de EtOAc en heptanos), seguido de recogida de las fracciones deseadas, concentración y de secado al vacío proporcionaron (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxipropil)-2-clorobutanamida (683,5 mg, 2,392 mmol, rendimiento del 5,9 %).

A una suspensión agitada de hidruro sódico (203,1 mg, 5,1 mmol como una dispersión en aceite al 60 %) en THF (18 ml) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxipropil)-2-clorobutanamida (362,8 mg, 1,270 mmol) en THF (3,8 ml) durante un periodo de 5 min, tiempo después del cual la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, seguido de agitación a ta durante 5 h. La reacción completada se interrumpió con la adición lenta de IPA (1 ml), seguido de adición de Dowex 50, forma H+, hasta que se observó un pH de neutro a ácido. La suspensión final se filtró y el sólido se aclaró dos veces con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron y el producto en bruto resultante se purificó sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con 1:1 de EtOAc:heptano). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar (*2R,6R*)-6-((benciloxi)metil)-2-etilmorfolin-3-ona (314 mg, 1,260 mmol, rendimiento del 99,2 %).

A una solución agitada de (*2R,6R*)-6-((benciloxi)metil)-2-etilmorfolin-3-ona (362,2 mg, 1,453 mmol) en THF (2 ml) se añadió 1 M gota a gota tetrahidroaluminato de litio en THF (2 ml, 2 mmol) a ta durante un periodo de 2 min. La reacción se agitó a ta durante 2,5 h, tiempo después del cual se enfrió a 0 °C, seguido de una adición gota a gota de agua (0,6 ml) y después hidróxido sódico 1 M en agua (0,04 ml). La reacción interrumpida se calentó a ta, se agitó hasta que se formó un sólido granular y se filtró sobre un lecho de Celite 545 aclarando con EtOAc (5 ml), DCM (5 ml) y éter etílico (5 ml). El filtrado se concentró y el producto en bruto resultante se purificó sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con un gradiente de 5 - 10 % de MeOH en DCM), seguido de combinación de las fracciones deseadas, concentración y secado al vacío para proporcionar (*2R,6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-etilmorfolina (50,2 mg, 0,213 mmol, rendimiento del 14,6 %).

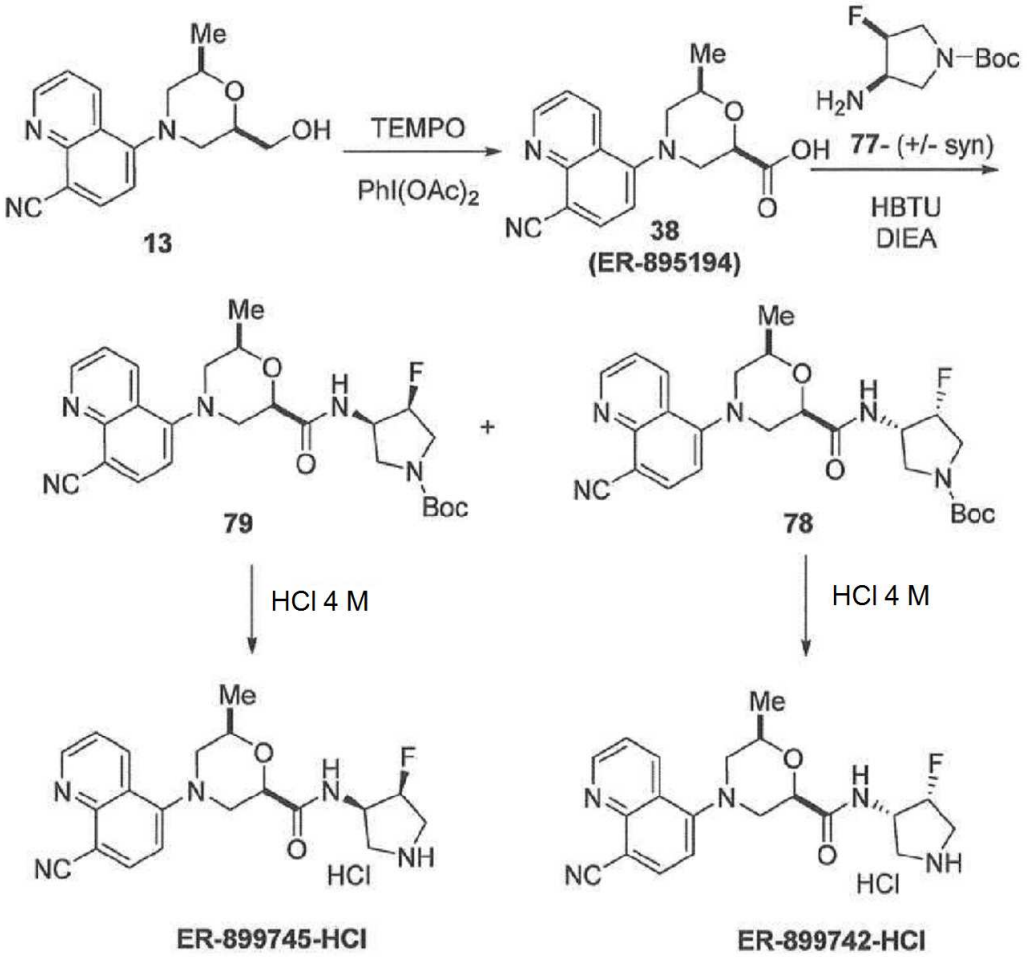
A una solución agitada de (*2R,6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-etilmorfolina (12,4 mg, 0,053 mmol) y el Compuesto 3 (10,2 mg, 0,044 mmol) en DMA (2 ml) se añadió DIPEA (0,015 ml, 0,086 mmol), seguido de calentamiento de microondas a 150 °C durante 7 h. La reacción completada enfriada se inyectó directamente en una HPLC C-18 de fase inversa (columna Water's X-Bridge C18, 19 x 100 mm, eluyendo con un gradiente lineal de 10 % - 90 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido fórmico) y concentrando el pico deseado, seguido de alto vacío a sequedad para proporcionar ER-886355 (6,2 mg 0,016 mmol, rendimiento del 36,4 %).

Preparación de ER-887199: Una solución agitada de (*2R,6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-etilmorfolina (552,2 mg, 2,347 mmol) en MeOH (10 ml) se cicló en una columna de $Pd(OH)_2$ al 10 % con has H_2 a 1 atmósfera durante 16 h usando un instrumento de hidrogenación H-Qube. La solución de reacción completada se concentró y se secó al vacío para proporcionar el producto en bruto, ((*2R,6R*)-6-etilmorfolin-2-il)metanol (320 mg, 2,204 mmol, rendimiento del 93,9 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se sometieron ((*2R,6R*)-6-etilmorfolin-2-il)metanol (145,2 mg, 1,00 mmol) y el Compuesto 3 (266,4 mg, 1,143 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (2 ml) a microondas a 180 °C durante 15 minutos, tiempo después del cual se enfrió a temperatura ambiente y se inyectó directamente en una HPLC C-18 de fase inversa (columna Water's X-Bridge C18, 19 x 100 mm, eluyendo con un gradiente lineal de 10 % - 90 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido fórmico) y concentrando el pico deseado, seguido de alto vacío a sequedad para proporcionar ER-887199 (92,3 mg 0,313 mmol, rendimiento del 31,3 %).

Preparación de ejemplo ER-899742 usando el Esquema 11 y 19

Esquema 19



ER-895194 o 38: A una solución agitada de 13 (231,0 g, 815,3 mmol) en DCM (3,93 l) a 0 - 5 °C se añadió diacetato de yodobenceno (525 g, 1630,6 mmol) mientras se mantenía la temperatura a < 5 °C. Se añadió TEMPO (25,4 g, 162,8 mmol), seguido de agua (151 ml), tiempo después del cual la mezcla de reacción resultante se calentó a 10 °C, se agitó durante 30 minutos y después se dejó calentar a ta y se agitó durante 15 h. La reacción completada se enfrió a < 15 °C y se interrumpió mediante la adición lenta de 1,34 l de una solución al 10 % (p/v) de tiosulfato sódico en agua mientras se mantenía la temperatura de reacción ≤15 °C, seguido de agitación adicional a ta durante 45 min. El pH de la reacción interrumpida se ajustó a pH 9 mediante la adición lenta de hidróxido sódico 1 M en agua mientras se mantenía la temperatura a ≤ 25 °C. Las capas en agitación se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (560 ml). Se añadió 1-butanol (2,31 l) a las capas acuosas combinadas, tiempo después del cual la mezcla se enfrió a 10 - 15 °C, seguido de la adición lenta de ácido sulfúrico 5 M (231 ml), manteniendo la temperatura a ≤ 25 °C para obtener un pH aproximado de 5. Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 veces con 1-butanol

(2,31 l) mientras se mantenía el pH de la capa acuosa aproximadamente a pH 5 entre las extracciones. Las capas acuosas combinadas se concentraron mientras se calentaban a 50 - 55 °C, tiempo después del cual la suspensión sólida de color amarillo resultante se concentró mediante destilación azeotrópica tres veces con n-heptano (cada una 693 ml) hasta un volumen de 1,5 l, seguido de la adición de DCM (2,31 l). La suspensión sólida de color amarillo se agitó a ta durante 1 h, seguido de filtración, lavando el lecho de filtro dos veces con DCM (462 ml). La torta de color amarillo recogida se secó al vacío) durante una noche a 40 °C, seguido de suspensión en tolueno (1,16 l) y se concentró a sequedad completa a 45 °C al vacío para proporcionar 38 o ER-895194 (187 g, 629 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo.

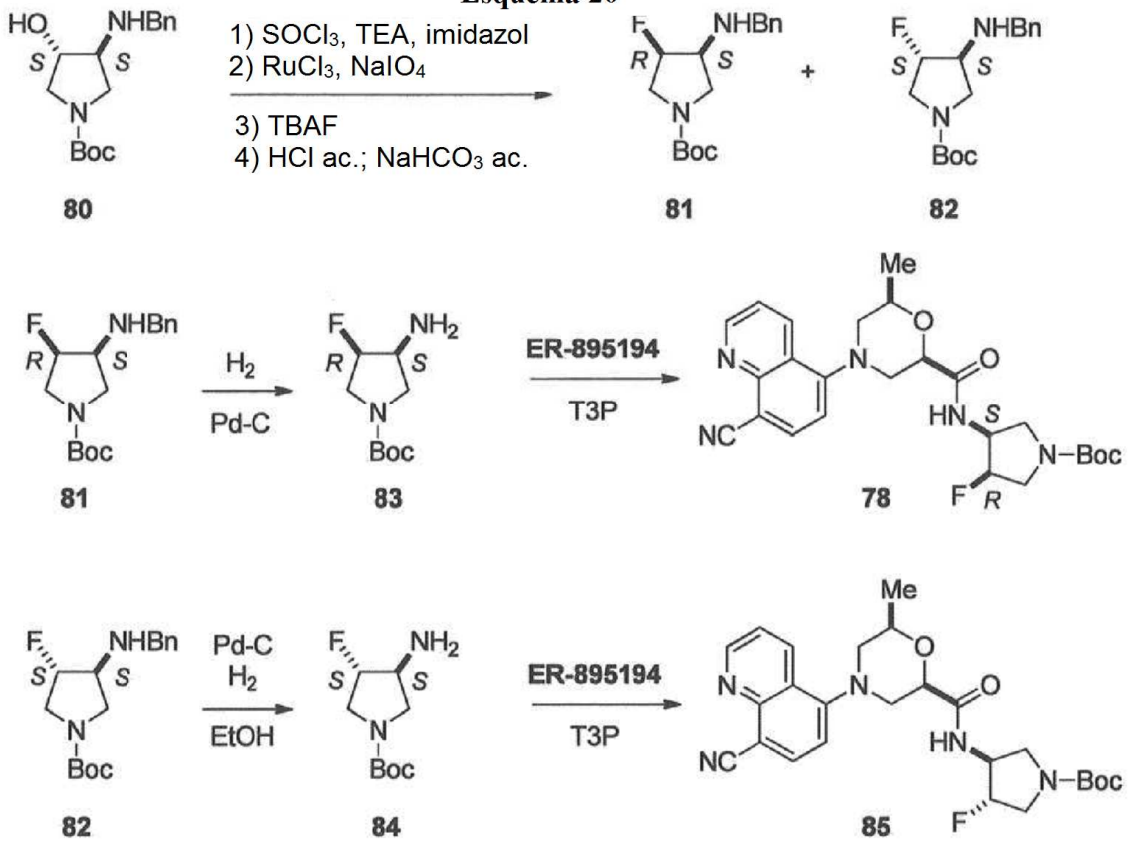
A una solución agitada de 38 (300 mg, 1,01 mmol) en DCM (2 ml) se añadió la mezcla de 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4R*)-*terc*-butilo y 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3R,4S*)-*terc*-butilo, 77 (205,3 mg, 1,005 mmol mmol), HBTU (247 mg, 1,211 mmol) y DIEA (0,70 ml, 4,04 mmol), seguido de agitación a ta durante 16 h. Se descubrió que estaba completa y se concentró a sequedad, seguido de disolución en EtOAc (20 ml), se lavó 1 vez con agua (10 ml), ácido cítrico 2 N en agua (10 ml), $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron 3 veces con EtOAc (cada una 10 ml), tiempo después del cual las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice Biotage de 25 g, eluyendo con 0-10 % de MeOH en DCM (total 200 ml) para proporcionar la mezcla diastereomérica de 78 y 79.

78 y 79 se separaron usando una columna Chiralpak IA de 5 uM de Chiral Technologies de un tamaño adecuado eluyendo con un sistema de disolventes de Heptano:EtOH:MeOH:DEA (70:15:15:0,1). Se obtuvo después de concentración y de llevar a un sólido seco mediante vacío doméstico: 78 (95 mg, 0,196 mmol, rendimiento del 19,5 %) como la primera fracción eluída; y 79 (75 mg, 0,155 mmol, rendimiento del 15,4 %) como la segunda fracción eluída.

78 (95 mg, 0,196 mmol) se disolvió con agitación en dioxano (17 ul), seguido de una adición gota a gota de HCl 4 N en dioxano (0,49 ml 1,97 mmol, 10 equivalentes) durante un periodo de 3 minutos a ta. La reacción se agitó durante 4 h más, tiempo después del cual la reacción completada se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad 3 veces usando tolueno (cada una 10 ml) y después se secó a alto vacío para obtener ER-899742-HCl (69 mg, 0,164 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de la sal HCl que no requirió purificación adicional.

Determinación indirecta de la estereoquímica absoluta de ER-899742

Esquema 20



Se usó un método indirecto para determinar la estereoquímica absoluta de ER-899742 usando el material de partida

quiral confirmado que se describe por Tsuzuki, et al., en Tetrahedron Asymmetry 2001, 12, 2989, para proporcionar el compuesto quiral 81 en el Esquema 20.

A una solución agitada de 3-(bencilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4S*)-*terc*-butilo, 80 (3,091 g, 10,57 mmol) e imidazol (3,60 g, 52,9 mmol) en DCM (185 ml) se añadió trietilamina (4,42 ml, 31,7 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 1-2 °C y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (1,16 ml, 15,9 mmol) en DCM (46 ml) durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó a 1-2 °C durante 6 h, se calentó hasta ta y se agitó durante una noche, tiempo después del cual la reacción se interrumpió con agua (46 ml). La capa orgánica se separó, se concentró para dar el producto en bruto en forma de un sólido/espuma de color blanco, que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1 de *n*-heptano/EtOAc) para dar 2-óxido de 3-benciltetrahidropirrolo[3,4-d][1,2,3]oxatiazol-5(*3H*)-carboxilato de (*3S, 6S*)-*terc*-butilo (2,10 g, 6,21 mmol, rendimiento del 58,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución agitada de 2-óxido de 3-benciltetrahidropirrolo[3,4-d][1,2,3]oxatiazol-5(*3H*)-carboxilato de (*3S,6S*)-*terc*-butilo (2,10 g, 6,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) diluido con acetonitrilo (10 ml) y agua (10 ml) y enfriada a 2-3 °C se añadió hidrato de cloruro de rutenio (III) (14 mg), seguido de peryodato sódico (1,39 g, 6,50 mmol). La mezcla resultante se agitó a 2-3 °C durante 1 h, se calentó hasta 17-18 °C durante 1 h y se agitó a esta temperatura durante 16 h. Se añadió Na_2SO_4 al 20 % en peso (5 g), seguido de EtOAc (30 ml), tiempo después del cual la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 min y se filtró a través de una capa de Celite (2 g). La capa orgánica se separó, se lavó con sulfito sódico al 20 % en peso (5 g), NaCl al 20 % en peso (5 g) y se concentró para dar un aceite de color púrpura claro/gris. El aceite en bruto se pasó sobre un lecho de gel de sílice (10 g) eluyendo con EtOAc (120 ml) y se concentró a sequedad para proporcionar 2,2-dióxido de 3-benciltetrahidropirrolo[3,4-d][1,2,3]oxatiazol-5(*3H*)-carboxilato de (*3S,6S*)-*terc*-butilo (1,54 g, 4,35 mmol, rendimiento del 70,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

Se disolvió 2,2-dióxido de 3-benciltetrahidropirrolo[3,4-d][1,2,3]oxatiazol-5(*3H*)-carboxilato de (*3S,6S*)-*terc*-butilo (20 mg, 0,056 mmol) en TBAF (solución 1 M en THF, 1,0 ml) y se calentó a reflujo durante una noche, tiempo después del cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl (solución 1 M, 2 ml). Después de 2 h, la mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ (solución acuosa al 9 %, 2,5 g) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, se concentró y se combinó con dos lotes adicionales usando 100 mg (cada uno 0,282 mmol) de oxatiazol de partida para cada lote. Los productos en bruto combinados se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de *n*-heptano/EtOAc) para proporcionar 3-(bencilamino)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4S*)-*terc*-butilo, 82 (29 mg, 0,099 mmol, rendimiento del 15,9 %) en forma de un aceite de color pardo claro y que era menos polar según TLC (gel de sílice) y 3-(bencilamino)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4R*)-*terc*-butilo, 81 (20 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 11,0 %) en forma de un aceite de color pardo claro y que era más polar según TLC (gel de sílice).

Se sometió 3-(bencilamino)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4R*)-*terc*-butilo, 81 (16 mg, 0,054 mmol) a hidrogenólisis con Pd al 10 % en peso-C (10 mg) en etanol (3 ml). La mezcla de reacción completada se filtró, se concentró y se destiló azeotrópicamente con $CDCl_3$ para proporcionar 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *(3S,4R)-terc*-butilo, 83 (8,3 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 75,9 %).

A una solución agitada de 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4R*)-*terc*-butilo y 38 o ER-895194 (15 mg, 0,050 mmol) en DMF (0,2 ml) se añadió anhídrido propilfosfónico (0,2 g de una solución al 50 % en EtOAc) a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó sobre un lecho de gel de sílice (3 g, eluyendo con 1:3 de heptano-EtOAc) y después se purificó adicionalmente por TLC preparativa (1:4 de *n*-heptano/EtOAc) para dar la amida correspondiente, 78, en forma de un aceite de color amarillo/verde (11,2 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 56 % en 2 etapas). Las RMN *1H* y HPLC coincidieron con el Compuesto 78 como se ha descrito anteriormente, por lo que se confirmó indirectamente la estereoquímica absoluta de ER-899742.

También se confirmó la estereoquímica absoluta de ER-899742 por difracción de rayos X. *Proceso de cristalización:* Se disolvieron 5,3 mg de ER-899742-01 (lot. MC2-1130-120-1) en 0,5 ml de IPA y 0,3 ml de H_2O. El vial que contenía la solución se tapó y se almacenó a temperatura ambiente durante un día. Al día siguiente, la tapa se abrió y se evaporó lentamente IPA durante un día a temperatura ambiente. Al día siguiente, la tapa se cerró y el vial se almacenó a temperatura ambiente durante 2 semanas, después de que aparecieran cristales con forma de aguja incoloros de ER-899742-O1, se seleccionó entre los mismos un solo cristal para análisis de rayos X. *Análisis de difracción de rayos X:* Equipo: R-AXIS RAPID II (RIGAKU); fuente de rayos X: CuKa (1 = 1,54187A); Temperatura: 297 K; Medición: método de oscilación a lo largo del eje ω; Tamaño del cristal: 0,1 x 0,1 x 0,4 mm. La estructura del cristal se resolvió con un factor *R* final de 0,0606 y un parámetro de Flack de -0,01. La estructura de ER-899742-01 se determinó como clorhidrato de (*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-[(3*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il]-6-metilmorfolin-2-carboxamida. Véase la FIG. 8 para representación ORTEP.

Se sometió 3-(bencilamino)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4S*)-*terc*-butilo, 82 (24 mg, 0,082 mmol) a hidrogenólisis con Pd al 10 % en peso-C (10 mg) en etanol (3 ml). La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad con $CHCl_3$ para proporcionar 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4S*)-*terc*-butilo (16,6 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 99,2 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Una solución agitada de 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4S*)-*terc*-butilo (12,5 mg, 0,061 mmol) y 38, o ER-895194 (18 mg, 0,061 mmol) en DMF (0,2 ml) se trató con anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en EtOAc; 0,2 g), a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó sobre un lecho de gel de sílice (3 g, eluyendo con 1:3 de heptano-EtOAc), y después se purificó adicionalmente por TLC preparativa (1:4 de *n*-heptano/EtOAc) para proporcionar 3-((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamido)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4S*)-*terc*-butilo, 85 (14,2 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 47 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo/verde.

ER-899745-HCL (62,3 mg, 0,148 mmol, rendimiento del 96 %) se obtuvo usando los mismos equivalentes de reactivos que para ER-899742-HCl, partiendo del compuesto 79 (75 mg, 0,155 mmol).

ER-894550 (5,3 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 18,4 %) se preparó de una manera similar a ER-899742 partiendo de 38 (25,9 mg, 0,087 mmol) y clorhidrato de etilamina (206 mg, 0,962 mmol). Se usó DMF (0,5 ml) en lugar de DCM. El ER-894550 se purificó por HPLC de fase inversa (columna X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluyendo con un gradiente de acetonitrilo creciente en agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico), seguido de combinación de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a sequedad, seguido de dilución en MeOH (1 ml), se pasaron a través de un lecho básico de gel de sílice (Biotage $SiCO_3$, 1 g, eluyendo con MeOH (1 ml)), se concentraron y se secaron al vacío.

ER-895473 (103 mg, 0,261 mmol, rendimiento del 27,1 %) se preparó de una manera similar a ER-899742 partiendo de 38 (286 mg, 0,962 mmol) y 2-etilpiperazin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (206 mg, 0,962 mmol). Se usó DMF (3 ml) en lugar de DCM para la reacción de formación de amida y se usó HCl 2,0 M en éter etílico (1,3 ml, 2,6 mmol) en el proceso de desprotección de Boc usando acetonitrilo (1 ml) como disolvente. ER-895473 se purificó por HPLC de fase inversa (columna X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluyendo con un gradiente de acetonitrilo creciente en agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a sequedad, seguido de dilución en MeOH (1 ml), se pasaron a través de un lecho básico de gel de sílice (Biotage $SiCO_3$, 1 g, eluyendo con MeOH (1 ml)), se concentraron y se secaron al vacío.

ER-895474 (6,3 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 19,6 %) se preparó de una manera similar a ER-899742 partiendo de 38 (22,5 mg, 0,076 mmol) y (3,4-difluorofenil)metanamina (10,83 mg, 0,076 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-895475 (16,2 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 71,5 %) se preparó de un modo similar a ER-895473 partiendo de 38 (18,3 mg, 0,062 mmol) y pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (11,46 mg, 0,062 mmol).

ER-895476 (14,0 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 28,8 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (43,0 mg, 0,145 mmol) y clorhidrato de clorhidrato de azetidina (13,53 mg, 0,145 mmol).

ER-895477 (26,1 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 32,1 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (54,0 mg, 0,182 mmol) y 1,4'-bipiperidina (30,6 mg, 0,182 mmol).

ER-895478 (15,9 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 29,0 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (48,4 mg, 0,163 mmol) y ciclopropanamina (11,42 µl, 0,163 mmol).

ER-895479 (14,9 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 23,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (53,2 mg, 0,179 mmol) y azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (30,8 mg, 0,179 mmol).

ER-897922 (15,1 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 48,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 1-aminobutan-2-ol (13,0 mg, 0,146 mmol).

ER-897923 (13,9 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 44,9 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-etoxietanamina (13,0 mg, 0,146 mmol).

ER-897924 (17,0 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 54,9 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*R*)-2-aminobutan-1-ol (14,0 mg, 0,157 mmol).

ER-897925 (4,5 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 14,5 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-aminopropano-1,3-diol (14,0 mg, 0,154 mmol).

ER-897926 (7,6 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 24,4 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 3-aminopropano-1,2-diol (15,0 mg, 0,165 mmol).

ER-897927 (15,0 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 46,9 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*R*)-(tetrahidrofurano-2-il)metanamina (15,0 mg, 0,148 mmol).

ER-897928 (14,9 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 46,6 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo

de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (tetrahidrofurano-2-il)metanamina (16,0 mg, 0,158 mmol).

ER-897929 (10,3 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 32,0 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-propoxietanamina (16,0 mg, 0,155 mmol).

ER-897930 (12,8 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 39,8 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*R*)-2-aminopentan-1-ol (16,0 mg, 0,155 mmol).

ER-897931 (11,1 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 34,5 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-isopropoxietanamina (15,0 mg, 0,145 mmol).

ER-897932 (10,0 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 31,1 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 1-metoxibutan-2-amina (0,0160 g, 0,155 mmol).

ER-897933 (9,0 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 24,6 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-amino-1-(2-fluorofenil)etanol (23,0 mg, 0,148 mmol).

ER-897934 (13,3 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 41,1 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*S*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (15,0 mg, 0,145 mmol).

ER-897935 (15,7 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 48,6 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2,2-dimetoxietanamina (15,0 mg, 0,143 mmol).

ER-897936 (10,4 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 32,2 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-(2-aminoetoxi)etanol (16,0 mg, 0,152 mmol).

ER-897937 (12,1 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 36,5 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*1S,2S*)-2-aminociclohexanol (23,0 mg, 0,200 mmol).

ER-897938 (8,5 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 25,6 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-aminociclohexanol (17,0 mg, 0,148 mmol).

ER-897939 (10,1 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 30,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-aminohexan-1-ol (18,3 mg, 0,156 mmol).

ER-897940 (10,3 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 30,9 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol (19,0 mg, 0,162 mmol).

ER-897941 (14,0 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 42,0 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*S*)-2-aminohexan-1-ol (19,0 mg, 0,162 mmol).

ER-897942 (9,9 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 29,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*2S,3S*)-2-amino-3-metilpentan-1-ol (18,0 mg, 0,154 mmol).

ER-897943 (11,1 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 33,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*S*)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (18,0 mg, 0,154 mmol).

ER-897944 (10,9 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 32,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*R*)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (18,0 mg, 0,154 mmol).

ER-897945 (13,2 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 38,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (4-metilmorfolin-2-il)metanamina (20,0 mg, 0,154 mmol).

ER-897946 (16,1 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 42,0 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*S*)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol (20,0 mg, 0,148 mmol).

ER-897947 (12,0 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 34,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-fenoxietanamina (21,0 mg, 0,153 mmol).

ER-897948 (12,0 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 33,1 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*S*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (24,0 mg, 0,159 mmol).

ER-897949 (11,7 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 32,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-fenoxipropan-1-amina (29,0 mg, 0,192 mmol).

ER-897950 (11,7 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 32,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo

de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 1-amino-3-fenilpropan-2-ol (23,0 mg, 0,152 mmol).

ER-897952 (14,0 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 38,6 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-(piridin-3-iloxi)propan-1-amina (24,0 mg, 0,158 mmol).

ER-897955 (8,2 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 22,5 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-(4-fluorofenoxi)etanamina (23,0 mg, 0,148 mmol).

ER-897956 (11,2 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 26 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-amino-1-(3-fluorofenil)etanol (24,0 mg, 0,155 mmol).

ER-897957 (9,8 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 26,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*S*)-2-amino-3-ciclohexilpropan-1-ol (30,0 mg, 0,191 mmol).

ER-897958 (13,6 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 36,5 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) e isocroman-1-ilmetanamina (24,0 mg, 0,147 mmol).

ER-897960 (13,0 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 34,6 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 1-amino-3-fenoxipropan-2-ol (25,0 mg, 0,150 mmol).

ER-897961 (9,7 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 25,8 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 4-((*1S,2R*)-2-amino-1-hidroxipropil)fenol (32,0 mg, 0,191 mmol).

ER-897962 (17,8 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 47,4 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (*1S,2S*)-2-amino-1-fenilpropano-1,3-diol (26,0 mg, 0,155 mmol).

ER-897963 (3,1 mg, 0,007 mmol, rendimiento del 8,4 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 4-(3-amino-2-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (40,0 mg, 0,154 mmol).

ER-897964 (12,7 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 21,5 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 3-aminoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (27,0 mg, 0,157 mmol).

ER-897965 (0,4 mg, 0,001 mmol, rendimiento del 1,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (29,0 mg, 0,156 mmol).

ER-897966 (0,4 mg, 0,001 mmol, rendimiento del 1,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (29,0 mg, 0,156 mmol).

ER-897967 (0,3 mg, 0,001 mmol, rendimiento del 0,9 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (30,0 mg, 0,150 mmol).

ER-897968 (0,4 mg, 0,001 mmol, rendimiento del 1,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (30,0 mg, 0,150 mmol).

ER-897969 (0,2 mg, 0,001 mmol, rendimiento del 0,6 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y 2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (30,0 mg, 0,150 mmol).

ER-897970 (3,4 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 9,4 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (25 mg, 0,084 mmol) y (2-aminoetil)(bencil)carbamato de *terc*-butilo (38,0 mg, 0,152 mmol).

ER-898560 (11,2 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 30,9 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (28,8 mg, 0,097 mmol) y piridin-2-amina (9,12 mg, 0,097 mmol).

ER-898561 (12,8 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 44,6 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (22,1 mg, 0,074 mmol) y 6-metilpiridin-2-amina (8,04 mg, 0,074 mmol).

ER-898562 (7,4 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 18,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (31,2 mg, 0,105 mmol) y 5-metilisoxazol-3-amina (10,30 mg, 0,105 mmol).

ER-898563 (6,5 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 16,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (30,7 mg, 0,103 mmol) y clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (13,99 mg, 0,103 mmol).

ER-898564 (1,4 mg, 0,004 mmol, rendimiento del 3,8 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 2,2-difluoroetanamina (8,18 mg, 0,101 mmol).

ER-898565 (3,0 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 7,5 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de

38 (30,2 mg, 0,102 mmol) y 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (11,49 mg, 0,102 mmol).

ER-898566 (14,6 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 20,4 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (53,7 mg, 0,181 mmol) y *N2,N2,2*-trimetilpropano-1,2-diamina (20,99 mg, 0,181 mmol).

ER-898914 (31,6 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 28,8 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (95,2 mg, 0,320 mmol) y clorhidrato de 2-fluoroetanamina (31,9 mg, 0,32 mmol).

ER-898915 (19,1 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 19,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (82,3 mg, 0,277 mmol) y clorhidrato de 3-fluoropropan-1-amina (31,4 mg, 0,277 mmol).

ER-898916 (14,6 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 21,5 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (51,4 mg, 0,173 mmol) y (*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (20 mg, 0,177 mmol).

ER-898917 (27,6 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 20,4 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (95,7 mg, 0,322 mmol) y (*R*)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-amina (45,4 mg, 0,322 mmol).

ER-898918 (15,0 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 19,3 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (59,2 mg, 0,199 mmol) y 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-amina (22,13 mg, 0,199 mmol).

ER-898919 (13,1 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 10,5 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (98,1 mg, 0,33 mmol) y 1-metil-*1H*-pirazol-5-amina (32,0 mg, 0,33 mmol).

ER-898920 (20,1 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 21,4 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (83,3 mg, 0,280 mmol) y clorhidrato de 2-aminoacetonitrilo (25,9 mg, 0,28 mmol).

ER-898921 (11,4 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 12,8 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (73,1 mg, 0,246 mmol) y clorhidrato de ciclopropanocarbonitrilo (25,5 mg, 0,246 mmol).

ER-898922 (25,4 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 33,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (59,0 mg, 0,198 mmol) y 1,2,4-tiadiazol-5-amina (20,07 mg, 0,198 mmol).

ER-898923 (12,6 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 16,5 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (57,6 mg, 0,194 mmol) y 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (22,31 mg, 0,194 mmol).

ER-899017-HCl (328 mg, 0,769 mmol, rendimiento del 65,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (350 mg, 1,177 mmol) y 2,6-diazaespiro[3,4]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 1,177 mmol).

ER-899019-HCl (26 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 58,2 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (23,4 mg, 0,101 mmol).

ER-899020-HCl (25 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 61,4 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 3-(aminometil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (18,8 mg, 0,101 mmol).

ER-899023-HCl (25,5 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 59,4 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 1,6-diazaespiro[3,4]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (21,4 mg, 0,101 mmol).

ER-899024-HCl (30,1 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 67,5 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 1,7-diazaespiro[4,4]nonano-1-carboxilato de *terc*-butilo (22,8 mg, 0,101 mmol).

ER-899025-HCl (32,1 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 76 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 4-amino-1-metil-*1H*-pirazol-3-carboxamida (14,1 mg, 0,101 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-899031-HCl (30,1 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 78 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y (3-metiloxetan-3-il)metanamina (10,2 mg, 0,101 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-899032-HCl (28,7 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 78 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 2-oxo-6-azaespiro[3,3]heptano (10,0 mg, 0,101 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-899033-HCl (32,8 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 92 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y oxetano-3-amina (7,4 mg, 0,101 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-899034-HCl (26,4 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 66,2 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y diclorhidrato de oxetano-3,3-diildimetanamina (19,1 mg, 0,101 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-899035-HCl (25,9 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 70,1 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y oxetan-2-ilmetanamina (8,8 mg, 0,101 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-899036-HCl (33,1 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 82 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y piperazin-1-carboxilato *terc*-butilo (18,8 mg, 0,101 mmol).

ER-899191-HCl (30,7 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 80 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y azetidin-3-carboxamida (10,1 mg, 0,101 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-899192-HCl (34,4 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 77 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 2,7-diazaespiro[4,4]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (22,8 mg, 0,101 mmol).

ER-899193-HCl (38,1 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 80 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 3,9-diazaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (25,7 mg, 0,101 mmol).

ER-899196-HCl (23,7 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 56,4 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 4-aminonicotinamida (13,84 mg, 0,101 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-899282-HCl (29,6 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 79 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y piridin-4-amina (9,5 mg, 0,101 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-899283-HCl (31,1 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 83 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y piridin-3-amina (9,5 mg, 0,101 mmol). No se requirió desprotección de Boc.

ER-899285-HCl (28,5 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 58,6 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (26,9 mg, 0,101 mmol).

ER-899286-HCl (31,7 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 69,2 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (24,0 mg, 0,101 mmol).

ER-899287 (29,7 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 78 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y (*1H*-pirazol-5-il)metanamina (9,80 mg, 0,101 mmol).

ER-899288 (20,7 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 56,6 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y *1H*-pirazol-4-amina (8,38 mg, 0,101 mmol).

ER-899289 (35,5 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 77 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y (3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (17,77 mg, 0,101 mmol).

ER-899290 (15,0 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 33,9 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 1-(piridin-2-il)etanamina (12,33 mg, 0,101 mmol).

ER-899291 (26,1 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 66,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y piridin-2-ilmetanamina (10,91 mg, 0,101 mmol).

ER-899292 (31,0 mg, 0,077,2 mmol, rendimiento del 76,4 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y (6-metilpiridin-2-il)metanamina (12,3 mg, 0,101 mmol).

ER-899293 (32,0 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 77,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y (1-metilpiperidin-2-il)metanamina (12,9 mg, 0,101 mmol).

ER-899294 (32,2 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 79 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y (3-metilpiridin-2-il)metanamina (12,3 mg, 0,101 mmol).

ER-899334 (51,3 mg, 0,140 mmol, rendimiento del 11,7 %) se preparó de una manera similar a ER-895473 partiendo de 38 (357,2 mg, 1,201 mmol) y 2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (224 mg, 1,201 mmol).

ER-899414-HCl (31,1 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 74,1 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (20,2 mg, 0,101 mmol).

ER-899415-HCl (30,5 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 70,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (21,6 mg, 0,101 mmol).

ER-899416-HCl (24,2 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 54,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 3-amino-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (22,84 mg, 0,101 mmol).

ER-899417-HCl (32,8 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 76 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 4-aminoazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (21,62 mg, 0,101 mmol).

ER-899418-HCl (29,6 mg, 0,072 mmol, rendimiento del 70,9 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 6-amino-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de (*1R,5S,6S*)-*terc*-butilo (20,0 mg, 0,101 mmol).

ER-899476-HCl (31,0 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 67,4 %) o la mezcla diastereomérica de ER-899742 y ER-899745 se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y una mezcla 1:1 de 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3R,4S*)-*terc*-butilo y 3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (*3S,4R*)-*terc*-butilo (20,6 mg, 0,101 mmol).

ER-899477-HCl (25,5 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 58,2 %) en forma de una mezcla diastereomérica se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y una mezcla 1:1 de 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*3R,4S*)-*terc*-butilo y 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*3S,4R*)-*terc*-butilo (22,02 mg, 0,101 mmol).

ER-899479-HCl (30,5 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 70,6 %) se preparó de una manera similar a ER-899742-HCl partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 6-amino-2-azaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (21,42 mg, 0,101 mmol).

ER-897383 (14,2 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 14,1 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (35,2 mg, 0,118 mmol) y 2-aminoetanol (10,9 mg, 0,178 mmol). Se usó DMF (1 ml) en lugar de DMAC.

ER-897385 (14,2 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 14,1 %) se preparó de una manera similar a ER-897383 partiendo de 38 (35 mg, 0,118 mmol) y 2-metoxietanamina (13,7 mg, 0,178 mmol).

ER-897445 (87 mg, 0,245 mmol, rendimiento global del 72,9 %) se preparó de una manera similar a ER-897383 partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y (*R*)-2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propan-1-amina (158 mg, 0,505 mmol), seguido de la retirada del grupo protector de *terc*-butildifenilsililo usando TBAF 1 M en THF (0,43 ml, 0,43 mmol) en DCM (1,1 ml), agitando durante 1 h a ta. El producto deseado se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 80 - 100 % de EtOAc en heptano).

ER-897446 (67 mg, 0,189 mmol, rendimiento global del 75 %) se preparó de una manera similar a ER-897445 partiendo de 38 (75 mg, 0,252 mmol) y (*S*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-amina (103 mg, 0,329 mmol).

ER-897447 (78 mg, 0,220 mmol, rendimiento global del 65,5 %) se preparó de una manera similar a ER-897445 partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y (*R*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propan-2-amina (158 mg, 0,505 mmol).

ER-897827 (48,2 mg, 0,131 mmol, rendimiento global del 64,9 %) se preparó de una manera similar a ER-897445 partiendo de 38 (60 mg, 0,202 mmol) y (*S*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)butan-2-amina (90 mg, 0,303 mmol).

ER-897828 (49,4 mg, 0,129 mmol, rendimiento global del 64 %) se preparó de una manera similar a ER-897445 partiendo de 38 (60 mg, 0,202 mmol) y (*S*)-1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-3-metilbutan-2-amina (103 mg, 0,303 mmol).

ER-897829 (65,2 mg, 0,157 mmol, rendimiento global del 77,7 %) se preparó de una manera similar a ER-897445 partiendo de 38 (60 mg, 0,202 mmol) y (*S*)-2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-feniletanamina (114 mg, 0,303 mmol).

ER-897830 (60,2 mg, 0,145 mmol, rendimiento global del 71,8 %) se preparó de una manera similar a ER-897445 partiendo de 38 (60 mg, 0,202 mmol) y (*R*)-2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-feniletanamina (114 mg, 0,303 mmol).

ER-899722 (79 mg, 0,215 mmol, rendimiento del 25,6 %) se preparó de una manera similar a ER-895474 partiendo de 38 (250 mg, 0,841 mmol) y 2-metilpropano-1,2-diamina (0,09 ml, 0,841 mmol). Se usó DCM (2 ml) en lugar de DMAC.

ER-899295 (27,5 mg, 0,0,71 mmol, rendimiento del 70,4 %) se preparó de una manera similar a ER-899722 partiendo de 38 (30 mg, 0,101 mmol) y 3-amino-*1H*-pirazol-4-carbonitrilo (10,9 mg, 0,101 mmol).

ER-898946: 38 (50 mg, 0,168 mmol), HATU (128 mg, 0,336 mmol) y DIEA (0,176 ml, 1,009 mmol) se disolvieron en DCM:DMF (5 ml: 2 ml), seguido de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (67,4 mg, 0,336 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h, tiempo después del cual se añadieron más cantidad de HATU (128 mg, 0,336 mmol) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (67,4 mg, 0,336 mmol), seguido de agitación durante 3 h más. La reacción completada se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía (Gel de Sílice de 25 g) eluyendo con acetonitrilo al 10 % en DCM para dar producto puro protegido con Boc. El producto puro protegido con Boc se disolvió en DCM (4 ml)/TFA (0,5 ml) y se agitó a ta durante 3 h, tiempo después del cual el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadieron 0,3 g de carbonato de MP (pH>7). La suspensión resultante se agitó a ta durante 30 min, tiempo después del cual los lechos de polímero se filtraron, se lavaron con MeOH (10 ml) y el disolvente se concentró al alto vacío a sequedad para dar ER-898946 (12 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 16,0 %).

ER-898694-2 HCl (67 mg, 0,155 mmol, rendimiento del 46,1 %) se preparó de una manera similar a ER-898946 partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (95 mg, 0,437 mmol), seguido de la adición de HCl 3 N en dioxano (31 ul) para proporcionar la sal diclorhidrato después de concentración y alto vacío a sequedad.

Método alternativo para la preparación de ER-899742 y ER-899745: A una solución agitada de 38 (2,91 g, 9,79 mmol) y TEA (1,706 ml, 12,24 mmol) en DCM (50,0 ml) se añadió 77 (2,000 g, 9,792 mmol) y HOBT (2,65 g, 19,59 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C seguido de la adición en porciones de EDC (3,75 g, 19,59 mmol), tiempo después del cual la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 3 horas. Se añadió DCM (50 ml), las capas se separaron, tiempo después del cual la capa orgánica se lavó con cloruro de amonio sat. (20 ml), $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage SP4, eluyendo con MeOH al 10 %:DCM). Los diastereómeros se separaron como se ha descrito anteriormente para obtener 78 (1,65 g, 3,41 mmol, rendimiento del 34,8 %) y 79 (1,49 g, 3,08 mmol, rendimiento del 31,5 %).

78 (470 mg, 0,97 mmol) se disolvió en una solución en agitación de DCM (5,0 ml), seguido de la adición de TFA (2,5 ml, 32,45 mmol), tiempo después del cual la reacción se calentó a 49 °C y se agitó durante 2 h. La reacción completada se destiló azeotrópicamente a sequedad tres veces con tolueno (cada una 2 ml) y después se secó al vacío para proporcionar ER-899742-TFA (543 mg, 0,97 mmol, rendimiento del 100 %-el producto contenía de 1,5 moléculas de TFA a una molécula de ER-899742 según espectro de masas) en forma de un sólido de color naranja.

Puede obtenerse base libre de ER-899742 disolviendo la sal del TFA en MeOH y añadiendo la forma de hidróxido de Amberlite IRA 400 y agitando durante 10 min o una vez se obtiene un pH neutro. La suspensión resultante se filtro, se lavó con MeOH, dos veces con MeOH de volúmenes iguales, y la condensación de los filtrados combinados para dar una pasta. La paste se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno para proporcionar ER-899742 en forma de la base con rendimiento cuantitativo. Después, puede generarse la forma de sal de HCl como se ha descrito anteriormente.

Puede obtenerse sal de HCl de ER-899742 directamente a partir de 78 por tratamiento con HCl 5,5 N en isopropanol para proporcionar el producto deseado con rendimiento cuantitativo después de agitación durante 2 h a ta, seguido de destilación azeotrópica a sequedad 3 veces con tolueno y secado a alto vacío como 1,5 moléculas de HCl a una molécula de ER-899742 demostrado por análisis de espectros de masas.

ER-899464 - HCl: A una solución agitada de 38 (50 g, 168,2 mmol) en DMF (250 ml) se añadió TEA (29,3 ml, 210,2 mmol), seguido de 4-amino-1-metilpiperidina (28,8 g, 252,3 mmol) y HOBT (45,4 g, 336,4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de una adición en porciones de EDC (64,5 g, 336,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 6 h más. La reacción completada se vertió lentamente en un matraz que contenía agua (1,5 l) con agitación, tiempo después del cual se añadió DCM (1,5 l), se agitó 10 min más. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM (cada una 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a una solución en DMF, seguido de concentración a 50 °C al vacío. La suspensión de color amarillo resultante se diluyó con éter etílico (1 l) y se agitó durante 15 min, tiempo después del cual el sólido se recogió por filtración, seguido de enjuagado del lecho de filtro con éter etílico (0,5 l) y se secó al vacío para proporcionar ER-899464 (44,9 g, 114 mmol, rendimiento del 67,9 %). La sal de HCl se obtiene disolviendo ER-899464 (22,8 g, 57,9 mmol) en 10 volúmenes de isopropanol y 1 volumen de agua, seguido de la adición de 1 equivalente de HCl 5,5 N en isopropanol para proporcionar un precipitado de color blanco. El sólido se filtra y se lava con isopropanol (2 vol), seguido de secado al vacío para proporcionar ER-899464.HCl (20,3 g, 47,2 mmol, 81,5 %).

ER-899477 (78 mg, 0,196 mmol, rendimiento del 58,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899464 partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y *3*-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*3S,4R*)-*terc*-butilo (220 mg, 1,009 mmol).

ER-897968 (475 mg, 1,252 mmol, rendimiento del 37,2 %) se preparó de una manera similar a ER-899464 partiendo

de 38 (1,00 g, 3,364 mmol) y 3-aminopiperidin-1-carboxilato de *(R)-terc*-butilo (2,021 g, 10,091 mmol).

ER-899018 (370 mg, 0,975 mmol, rendimiento del 58,0 %) se preparó de una manera similar a ER-899464 partiendo de 38 (500 mg, 1,682 mmol) y (azetidin-3-ilmetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,497 mmol).

ER-899819 (62 mg, 0,158 mmol, rendimiento del 31,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899464 partiendo de 38 (150 mg, 0,505 mmol) y 3-aminoazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (324 mg, 1,514 mmol).

ER-899416-HCl (53 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 35,7 %) se preparó de una manera similar a ER-899464-HCl partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y 3-amino-8-azabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (*1R,3S,5S*)-*terc*-butilo (76 mg, 0,336 mmol).

ER-899417-HCl (56 mg, 0,130 mmol, rendimiento del 38,7 %) se preparó de una manera similar a ER-899464-HCl partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y 4-aminoazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (144 mg, 0,673 mmol).

ER-899285-HCl (52 mg, 0,108 mmol, rendimiento del 32,1 %) se preparó de una manera similar a ER-899464-HCl partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y 4-(4-amino-*1H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (179 mg, 0,673 mmol).

ER-899021-HCl (62 mg, 0,140 mmol, rendimiento del 41,7 %) se preparó de una manera similar a ER-899464-HCl partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y 2,6-diazaespiro[3,5]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (152 mg, 0,673 mmol).

ER-899619-HCl (36 mg, 0,084 mmol,% rendimiento) se preparó de una manera similar a ER-899464-HCl partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (216 mg, 1,009 mmol).

ER-899616-HCl (21 mg, 0,049 mmol,% rendimiento) se preparó de una manera similar a ER-899464-HCl partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (216 mg, 1,009 mmol).

ER-898566-HCl (272 mg, 0,630 mmol, rendimiento del 37,5 %) se preparó de una manera similar a ER-899464-HCl partiendo de 38 (500 mg, 1,682 mmol) y *N2,N2,2*-trimetilpropano-1,2-diamina (586 mg, 5,045 mmol).

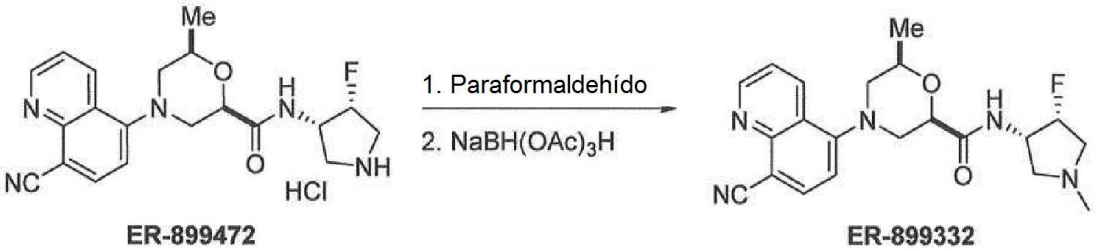
ER-899618-HCl (4,8 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 3,2 %) se preparó de una manera similar a ER-899464-HCl partiendo de 38 (500 mg, 1,682 mmol) y 4-aminopicolinamida (138 mg, 1,009 mmol).

ER-899477 (78 mg, 0,196 mmol, rendimiento del 58,3 % en forma de una mezcla diastereomérica) se preparó de una manera similar a ER-899464 partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y una mezcla racémica de 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *(3S,4R)-terc*-butilo y 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*3R,4S*)-*terc*-butilo (220 mg, 1,009 mmol).

ER-895415 como un ejemplo para el Compuesto 41 en el Esquema 11: A una solución agitada de 38 (1,10 g, 3,70 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,0 ml, 11,42 mmol) durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h, tiempo después del cual la reacción se concentró y se secó al vacío. El jarabe secado se enfrió a 0 °Cm seguido de la adición lenta de MeOH (5 ml) con agitación. La reacción completada se concentró a sequedad, se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con sulfito sódico saturado (3 ml) y salmuera (3 ml) y después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente del 0 - 50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar ER-895415 (894 mg, 2,81 mmol, rendimiento del 76 %) después de combinación de las fracciones deseadas, concentración y secado al vacío.

Preparación del ejemplo ER-899332 siguiendo el Esquema 21:

Esquema 21



ER-899472 **ER-899332**

La solución de ER-899472-HCl (49,8 mg, 0,119 mmol) y paraformaldehído (8,90 mg, 0,297 mmol) en DCM (0,5 ml) se

agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (62,8 mg, 0,297 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 días. Después de retirarse los disolventes, el material en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice (MeOH al 15 % en DCM) para dar ER-899332 (8,16 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 18,3 %).

ER-899457 (50 mg, 0,117 mmol, rendimiento del 97 %) se preparó de una manera similar a ER-899332 partiendo de ER-899336 (50 mg, 0,122 mmol).

ER-899836: Una solución agitada de ER-899477 (76 mg, 0,191 mmol) en una solución de formaldehído al 37 % en agua (0,5 g, 16,652 mmol) y ácido fórmico (0,5 ml, 13,036 mmol) se calentó a 80 °C durante 3 h, tiempo después del cual la reacción completada se enfrió a ta. La mezcla se destiló azeotrópicamente a sequedad cuatro veces con tolueno (cada una 2 ml) y le residuo resultante se disolvió en MeOH (5 ml), seguido de la adición de la forma de hidróxido de Amberlite IRA400 (2 g) y se agitó durante 10 min. Se añadió más cantidad de Amberlite IRA400 con agitación hasta que se obtuvo un pH neutro, tiempo después del cual la suspensión se filtró, se concentró y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno (cada una 2 ml). Después, el material en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage SNAP Ultra, 25 g, eluyendo con 1- 40 % de MeOH en DCM) para proporcionar ER-899836 (55 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 69,9 %) después de combinación de las fracciones deseadas, concentración y secado al vacío.

ER-899836 (50 mg, 0,124 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml), seguido de la adición de HCl 2 M en éter dietílico (0,062 ml, 0,124 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. La solución de color naranja resultante se concentró a sequedad y se puso a alto vacío durante una noche para proporcionar ER-899836-HCl con rendimiento cuantitativo.

ER-899688-HCl (381 mg, 0,886 mmol, rendimiento del 88,4 %) se preparó de una manera similar a ER-899836-HCl partiendo de ER-897968 (600 mg, 1,58 mmol).

ER-899820-HCl (45 mg, 0,110 mmol, rendimiento del 69,9 %) se preparó de una manera similar a ER-899836-HCl partiendo de ER-899819 (62 mg, 0,158 mmol).

ER-899337 (35,6 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 24 %) se preparó de una manera similar a ER-899836 partiendo de ER-897968 (142 mg, 0,361 mmol) en forma de una base libre.

ER-899835 (29 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 81 %) se preparó de una manera similar a ER-899836 partiendo de ER-899718 (34 mg, 0,086 mmol) en forma de una base libre.

ER-899837 (35,6 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 24,2 %) se preparó de una manera similar a ER-899836 partiendo de ER-899417 (142 mg, 0,361 mmol) en forma de una base libre.

ER-898707-formiato (17 mg, 0,0,36 mmol, rendimiento del 78 %) se preparó de una manera similar a ER-899836 partiendo de ER-898694 (20 mg, 0,046 mmol) manteniendo la sal formiato en lugar de la conversión a la sal de HCl como antes.

Otros ejemplos representados por la estructura general 39 o 40 en el Esquema 11, ER-895472: A una solución enfriada de 38 (22,7 mg, 0,076 mmol) y TEA (12,8 µl, 0,092 mmol) en THF a -15 °C se añadió cloroformiato de etilo (8,1 µl, 0,084 mmol). Después de agitar 1,5 h, se añadió hidróxido de amonio (6,0 µl, 0,153 mmol), tiempo después del cual se continuó agitando durante 2 h más a -10 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h más. La reacción completada se interrumpió mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. (5 ml), seguido de la extracción de la fase acuosa 3 veces con EtOAc (cada una 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa C-18 (columna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar ER-895472 (6,2 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 27,5 %).

ER-899122: A una solución enfriada de 38 (80 mg, 0,24 mmol) y 4-metilmorfolina (32 µl, 0,288 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se añadió cloroformiato de isopropilo (38 µl, 0,084 mmol). Después de agitar 30 min, se añadió tetrahidro-piran-4-ilamina (29,1 mg, 0,288 mmol), tiempo después del cual se continuó agitando durante 2 h más a -10 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h más. La reacción completada se interrumpió mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. (5 ml), seguido de la extracción de la fase acuosa 3 veces con EtOAc (cada una 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con un gradiente lineal de 80 - 100 % de EtOAc en heptano para proporcionar ER-899122 (40 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 41,7 %) después de concentración de las fracciones deseadas y de poner el producto a alto vacío.

ER-899121 (40 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 43,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (80 mg, 0,24 mmol) y 3-aminometil-oxetano (25,06 mg, 0,288 mmol).

ER-899123 (40 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 45,5 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo

de 38 (80 mg, 0,24 mmol) y 3-aminotetrahidrofurano (25,06 mg, 0,288 mmol).

ER-899140 (20 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 21,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (80 mg, 0,24 mmol) y (2-aminoetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (50,1 mg, 0,288 mmol) después de la retirada del grupo Boc usando TFA y neutralizando con carbonato de MP según se describe.

ER-899151 (15 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 14,6 %) y ER-899152 (15 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 14,6 %) se prepararon de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (80 mg, 0,24 mmol) y 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol (37,1 mg, 0,288 mmol) en forma de una mezcla de estereoisómeros. Los dos productos se separaron usando el método de cromatografía descrito para ER-899122. Los estereocentros se asignaron arbitrariamente y no se han determinado de manera definitiva.

ER-899153 (32 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 34,4 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (80 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de éster metílico de glicina (36,1 mg, 0,288 mmol).

ER-899154 (16 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 17,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (80 mg, 0,24 mmol) y dimetiletilendiamina (31,6 µl, 0,288 mmol).

ER-899159 (14 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 13,8 %) y ER-899160 (13 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 12,8 %) se prepararon de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (80 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de 4-amino-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (51,6 mg, 0,288 mmol) en forma de una mezcla de estereoisómeros. Los dos productos se separaron usando el método de cromatografía descrito para ER-899122. Los estereocentros se asignaron arbitrariamente y no se han determinado de manera definitiva.

ER-899161 (13 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 12,9 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (80 mg, 0,24 mmol) y diclorhidrato de 4,4,4-trifluorobutano-1,3-diamina (61,9 mg, 0,288 mmol) en forma de una mezcla diastereomérica.

ER-899152 (9 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 37,0 %) se preparó disolviendo ER-899153 (24 mg, 0,65 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml), seguido de la adición de hidróxido de litio (3,12 mg, 13,0 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a ta, tiempo después del cual la reacción completada se acidificó con HCl 3 N a pH 3, seguido de la extracción 3 veces con EtOAc (cada una 10 ml), combinando las capas orgánicas, secando sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrando y concentrando a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre una columna de HPLC C-18 de fase inversa, eluyendo con un gradiente lineal de 10 % - 90 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido fórmico y concentrando el pico deseado, seguido de alto vacío a sequedad.

ER-899278 (20 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 33,8 %) se preparó de una manera similar a ER-899140 partiendo de 38 (50 mg, 0,15 mmol) y 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (48,6 mg, 0,225 mmol).

ER-899366 (70 mg, 0,171 mmol, rendimiento del 42,4 %) se preparó de una manera similar a ER-899140 partiendo de 38 (120 mg, 0,404 mmol) y *2*-(aminometil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2S,6R*)-*terc*-butilo (112 mg, 0,484 mmol).

ER-899367 (40 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 38 %) se preparó de una manera similar a ER-899140 partiendo de 38 (80 mg, 0,269 mmol) y hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(*1H*)-carboxilato de *terc*-butilo (68,5 mg, 0,373 mmol).

ER-899459 (30 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 31,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (70 mg, 0,235 mmol) y *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (36,2 mg, 0,283 mmol).

ER-899464 (20 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 18,9 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (80 mg, 0,269 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amina (36,9 mg, 0,323 mmol).

ER-899588 (40 mg, 0,105 mmol, rendimiento del 44,8 %) se preparó de una manera similar a ER-899140 partiendo de 38 (70 mg, 0,235 mmol) y piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (56,6 mg, 0,283 mmol).

ER-899608 (40 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 37,8 %) se preparó de una manera similar a ER-899140 partiendo de 38 (70 mg, 0,235 mmol) y (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (63,4 mg, 0,296 mmol).

ER-899680 (40 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 19,2 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (100 mg, 0,336 mmol) y 1-etilpiperidin-3-amina (43,1 mg, 0,336 mmol).

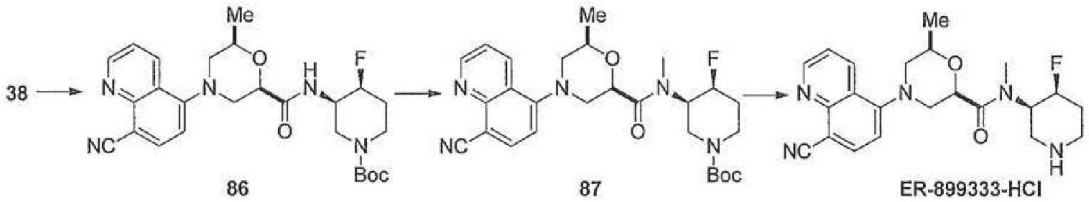
ER-899431 (53 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 51,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (99 mg, 0,333 mmol) y metilamina (2 M en THF) (1,50 ml, 3,00 mmol).

ER-899626 (29 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 35,3 %) se preparó de una manera similar a ER-899122 partiendo de 38 (60 mg, 0,202 mmol) y 4-amino-1-etil piperidina (25,9 mg, 0,202 mmol).

ER-899718 (32 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 40,1 %) se preparó de una manera similar a ER-899140 partiendo de 38 (60 mg, 0,202 mmol) y 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (47,6 mg, 0,222 mmol).

Ejemplos adicionales: Modificación de la estructura general 39, Esquema 11:

Esquema 22

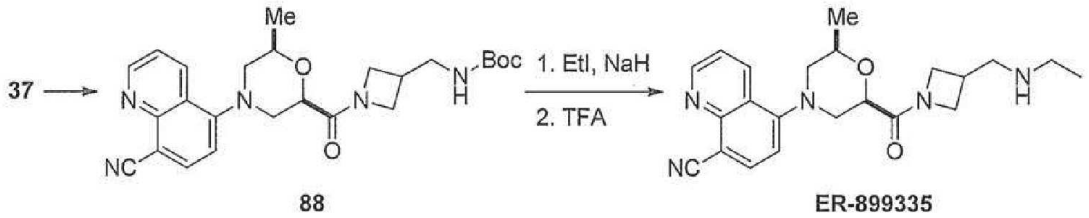


ER-899333-HCl: A una solución agitada de 38 (58,2 mg, 0,196 mmol) y HBTU (89 mg, 0,235 mmol) en DCM (1,94 ml) se añadió DIEA (137 µl, 0,783 mmol), seguido de 3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de (*3R,4S*)-*terc*-butilo (42,7 mg, 0,196 mmol). La reacción se agitó durante una noche, tiempo después del cual la reacción completada se concentró y se diluyó con EtOAc (10 ml). La solución orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso 2 N, $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (50 g, eluyendo con 40 -100 % de EtOAc en heptano, 20 volúmenes de columna) para proporcionar 86 (58,5 mg, 0,118 mmol, rendimiento del 56,2 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

A una solución agitada de 86 (58,8 mg, 0,118 mmol) y yoduro de metilo (7,39 µl, 0,118 mmol) en DMF (1 ml) enfriada a 0 °C se añadió NaH (5,20 mg, 0,13 mmol, dispersión en aceite). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 3,5 h. La reacción completada se enfrió con un baño de hielo/agua y se interumpió mediante la adición lenta de cloruro de amonio saturado (5 ml), seguido de agua (5 ml) y de extracción dos veces con EtOAc (cada una 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g, eluyendo con un gradiente del 40 - 100 % de EtOAc en heptano, 20 volúmenes de columna) para proporcionar 87 (42,9 mg, 0,084 mmol, 71,0 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

A una solución agitada de 87 (42,9 mg, 0,084 mmol) en EtOAc (1 ml) se añadió HCl 4,0 N en 1,4-dioxano (0,419 ml, 1,677 mmol), seguido de agitación a ta durante 1 h, tiempo después del cual la reacción completada se concentró y se secó al vacío para proporcionar ER-89933-HCl (23,4 mg, 0,054 mmol, 62,3 %).

Esquema 23

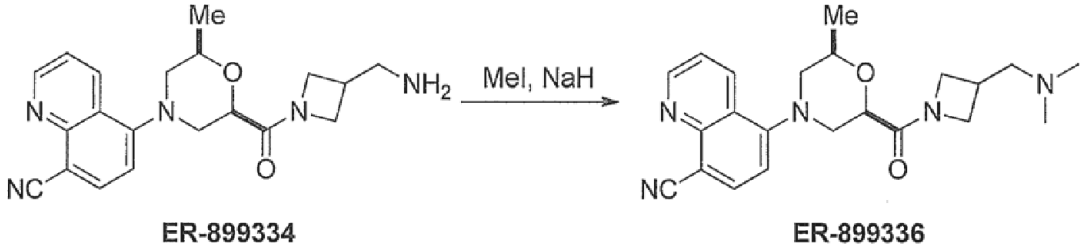


ER-8999335: A una solución agitada de 38 (357,2 mg, 1,201 mmol) y HBTU (547 mg, 1,442 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIEA (0,84 ml, 4,806 mmol) y (azetidin-3-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (224 mg, 1,201 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, tiempo después del cual la reacción completada se concentró, se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso 2 N (20 ml), $NaHCO_3$ saturado (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (40 g, eluyendo con 50-100 % de EtOAc/heptano, 20 volúmenes de columna) para proporcionar 88 (181,6 mg, 0,390 mmol, rendimiento del 32,5 %) de un sólido de color amarillo pálido.

A una solución agitada de 88 (52,6 mg, 0,113 mmol) y yoduro de etilo (10,50 µl, 0,13 mmol) en DMF (1,0 ml, 12,915 mmol) a 0 °C se añadió hidruro sódico al 60 % (5,87 mg, 0,147 mmol), tiempo después del cual la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 6 h. La reacción completada se enfrió a 0 °C y se interrumpió mediante la adición lenta de NH_4Cl saturado (5 ml), seguido de dilución con agua (5 ml) y extracción dos veces con EtOAc (cada una 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g, eluyendo con 70 -100 % de EtOAc en heptano, 20 volúmenes de columna) para proporcionar el intermedio protegido con Boc, que se usó en la siguiente etapa. El Boc se retiró

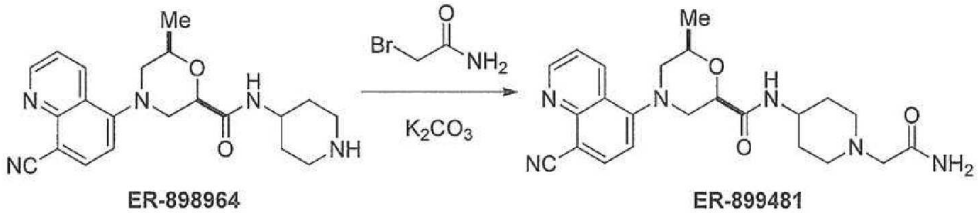
disolviendo el intermedio en EtOAc (1 ml) y añadiendo TFA (0,5 ml), seguido de agitación durante 1 h. La reacción completada se concentró a sequedad, se disolvió en DCM (10 ml), se lavó 2 veces con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se sometió a alto vacío a sequedad para proporcionar ER-899335 (4,1 mg, 0,010 mmol, 9,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Esquema 24



ER-899336: A una solución agitada de ER-899334 (35,4 mg, 0,097 mmol) y yodometano (0,013 ml, 0,213 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico al 60 % (9,69 mg, 0,242 mmol), tiempo después del cual la reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La reacción completada se enfrió a 0 °C y se interrumpió mediante la adición lenta de NH_4Cl saturado (5 ml), seguido de dilución con agua (5 ml) y extracción dos veces con EtOAc (cada una 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g, eluyendo con 70 -100 % de EtOAc en heptano, 20 volúmenes de columna) para proporcionar ER-899336 (5,2 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 13,6 %) después de recogida del material deseado, concentración y alto vacío.

Esquema 25



ER-899481: A una solución agitada de ER-898946 (60 mg, 0,158 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió K_2CO_3 (87 mg, 0,632 mmol) y 2-bromoacetamida (43,6 mg, 0,316 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 h, tiempo después del cual la reacción completada se filtró. La solución resultante se concentró y el producto en bruto se purificó sobre una columna de HPLC C-18 (eluyendo con 10 % a 50 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar ER-899481 (43 mg, 0,099 mmol, rendimiento del 62,3 %) después de la recogida del material deseado, concentración y alto vacío.

ER-885612 como un ejemplo del Compuesto 42, Esquema 12: A una solución agitada y enfriada de 13 (25 mg, 0,088 mmol) en DMF (0,5 ml) a 0 °C se añadió NaH (3,5 mg, 0,088 mmol, dispersión en aceite al 60 %), seguido de yoduro de metilo (16,5 ul, 0,265 mmol). La reacción se agitó durante 20 min más, tiempo después del cual se añadió lentamente agua (1 ml). La reacción interrumpida se extrajo dos veces con DCM (cada una 2 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación sobre una columna de HPLC preparativa de fase inversa (columna X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluyendo con 0-50 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,05 % de TFA) proporcionó ER-885612 (16,9 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 64,6 %) después de combinación de las fracciones recogidas deseadas, de concentración y de secado al vacío.

ER-885807 (15,2 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 55,7 %) se preparó de una manera similar a ER-885612 partiendo de 13 (25 mg, 0,088 mmol) y yodoetano (20,6 mg, 0,132 mmol).

ER-885808 (8,2 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 28,6 %) se preparó de una manera similar a ER-885612 partiendo de 13 (25 mg, 0,088 mmol) y yoduro de isopropilo (22,5 mg, 0,132 mmol).

ER-885892 (3,1 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 10,4 %) se preparó de una manera similar a ER-885612 partiendo de 13 (25 mg, 0,088 mmol) y 1-yodo-2-metilpropano (15,2 ul, 0,132 mmol).

ER-885929 (17,5 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 54,6 %) se preparó de una manera similar a ER-885612 partiendo de 13 (25 mg, 0,088 mmol) y 1-yodohexano (37,4 mg, 0,176 mmol).

ER-885930 (7,9 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 23,7 %) se preparó de una manera similar a ER-885612 partiendo de 13 (25 mg, 0,088 mmol) y bromuro de ciclohexilmetilo (31,3 mg, 0,177 mmol).

ER-895324 (35,2 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 54,7 %) se preparó de una manera similar a ER-885612 partiendo de 13 (50,6 mg, 0,179 mmol) y 2-bromopiridina (20,4 ul, 0,214 mmol). Se usó THF (1 ml) en lugar de DMF.

ER-895325 (54,2 mg, 0,150 mmol, rendimiento del 83,8 %) se preparó de una manera similar a ER-893324 partiendo de 13 (50,6 mg, 0,179 mmol) y 2-bromopirimidina (57 mg, 0,359 mmol).

ER-894552 (5 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 19,2 %) se preparó de una manera similar a ER-893324 partiendo de 13 (20,4 mg, 0,072 mmol) y 2-cloropirazina (8,3 mg, 0,0,072 mmol).

ER-886137: En un recipiente de reacción de microondas seco se añadió carbonato de cesio (172,5 mg, 0,529 mmol), yoduro de cobre (I) (33,6 mg, 0,176 mmol), 1,1'-binaftil-2,2'-diamina (50,2 mg, 0,177 mmol, 2-yodo-1,3-dimetilbenceno (123 mg, 0,53 mmol) en DMSO (0,3 ml), seguido de 13 (50 mg, 0,177 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 110 °C durante 12 h, tiempo después del cual la mezcla se inyectó directamente en una columna de HPLC preparativa de fase inversa (columna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando 0-50 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,05 % de TFA) para purificación eluyendo, para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage eluyendo con un gradiente de 25 % de EtOAc en heptano a 100 % de EtOAc) para proporcionar ER-886137 (12,1 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 17,6 %) después de combinación de las fracciones recogidas deseadas, de concentración y de secado al vacío.

ER-886514: A una suspensión agitada de 14 (10,5 mg, 0,024 mmol) y carbonato potásico (30 mg, 0,217 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió fenol (24,4 mg, 0,259 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 150 °C durante 5 h, tiempo después del cual la mezcla en bruto se filtró y se inyectó directamente en una columna de HPLC preparativa de fase inversa (columna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando 0-50 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,05 % de TFA) para proporcionar ER-886514 (4,5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 54,1 %) después de combinación de las fracciones recogidas deseadas, de concentración y de secado al vacío.

ER-886515 (3,2 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 37,6 %) se preparó de una manera similar a ER-886514 partiendo de 14 (10,6 mg, 0,024 mmol) y 3-metilfenol (28,1 mg, 0,260 mmol).

ER-886516 (4,7 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 52,4 %) se preparó de una manera similar a ER-886514 partiendo de 14 (10,6 mg, 0,024 mmol) y 4-metilfenol (28,1 mg, 0,260 mmol).

ER-886605 (7,9 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 85,1 %) se preparó de una manera similar a ER-886514 partiendo de 14 (10,3 mg, 0,024 mmol) y 3,4-diflurorfenol (20 mg, 0,154 mmol). Se usó 1-metilpirrolidinona (1 ml) en lugar de tolueno en esta preparación.

ER-886606 (7,2 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 81,2 %) se preparó de una manera similar a ER-886605 partiendo de 14 (10,3 mg, 0,024 mmol) y 3-flurorfenol (13,2 mg, 0,118 mmol).

ER-886624 (5,1 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 59 %) se preparó de una manera similar a ER-886605 partiendo de 14 (10 mg, 0,023 mmol) y 2-flurorfenol (10 mg, 0,089 mmol).

ER-886786 (8,2 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 76,9 %) se preparó de una manera similar a ER-886605 partiendo de 14 (12,5 mg, 0,029 mmol) y 2-metilfenol (28,1 mg, 0,260 mmol).

Otros Ejemplos usando el Compuesto 13 o ER-885493 como material de partida:

ER-885621: A una solución agitada de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (24,4 ul, 0,132 mmol) en DCM (0,1 ml) enfriada a -78 °C en una atmósfera de N_2 se añadió 13 (25 mg, 0,088 mmol) en DCM (0,1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a -50 °C y se agitó durante 0,5 h, se calentó a 0 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se calentó a 5 °C y se agitó durante 2 h, tiempo después del cual se añadió gota a gota $NaHCO_3$ saturado en agua hasta alcanzar pH 10. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (1 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación sobre una columna de HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con 0-50 % de acetonitrilo en agua, proporcionó ER-885621 (12,5 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 49,8 %) después de combinación de las fracciones recogidas deseadas, de concentración y de secado al vacío.

ER-885906: Una solución agitada de 13 (85,5 mg, 0,302 mmol) en cloruro de tionilo (2 ml) se calentó a 85 °C durante 24 h, tiempo después del cual el exceso de cloruro de tionilo se retiró y el producto en bruto se purificó sobre una columna de HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con 0-50 % de acetonitrilo en agua, proporcionó ER-885906 (4,3 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 4,7 %) después de combinación de las fracciones recogidas deseadas, de concentración y de secado al vacío.

Preparación de ER-886431 y ER-886480 como ejemplos del Compuesto 44, Esquema 13

Compuesto 43 o ER-886250: A una solución agitada de 13 (200 mg, 0,706 mmol) en DCM (5 ml) y piridina (0,114 ml, 1,4 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió peryodinano de Dess-Martin (359 mg, 0,846 mmol), tiempo después del cual la reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. Se encontró que la reacción estaba incompleta, por lo que se añadieron más cantidad de peryodinano de Dess-Martin (359 mg, 0,846 mmol) y piridina (0,114 ml, 1,4 mmol), seguido de agitación durante 30 min más. La reacción completada se vertió sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 ml) con tiosulfato sódico acuoso al 10 % (2 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, tiempo después del cual la mezcla se extrajo tres veces con DCM (cada una 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage SP4, 25 g, eluyendo con 10 - 100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 5-((*2R*,*6R*)-2-formil-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo, 43 o ER-886250 (110 mg, 0,391 mmol, rendimiento del 55,4 %) en forma de un jarabe de color amarillo después de combinación de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

A una solución agitada de 43 (25 mg, 0,089 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio 1 M (0,098 ml, 0,098 mmol) en THF durante un periodo de 2 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, tiempo después del cual se añadió lentamente cloruro de amonio saturado (0,5 ml), seguido de agua (0,25 ml). La reacción interrumpida se calentó a ta, se agitó durante 10 min más y se extrajo dos veces con EtOAc (cada una 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en placas de TLC preparativa (placas Merck Silica Gel 60 F254, 2 20 x 20 cm, eluyendo con EtOAc) para proporcionar ER-886431 (3 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 11,2 %, Fr = 0,75, EtOAc) y ER-886480 (3 mg, 0,0,10 mmol, rendimiento del 11,2 %, *Fr* = 0,80. EtOAc) en forma de un jarabe de color amarillo después de que se eluyeran las fracciones deseadas por separado del gel de sílice, de concentración y de secado al vacío. La esteroquímica para la funcionalidad de alcohol libre para ambos ejemplos se asignó de un modo arbitrario.

ER-886530 (11 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 36,4 %, *Fr* = 0,80, EtOAc) y ER-886531 (3 mg, 0,0,10 mmol, rendimiento del 11,2 %, Fr = 0,75, EtOAc) se prepararon de una manera similar a ER-886431 y ER-886480 partiendo de 43 (25 mg, 0,089 mmol) y cloruro de butilmagnesio 2 M en THF (0,131 ml, 0,262 mmol). El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage SP4, 25 g, eluyendo con 20 - 100 % de EtOAc en heptano). La esteroquímica para la funcionalidad de alcohol libre para ambos ejemplos se asignó de un modo arbitrario.

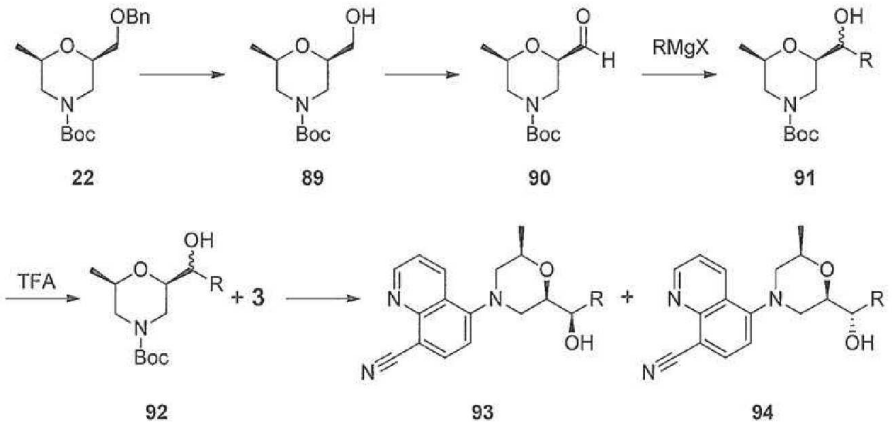
ER-886532 (4 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 6,3 %, *Fr* = 0,80, EtOAc) y ER-886533 (4 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 6,3 %, Fr = 0,75, EtOAc) se prepararon de una manera similar a ER-886530 y ER-886531 partiendo de 43 (49 mg, 0,174 mmol) y cloruro de ciclohexilmagnesio 1,3 M en THF (0,20 ml, 0,260 mmol). La esteroquímica para la funcionalidad de alcohol libre para ambos ejemplos se asignó de un modo arbitrario.

ER-886567 (3,6 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 5,3 %, *Fr* = 0,80, EtOAc) y ER-886568 (8,6 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 12,8 %, Fr = 0,75, EtOAc) se prepararon de una manera similar a ER-886530 y ER-886531 partiendo de 43 (49 mg, 0,174 mmol) y cloruro de fenetilmagnesio 1 M en THF (0,26 ml, 0,260 mmol). La esteroquímica para la funcionalidad de alcohol libre para ambos ejemplos se asignó de un modo arbitrario.

ER-886520 (26 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 49,1 %, *Fr* = 0,80, EtOAc) se preparó de una manera similar a ER-886530 y ER-886531 partiendo de 43 (48 mg, 0,171 mmol) y cloruro de etilmagnesio 2 M en THF (0,128 ml, 0,256 mmol). La mezcla diastereomérica se usó para estudios adicionales.

ER-886564 y ER-886565 mediante el Esquema 26

Esquema 26



A una solución agitada de 22 (2,51 g, 7,8 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono activado en agua al 50 % (1,66 g), seguido de carga del matraz varias veces con gas de hidrógeno. La reacción se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) a 40 °C y se agitó durante 16 h, tiempo después del cual la reacción se purgó con varias veces con gas de nitrógeno mientras se evacuaba el sistema con vacío doméstico entre purgas. La reacción completada se filtró sobre Celite 545, el lecho de filtro se lavó dos veces con EtOH (cada una 85 ml), seguido de concentración de los filtrados combinados, que se concentraron y se secaron al vacío. El producto en bruto, 2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2R,6R*)-*terc*-butilo, 89 (1,56 g, 6,7 mmol, rendimiento del 86,5 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución agitada de 89 (1,501 g, 6,5 mmol) en DCM (30 ml) y piridina (1,05 ml, 13,0 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió peryodinano de Dess-Martin (3,3 g, 7,8 mmol), tiempo después del cual la reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. Se encontró que la reacción estaba incompleta, por lo que se añadieron más cantidad de peryodinano de Dess-Martin (1,4 g, 3,3 mmol) y piridina (0,52 ml, 6,4 mmol), seguido de agitación durante 2 h más. La reacción completada se vertió sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado (37 ml) con tiosulfato sódico acuoso al 10 % (18 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, tiempo después del cual la mezcla se extrajo tres veces con DCM (cada una 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (37 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage 40+S, 40 g, eluyendo con 10 - 100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 2-formil-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2R,6R*)-*terc*-butilo, 90 (1,285 g, 5,6 mmol, rendimiento del 86,2 %) en forma de un jarabe incoloro después de combinación de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

A una solución agitada de 90 (208 mg, 0,907 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota bromuro de bencilmagnesio 1 M (2,3 ml, 2,3 mmol) en THF durante un periodo de 2 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h, tiempo después del cual se añadió lentamente cloruro de amonio saturado (4,8 ml), seguido de agua (2,5 ml). La reacción interrumpida se calentó a ta, se agitó durante 10 min más y se extrajo dos veces con EtOAc (cada una 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (9,5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto sobre gel de sílice (Biotage SP4, 25 g, eluyendo con 25 - 100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 2-((*R,S*)-1-hidroxi-2-feniletil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (2*R*,6*R*)-*terc*-butilo, 91 (172 mg, 0,539 mmol, rendimiento del 59,4 %, R = $-CH_2C_6H_5$) en forma de un aceite incoloro después de combinarse las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

A una solución agitada de 91 (172 mg, 0,539 mmol) en DCM (1,2 ml) se añadió TFA (1,2 ml). La reacción se agitó durante 30 min a ta, tiempo después del cual la reacción completada se diluyó con tolueno (4,6 ml), se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad dos veces con tolueno (cada una 4,6 ml) a sequedad para proporcionar 1-((*2R,6R*)-6-metilmorfolin-2-il)-2-feniletanol, 92 (179 mg, 0,534 mmol, rendimiento del 99,0 %, R = $-CH_2C_6H_5$) en forma de la sal TFA sin purificación adicional.

92 en bruto (179 mg, 0,534 mmol), se disolvió en *N*-metilpirrolidona (3 ml), seguido de 3 (187 mg, 0,802 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 170 °C durante 5 h, tiempo después del cual la mezcla enfriada se inyectó directamente en una columna de HPLC preparativa C-18 de fase inversa con 10-60 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA. Las dos fracciones eluídas se concentraron por separado a sequedad, se destilaron azeotrópicamente dos veces con MeOH (cada una 5 ml). Cada isómero se disolvió en MeOH (2 ml) y se pasó sobre un lecho básico de gel de sílice (gel de sílice-CO_2) eluyendo dos veces con MeOH (cada una 2 ml), seguido de concentración y de secado al vacío para proporcionar por separado 93 o ER-886564 (19 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 9,5 %, primera fracción, R = $-CH_2C_6H_5$) y 94 o ER-886565 (23 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 11,5 %, segunda fracción, R = $-CH_2C_6H_5$). La estereoquímica de la posición del alcohol se asignó arbitrariamente.

ER-895200 (22,2 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 32,1 %, primera fracción) y ER-895310 (15,2 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 21,8 %, segunda fracción) se prepararon de una manera similar a ER-886564 y ER-886564 partiendo de 3 (54,6 mg, 0,234 mmol) y 1-((*2R,6R*)-6-metilmorfolin-2-il)etanol (68,2 mg, 0,470 mmol). La estereoquímica de la posición del alcohol se asignó arbitrariamente.

ER-895326: A una solución agitada de ER-895200 (17,9 mg, 0,060 mmol) en THF (0,3 ml) se añadió hidruro sódico (4,8 mg, 0,120 mmol, dispersión al 60 % en aceite), seguido de 2-bromopirimidina (19 mg, 0,120 mmol). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 30 min, tiempo después del cual se enfrió a ta y se interrumpió lentamente con la adición gota a gota de agua (0,5 ml). La mezcla se extrajo tres veces con DCM (cada una 3 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con un gradiente de 0 - 10 % de EtOAc en heptano) para proporcionar ER-895326 (20,3 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 90,1 %) después de la recogida de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

ER-895327 (6,4 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 63 %) se preparó de una manera similar a ER-895326- partiendo de ER-895310 (7,9 mg, 0,027 mmol) y 2-bromopirimidina (8 mg, 0,0,50 mmol).

ER-895412: A una solución agitada de *n*-butillitio 1,6 M en THF (1,36 ml, 2,18 mmol) a -40 °C se añadió gota a gota

2-bromopiridina (0,21 ml, 2,20 mmol) en éter dietílico (2 ml), seguido de agitación durante 30 min a - 40 °C. Se añadió gota a gota 90 (500 mg, 2,18 mmol) en THF (2 ml) durante un periodo de 3 min, tiempo después del cual la mezcla de reacción se agitó a - 40 °C durante 2 h y después a 0 °C durante 1 h. La reacción completada se interrumpió lentamente con cloruro de amonio saturado en agua (2 ml), seguido de calentamiento a ta, separación de las capas y extracción de la capa acuosa dos veces con EtOAc (cada una 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó en primer lugar pasando sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con 30 % de EtOAc en heptano), seguido de cristalización en 3:1 de DCM:MeOH para proporcionar, después de filtración y de secado al vacío, 2-((*S*)-hidroxi(piridin-2-il)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (2*R*,6*R*)-*terc*-butilo (150 mg, 0,486 mmol, rendimiento del 22,3 %)

A una solución agitada de 2-((*S*)-hidroxi(piridin-2-il)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (2*R*,6*R*)-*terc*-butilo (150 mg, 0,486 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1 ml), seguido de agitación a ta durante 1 h. La reacción completada se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad tres veces con tolueno (cada una 5 ml), seguido de disolución con DCM (10 ml) lavado dos veces con $NaHCO_3$ saturado en agua (2 ml) y salmuera (2 ml), secado sobre $MgSO_4$, filtración y concentración y secado al vacío para proporcionar (S)-((2*R*,6*R*)-6-metilmorfolin-2-il)(piridin-2-il)metanol en bruto (97,8 mg, 0,469, rendimiento del 96,4 %).

A una solución agitada de (*S*)-((*2R,6R*)-6-metilmorfolin-2-il)(piridin-2-il)metanol (97,8 mg, 0,469 mmol) y el Compuesto 3 (54,6 mg, 0,234 mmol) en DMAC (1 ml) se añadió TEA (0,132 ml, 0,947 mmol). La reacción se sometió a microondas a 105 °C durante 3 h, tiempo después del cual, la reacción enfriada se purificó directamente sobre una columna de HPLC preparativa de fase inversa (columna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando 0-50 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar ER-895296 (15,2 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 18,0 %, R = 2-piridilo) después de combinación de las fracciones recogidas deseadas, de concentración y de secado al vacío.

Preparación de ER-886625 como un ejemplo del Compuesto 45, Esquema 13

A una solución agitada de ER-886520 (19 mg, 0,061 mmol) en DCM (0,5 ml) y piridina (0,010 ml, 0124 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió peryodinano de Dess-Martin (31,1 mg, 0,073 mmol), tiempo después del cual la reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. Se encontró que la reacción estaba incompleta, por lo que se añadieron más cantidad de peryodinano de Dess-Martin (31,1 mg, 0,073 mmol) y piridina (0,010 ml, 0124 mmol), seguido de agitación durante 30 min más. La reacción completada se vertió sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,4 ml) con tiosulfato sódico acuoso al 10 % (0,2 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, tiempo después del cual la mezcla se extrajo tres veces con DCM (cada una 0,3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (0,35 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage SP4, 25 g, eluyendo con 10 - 80 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 45 o ER-886625 (7 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 37,1 %) en forma de un sólido de color amarillo después de combinación de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

ER-886626 (10,8 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 90,9 %) se preparó de una manera similar a ER-886625 partiendo de la mezcla de ER-886532 y ER-886533 (12 mg, 0,033 mmol).

ER-886629 (6,6 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 81 %) se preparó de una manera similar a ER-886625 partiendo de la mezcla de ER-886567 y ER-886568 (8 mg, 0,021 mmol).

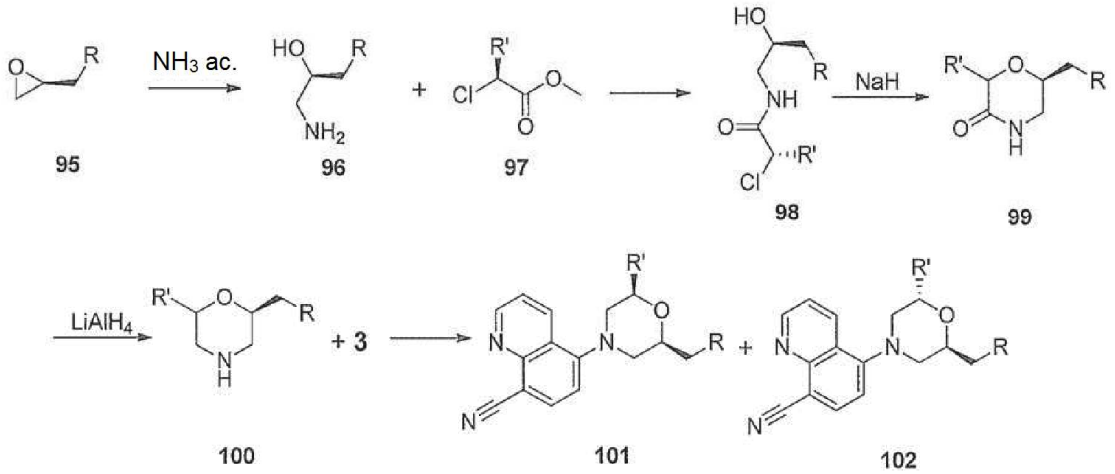
Preparación de ER-886912 y ER-886913:

A una solución agitada de ER-886568 (124 mg, 0,32 mmol) en DCM (1,3 ml) a ta se añadió cloruro de metanosulfonilo (37 ul, 0,478 mmol), seguido de DMAP (7,8 mg, 0,064 mmol) y DIPEA (0,17 ml, 0,959 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h, tiempo después del cual se añadieron agua (1 ml) y DCM (5 ml), seguido de agitación durante 5 min más y de separación de las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage SP4, 25 g, eluyendo con 20 - 100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar metanosulfonato de (*R*)-1-((2*R*,6*R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-fenilpropilo (136 mg, 0,292 mmol, rendimiento del 93,5 %) en forma de un sólido de color amarillo después de combinación de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

Una solución de metanosulfonato de (*R*)-1-((*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)-3-fenilpropilo (38 mg, 0,082 mmol) en NMP (2 ml) y pirrolidina (0,10 ml, 1,21 mmol) se sometió a microondas a 150 °C durante 15 min, seguido de enfriamiento, filtración e inyección directa en una HPLC C-18 (columna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando 0-50 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,05 % de TFA). Las fracciones de ER-886912 y ER-886913 se concentraron por separado a sequedad, se disolvieron en MeOH (3 ml) y se eluyeron sobre una columna de gel de sílice impregnada con carbonato (Biotage Isolute SPE, Si-CO_3, 1 g), se lavaron con MeOH (3 ml), se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ER-886912 (1,4 mg, 0,003 mmol, rendimiento del 3,9 %) como el primer pico eluído y ER-886913 (0,6 mg, 0,001 mmol, rendimiento del 1,5 %) como el segundo eluído. La esteroquímica para la funcionalidad de amina para ambos ejemplos se asignó de un modo arbitrario.

Preparación de ER-886131: Una modificación del Esquema 7 mediante el Esquema 27:

Esquema 27



Una solución agitada de (*S*)-2-propiloxirano disponible en el mercado, 95 (3,0 g, 34,8 mmol, R = etilo) en hidróxido de amonio (100 ml) se cerró herméticamente y se agitó durante 24 h, seguido de destilación azeotrópica a sequedad tres veces con tolueno (cada una 100 ml). El producto incoloro en bruto, (*S*)-1-aminopentan-2-ol, 96 (R = etilo), se usó en la siguiente reacción sin purificación.

A una solución agitada de 96 en bruto (0,987 mg, 9,57 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió 2-cloropropanoato de (*S*)-metilo, 97 (1,568 g, 11,5 mmol, R' = metilo), seguido de calentamiento a 70 °C y de agitación durante 24 h. La reacción completa se enfrió a ta, se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml). La solución orgánica se lavó tres veces con HCl acuoso 1 N (cada una 5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con un gradiente de 20 - 100 % de EtOAc en heptanos) para proporcionar (*S*)-2-cloro-*N*-((*S*)-2-hidroxipentil)propanamida, 98 (0,356 g, 1,839 mmol, rendimiento del 19,2 %, R = etilo; R' = metilo).

A una solución agitada de 98 (0,356 g, 1,839 mmol) en THF (22 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (294,2 mg, 7,277 mmol, dispersión en aceite al 60 %). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se calentó a ta y se agitó durante 5 h más. La reacción completada se interrumpió lentamente con IPA (1 ml), seguido de adición de Dowex 50, forma H+, hasta que se demostró un pH neutro. La suspensión se filtró y se lavó dos veces con IPA (cada una 5 ml). El filtrado se concentró, seguido de purificación sobre gel de sílice (Biotage 25 g, eluyendo con EtOAc). Se obtuvo una mezcla de (*2S,6S*)-2-metil-6-propilmorfolin-3-ona y (*2R,6S*)-2-metil-6-propilmorfolin-3-ona, 99 (168,2 mg, 1,07 mmol, rendimiento del 58,2 %, R = etilo; R' = metil) en una proporción 2:1, *cis* a *trans,* después de la recogida de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

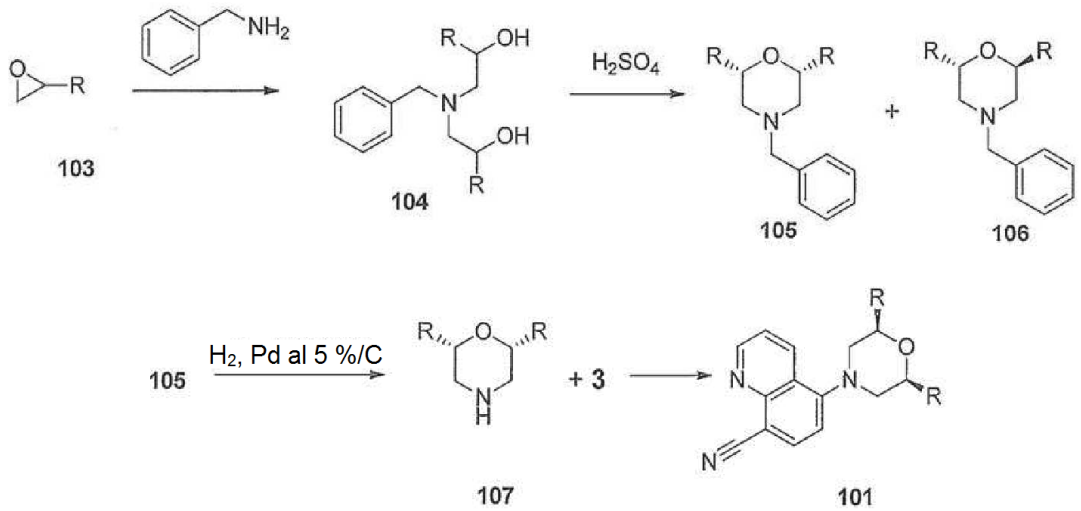
A una solución agitada de 99 (168,2 mg, 1,07 mmol) en THF (0,8 ml) a ta se añadió gota a gota tetrahidroaluminato de litio 1 M (1 ml, 1 mmol) durante un periodo de 2 minutos. La reacción se agitó durante 2,5 h más, tiempo después del cual la reacción completada se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de agua (0,43 ml) e hidróxido sódico 1 M en agua (0,03 ml) y después agitando durante 30 min. El precipitado resultante se filtró sobre Celite 454 y se eluyó con EtOAc (2 ml), DCM (2 ml) y éter dietílico (2 ml). Los filtrados combinados se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar (2*R,S;6S*)-2-metil-6-propilmorfolina en bruto, 100 (R = etilo; R' = metilo) que se usará directamente en la siguiente reacción.

100 en bruto se disolvió en NMP (5 ml), seguido de 3 (150 mg, 0,636 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 145 °C durante 7 h, tiempo después del cual la mezcla enfriada se inyectó directamente en una columna de HPLC preparativa C-18 de fase inversa con 10-60 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA. Las dos fracciones eluídas se concentraron por separado a sequedad, se destilaron azeotrópicamente dos veces con MeOH (cada una 5 ml). Cada isómero se disolvió en MeOH (2 ml) y se pasó sobre un lecho básico de gel de sílice (gel de sílice-CO_2) eluyendo dos veces con MeOH (cada una 2 ml), seguido de concentración y de secado al vacío para proporcionar por separado ER-886131, 101 (64,2 mg, 0,217 mmol, rendimiento del 34,2 %, isómero cis, R = etilo; R' = metilo), y ER-886132, 102 (25,2 mg, 0,85 mmol, rendimiento del 13,4 %, isómero trans, R = etilo; R' = metilo).

ER-886212 (315,2 mg, 0,975 mmol, rendimiento global del 8,5 %) se preparó de una manera similar a ER-886131 partiendo de (*S*)-1-aminoheptan-2-ol disponible en el mercado, 90 (3,08 g, 23,5 mmol, R = n-butilo) y 2-cloropropanoato de (S)-metilo, 97 (1,568 g, 11,5 mmol, R' = metilo).

Ejemplos alternativos de 101 usando el Esquema 28:

Esquema 28



Preparación de ER-886211:

A una solución agitada de 2-etiloxirano, 103 (621 mg, 8,61 mmol, R = etil) en DCM (60 ml) se añadió bencilamina (996 mg, 9,30 mmol), seguido de triflato de escandio (341 mg, 0,693 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción completada se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), se extrajo tres veces con DCM (cada una 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage 25 g, eluyendo con una proporción de 10:10:0,1 de heptanos:EtOAc:TEA) para proporcionar 1,1'-(bencilazanediil)bis(butan-2-ol), 104 (658 mg, 2,628 mmol, rendimiento del 30,4 %, R = etilo) después de concentración de las fracciones combinadas deseadas y de secado al vacío.

A una solución agitada de 104 (584 mg, 2,323 mmol) en agua (0,3 ml) se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (2 ml) durante un periodo de 5 minutos, tiempo después del cual la reacción se calentó a 150 °C durante 2 h. La reacción completada se enfrió a ta y se vertió lentamente sobre $NaHCO_3$ saturado (20 ml) con agitación. La mezcla se extrajo dos veces con DCM (cada una 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage 25 g, eluyendo con una proporción 2:1 de heptanos:EtOAc) para proporcionar (3*S*,5*R*)-1-bencil-3,5-dietilpiperidina, 105 (234,2 mg, 1,003 mmol, rendimiento del 43,2 %, R = etilo) y (3*R*,5*R*)-1-bencil-3,5-dietilpiperidina, 106 (190,2 mg, 0,815 mmol, rendimiento del 35,1 %, R = etilo) después de concentración por separado de las fracciones orgánicas combinadas y de secado al vacío.

A una solución agitada de 105 (107,1 mg, 0,462 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió paladio al 5 % sobre carbono activado (250 mg), seguido de cambio del matraz varias veces con gas de hidrógeno. La reacción se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) a ta y se agitó durante 12 h, tiempo después del cual la reacción se purgó con varias veces con gas de nitrógeno mientras se evacuaba el sistema con vacío doméstico entre purgas. La reacción completada se filtró sobre Celite 545, el lecho de filtro se lavó dos veces con MeOH (cada una 2 ml), seguido de concentración de los filtrados combinados, que se concentraron y se secaron al vacío. El producto en bruto, (*3S,5R*)-3,5-dietilpiperidina, 107 (0,066 g, 0,462 mmol, rendimiento del 99,9 %, R = etilo) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución agitada de 107 (0,066 g, 0,462 mmol, R = etilo) en NMP (2 ml) se añadió DIPEA (0,13 ml, 0,728 mmol) y 3 (86,3 mg, 0,370 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 150 °C durante 1 h, tiempo después del cual se purificó directamente sobre una columna de HPLC preparativa de fase inversa (columna Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; gradiente usando 0-50 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,05 % de TFA) para proporcionar un análogo de 101 o ER-886211 (45,2 mg, 0,153 mmol, rendimiento del 41,4 %, R = etilo) después de combinación de las fracciones recogidas deseadas, de concentración y de secado al vacío.

Otros ejemplos:

ER-885113: A una solución agitada de 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (20 mg, 0,067 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (20 mg, 0,022 mmol) en tolueno (0,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno se

añadió 5-bromo-8-metoxiquinolina disponible en el mercado (201 mg, 0,844 mmol), t-butóxido sódico (122 mg, 1,27 mmol) y *cis*-2,6-dimetilmorfolina (125 mg, 1,085 mmol) a ta, seguido de tolueno (0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h, tiempo después del cual la reacción completada se enfrió a ta, seguido de la adición de agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc (cada una 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice dos veces (Biotage SP4, 25+S eluyendo con 12-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar ER-885113 (49 mg, 0,180 mmol, rendimiento del 21,3 %) después de la recogida de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

ER-887960 (13,7 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 23,5 %) se preparó de una manera similar a ER-885113 partiendo de 5-bromo-8-cloro-1,7-naftiridina (51 mg, 0,210 mmol) y *cis*-2,6-dimetilmorfolina (31,4 mg, 0,273 mmol)

ER-886133 y ER-886134: Una solución de (S)-2-((benciloxi)metil)oxirano (65 g, 0,396 mol) y NH_4OH al 28 % en agua se agitó a ta durante 14 h, tiempo después del cual la reacción completada se concentró y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno (cada una 150 ml) para obtener (*S*)-1-amino-3-(benciloxi)propan-2-ol (70,6 g, 0,390 mol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco en bruto.

A una solución agitada de (*S*)-1-amino-3-(benciloxi)propan-2-ol en bruto (54,4 g, 0,300 mol) en etanol (400 ml) se añadió gota a gota (*R*)-(+)-2-cloropropionato de metilo (40,44 g, 0,330 mol) durante un periodo de 30 min. La reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 16 h, tiempo después del cual la reacción completada se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con HCl ac. 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con un gradiente lineal de 30 - 80 % de EtOAc en heptano) para proporcionar (R)-N-((*R*)-1-(benciloxi)propan-2-il)-2-cloropropanamida (65,7 g, 0,239 mol, rendimiento del 79,7 %) después de combinación de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

A una solución agitada y enfriada de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(benciloxi)propan-2-il)-2-cloropropanamida (8,8 g, 0,032 mol) en THF (440 ml) a 0 °C se añadió en porciones NaH (5,181 g, 0,130 mol, como una dispersión en aceite al 60 %) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, después se dejó calentar lentamente a ta y se agitó durante 6 h más. La reacción completada se interrumpió lentamente con IPA (20 ml), seguido de Dowex 50, resina H+ (30 g), seguido de agitación hasta que se registró un pH ácido. La suspensión inactivada se filtró, se lavó con EtOAc (50 ml) y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (200 g, eluyendo con un gradiente del 30 - 50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar (*2S*,*6S*)-6-((benciloxi)metil)-2-metilmorfolin-3-ona (6,12 g, 0,026 mol, rendimiento del 81,3 %) después de combinación de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

A una solución agitada de (*2S,6S*)-6-((benciloxi)metil)-2-metilmorfolin-3-ona (6,12 g, 0,026 mol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a ta se añadió gota a gota tetrahidroaluminato 1 M en THF (30 ml, 0,030 mol) durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h, tiempo después del cual se enfrió a 0 °C, seguido de la adición lenta de agua (13 ml) y después NaOH ac. 1 N (0,9 ml). La reacción interrumpida se agitó hasta que el precipitado se volvió, tiempo después del cual se añadió Celite 545 (10 g), seguido de filtración sobre una capa de Celite y enjuague tres veces con DCM (30 ml) y éter etílico (30 ml). Los filtrados combinados se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con un gradiente de 0 - 5 % de MeOH en DCM) para proporcionar (*2S,6S*)-2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolina (2,7 g, 0,012 mol, rendimiento del 46,2 %) después de combinación de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

A una solución agitada de (2*S*,*6S*)-2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolina (2,7 g, 0,012 mol) en DCM (50 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (6,807 g, 0,031 mol), seguido de TEA (4,35 ml, 0,031 mol) y DMAP (100 mg, 0,82 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h, tiempo después del cual la reacción completada se lavó con HCl 0,1 N (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se concentró, seguido de purificación sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con un gradiente del 10 - 20 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (2*S*,*6S*)-*terc*-butilo (3,68 g, 11,4 mmol, rendimiento del 95,4 %) después de combinación de las fracciones deseadas, de concentración y de secado al vacío.

A una solución agitada de 2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2S,6S*)-*terc*-butilo (3,102 g, 9,7 mmol) en etanol (15 ml) se añadió Pd al 5 % sobre carbono (300 mg), seguido de evacuación y cambio del recipiente de reacción tres veces con gas de hidrógeno. La reacción se calentó a 40 °C manteniendo en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) y se agitó durante una noche, tiempo después del cual la reacción se purgó con varias veces con gas de nitrógeno mientras se evacuaba el sistema con vacío doméstico entre purgas. La reacción completada se filtró sobre Celite 545, el lecho de filtro se lavó dos veces con etanol (cada una 10 ml), seguido de concentración de los filtrados combinados, que se concentraron y se secaron al vacío. El producto en bruto, 2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2S,6S*)-*terc*-butilo (2,15 g, 9,3 mmol, rendimiento del 95,8 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución agitada de 2-(hidroximetil)-6-metilmorfolin-4-carboxilato de (*2S,6S*)-*terc*-butilo (200 mg, 0,865 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,7 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, tiempo después del

cual se concentró y se destiló azeotrópicamente a sequedad dos veces con tolueno (cada una 5 ml) y se secó al vacío. La morfolina desprotegida en bruto se disolvió con agitación en DMAC (1 ml), seguido de DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol) y el compuesto 3 (152,4 mg, 0,654 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 140 °C y se agitó durante 3 h, tiempo después del cual la reacción completada se enfrió a ta, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (Biotage, eluyendo con 30 - 80 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 5-((*2S,6S*)-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo o ER-885477 (165,2 mg, 0,583 mmol, rendimiento del 89,2 %) después de concentración de las fracciones combinadas deseadas y de secado al vacío.

A una solución agitada y enfriada de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®) (0,044 ml, 0,239 mmol) en DCM (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a - 78 °C se añadió gota a gota ER-885477 (50,4 mg, 0,178 mmol) en DCM (2 ml) durante un periodo de 3 min. La mezcla de reacción se calentó a - 50 °C y se agitó durante 30 min, tiempo después del cual se calentó a 0 °C y se agitó durante 1,5 h. La reacción completada se interrumpió lentamente con una adición gota a gota de $NaHCO_3$ saturado hasta que se observó un pH básico (~ 5 ml). La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), las capas se separaron, tiempo después del cual la capa orgánica se lavó dos veces con agua (cada una 5 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de HPLC de fase inversa (columna X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluyendo con un gradiente lineal de 10 % - 90 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido fórmico) y concentrando el pico deseado, seguido de alto vacío a sequedad para proporcionar ER-886133 (35,2 mg 0,123 mmol, rendimiento del 69,3 %).

A ER-885477 (25,2 mg, 0,089 mmol) se añadió cloruro de tionilo (2 ml), seguido de calentamiento a 85 °C y de agitación durante 24 h. La reacción completada se concentró a sequedad con destilación azeotrópica dos veces con tolueno (cada una 5 ml). El producto en bruto se purificó sobre una columna de HPLC de fase inversa (columna X-Bridge C18 19 x 100 mm; eluyendo con un gradiente lineal de 10 % - 90 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de ácido fórmico) y concentrando el pico deseado, seguido de alto vacío a sequedad para proporcionar ER-886134 (2,1 mg 0,007 mmol, rendimiento del 7,8 %).

Preparación de ER-889363 usando el Esquema 14: A una suspensión agitada de clorhidrato de 3-butenilamina, 62 (5,45 g, 50,6 mmol) en DCM (33 ml) se añadió $NaHCO_3$ (110 g), seguido de cloruro de o-nitrobencenosulfonilo (13,5 g, 60,8 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a ta durante 2 h, tiempo después del cual se añadió clorhidrato de fenilhidrazina (2,9 g, 20 mmol) y la agitación se continuó durante 1 h más. La mezcla de reacción completada se extrajo con MTBE (70 ml) y después se lavó secuencialmente con ácido cítrico ac. al 20 % (35 ml), agua (35 ml) y se concentró. El sólido de color púrpura resultante (13,32 g) se disolvió en NMP (70 ml) y se añadió carbonato potásico (21 g, 0,15 mol) seguido de (*R*)-glicidol-bencil éter, 6 (9,98 g, 60,8 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 22 h, tiempo después del cual se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (cada una 200 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar un aceite de color naranja, que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de *n*-heptano/MTBE) para dar 64, (7,90 g, 18,8 mmol, rendimiento del 37 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color naranja.

A una solución agitada de 64 (7,90 g, 18,8 mmol) en DMAC (94,8 ml) se añadió acetato de cobre (II) (0,853 g, 4,70 mmol), seguido de $PdCl_2$ (0,416 g, 2,35 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de O_2 (globo) a ta durante 16 h, tiempo después del cual se añadió más cantidad de $PdCl_2$ (0,200 g, 1,13 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 6 h. La reacción completada se interrumpió con piridina (4,5 ml, 56 mmol), se agitó durante 5 min, seguido de disolución con MTBE (400 ml). La mezcla se lavó con agua (250 ml) y la capa orgánica se separó, se concentró. El aceite de color amarillo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de *n*-heptano/MTBE) para dar 65 (0,740 g, 1,77 mmol, rendimiento del 9,4 %, rendimiento del 31 % basado en el sustrato recuperado).

A una solución agitada y enfriada de 65 (1,480 g, 3,54 mmol) en DCM (14,8 ml) a 0 °C se añadió trietilsilano (2,96 ml, 18,6 mmol), seguido de TFA (4,44 ml, 57,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, tiempo después del cual la mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción completada se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno (cada una 60 ml) y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de *n*-heptano/MTBE) para dar 66 (1,382 g, 3,29 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución agitada de 66 (1,382 g, 3,29 mmol) en DMF (8,3 ml, 0,11 mol) se añadió carbonato potásico (1,45 g, 10,5 mmol), seguido de bencenotiol (0,360 ml, 3,50 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 2 h, tiempo después del cual la reacción completada se diluyó con agua (12 ml). Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,897 g, 4,11 mmol), seguido de agitación a ta durante 1 h. La reacción completada se diluyó con agua (29 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (cada una 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (4:1 de *n*-heptano/MTBE) para proporcionar 67 (847 mg, 2,52 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite incoloro y su estereoisómero (8,3 mg, 0,25 mmol, rendimiento del 7,5 %) en forma de un aceite incoloro.

A una solución agitada de 67 (0,847 g, 2,52 mmol) en DCM (4,2 ml) se añadió TFA (4,2 ml, 0,055 mol) a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción completada se concentró, se destiló azeotrópicamente con tolueno (20 ml) y se repartió entre $NaHCO_3$ saturado (8,5 ml) y DCM (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ (2,0 g),

se filtró y se concentró a sequedad. El intermedio en bruto se disolvió en NMP (2,12 ml), seguido de DIPEA (0,66 ml, 3,8 mmol) y después 3 (0,706 g, 3,03 mmol). La mezcla resultante se calentó a 140 °C y se agitó durante 2 h, tiempo después del cual la reacción completada se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc(40 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y se concentraron para dar el producto en bruto en forma de un sólido/aceite de color parduzco. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 1:1 de *n*-heptano/EtOAc) para dar una mezcla 4:1 del intermedio deseado: 3 (0,684 mg).

La mezcla de intermedio en bruto (0,684 mg) se suspendió en acetonitrilo (6,0 ml), seguido de yodotrimetilsilano (0,377 ml, 2,65 mmol), seguido de calentamiento a 60 °C y de agitación durante 2 h. La reacción completada se enfrió a 40 °C, seguido de la adición de agua (3,0 ml) y la reacción se enfrió a ta con agitación durante 1 h más. Se añadió hidróxido de amonio ac. al 28 % (1,0 ml) y la mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc (cada una 20 ml), tiempo después del cual las capas orgánicas combinadas se concentraron, seguido de purificación sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 100 %) para dar 68 o ER-889363 (404 mg, 1,36 mmol, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color amarillo.

A una solución agitada de ER-889363 (355 mg, 1,194 mmol) en DCM (4 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (350 mg, 1,836 mmol), seguido de DIPEA (0,32 ml, 1,837 mmol) y DMAP (10 mg, 0,082 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, tiempo después del cual la reacción completada se lavó con agua (2 ml) y salmuera (2 ml), seguido de secado sobre Na_2SO_4, filtrando y concentrando a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage, SP4, 25+M eluyendo con 10 - 60 % de EtOAc en heptano a lo largo de 20 volúmenes de columna). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de ((*2R,7R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-7-metil-1,4-oxazepan-2-il)metilo (476,6 mg, 1,056 mmol, rendimiento del 88,4 %)

Se disolvieron bencenosulfonato de ((*2R,7R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-7-metil-1,4-oxazepan-2-il)metil-4-metilo (19,4 mg, 0,043 mmol) y 1,4'-bipiperidina (30 mg, 0,178 mmol) en DMAC (0,5 ml) y después se calentaron en el microondas a 150 °C durante 10 min. La reacción enfriada se diluyó con acetonitrilo (0,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xbridge C18, eluyendo con un gradiente de 10 - 40 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones deseadas combinadas se concentraron, se diluyeron con MeOH (1 ml) y se pasaron sobre una columna de $SiCO_3$ básica eluyendo con MeOH (2 ml), seguido de concentraciones y secado al vacío para proporcionar ER-889822 (11 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 57,2 %).

Otros ejemplos:

ER-890094: Una solución de ácido (3-(bromometil)fenil)borónico (129,5 mg, 0,603 mmol) y 1,4'-bipiperidina (190 mg, 1,129 mmol) en DMAC (1 ml) se sometió a microondas a 150 °C durante 10 min, tiempo después del cual la reacción se enfrió y se concentró a sequedad para su uso en la siguiente etapa como un ácido (3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)fenil)borónico en bruto.

Una solución agitada que contenía 3 (44,5 mg, 0,191 mmol), ácido (3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)fenil)borónico en bruto (86,5 mg, 0,286 mmol), acetato de paladio (II) (6 mg, 0,027 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (12 mg, 0,029 mmol) y carbonato sódico 1 M en agua (0,029 ml, 0,029 mmol) en EtOH (0,6 ml) y tolueno (0,6 ml) se calentó a 70 °C durante 16 h. La reacción completada se enfrió, se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (3 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se diluyó con 1:1 de DMSO:acetonitrilo (2 ml) y se purificó directamente por HPLC (Xbridge C18, eluyendo con 10 - 40 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico). El producto deseado se recogió y se concentró a sequedad. El producto resultante se disolvió en MeOH (2 ml) y se pasó sobre un lecho básico de sílice (Biotage, 1 g, $SiCO_3$) eluyendo con MeOH (5 ml) para proporcionar, después de concentración y de secado al vacío, ER-890094 (5 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 6,3 %).

ER-890244 (63,2 mg, 0,153 mmol, rendimiento global del 27,3 %) se preparó de una manera similar a ER-890094 partiendo de ácido (4-(bromometil)fenil)borónico (134,2 mg, 0,625 mmol) y 1,4'-bipiperidina (125 mg, 0,564 mmol).

ER-888200: Una solución agitada que contenía 3 (251 mg, 1,077 mmol), ácido (3-formil-5-metilfenil)borónico (350 mg, 2,135 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (150 mg, 0,214 mmol), cloruro de litio (91 mg, 2,147 mmol), carbonato sódico (230 mg, 2,17 mmol) y carbonato sódico al 10 % en agua (2,3 ml) en DMF (11 ml) se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción enfriada se diluyó con EtOAc (48 ml) y agua (12 ml) con agitación, seguido de filtración a través de Celite 545 (1,2 g), eluyendo con EtOAc (10 ml). La capa acuosa separada se extrajeron dos veces con EtOAc (cada una 12 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (24 ml) y salmuera (24 ml), seguido de secado sobre Na_2SO_4, filtración y concentración a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage SP4, Interchim 25 g, eluyendo con 20 - 100 % de EtOAc en heptano), tiempo después del cual las fracciones de producto deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ER-888200 (163 mg, 0,599 mmol, rendimiento del 55,6 %).

ER-888201: A una solución agitada de ER-888200 (21 mg, 0,077 mmol) en MeOH (2,1 ml) enfriada a 0 °C se añadió tetrahidroborato sódico (3,2 mg, 0,085 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, tiempo después del cual se añadió agua (2,1 ml), la mezcla se concentró a la mitad del volumen, seguido de extracción con EtOAc (19 ml). La

capa orgánica se lavó con salmuera (3,9 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar ER-888201 (17,4 mg, 0,63 mmol, rendimiento del 82,4 %).

ER-888644: A una solución agitada de ER-888201 (91 mg, 0,332 mmol) en DCM (1,8 ml) se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (101 mg, 0,530 mmol), seguido de DMAP (2 mg, 0,016 mmol) y DIPEA (1,8 ml, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, tiempo después del cual se añadió más cantidad de cloruro de p-toluenosulfonilo (101 mg, 0,530 mmol), seguido de agitación durante 2 h. La reacción completada se diluyó con agitación con agua (1 ml) y DCM (5,2 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage SP4, Interchim 25 g, eluyendo con 20 - 100 % de EtOAc en heptano), tiempo después del cual las fracciones de producto deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar ER-888644 (63 mg, 0,212 mmol, rendimiento del 65 %).

ER-888645: Una solución de ER-888644 (20 mg, 0,068 mmol) y 4-hidroxipiperidina (70 mg, 0,692 mmol) en *N*-metilpirrolidona (2 ml) se sometió a microondas a 150 °C durante 15 min. La reacción enfriada se diluyó con NMP (4 ml) y se purificó directamente por HPLC usando una columna C-18 (Xbridge C18, eluyendo con 10 - 40 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,1 % de TFA). El producto deseado se recogió y se concentró a sequedad. El producto resultante se disolvió en MeOH (2 ml) y se pasó sobre un lecho básico de sílice (Biotage, 1 g, $SiCO_3$) eluyendo con MeOH (5 ml) para proporcionar, después de concentración y de secado al vacío, ER-888645 (19,9 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 81,5 %).

ER-888646 (17,9 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 68,1 %) se preparó de una manera similar a ER-888645 partiendo de ER-888644 (20 mg, 0,068 mmol) y 4-dimetilaminopiperidina (87,6 mg, 0,683 mmol).

ER-888647 (15,3 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 62,8 %) se preparó de una manera similar a ER-888645 partiendo de ER-888644 (20 mg, 0,068 mmol) y 1-metilpiperazina (68,4 mg, 0,683 mmol).

ER-889504 (46 mg, 0,108 mmol, rendimiento del 62 %) se preparó de una manera similar a ER-888645 partiendo de ER-888644 (51 mg, 0,174 mmol) y 1,4'-bipiperidina (102 mg, 0,606 mmol).

Ensayo de exploración general y estrategia de farmacología.

Para identificar compuestos TLR7/8 fuertes y selectivos, se exploraron inicialmente análogos a través de un panel basado en células de líneas indicadoras humanas de TLR4, TLR7 y TLR9 (véase la sección de Materiales y Métodos de Farmacología para más detalles). También se analizó un subconjunto de compuestos que eran fuertes y selectivos para TLR7 para determinar la actividad de TLR8 (véase la Tabla 3 más adelante) y para determinar la fuerza de TLR7/8 en el ensayo basado en CMSP humanas primarias (véase la sección de Materiales y Métodos de Farmacología para más detalles). Para determinar la actividad dependiente de la dosis y la duración de la acción contra TLR7 de ratón (véase la sección de Materiales y Métodos de Farmacología para detalles) ciertos compuestos se avanzaron en el ensayo *in vivo* de corta duración (STIV). Después, los compuestos seleccionados se evaluaron con respecto al impacto en uno o más de los siguientes modelos de ratón con enfermedad lúpica: BXSB-Yaa, NZBxNZW y pristano DBA/1.

Muchos compuestos notificados como realizaciones en el presente documento, demuestran una fuerza nanomolar contra TLR7 humano y de ratón y TLR8 humano cuando estos receptores, expresados en líneas celulares o en células primarias, son estimulados por ligandos de ácidos nucleicos (ARN) o moléculas pequeñas (CL097, R848). En cambio, la mayoría de los compuestos notificados como realizaciones en el presente documento, son inactivos contra la ruta de TLR9.

Los fármacos actuales SOC del lupus incluyen antipalúdicos, tales como la cloroquina y la hidroxicloroquina (HCQ), que han demostrado inhibir la activación de TLR7/9 *in vitro*. Esto puede explicar, al menos parcialmente, su efectividad para controlar el brote lúpico. Sin embargo, realizaciones de la divulgación, han demostrado ofrecer una inhibición significativamente más fuerte. Por ejemplo, se descubrió que el compuesto ER-899742 (mostrado y comentado anteriormente) era aproximadamente 1 000 veces más fuerte contra el estímulo de ARN-Ig TLR7/8 frente a la HCQ (CI_{50} = 0,0009 uM, CI_{50} de la HCQ ~1,5 uM). Esto sugiere que el compuesto ER-899742 ofrecería una inhibición de la ruta de TLR7/8 mucho más eficaz que la de los tratamientos actuales para el lupus. Esto queda demostrado por los resultados mostrados en la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1. Fuerza y selectividad del compuesto. ER-899742 en comparación con la hidroxicloroquina (Plaquenil).

Formato celular:	Ligando:	Receptor(es):	Analito:	CI50 (uM) de ER-899742	CI_{50} (uM) de HCQ[2]
HEK-293	LPS	TLR4 humano	NFkB-luciferasa	>10	*N.D.*
HEK-293	CL097	TLR7 humano	NFkB-luciferasa	0,006	*N.D.*
HEK-293	CpG-	TLR9 humano	NFkB-	>10	*N.D.*

	ODN		luciferasa		
Hu PBMC	[1]RNA_Ig	TLR7/8 humano	IL-6	0,0009	1-2
Hu PBMC	LPS	TLR4 humano	IL-6		>10
Hu PBMC	CpG-ODN	TLR9 humano	IL-6		0,15-0,30
CLAVES DE LA TABLA:					
[1]RNA-Ig = ARNmc derivado de la secuencia del bucle IV del tallo de U1snRNA formando un complejo con anticuerpo (véase la sección de Materiales y Métodos para más detalles)					
[2]HCQ = hidroxicloroquina					

La fuerza comparativa del compuesto ER-899742 frente a la de la hidroxicloroquina, se exploró adicionalmente usando TLR7 y TLR8 clonados en la línea celular HEK 293 como se describe a continuación en la sección de Farmacología *in vitro*. También se compararon los efectos sobre TLR7 de ratón. Las células se estimularon durante la noche con el agonista de TLR7/8, CL097, a una DE_{70-80} predeterminada: 3 ug/ml para HEK-hTLR7, 1,5 ug/ml para HEK-mTLR7 y 12 ug/ml para HEK-hTLR8, antes de leer la intensidad de la luminiscencia. Se realizaron tres análisis y el valor de CI50 se determinó usando el ajuste de curva de regresión no lineal Graphpad Prism 6. En la Tabla 2 se muestran los resultados de los análisis individuales y su promedio. Los datos muestran que, en este ensayo, el compuesto ER-899742 tenía una CI50 promedio de 0,024 uM en la línea celular HEK/TLR7 y una CI50 promedio de 0,0024 uM en la línea celular HEK/TLR8.

TABLA 2. Efectos de ER-899742 sobre la respuesta de TLR7 y TLR8 en comparación con la hidroxicloroquina.

		CI50 (uM)	
Formato celular:	Análisis	ER-899742	HCQ
HEK-mTLR7[1]	1	0,066	13,85
	2	0,071	13,53
	3	0,076	15
	promedio	0,071	14,13

(continuación)

		CI50 (uM)	
HEK-hTLR7	1	0,024	6,8
	2	0,023	14,55
	3	0,026	5,95
	promedio	0,024	9,10
HEK-hTLR8	1	0,002	>>10
	2	0,0025	>>10
	3	0,0026	>>10
	promedio	0,0024	>>10
[1]mTLR7, TLR7 de ratón; hTLR7, TLR7 humano; hTLR8, TLR8 humano			

TABLA 3. Fuerza de los compuestos seleccionados contra TLR8 humano en el formato de ensayo HEK-293 (véase la sección de Materiales y Métodos para más detalles).

Número de compuesto	CI50 (µM) de HEK/hTLR8	Número de compuesto	CI50 (µM) de HEK/hTLR8
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

Ensayo *in vivo* de corta duración (EVCD): Para evaluar la fuerza de los compuestos *in vivo* contra TLR7 de ratón, se utilizó un ensayo *in vivo* de corta duración (EVCD). Resumiendo, los ratones recibieron dosis por vía oral y a continuación recibieron, por vía subcutánea y a diversos momentos, una inyección de agonista R848 para estimular el TLR7. El nivel de IL-6 en plasma después de la estimulación con R848, se midió después mediante ELISA para evaluar la fuerza del compuesto y la duración de la acción. Cabe destacar que, se demostró que la producción de citocinas después de la estimulación *in vitro* o *in vivo* con R848, era completamente dependiente de TLR7 utilizando ratones deficientes en TLR7. Por lo tanto, la actividad de los compuestos en el ensayo EVCD se puede atribuir con seguridad a su modulación de la ruta de TLR7. Una sola dosis oral de ER-899742 a 300 mg/kg suprime completamente la ruta R848/TLR7/IL-6 *in vivo* durante al menos 24 horas (véanse las figuras 1A y 1B). En la tabla 4, mostrada a continuación, aparece un resumen de la fuerza del ensayo EVCD de un panel de compuestos.

TABLA 4. Resumen de datos del ensayo *in vivo* de corta duración (EVCD) de compuestos seleccionados.

		% de supresión frente a vehículo															
Tiempo	Dosis (mg/kg)	ER-87419	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 h	11					53							6				
	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 h	22				2												
	67				9												
	200				9												
6 h	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 h	200			9													
	400				7												
	600			9													
13 h	33																37

	100																81
	300																99
18 h	22				0												
	67				5												
	200			9	2												
	600			9													
19 h	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 h	33																25
	100																26
	300																10

X = Los ratones no toleraron esa dosis.

Tiempo	Dosis (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 h	33			99	9				7	10		98			100
	100			99	9				9	98	10	10			100
	200														
	300			99	9										
6 h	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 h	11														
	33										9	87			
	100										31	10			
	300														
19 h	1,22					56									
	3,67					70									
	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	73
	300	95	10	99	9	100	99	7					10		
24 h	11														
	33									14					
	100									0					
	300									55					

* 4/12 ratones encontraron el compuesto incompatible

Tiempo	Dosis (mg/kg)	ER-889470	ER-889556	ER-889601	ER-889745	ER-890093	ER-890223	ER-890311	ER-890345	ER-890346	ER-890931	ER-890963	ER-890964	ER-893881	ER-894206	ER-894550
3 h	33	10	10				93	8	10	9	10	90	96	95	9	
	67															
	100	98	10	96	93	92	99									
6 h	11															
	33	96	10	95	94	92	82					98		82	8	98
	100	10	10	90	84	95	99					99		99	9	
	300											10				
13 h	33				0	98						31		0	4	72
	100				99	10						80		19	7	97
	300				95							10				99
19 h	1,22		44													

(continuación)

	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 h	33				0											48
	100				64							50				71
	300				10							10				99

Tiempo	Dosis (mg/kg)	ER-894551	ER-895204	ER897968	ER-897969	ER-898566	ER-898694	ER-898946	ER-899017	ER-899018	ER-899122	ER-899193	ER-899285
6 h	11	98									98		
	33		98	81	0	10	9	61	3				
	100					99				73		4	75
	300												
13 h	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 h	11										0		
	33	53	39	0	0	0	0	28			15		
	100	91	39	8	4	30	0	0	0		89		
	300	X	78	80	29	10	3	34	0		X		

X = Los ratones no toleraron esa dosis

Tiempo	Dosis (mg/kg)	ER-899322	ER-899337	ER-899369	ER-899417	ER-899418	ER-899457	ER-899464	ER-899476	ER-899477	ER-899481	ER-899616
6 h	100	95	99	98	71	19	10	9	99	96	5	79
13 h	100	70	30	62	0	10	74	9	65	68	5	27

Tiempo	Dosis (mg/kg)	ER-899619	ER-899688	ER-899718	ER-899722	ER-899742	ER-899745	ER-899820	ER-899835	ER-899836
6 h	100	79	10	74	89	10	10	9	99	9
13 h	100	35	96	51	33	61	5	2	79	8

Modelos ratón de enfermedad lúpica. Se seleccionaron dos modelos distintos de enfermedad lúpica (NZB/W y Pristano) para una evaluación POC (del inglés *proof of concept,* prueba de concepto) de los compuestos ya que (1) la cepa

NZB/W desarrolla enfermedad espontánea con etiología poligénica, demostrando muchas características del lupus humano, tales como autorreactividad asociada a ADN, proteinuria y nefritis mediada por inmunocomplejos y (2) se habían notificado resultados de validación positivos de las dianas TLR7 y/o TLR9 en ambos modelos de enfermedad.

Los hallazgos clave para ER-899742 en los modelos de enfermedad de LES son los siguientes (véanse las figuras 2A y 2C, 3A-3E y 7A-7G y la Tabla 7):

1. 1) ER-899742 a diversas dosis entre 33 y 300 mg/kg produjo un beneficio de supervivencia pronunciado en el modelo NZB/W, correspondiente a proteinuria significativamente reducida y a signos histológicos de glomerulonefritis.
2. 2) ER-899742 suprimió diversas especificidades de autoanticuerpos en el modelo de Pristano, con un impacto particularmente fuerte sobre la reactividad relacionada con ARN, como los títulos anti-RiboP. La disminución de la expresión de algunos genes modulados por IFN en sangre completa resultó del tratamiento con ER-899742 en este modelo. También se observó control de artritis por ER-899742 en este modelo.

Los hallazgos clave para ER-899464 en los modelos de enfermedad de LES son los siguientes (véanse las figuras 4-5):

1. 1) ER-899464 a diversas dosis entre 33 y 300 mg/kg proporcionó un beneficio de supervivencia significativo en el modelo NZB/W, acompañado de proteinuria significativamente reducida.
2. 2) ER-899464 suprimió diversas especificidades de autoanticuerpos en el modelo de Pristano, con un impacto particularmente fuerte sobre la reactividad relacionada con ARN, como los títulos anti-RiboP.

MATERIALES Y MÉTODOS DE FARMACOLOGÍA:

Farmacología *in vitro:*

Se diseñaron células HEK-293 (ATCC) para expresar de manera estable un indicador de luciferasa de E-selectina (ELAM-1) inducible por el factor de transcripción NF-kappaB procedente del plásmido pGL3 (Promega) que contenía los pares de bases -2241pb a -254pb del promotor del gen de E-selectina humano (número de registro NM_000450). Posteriormente, estas células se diseñaron para expresar de manera estable e individual, los ADNc de la ORF de longitud completa de TLR4, TLR7 o TLR9 humano. El ADNc de TLR4 humano (número de registro NM_138554) se clonó en el vector de expresión pcDNA 3.0 (Invitrogen). también se diseñaron células transfectadas con TLR4 para expresar el correceptor MD-2 humano [el ADNc de MD-2 (N.º de registro NM_015364) se clonó en el vector pEF-BOS] y se complementaron con CD14 soluble 10 nM (R&D Systems) en los medios para optimizar la capacidad de respuesta de LPS. El ADNc de TLR9 humano (número de registro NM_017442) se clonó en el vector pBluescript II KS (Agilent). El ADNc de TLR7 humano (número de registro NM_016562) se obtuvo en OriGene. Las células HEK-293, que expresaban de manera estable TLR8 humano (N.º de registro NM_138636) o TLR7 de ratón (N.º de registro NM_133211), se adquirieron en InvivoGen y después se transfectaron de manera estable con el plásmido indicador pNiFty2(NF-kappaB)-luciferasa (InvivoGen). Cada tipo de célula se sembró en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10 % a una densidad de $2{,}22X10^5$ células/ml en una placa de 384 pocillos y se incubó durante 2 días a 37º C, con CO_2 al 5 %. Después se añadieron concentraciones variables de compuestos antagonistas. A continuación, las células se incubaron durante otros 30 minutos antes de añadir el agonista de TLR apropiado de la siguiente manera (se indican las concentraciones finales): lipopolisacárido (LPS; Sigma) a 10 ng/ml para TLR4, CL097 (InvivoGen) a 3 ug/ml para TLR7 y TLR8 humano y TLR7 de ratón, y CpG-2006-2A [secuencia: TCGTCGTTAAGTCGTTAAGTCGTT (SEQ ID NO: 1) con cadena principal de fosforotioato, sintetizada por Sigma-Aldrich] a 0,6 uM para TLR9. Las células se incubaron después durante la noche, y la activación del indicador de luciferasa dependiente de NF-kappaB se cuantificó midiendo la luminiscencia con el reactivo SteadyGlo® (Promega) o Steadylite™ (Perkin Elmer) según el protocolo sugerido por el fabricante.
Ensayo celular basado en CMSP humana. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humana de sangre completa de donantes sanos heparinizada (10 unidades USP/ml, Hospira Lakeforest, IL) recién extraída por gradiente de densidad (Histopaque® 1077, Sigma, Inc., St. Louis, MO). Resumiendo, se diluyeron 25 ml de sangre con 15 ml de PBS (sin Ca^{2+}, Mg^{2+}) en un tubo cónico de 50 ml y usando una aguja espinal se depositaron 12 ml de Histopaque. Los tubos se centrifugaron durante 45 minutos a 1 200 rpm (350xg), y se recogieron CMSP de la capa leucocitaria. Después, las células se lavaron dos veces en PBS, y los glóbulos rojos se sometieron a lisis mediante suspensión en 5 ml de solución de cloruro de amonio (IX Red Blood Cell Lysis Buffer, eBioscience) durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de un lavado final en PBS, las CMSP se resuspendieron a una concentración final de $2X10^6$/ml en medio RPMI-1640 con L-glutamina (Invitrogen) y complementado con HEPES 25 mM (Mediatech, Inc, Manassas, VA), suero bovino fetal al 10 % (HyClone, Logan, UT) y Penicilina-Estreptomicina-Glutamina (Mediatech) y se sembraron a 100 ul/pocillo ($2X10^5$ células/pocillo) en placas de 96 pocillos (Falcon) tratadas con cultivo tisular.
Se añadieron los compuestos antagonistas solubilizados y diluidos en serie en DMSO al 100 % por triplicado a las células para producir una concentración final de DMSO al 0,1 % (v/v). Se añadió hidroxicloroquina (Acros Organics) solubilizada y diluida en serie en PBS por triplicado a las células. Las CMSP se incubaron con los compuestos antagonistas o con HCQ durante 30 minutos a 37º C, con CO_2 al 5 %, antes de añadir diversos reactivos de agonistas de TLR en 100 ul de medio completo por pocillo de la siguiente manera (se indican las concentraciones finales): R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) a 1 uM para TLR7 y TLR8, LPS (Sigma) a 10 ng/ml para TLR4, y CpG-

2216 (InvivoGen) a 5 g/ml para TLR9. Para preparar un agonista de TLR7/8 que imite complejos inmunitarios de autoanticuerpos que contengan ARN en pacientes con lupus, se sintetizó un ARN de 26 meros con una secuencia procedente del bucle IV del tallo de U1snRNA [[secuencia: GGGGGACUGCGU-UCGCGCUUUCCC (SEQ ID NO: 2) con cadena principal de fosforotioato] (Dharmacon, Inc., Lafayette, CO), que previamente se había demostrado que era un fuerte agonista de TLR7 y TLR8. Esta molécula de ARN se diluyó a 2,5 µM en RPMI sin suero y se añadió anticuerpo monoclonal de ratón anti-ADN monocatenario humano (MAB3034, Millipore, Inc., Billerica, MA), que también reaccionaba en cruzado con ARN, a una dilución de 1:25 o a 1 ug/ml. El estímulo resultante "ARN-Ig" se incubó a temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de añadirlo a las células. Las CMSP se incubaron con los diversos agonistas de TLR durante 20 horas a 37º C, con CO_2 al 5 %. Se recogieron los sobrenadantes de cultivo celular y se evaluaron los niveles de varias citocinas humanas según lo indicado por el procedimiento ELISA estándar de acuerdo con el protocolo recomendado por el fabricante (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). Los resultados se muestran en la Tabla 5. En un ensayo posterior (Tabla 6), se examinó la capacidad del compuesto ER-899742 para bloquear la estimulación de CMSP normal por varios ligandos de TLR7/8, pero no la activación mediada por ADN de TLR9. En este ensayo, las células se sembraron a $1X10^5$ células/pocillo en placas de 96 pocillos de 100 ul.

Tabla 5 - Resumen de datos del ensayo basado en CMSP de los compuestos seleccionados

Número de compuesto	CI_{50} (µM) de CMSP humana	Número de compuesto	CI_{50} (µM) de CMSP humana
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

(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (µM) de CMSP humana	Número de compuesto	CI_{50} (µM) de CMSP humana
ER-887586	0,098	ER-889469	0,013
ER-887587	0,001	ER-889470	0,012
ER-887588	0,001	ER-889504	0,002
ER-887589	0,036	ER-889556	0,010
ER-887612	0,053	ER-889557	0,085
ER-887722	0,065	ER-889571	1,000
ER-887723	0,007	ER-889728	0,021
ER-887724	0,006	ER-889744	0,008
ER-887725	0,002	ER-889745	0,046
ER-887927	0,000	ER-889745	0,046
ER-887960	0,041	ER-889746	0,073
ER-888070	0,003	ER-889822	0,025
ER-888200	0,016	ER-890093	0,022
ER-888201	0,004	ER-890108	0,009
ER-888202	0,008	ER-890113	0,022
ER-888203	0,105	ER-890119	0,008
ER-888204	0,022	ER-890120	0,005
ER-888205	0,040	ER-890121	0,011
ER-888285	0,014	ER-890186	0,001
ER-888286	0,223	ER-890187	0,079
ER-888288	0,015	ER-890188	0,087
ER-888288	0,015	ER-890189	0,114
ER-888289	0,011	ER-890250	0,116
ER-888321	0,022	ER-890252	0,042
ER-888322	0,018	ER-890253	0,064
ER-888330	0,154	ER-890342	0,121
ER-888479	0,091	ER-890344	0,002
ER-888480	0,001	ER-895472	0,161
ER-890345	0,001	ER-895477	0,013
ER-890346	0,006	ER-897385	0,142
ER-890831	0,001	ER-897445	0,104
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

(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (µM) de CMSP humana	Número de compuesto	CI_{50} (µM) de CMSP humana
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		

TABLA 6. Bloqueo de IL-6 e IFN-α por ER-899742 en CMSP humana a través de múltiples ligandos en comparación con hidroxicloroquina

Compuesto	Donante n.º	CI_{50} (µM)									
		SL4-Ig		RNA40-DOTAP		R848		ODN2006-DOTAP		ODN2216-Ig	
		IL-6	IFN-α	IL-6	IFN-α	IL-6	IFN-α	IL-6	IFN-α	IL-6	IFN-α
ER-899742	1	0,0077	NA[1]	0,035	0,017	0,0034	0,01	>10	>10	NA	NA
	2	0,0032	NA	0,023	NA	0,0065	NA	>10	NA	>10	NA
	3	0,0043	NA	0,054	0,0096	0,007	NA	>10	>10	>10	NA
	4	0,0043	0,0022	0,033	0,018	0,0049	0,012	>10	>10	>10	>10
	5	0,0025	NA	0,029	NA	0,0055	NA	>10	NA	NA	NA
	6	0,0033	0,0005	0,014	0,011	0,0081	0,011	>10	>10	>10	>10
	Prom.	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
	Prom.	4,10	0,3915	12,07	0,598	>10	1,95	1,72	3,02	2,38	0,29

[1] NA, datos no presentados porque los valores por debajo del límite de detección, o las copias, mostraron gran variabilidad

Ensayo basado en esplenocitos de ratón. Se extrajeron bazos de ratones BALB/c hembra (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) sacrificados con CO_2. Se obtuvo una suspensión de células sueltas haciendo pasar los bazos a través de un tamiz celular de nailon de 40 µm. Las células se lavaron dos veces con 50 ml de PBS (Mediatech, Inc., Manassas, VA) y los glóbulos rojos se lisaron en 5 ml de tampón de lisis RBC (eBioscience, Inc., San Diego, CA) durante 5 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron dos veces más en PBS y finalmente se resuspendieron en RPMI-1640 complementado a $2{,}5X10^6$células/ml. Las células se sembraron a 100 µl/pocillo ($2{,}5X10^5$ células/pocillo) en placas de 96 pocillos (Falcon) tratadas con cultivo tisular. Para producir una concentración final de DMSO al 0,1 %, a la células se añadieron diluciones en serie de los compuestos solubilizados en DMSO al 100 % por triplicado. Las células se incubaron con compuesto durante 30 minutos a 37º°C, con CO_2 al 5 % de antes de añadir 100 µl/pocillo de R848 740 nM (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) en medios completos para una concentración final de 370 nM R848. Las células se incubaron durante 20 horas a 37º°C, con CO_2 al 5 %. Se recogieron los sobrenadantes de cultivo y se evaluaron los niveles de IL-6 mediante un procedimiento ELISA estándar de acuerdo con el protocolo recomendado por el fabricante (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). Los datos se presentan a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7 - Resultados de esplenocitos de ratón

Número de compuesto	CI_{50} (µM) de esplenocitos de ratón	Número de compuesto	CI_{50} (µM) de esplenocitos de ratón
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

Farmacología *in vivo:*

Ensayo *in vivo* de corta duración (EVCD). Ratones BALB/c hembra de seis a ocho semanas de vida (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) se dosificaron por sonda oral en un volumen de 200 ul con compuestos antagonistas formulados en metilcelulosa acuosa al 0,5 % (Sigma, St. Louis, MO). Después de diversos momentos, a los ratones se les inyectó, por vía subcutánea (s.c.) en un volumen de 100 ul, R848 15 ug(Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) para estimular TLR7. El plasma sanguíneo se recogió mediante punción cardíaca y se evaluaron los niveles de IL-6 después de 1,5 horas de la estimulación con TLR7 mediante un procedimiento ELISA estándar de acuerdo con el protocolo recomendado por el fabricante (R&D Systems).

Cepas del modelo de ratón de enfermedad lúpica. Se adquirieron ratones hembra NZBWF1/J en Jackson Labs (Bar Harbor, ME), manifestándose ambos con enfermedad lúpica espontánea. Se adquirieron ratones hembra DBA/1 en Harlan Laboratories (Indianapolis, IN) y a las edades indicadas recibieron una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de pristano (2,6,10,14-tetrametilpentadecano; Sigma, St. Louis, MO) para inducir químicamente la enfermedad lúpica o de 0,5 ml de PBS para generar ratones de control no enfermos de la misma edad.

En las figuras 2A a 2C se muestra un análisis adicional de una realización, que demuestra el análisis de ER-899742 en el modelo de enfermedad lúpica con la cepa NZBxNZW (abreviado en lo sucesivo como NZBWF1/J o NZB/W). Se consiguieron ratones NZBWF1/J hembra de 5 semanas de vida, se realizaron sangrados iniciales y se monitorizó la progresión de la enfermedad en los ratones siguiendo los títulos de anti-ADNbc. A las 27 semanas de vida, los ratones se distribuyeron al azar en grupos con títulos medios equivalentes de anti-ADNbc y a las 29 semanas de vida se trataron con vehículo (veh; metilcelulosa al 0,5 %) solo o con 33, 100 o 300 mg/kg una vez al día por vía oral (UVDXVO). A las 46 semanas de vida, después de 17 semanas de tratamiento, los ratones se desangraron y se analizaron para determinar los títulos de anti-ADNbc. Todos los ratones se sacrificaron a las 50 semanas de vida (21 semanas de tratamiento con compuesto). La figura 2(A) muestra que justo antes de la finalización a las 50 semanas de vida (después de 21 semanas de tratamiento), se recogió orina de ratones individuales y se determinó la relación de albúmina-creatinina en orina (UACR, por las siglas en inglés *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio,*proteinuria) en cada animal como una medida indirecta de la función renal. La figura 2(B) muestra una evolución temporal de la mortalidad observada en este estudio para los grupos tratados con la dosis más alta y más baja. No se observó mortalidad con el tratamiento del compuesto. Adicionalmente, no se observó mortalidad en el grupo de dosis media (no mostrado). La figura 2 (C) muestra el impacto del tratamiento sobre los títulos de anti-ADNbc después de 17 semanas de dosificación, a las 46 semanas de vida. No se observó ningún efecto estadísticamente significativo.

Al final del experimento, se extrajeron los riñones de los animales analizados en las figuras 2A a 2C, se fijaron en formol al 10 % durante 24 horas, se incorporaron en parafina, y se generaron secciones teñidas con H y E (hematoxilina y eosina) para la evaluación histopatológica con ocultación (Grado 0/1+: DLL (dentro de los límites normales) a mínimo; Grado 2: Leve; Grado 3: de moderado a notable; Grado 4: grave). Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8.

	Vehículo	ER-899742, 33 mpk	ER-899742, 100 mpk	ER-899742, 300 mpk
N.º total de ratones examinados	19	18	17	18
Puntuación GN				
0	0	11	15	9

(continuación)

	Vehículo	ER-899742, 33 mpk	ER-899742, 100 mpk	ER-899742, 300 mpk
2+	1	5	1	7
3+	4	1	1	0
4+	14	1	0	2
% de incidencia combinada de Grado 3 y 4	74 %	11 %	6 %	11 %

Evaluación de títulos de autoanticuerpos mediante ELISA. Mediante una estrategia ELISA estándar, se evaluaron los títulos de anti-ADNbc, -Sm/nRNP e -Histona. Resumiendo, placas de ensayo ELISA EIA/RIA de 96 pocillos (Corning) se revistieron con 100 ul de antígeno diluido en PBS durante 90 minutos a temperatura ambiente de la siguiente manera (se indican las concentraciones finales): 10 U/ml de complejo Sm/nRNP (Immunovision), 10 ug/ml de ADNbc de timo de ternera (Sigma), 5 U/ml de RiboP (Immunovision) y 5 ug/ml de histona (Immunovision). Las placas se lavaron con PBS/Tween20 al 0,05 % (tampón de lavado) y se bloquearon durante la noche con PBS/BSA al 1 % (tampón de bloqueo) a 4º C. Las placas se lavaron, se añadieron muestras de plasma de ratón diluidas en tampón de bloqueo (que variaba de 1:25 a 1: 10 000 dependiendo del modelo y del antígeno) a los pocillos en un volumen de 100 ul por pocillo, y las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después, las placas se lavaron, a cada pocillo, se añadieron 100 ul de anti-IgG-de ratón-HRPO (Southern Biotech) diluido a 1: 50 000 en PBS/BSA al 1 %/Tween al 0,05 % y las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. La placas se lavaron y se añadieron a los pocillos 100 ul de una mezcla 1: 1 de componentes de sustrato del kit de sustrato OptEIA TMB (BD Biosciences). Las placas se incubaron a temperatura ambiente, y después de un revelado de color suficiente, la reacción se detuvo añadiendo 100 ul de solución de ácido sulfúrico 0,18 M. Las placas se leyeron mediante espectrofotometría a 450 nm.

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

Evaluación histológica de la nefritis. Se recogieron riñones de ratones individuales, se fijaron en formol al 10 % durante 24 horas, se incorporaron en parafina, y se generaron secciones teñidas con H y E para la evaluación histopatológica con ocultación. Las características de las puntuaciones de la nefropatía fueron las siguientes: Grado 0 - límites normales; Grado 1 - engrosamiento de la pared capilar en forma de cinta; Grado 2 - hipercelularidad, segmentación, formación de semilunas glomerulares; Grado 3 - véase el Grado 2, aumento de la gravedad y extensión (% de glomérulos afectados) de las lesiones glomerulares; Grado 4 - esclerosis; enfermedad glomerular grave (órgano no funcional).

Evaluación de la expresión génica de interferón en sangre completa. La expresión de genes regulados por IFN en sangre completa se midió por PCRc. Resumiendo, los ratones se sacrificaron, se extrajo sangre a través de la vena cava y se conservaron en tubos de 100 ul que contenían RNAlater (Ambion, Austin TX). El ARN total se aisló utilizando el kit de aislamiento de ARN de sangre RiboPure de ratón (Ambion). Las concentraciones de ARN se determinaron usando un espectrofotómetro NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, Waltham MA). La primera cadena de ADNc se sintetizó a partir de 100 ng de ARN total utilizando la mezcla maestra VILO™ de SuperScript® (Life Technologies, Grand Island, Nueva York). Después de la transcripción inversa, el ADNc se diluyó con agua sin nucleasa y se mezcló con la mezcla maestra Fast Advanced de TaqMan® (Applied Biosystems). Después, la mezcla se aplicó a una matriz de baja densidad TaqMan® (TLDA, siglas del inglés *TaqMan® Low Density Array*) personalizada, fabricada por Applied Biosystems, y se realizó una PCRc en el sistema de PCR rápida en tiempo real ABI 7900HT (Applied Biosystems). Se recopilaron datos sin procesar utilizando RQ Manager 1.2.1 (Applied Biosystems) y se analizaron utilizando el programa informático GeneData Analyst 2.2 (GeneData).

El panel de TLDA contenía hasta 45 genes diana elegidos de la Tabla 9 a continuación, y 3 genes constitutivos para la normalización. El gen constitutivo Hprt1 fue elegido para la normalización basándose en el coeficiente de variación. Se determinaron cantidades relativas para los genes diana y se utilizaron para calcular un factor de cambio para cada ratón enfermo en relación con el grupo de control no enfermo que recibió solo inyección intraperitoneal de PBS. Se realizó una prueba estándar de la t de Student para determinar qué genes diana aumentaban significativamente entre el grupo no enfermo (tratado con PBS) y el grupo enfermo tratado con vehículo (tratado con pristano), representando así el conjunto de genes regulado por la enfermedad. Para la figura 7G se realizó una corrección de la tasa de descubrimientos falsos (FDR, siglas del inglés *false discovery rate*) utilizando el comando p.adjust en el programa informático "base" con la opción predeterminada. Holmes, S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scandinavian Journal of Statistics, 1979. 6(2): págs. 65-70. Posteriormente, se calculó una "puntuación de IFN" para cada ratón como la mediana del factor de cambio de todos los genes regulados por la enfermedad identificados en la

prueba de la t.

Tabla 9

Símbolo del gen	ID de Taqman	Nombre del gen
18S	Hs99999901_s1	ARNr 18S eucariota
Bst2	Mm01609165_g1	antígeno 2 de células estromales de médula ósea
C1qa	Mm00432142_m1	componente 1 del complemento, subcomponente q, polipéptido alfa
C3	Mm00437858_m1	componente 3 del complemento
C3ar1	Mm02620006_s1	receptor 1 del componente 3a del complemento
Ccl2	Mm00441243_g1	ligando 2 de quimiocina (motivo C-C)
Ccl5	Mm01302427_m1	ligando 5 de quimiocina (motivo C-C)
Ccr2	Mm00438270_m1	receptor 2 de quimiocina (motivo C-C)
Cd274	Mm00452054_m1	antígeno CD274
Cd300e	Mm00468131_m1	antígeno CD300e
Cd38	Mm01220906_m1	antígeno CD38
Cd40	Mm00441891_m1	antígeno CD40
Cdkn2c	Mm00483243_m1	inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2C (p18, inhibe CDK4)
Cmpk2	Mm00469582_m1	citidina monofosfato (UMP-CMP) cinasa 2
Cxcl10	Mm00445235_m1	ligando 10 de quimiocina (motivo C-C)
Cxcl11	Mm00444662_m1	ligando 11 de quimiocina (motivo C-C)
Ddx60	Mm00460708_m1	polipéptido de caja 60 DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)
Elane	Mm00469310_m1	elastasa, neutrófilos expresados
Epsti1	Mm00712734_m1	interacción 1 estromal epitelial (mama)
Fcgr1	Mm00438874_m1	receptor de Fc, IgG, alta afinidad I
Fpr1	Mm00442803_s1	receptor 1 del péptido formilo
GAPDH	Mm99999915_g1	gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
Herc6	Mm01341950_m1	dominio hect y RLD 6
Hprt	Mm00446968_m1	hipoxantina guanina fosforibosil transferasa
Ifi202b	Mm00839397_m1	gen 202B activado por interferón
Ifi204	Mm00492602_m1	gen 204 activado por interferón
Ifi2712a	Mm01329883_gH	interferón, proteína inducible alfa 27 similar a 2A
Ifi35	Mm00510329_m1	proteína 35 inducida por interferón
Ifi44	Mm00505670_m1	proteína 44 inducida por interferón
Ifih1	Mm00459183_m1	interferón Inducido con el dominio C de la helicasa 1
Ifit1	Mm00515153_m1	proteína inducida por interferón con 1 repetición tetratricopeptídica
Ifit2	Mm00492606_m1	proteína inducida por interferón con 2 repeticiones tetratricopeptídicas
Ifit3	Mm01704846_s1	proteína inducida por interferón con 3 repeticiones tetratricopeptídicas
Il3ra	Mm00434273_m1	receptor de interleucina 3, cadena alfa
Il6	Mm00446190_m1	interleucina 6
Il6ra	Mm00439653_m1	receptor de interleucina 6, alfa
Irf5	Mm00496477_m1	factor 5 regulador de interferón
Irf7	Mm00516788_m1	factor 7 regulador de interferón
Isg15	Mm01705338_s1	modificador ISG15 similar a ubiquitina
Isg20	Mm00469585_m1	proteína estimulada por interferón
Lta	Mm00440228_gH	linfotoxina A
Ly6e	Mm01200460_g1	complejo de antígeno linfocitario 6, locus E
Mmp8	Mm00439509_m1	metaloproteinasa de matriz 8
Mmp9	Mm00442991_m1	metaloproteinasa de matriz 9
Mpo	Mm00447886_m1	mieloperoxidasa
Ms4a6c	Mm00459296_m1	4 dominios transmembrana, subfamilia A, miembro 6C
Mx1	Mm00487796_m1	resistencia a mixovirus (virus gripal) 1
Oas3	Mm00460944_m1	2-5 oligoadenilato sintetasa 3
Oasl2	Mm00496187_m1	2-5 oligoadenilato sintetasa 2
Ppia	Mm02342430_g1	peptidilprolil isomerasa A (ciclofilina A)
Prfl	Mm00812512_m1	perforina 1 (proteína formadora de poros)
Rsad2	Mm00491265_m1	radical de S-adenosilmetionina que contiene el dominio 2
Siglec1	Mm00488332_m1	lectina 1 similar a Ig que se une al ácido siálico, sialoadhesina
Stat1	Mm00439531_m1	transductor de señales y activador de la transcripción 1
Tlr7	Mm00446590_m1	receptor 7 de tipo Toll
Tlr9	Mm00446193 ml	receptor 9 de tipo Toll
Tnf	Mm00443258_m1	factor de necrosis tumoral
Tnfsf10	Mm01283606_m1	superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), miembro 10

(continuación)

Símbolo del gen	ID de Taqman	Nombre del gen
Tnfsf13b	Mm00446347_m1	superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), miembro 13b
Treml4	Mm00553947_m1	receptor desencadenante de tipo 4 expresado en células mieloides
Trex1	Mm00810120_s1	exonucleasa 1 de reparación principal tres
Usp18	Mm00449455_m1	peptidasa 18 específica de ubiquitina
Xaf1	Mm01248390_m1	factor 1 asociado a XIAP

LISTADO DE SECUENCIAS

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

<120> Compuestos de quinolina sustituidos selectivamente

<130> 0080171-000083

<150> US 61/890,718
<151> 14/10/2013

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> construcción sintética

<400> 1
tcgtcgttaa gtcgttaagt cgtt 24

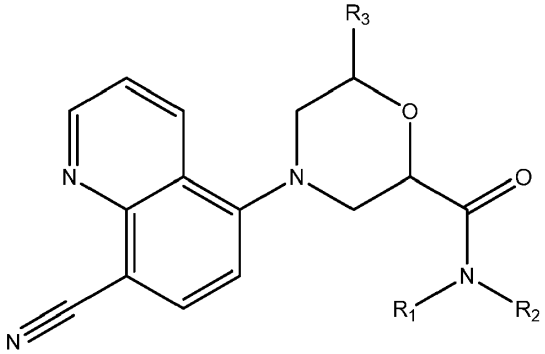
<210> 2
<211> 24
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> construcción sintética

<400> 2
gggggacugc guucgcgcuu uccc 24

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



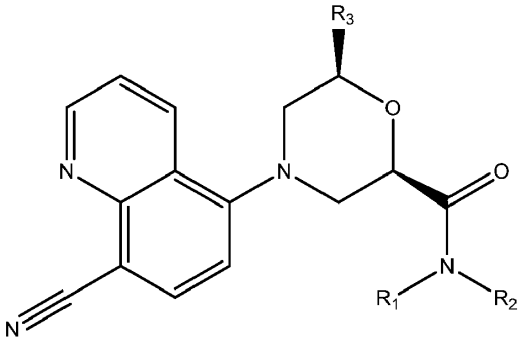
(I)

o un estereoisómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros del mismo,
en la que al menos uno de R_1 y R_2 es -H, metilo o etilo, y el otro es

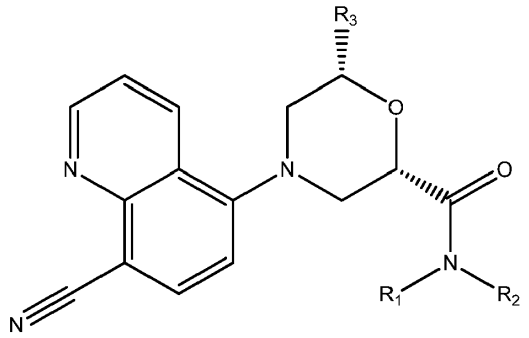
-H; o el otro es
alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con:
-OH, metoxi, etoxi, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2CH_3$, fenilo, furanilo, $-O(CH_2)_2OH$, fenoxi, metiltio, -F, $-N(CH_3)_2$, ciano, piridiniloxi, fluorofenoxi, isocromanilo, fenol, bencilamino, $-NHCH_3$, oxo-, amino, carboxilo, espiroaminilo de 7 miembros, un cicloalquilo de tres a seis miembros, saturado o insaturado, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O y N, y está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de C o N con metilo, ciano, flúor, metilamino o trifluorometilo; o el otro es
cicloalcano C_3-C_7, saturado o insaturado, opcionalmente puenteado, que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de C o N con metilo, etilo, piridinilo, azetidinilo, acetamidilo, carboxamidilo, ciano, flúor, metilamino o trifluorometilo; o

R_1 y R_2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una espirodiamina de 8 a 11 miembros, una biciclodiamina de 8 miembros, una espiroxamina de 7 miembros, un piperidinilo opcionalmente sustituido con etilo, o un cicloalquilo de cuatro a seis miembros, opcionalmente sustituido con al menos uno de carboxamidilo, aminometilo, metilo, (etilamino)metilo, (dimetilamino)metilo, dimetilamino, (metilamino)metilo y amino; y en la que R_3 es -H o metilo.

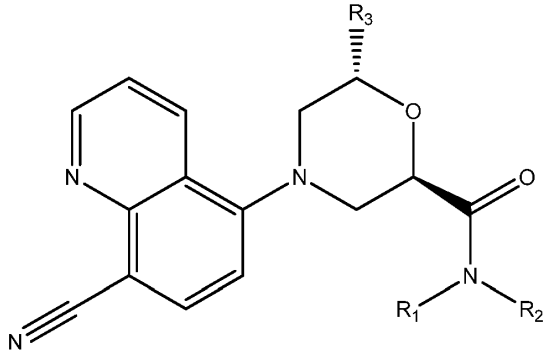
2. El compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto o sal tiene una configuración estereoquímica seleccionada entra una de aquellas mostradas en el grupo que consiste en la Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic) y Fórmula (Id):



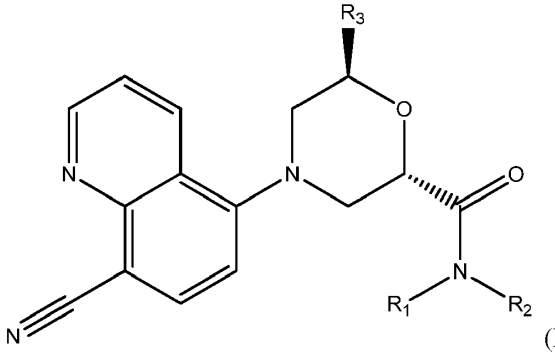
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id).

3. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-etil-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-isopropil-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-((*S*)-3-etilpiperazin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-((*S*)-3-aminopirrolidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-([1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-ciclopropil-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-(3-aminoazetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-metoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*R*)-2-hidroxipropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxipropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidroxipropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxibutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*S*)-2-hidroxi-1-feniletil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxibutil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-etoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidroxibutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;

(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(((*R*)-tetrahidrofurano-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((tetrahidrofurano-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-propoxietil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidroxipentan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-isopropoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(1-metoxibutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-(2-fluorofenil)-2-hidroxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*1S*,*2S*)-2-hidroxiciclohexil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxiciclohexil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(1-hidroxihexan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxihexan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*2S*,*3S*)-1-hidroxi-3-metilpentan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*R*)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((4-metilmorfolin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-4-(metiltio)butan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-fenoxietil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-fenoxipropil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-(piridin-3-iloxi)propil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*S*)-1-ciclohexil-3-hidroxipropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(isocroman-1-ilmetil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*1S*,*2R*)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)propan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*1S*)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(azetidin-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-pirrolidin-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-pirrolidin-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-pirrolidin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(2-(bencilamino)etil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(piridin-2-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2,2-difluoroetil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-morfolin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida;
acetato acético de (*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(((*S*)-4-metilmorfolin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-fluoroetil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(3-fluoropropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(cianometil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(1-cianociclopropil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1,2,4-tiadiazol-5-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(piperidin-4-il)morfolin-2-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(3-((metilamino)metil)azetidin-1-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((4-fluoropiperidin-4-il)metil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(azetidin-3-ilmetil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;

5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(2,6-diazaespiro[3,5]nonano-2-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(1,6-diazaespiro[3,4]octano-1-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(1,7-diazaespiro[4,4]nonano-7-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-*N*-(3-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(oxetan-3-ilmetil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(tetrahidrofurano-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((3-metiloxetan-3-il)metil)morfolin-2-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano-6-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(oxetan-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-((3-(aminometil)oxetan-3-il)metil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin- 2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(oxetan-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(piperazin-1-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-(metilamino)etil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)morfolin-2-carboxamida;
2-((*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamido)acetato de metilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(3-amino-4,4,4-trifluorobutil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
ácido 2-((*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamido)acético;
1-((*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carbonil)azetidin-3-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(2,7-diazaespiro[4,4]nonano-2-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(3,9-diazaespiro[5,5]undecano-3-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-*N*-(3-carbamoilpiridin-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-morfolin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(piridin-4-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(piridin-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-(piperidin-4-il)-*1H*-pirazol-4-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(1-(azetidin-3-il)-*1H*-pirazol-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-((1H-pirazol-5-il)metil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-((1H-pirazol-4-il)metil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-(piridin-2-il)etil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(piridin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((6-metilpiridin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((1-metilpiperidin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((3-metilpiridin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(4-ciano-*1H*-pirazol-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*3S*,*4R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*3S*,*4R*)-4-fluoropiperidin-3-il)-N,6-dimetilmorfolin-2-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-(3-(aminometil)azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(3-((etilamino)metil)azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(3-((dimetilamino)metil)azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilazepan-4-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(((*2R*,*6R*)-6-metilmorfolin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-pirrolidin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*S*)-piperidin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-((*1R*,*3R*,*5S*)-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(azepan-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-((*1R*,*5S*,*6S*)-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-6-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-6-dimetilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(((*2S*,*6R*)-4,6-dimetilmorfolin-2-il)metil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*3S*,*4R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*3S*,*4R*)-4-fluoropiperidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(1-(2-amino-2-oxoetil)piperidin-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-(4-aminopiperidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(4-amino-4-metilpiperidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N,6-dimetil-*N*-((*R*)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(2-carbamoilpiridin-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-6-dimetil-*N*-((*S*)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamida;

(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(1-etilpiperidin-4-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(1-etilpiperidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-((*R*)-1-metilpiperidin-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(4-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(2-amino-2-metilpropil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
rel-(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*3R*,*4S*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
rel-(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*3S*,*4R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-*N*-(azepan-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilazepan-3-il)morfolin-2-carboxamida;
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida; y
(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-(4-fluoro-1-metilpiperidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida;

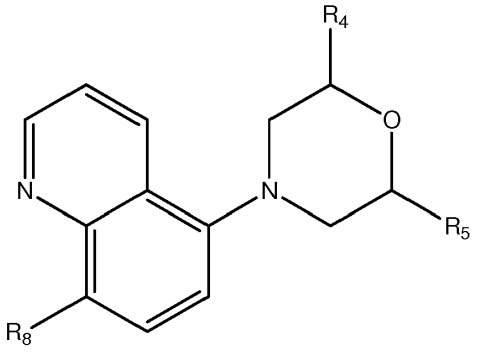
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto o sal se selecciona entre el grupo que consiste en clorhidrato de rel-(*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*3R*,*4S*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida y (*2R*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-carboxamida.

5. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es (2*R*, 6*R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-[(3*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il]-6-metilmorfolin-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 5, que es clorhidrato de (*2R,6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-*N*-((*3S*,*4R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida.

7. Un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

en la que

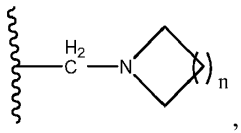
R_4 es -H o metilo;
R_5 es alquilo C_1-C_5 que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, y que está opcionalmente sustituido con:

-H, -Cl, -F, -OH, $-NH_2$, oxo-, $-N(CH_2CH_3)_2$, fenilo, ciclohexilo, feniltriazolilo, ciclohexiltriazolilo, piridinilo, pirrolidinilo,
morfolinilo opcionalmente sustituido con metilo o hidroximetilo,
-O-, sustituido con:
alquilo C_1-C_6, metilfenilo, metilciclohexilo, piridinilo, diazinilo o fenilo opcionalmente sustituido con -F o metilo,

-NH-, sustituido con:

alquilo C_2-C_7 que es lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, y está opcionalmente sustituido con oxo-, fenilo, metilo u -OH,
piridinilo opcionalmente sustituido con metilo, metoxi, fenilo o amino,
diazinilo opcionalmente sustituido con etilo,
benzoimidazolilo, metilfenilo, fenilpirazolilo, naftiridilo,
fenilo opcionalmente sustituido con -F, metilo, etilo o etoxi,
imidazolidinilo opcionalmente sustituido con metilo

o R_5 es



en el que n es 1-3, y en el que la amina cíclica está opcionalmente sustituida con

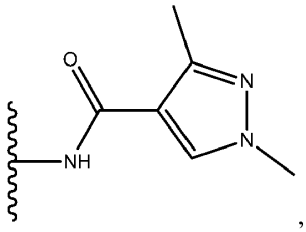
alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con

-OH, -F, fenilo, $-NH_2$, ciclohexilo, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, metilsulfonamidilo, bencenosulfonamidilo, metilbencenosulfonamidilo o
pirrolidinilo opcionalmente sustituido con metilo o hidroxilo, o

$-NHC(O)R_6$, en el que R_6 es

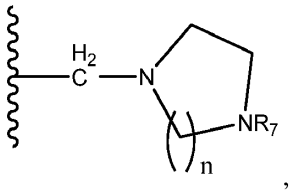
alquilo C_1-C_5, fenilo, piridinilo, fluorofenilo, metilsulfonilo, fluorobencenosulfonilo, dimetil pirazol sulfonilo, o pirazolilo opcionalmente sustituido con metilo;

piperidinilo opcionalmente sustituido con $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, metilo, oxo-, C(O)Ph, $-NH_2$, $-NH-C(O)CH_3$, o



piperazinilo opcionalmente sustituido con $-C(O)OC(CH_3)_3$, metilo, $-C(O)CH_3$, -C(O)Ph, $C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$ o metilsulfonilo; o

R_5 es



donde n es 1 o 2, y en el que la diamina cíclica está opcionalmente sustituida en al menos un átomo de carbono con

metilo, oxo-, $-N(CH_3)_2$, amino, $-CH_2CH_3$, o
piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, -C(O)Ph o $-C(O)OC(CH_3)_3$, y
en la que R_7 es -H, fenilo, $-C(O)CH_3$, alquilo C_1-C_3, $-C(O)NH_2$ o -C(O)Ph; y

R_8 es metoxi o ciano,
o un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en:

5-((*2S*,*6R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo,
5-((*2R*,*7R*)-2-(hidroximetil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)quinolin-8-carbonitrilo,
5-((*2S*,*7R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)quinolin-8-carbonitrilo,
5-((*2R*,*6S*)-2,6-dietilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo, y
5-((*2R*,*6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-etilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 7, en el que dicho compuesto o sal se selecciona entre el grupo que consiste en:

5-((*2R*,*6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
diclorhidrato de 5-((*2R*,*6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
metanosulfonato de 5-((*2R*,*6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-((*2R*,*6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
bis(sulfonato) de 5-((*2R*,*6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
sulfonato de 5-((*2R*,*6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
2,3-dihidroxisuccinato de 5-(*(2S*,*6R)*-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
dimetanosulfonato de 5-(*(2S*,*6R)*-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(2-(clorometil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(S)-5-(2-(clorometil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-(((2S,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)acetamida;
N-(((2S,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pivalamida;
5-(2-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6S)*-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(2-etilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(aminometil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(2-(hidroximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(*2R*,*6S*)-4-(8-metoxiquinolin-5-il)-2,6-dimetilmorfolina;
5-((*2R*,*6S*)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carboxamida;
(R)-5-(2-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(metoximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(fluorometil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(etoximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(isopropoximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(isobutoximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(clorometil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((hexiloxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((ciclohexilmetoxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-propilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6S*)-2-(fluorometil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6S*)-2-(clorometil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((2,6-dimetilfenoxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-pentilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-formil-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-(1-hidroxialil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((*S*)-1-hidroxialil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-1-fenilciclobutanocarboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-((*R*)-1-hidroxialil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((dietilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((bencilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(fenoximetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((m-toliloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((p-toliloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(1-hidroxi propil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((*R*)-1-hidroxipentil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(*(S)*-1-hidroxipentil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(*(R)*-ciclohexil(hidroxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(*(S)*-ciclohexil(hidroxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-(((2S,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-2-fenilacetamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-(*(R)*-1-hidroxi-2-feniletil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(*(S)*-1-hidroxi-2-feniletil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(*(R)*-1-hidroxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(*(S)*-1-hidroxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((fenilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((m-tolilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((o-tolilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((p-tolilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((3,4-difluorofenoxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(((1,2-dimetil-*1H*-benzo[d]imidazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(((1-etil-2-metil-*1H*-benzo[d]imidazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((ciclohexilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((2-fluorofenoxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-propionilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-(ciclohexanocarbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;

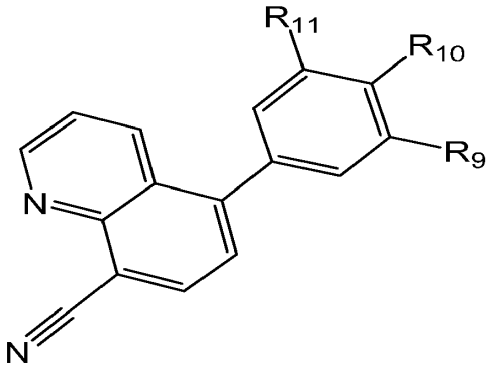
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-(3-fenilpropanoil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((o-toliloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((pirimidin-2-ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((piridin-2-ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((5-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((2-isopropilpirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*S*)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*S*)-3-fenilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*R*)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((4-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((3-fenilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((6-metoxipiridin-3-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*R*)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((4-metoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((6-metoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((1-fenil-*1H*-pirazol-5-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*S*)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((3,3-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((*R*)-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((*S*)-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((3-metoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*R*)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*2R*,*6S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*S*)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((2-metilpiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((2-etilpiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((2,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((piridin-3-ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((piridin-4-ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*S*)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-metilpiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((ciclopentilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((3-metilciclohexil)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((3-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-etil-6-(hidroximetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((4-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((6-aminopiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*R*)-2-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*R*)-3-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*S*)-3-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((2R,SR)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((4-metilciclohexil)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((ciclobutilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((cicloheptilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((2-hidroxiciclopentil)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((2-metilciclohexil)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((5-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;

5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((3-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(((3-etoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((2-fenilpiridin-4-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((6-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
(S)-5-(2-((piridin-2-ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-propilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
diclorhidrato de 5-(*(2S*,*6R)*-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((*(R)*-3-aminopiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(((5-fluoropirimidin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(piperidin-1-ilmetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(morfolinometil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((*(2S*,*6R)*-2,6-dimetilmorfolino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(((*2R*,*6R*)-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
*N-(*1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)acetamida;
clorhidrato de *N-(*1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)acetamida;
1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida;
*N-(*1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)benzamida;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
4-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperazin-1-carboxamida;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((4-ciclohexilpiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((4-ciclohexil-*1H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((4-fenil-*1H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((2-oxo-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(((5-etilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(((6-amino-3,5-dimetilpiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((pirazin-2-ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(((1,3-dimetil-*1H*-pirazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((3-(piperidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(((*R)*-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-(*(R)*-[1,3'-bipirrolidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*R)*-3-(piperidin-1-il)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((4-benzoilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-(1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)nicotinamida;
N-(1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)isonicotinamida;
N-(1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)picolinamida;
N-(1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)hexanamida;
N-(1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)isobutiramida;
clorhidrato de *N*-(1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)isobutiramida;
N-(1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)pivalamida;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
4-(1-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-(((*2S*,*6R)*-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-([4,4'-bipiperidin]-1-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((1'-acetil-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((1'-metil-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((3-(piperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((3-(4-acetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((1'-isobutiril-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((3-(4-benzoilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(*(2S*,*6R)*-2-((1'-benzoil-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;

5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4-(1-benzoilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4-(4-benzoilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
triclorhidrato de 5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)-2-metilquinolin-8-carbonitrilo;
N-((*R*)-1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)acetamida;
N-((*R*)-1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)isobutiramida;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*S*)-3-(piperidin-1-il)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
diclorhidrato de 5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*S*)-3-(piperidin-1-il)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((3-morfolinoazetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((3-((*S*)-2-metilpirrolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*S*)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*R*)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*S*)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*S*)-3-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
diclorhidrato de 5-((*2S*,*6R*)-2-(((*S*)-3-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*S*)-3-etil-4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((*S*)-[1,3'-bipirrolidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((3-(4-aminopiperidin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-(1-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)acetamida;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2S*,*6R*)-2-((3-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-*1H*-pirazol-4-carboxamida;
N-(1-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-*1H*-pirazol-4-carboxamida;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)metanosulfonamida;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)bencenosulfonamida;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida;
5-((*2S*,*6R*)-2-((3-aminoazetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)acetamida;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)-4-fluorobenzamida;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)metanosulfonamida;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)-1,3-dimetil-*1H*-pirazol-4-sulfonamida;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-*1H*-pirazol-4-sulfonamida;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)isobutiramida;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*S*)-2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*R*)-2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*R*)-2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-(((*S*)-2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((2,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-((*R*)-1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)benzamida;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-((*S*)-1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)acetamida;
N-((*S*)-1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)isobutiramida;
N-((*S*)-1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)benzamida;
5-((*2S*,*6R*)-2-(((*S*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((pirazin-2-iloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
N-(1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)benzamida;
diclorhidrato de 5-((*2S*,*6R*)-2-((3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
diclorhidrato de 5-((*2R*,*6S*)-2-metil-6-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-((*R*)-1-hidroxietil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-*N*-etilpiperidin-4-carboxamida;
clorhidrato de 1-(((*2S*,*6R*)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-*N*-etilpiperidin-4-carboxamida;
5-((*2R*,*6R*)-2-((*S*)-1-hidroxietil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((piridin-2-iloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;

5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((pirimidin-2-iloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((*R*)-1-(pirimidin-2-iloxi)etil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo;
5-((*2R*,*6R*)-2-metil-6-((*S*)-1-(pirimidin-2-iloxi)etil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo; y
5-((*2R*,*6R*)-2-((*S*)-hidroxi(piridin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo.

9. Un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(III)

en la que

R_{11} es H o metilo;
R_{10} es H o, cuando ambos R_{11} y R_9 son H, es metil-1,4'-bipiperidinilo;
R_9 es -H o es $-CH_2-$ sustituido con 1,4'-bipiperidinilo, oxo-, hidroxilo, metilpiridinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-N(CH_3)_2$ o piperidinilo,
o un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en 5-(3-(clorometil)-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo y 5-(3-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)quinolin-8-carbonitrilo.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 9, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)fenil)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(4-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)fenil)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(3-formil-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(3-(hidroximetil)-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(3-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo;
5-(3-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo;
y
5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo.

11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico o lupus.

12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una CI50 inferior o igual a 100 nM contra receptores TLR7 humanos en una línea celular HEK-293.

14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento de un lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus neuropsiquiátrico o lupus.

FIG. 1A

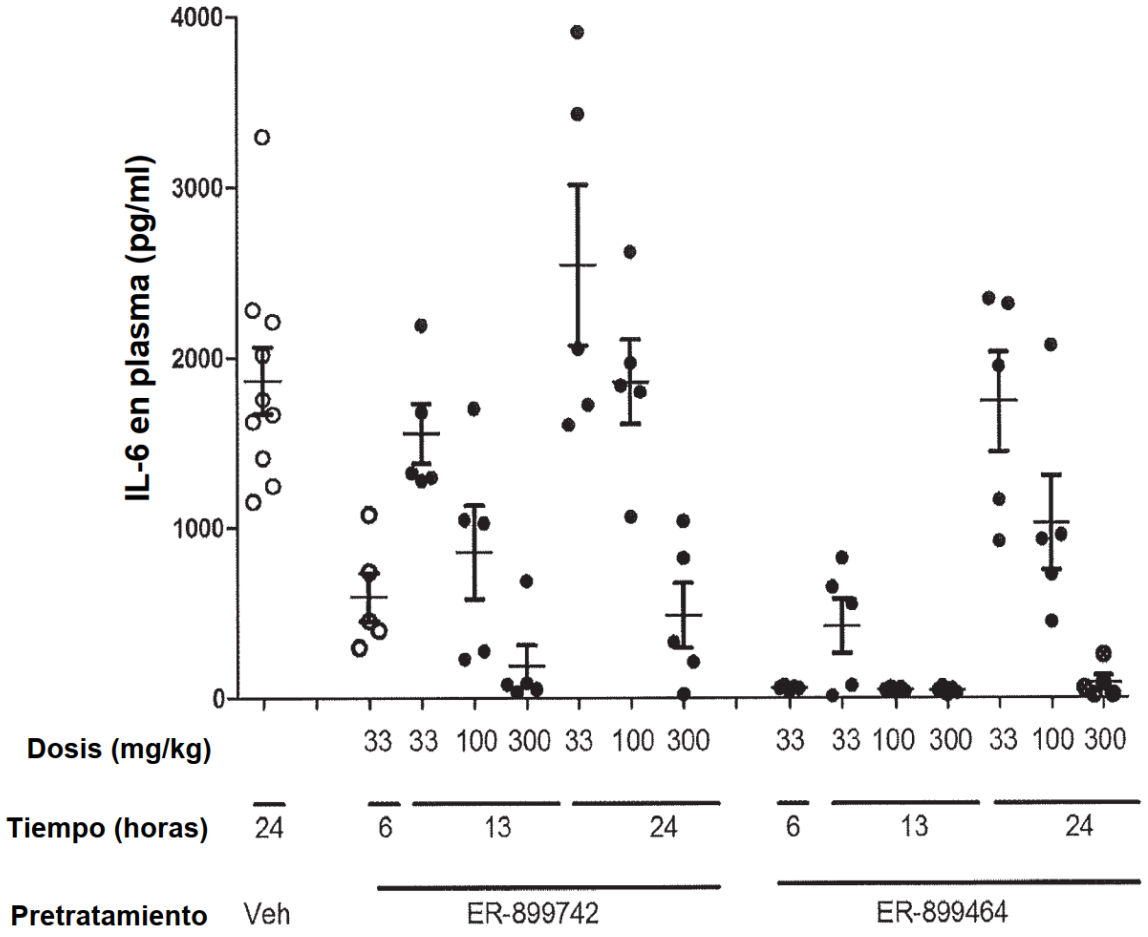

IL-6 en plasma (pg/ml)
4000
3000
2000
1000
0
Dosis (mg/kg)
33 33 100 300 33 100 300 33 33 100 300 33 100 300
Tiempo (horas)
24 6 13 24 6 13 24
Pretratamiento
Veh
ER-899742
ER-899464

FIG. 1B

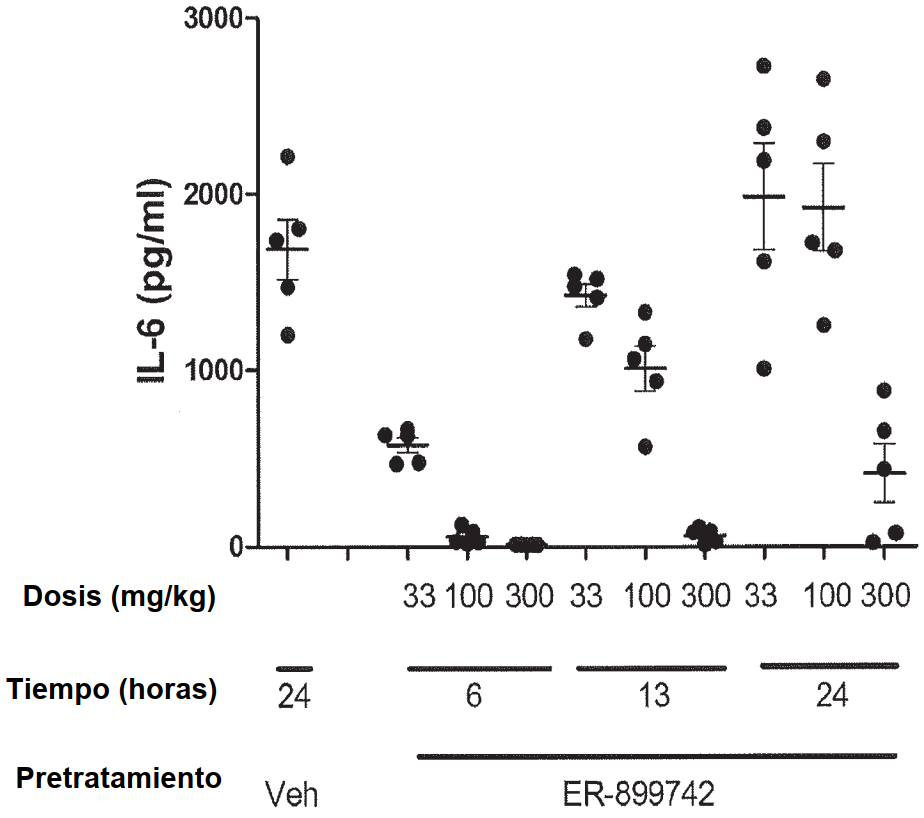
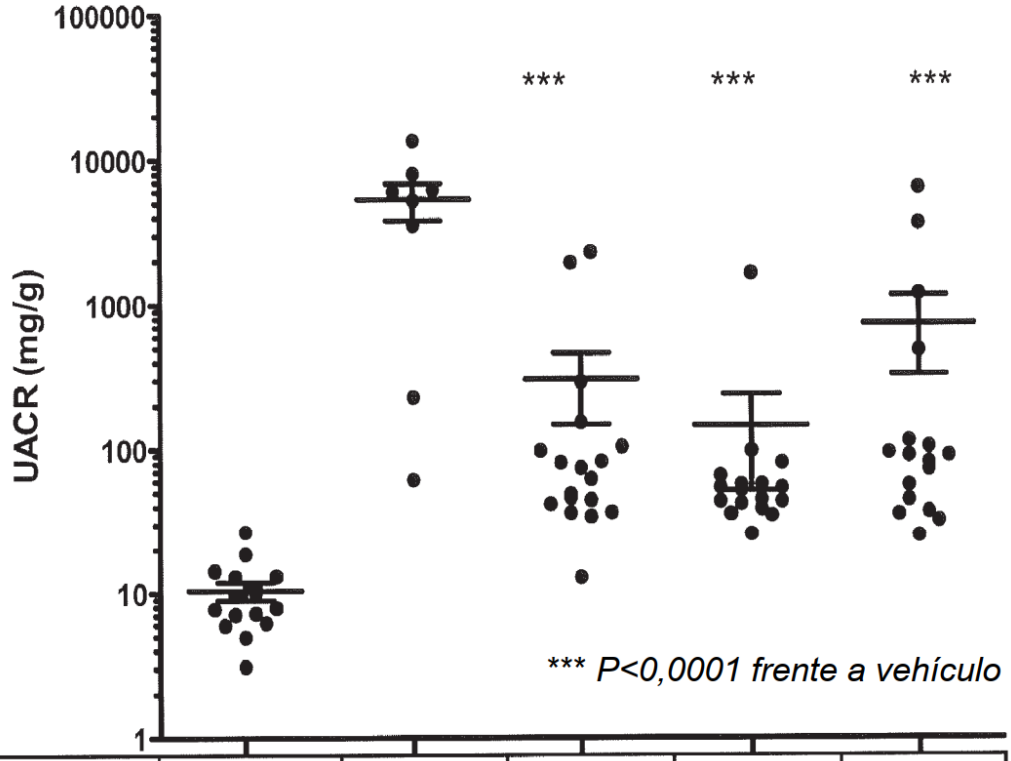
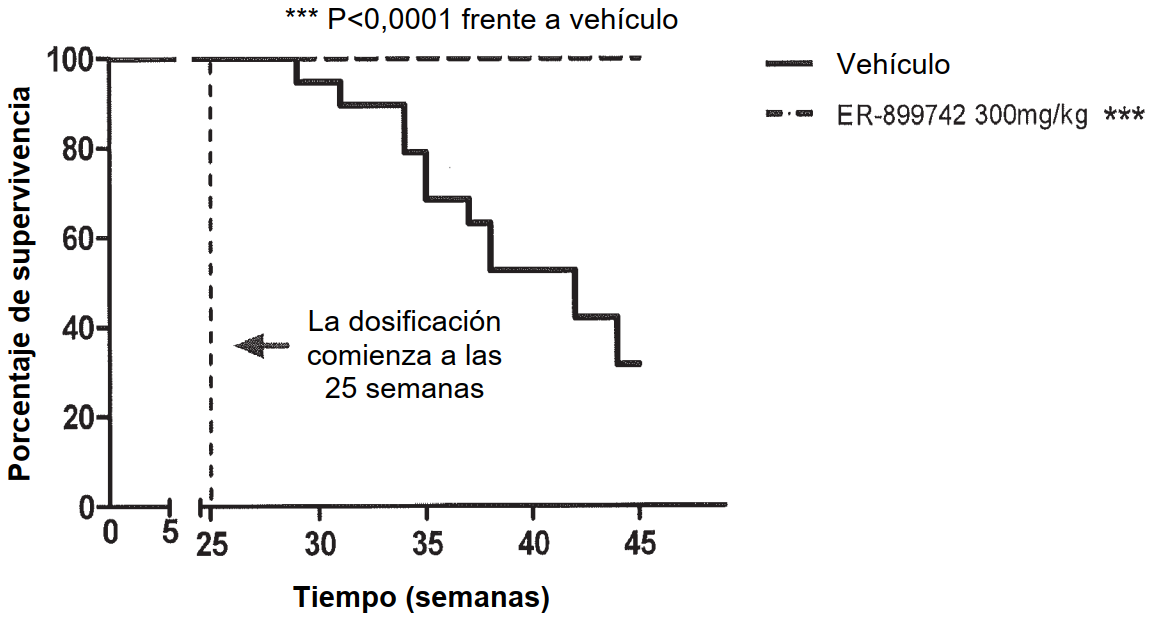

3000
2000
1000
0
IL-6 (pg/ml)
Dosis (mg/kg)
33 100 300 33 100 300 33 100 300
Tiempo (horas)
24
6
13
24
Pretratamiento
Veh
ER-899742

FIG. 2A



Tratamiento	Pre-enfermedad	Veh	-742	-742	-742
Dosis (mpk)	---	---	33	100	300
Duración (sem)	---	21	21	21	21
Edad (sem)	9	50	50	50	50

FIG. 2B


*** P<0,0001 frente a vehículo
Porcentaje de supervivencia
100
80
60
40
20
0
0
5
25
30
35
40
45
Tiempo (semanas)
La dosificación comienza a las 25 semanas
Vehículo
ER-899742 300mg/kg ***

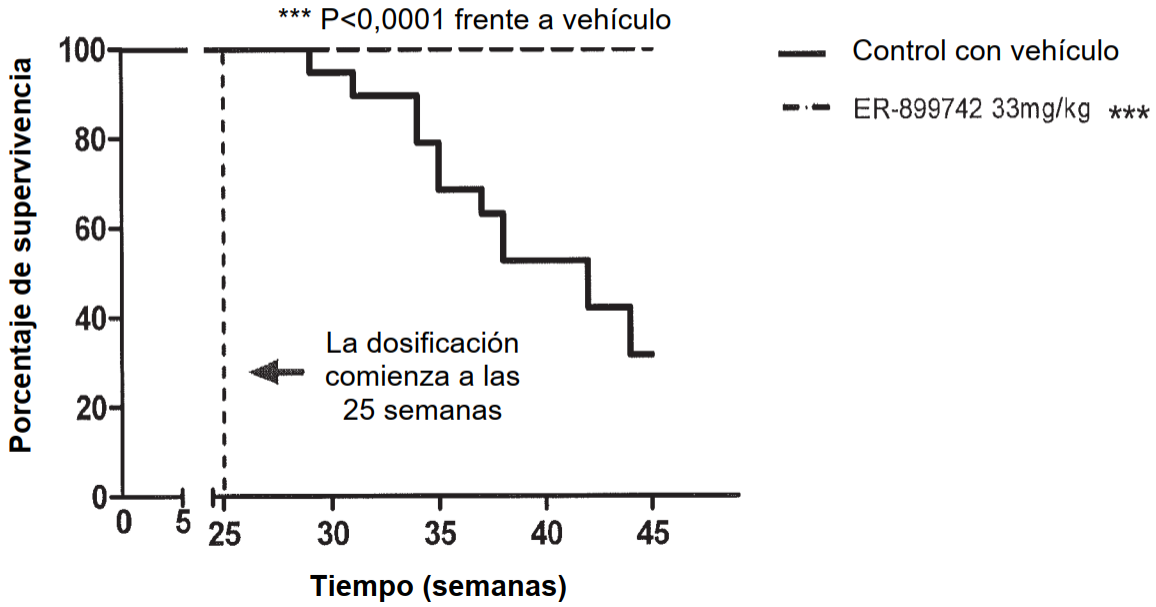
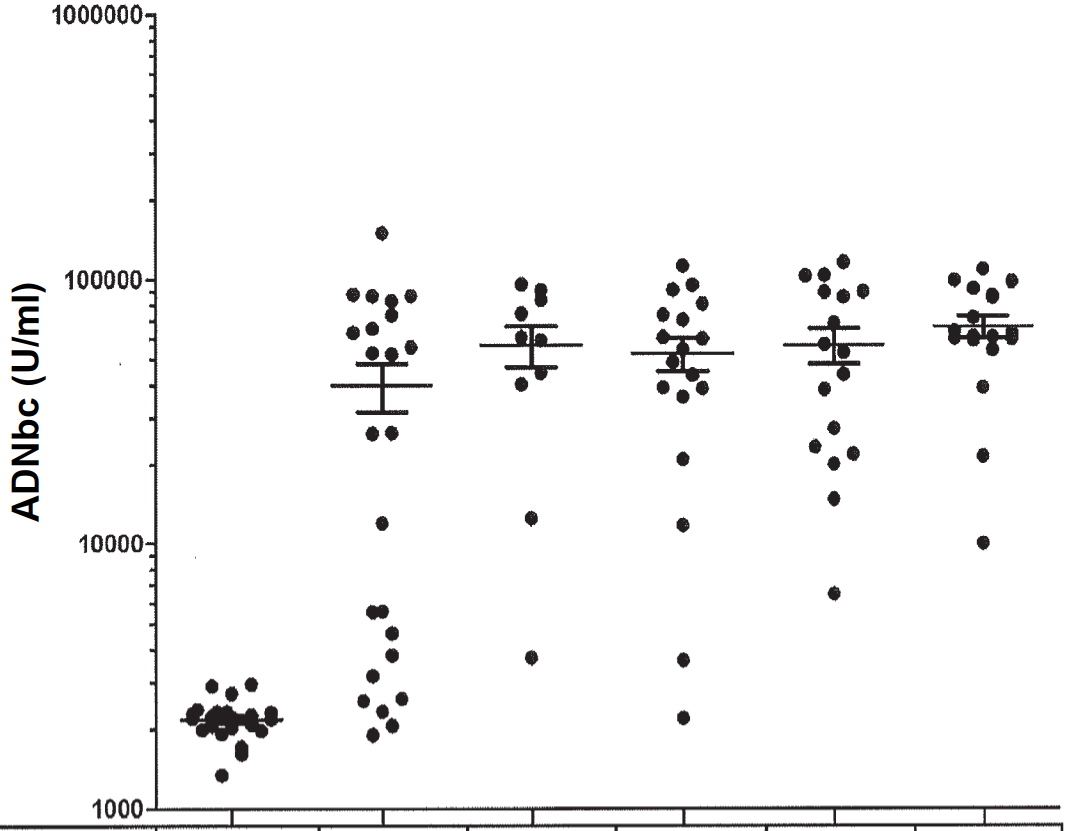
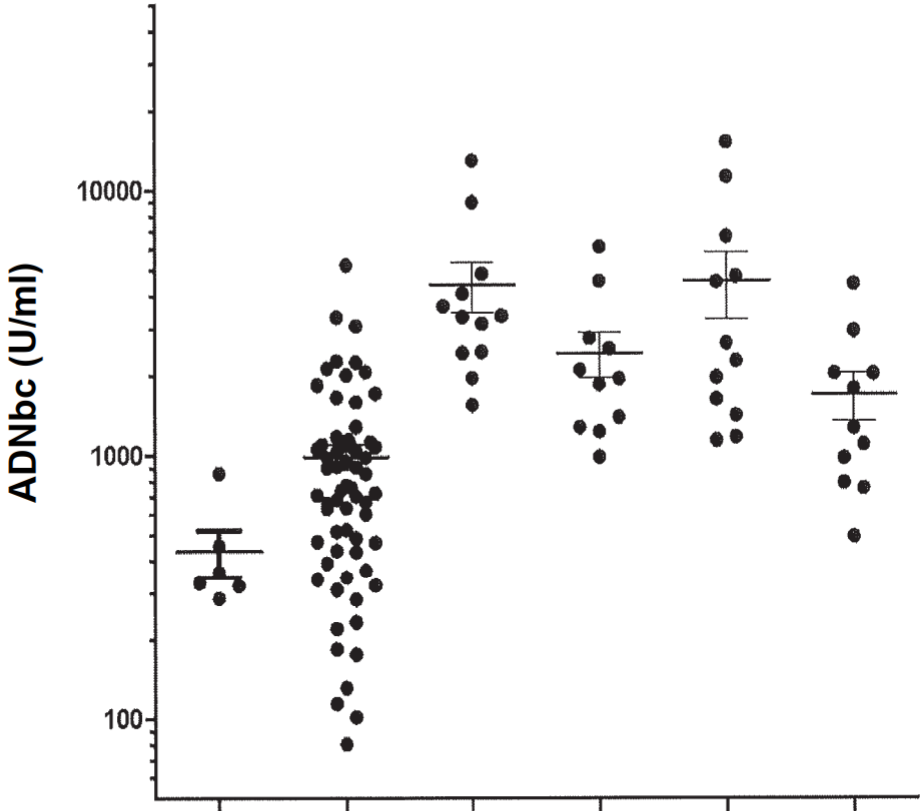

*** P<0,0001 frente a vehículo
Porcentaje de supervivencia
100
80
60
40
20
0
0
5
25
30
35
40
45
Tiempo (semanas)
La dosificación comienza a las 25 semanas
Control con vehículo
ER-899742 33mg/kg ***

FIG. 2C



Tratamiento	Pre-enfermedad	Pre-dosificación	Veh	-742	-742	-742
Dosis (mpk)	---	---	---	33	100	300
Duración (sem)	---	--	17	17	17	17
Edad (sem)	9	27	46	46	46	46

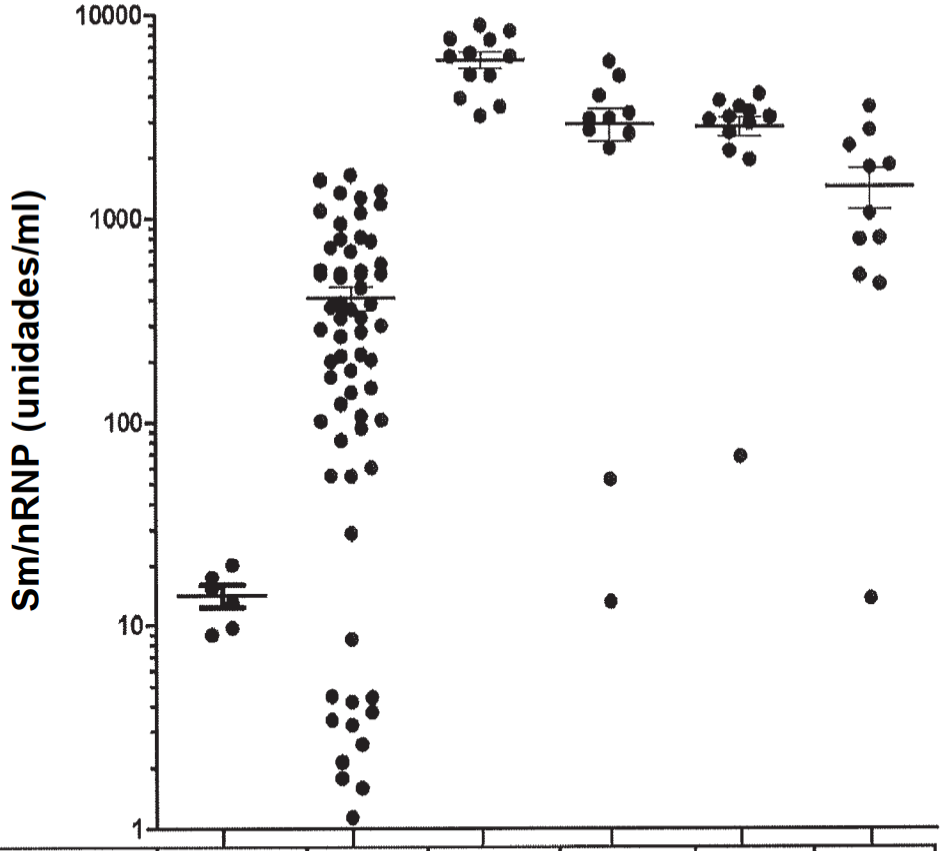
FIG. 3A



Tratamiento	Normal	Pre-dosis	Pris + veh	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Dosis (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duración posterior al pristano (sem)	--	9	23	23	23	23
Duración de la dosificación	--	--	13	13	13	13
Edad (sem)	18	18	32	32	32	32

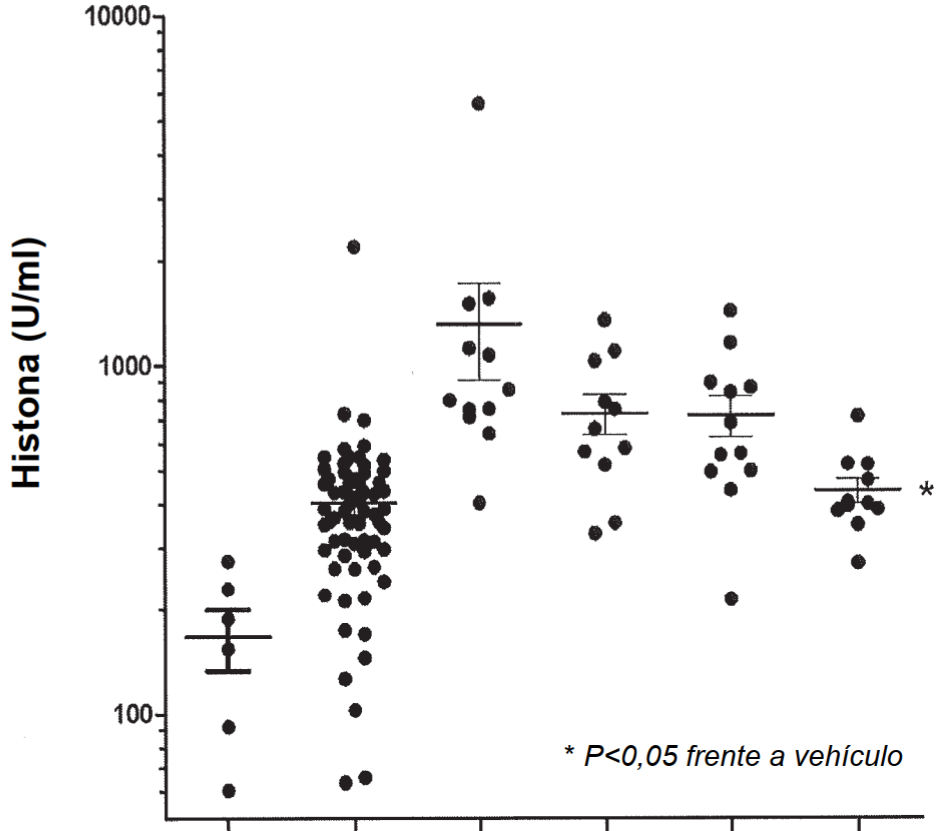
FIG. 3B

*** P<0,0001 frente a vehículo



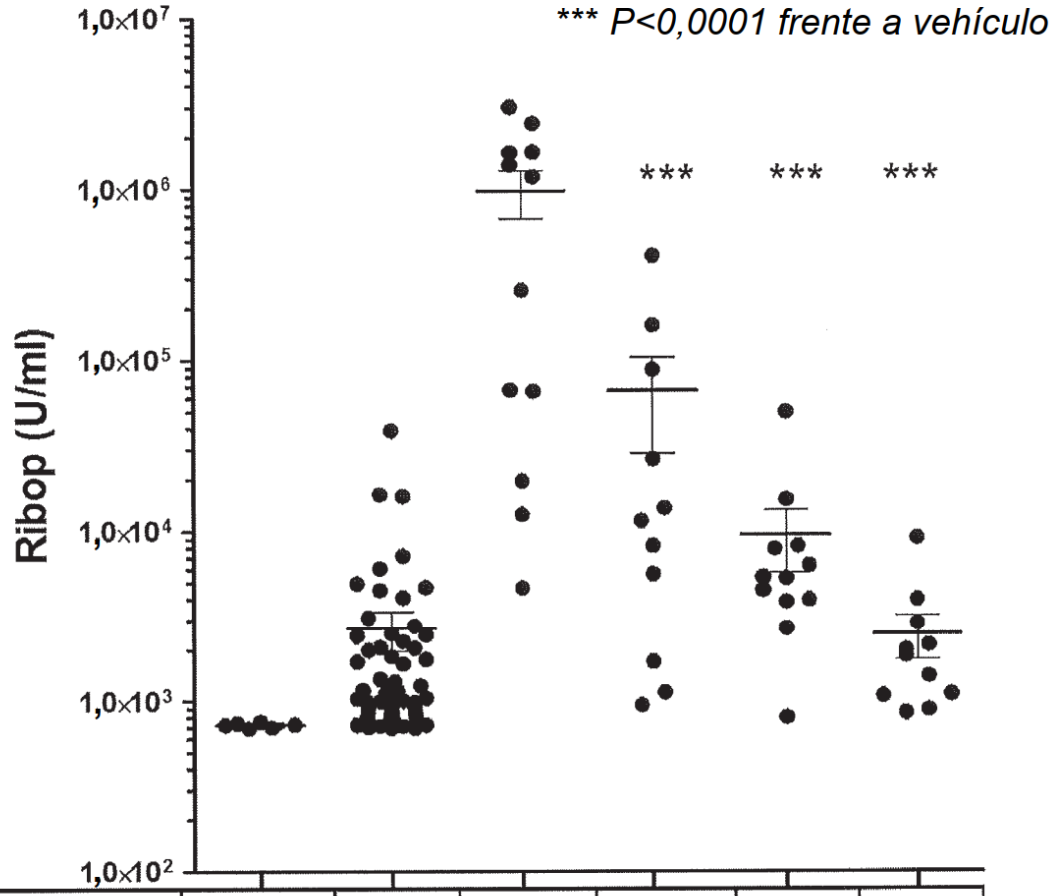
Tratamiento	Normal	Pre-dosis	Pris + veh	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Dosis (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duración posterior al pristano (sem)	--	9	23	23	23	23
Duración de la dosificación	--	--	13	13	13	13
Edad (sem)	18	18	32	32	32	32

FIG. 3C



Tratamiento	Normal	Pre-dosis	Pris + veh	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Dosis (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duración posterior al pristano (sem)	--	9	23	23	23	23
Duración de la dosificación	--	--	13	13	13	13
Edad (sem)	18	18	32	32	32	32

FIG. 3D

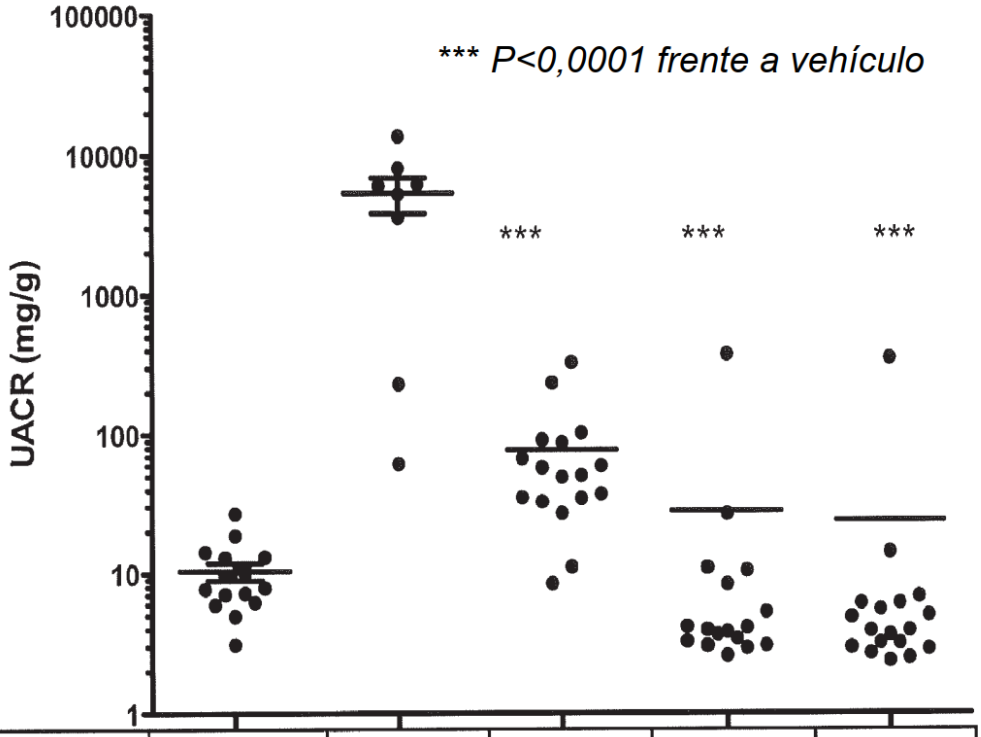


Tratamiento	Normal	Pre-dosis	Pris + veh	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Dosis (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duración posterior al pristano (sem)	--	9	23	23	23	23
Duración de la dosificación	--	--	13	13	13	13
Edad (sem)	18	18	32	32	32	32

FIG. 3E

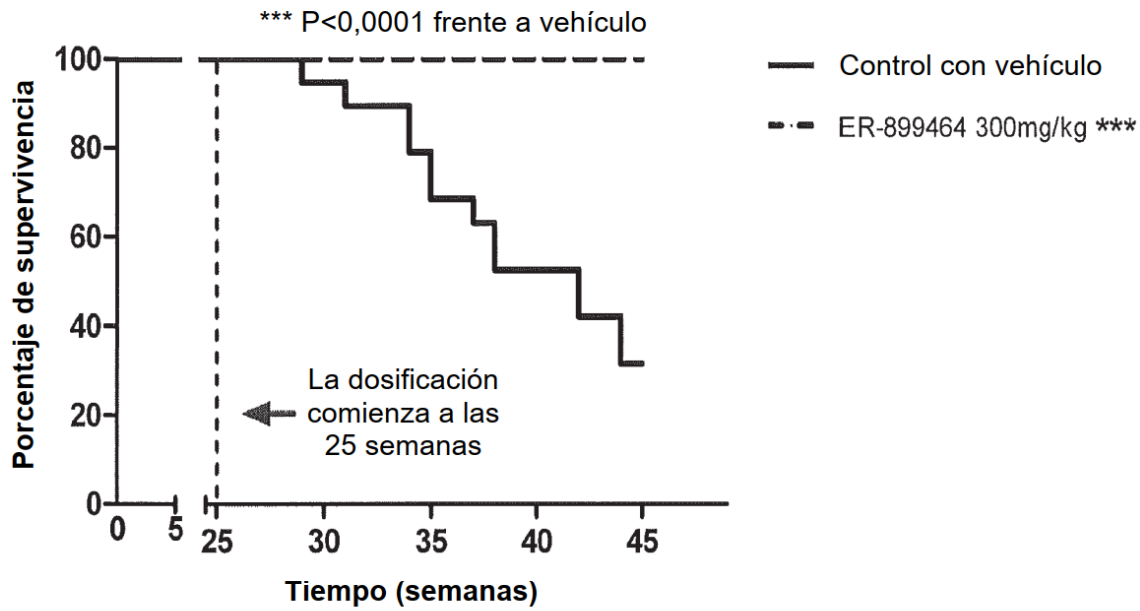
Número del gen	Nombre del gen
1	Oas3
2	Ifi27l2a
3	**Ifi44** *
4	Oasl2
5	**Irf7** *
6	**Ifit1** *
7	Cmpk2
8	Xaf1
9	Mx1
10	Fcgr1
11	Mmp8
12	Ddx60
13	Ifi204
14	**Usp18** *
15	Ifi202b
16	**Siglec1** *
17	**Isg15** *
18	Herc6
19	Ifit3
20	Fpr1
21	Bst2
22	Cxcl10
23	Ms4a6c
24	Mmp9
25	Ccr2
26	Cd38
27	Tlr7
28	Prf1
29	C1qa
Veintinueve (29) genes se alteraron significativamente entre Pristano + Vehículo frente a control con PBS no inducido (P<0,05, al menos con un factor de cambio de 1,5)	
* Se redujo significativamente por ER-899742 frente a ratones inducidos con pristano tratados con vehículo (6 genes) (P<0,05, al menos con un factor de cambio de 1,5)	

FIG. 4A



Tratamiento	Pre-enfermedad	Veh	-464	-464	-464
Dosis (mpk)	---	---	33	100	300
Duración (sem)	---	21	21	21	21
Edad (sem)	9	50	50	50	50

FIG. 4B


*** P<0,0001 frente a vehículo
Porcentaje de supervivencia
100
80
60
40
20
0
0
5
25
30
35
40
45
Tiempo (semanas)
La dosificación comienza a las 25 semanas
Control con vehículo
ER-899464 300mg/kg ***

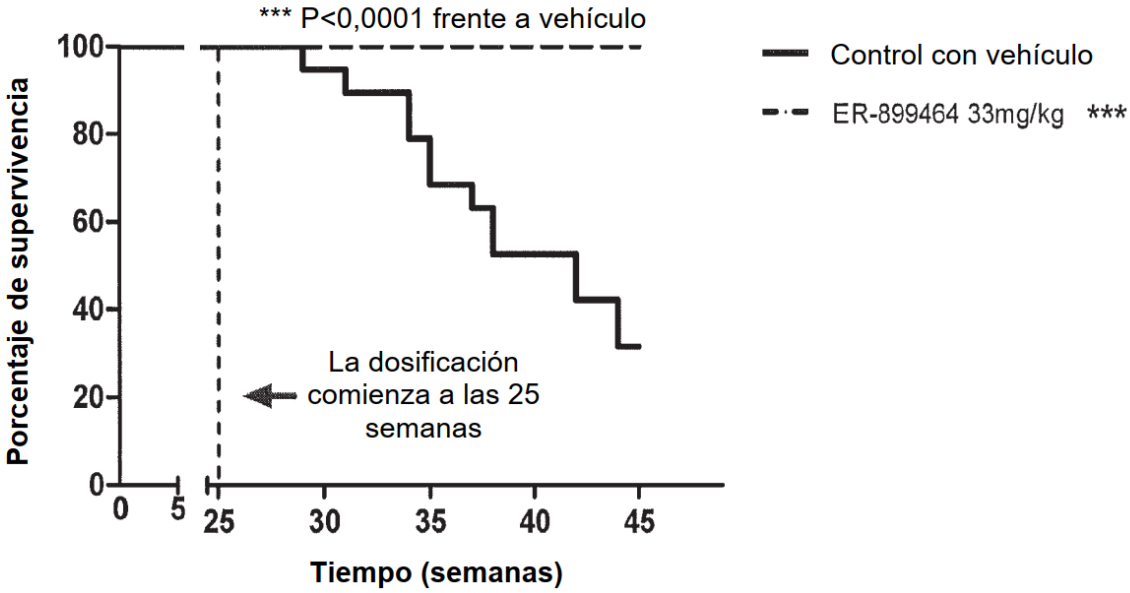
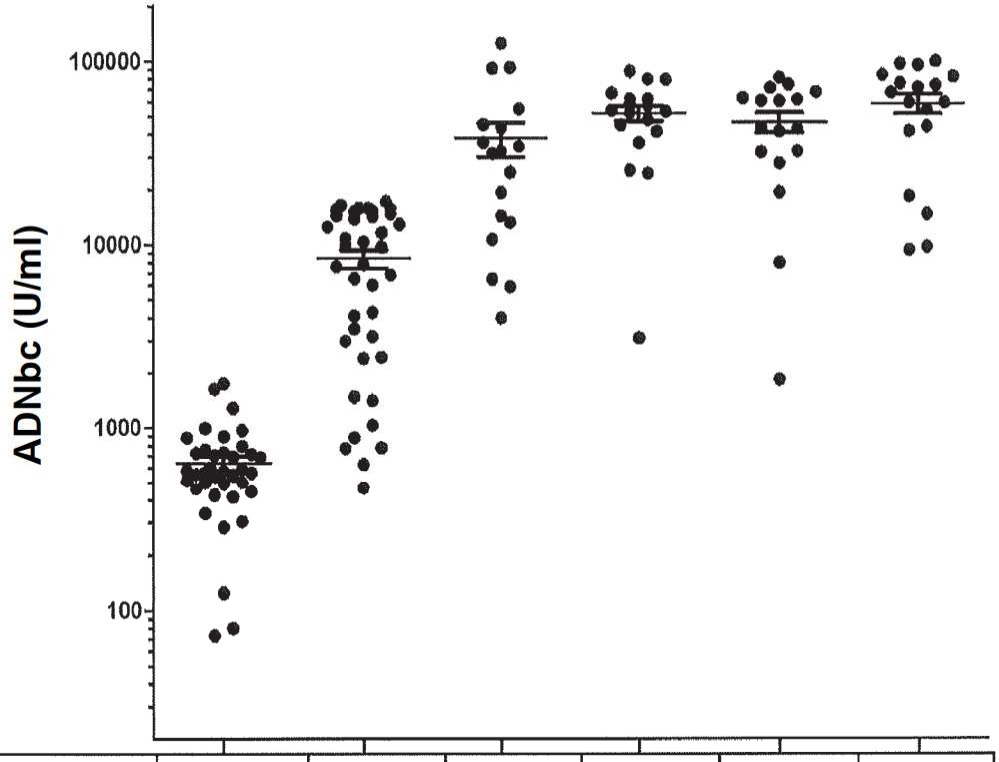
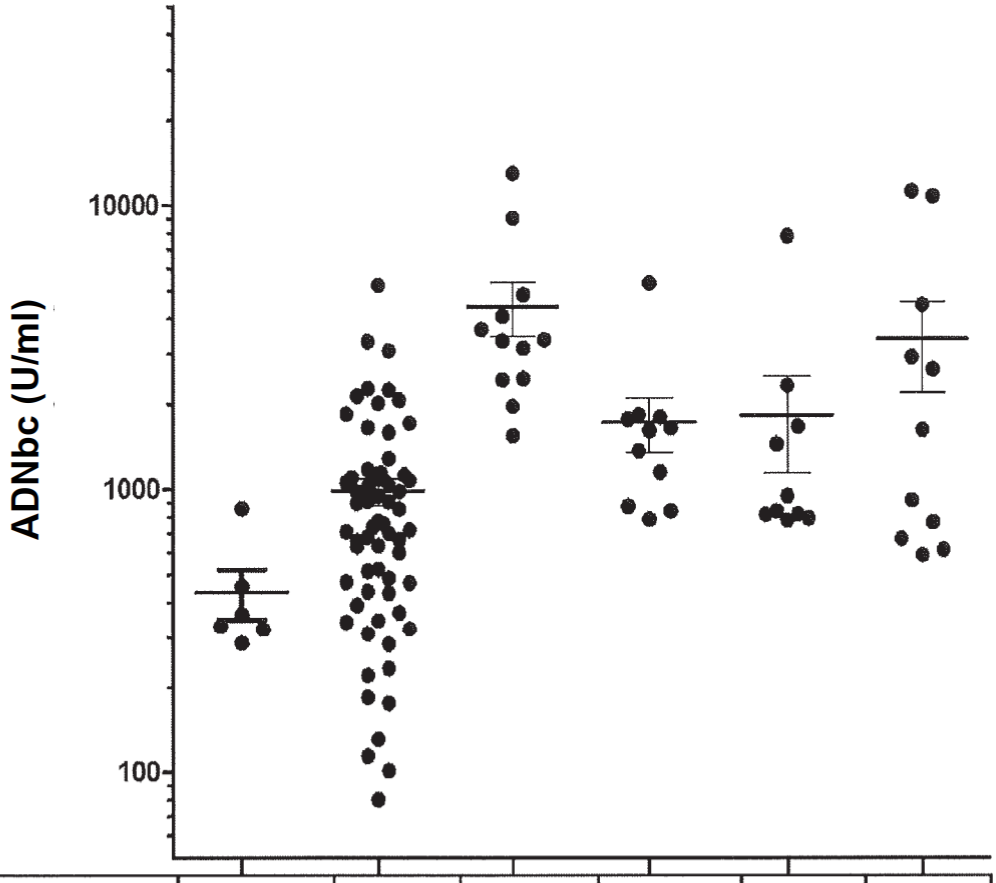

*** P<0,0001 frente a vehículo
Porcentaje de supervivencia
100
80
60
40
20
0
0
5
25
30
35
40
45
Tiempo (semanas)
La dosificación comienza a las 25 semanas
Control con vehículo
ER-899464 33mg/kg ***

FIG. 4C



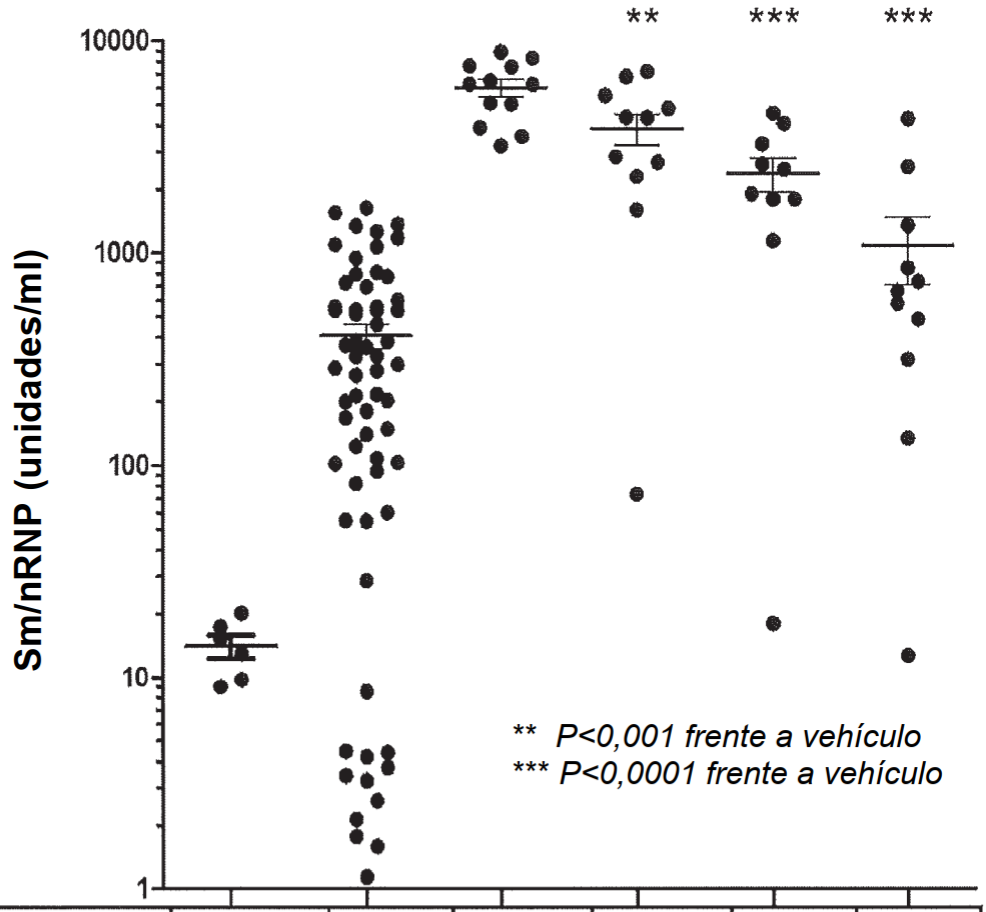
Tratamiento	Pre-enfermedad	Pre-dosificación	Veh	-464	-464	-464
Dosis (mpk)	---	---	---	33	100	300
Duración (sem)	---	--	17	17	17	17
Edad (sem)	9	27	46	46	46	46

FIG. 5A



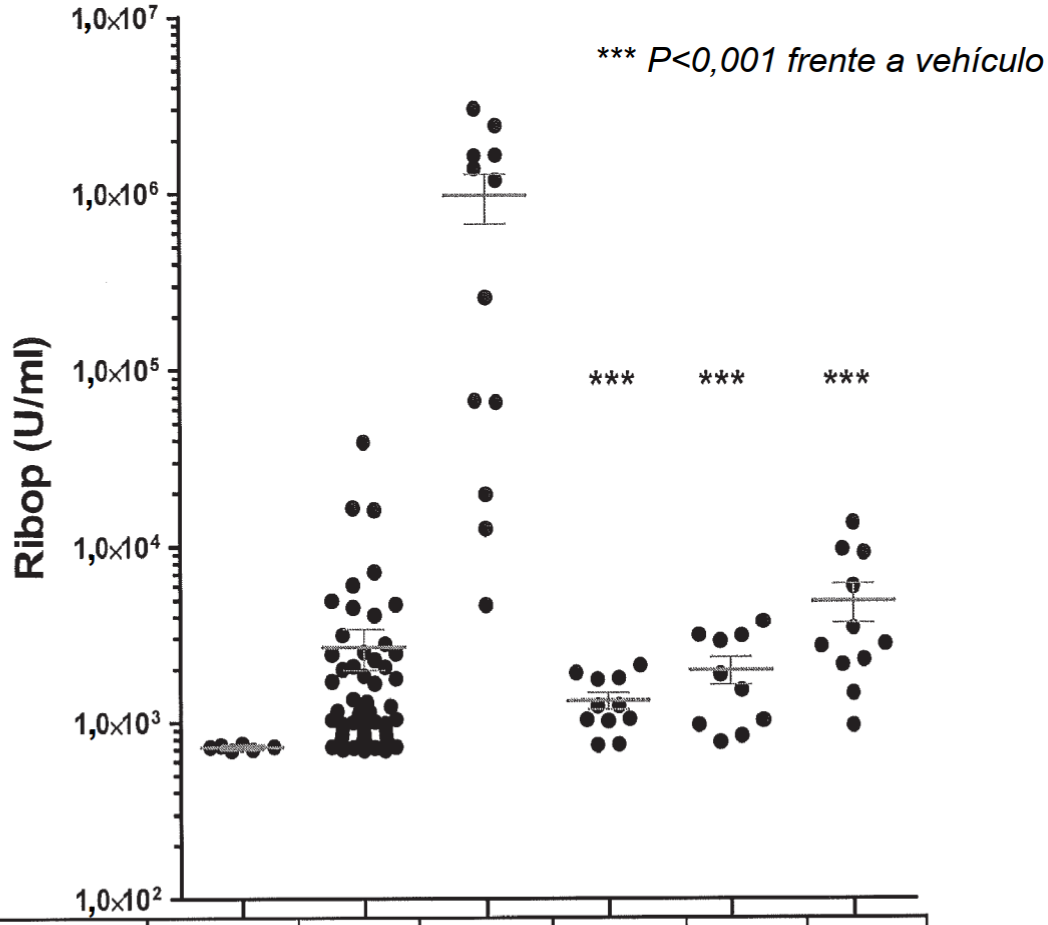
Tratamiento	Normal	Pre-dosis	Pris + veh	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Dosis (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duración posterior al pristano (sem)	--	9	23	23	23	23
Duración de la dosificación	--	--	13	13	13	13
Edad (sem)	18	18	32	32	32	32

FIG. 5B



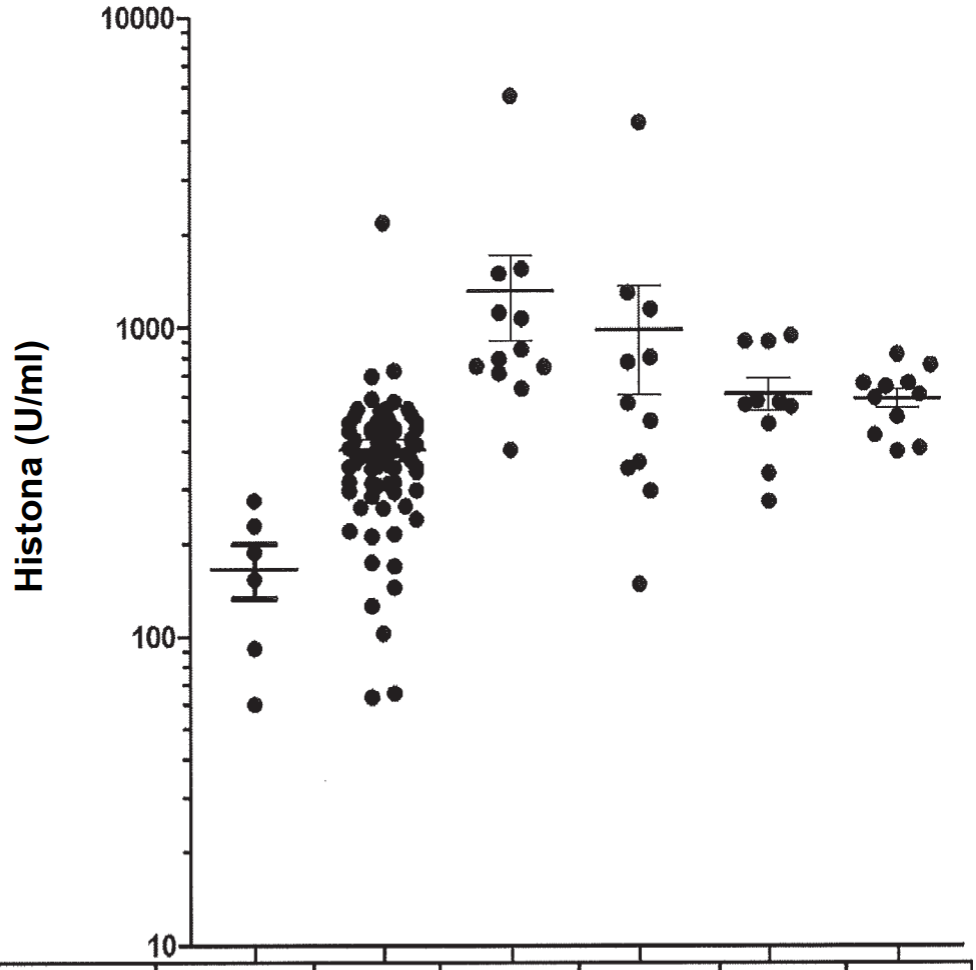
Tratamiento	Normal	Pre-dosis	Pris + veh	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Dosis (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duración posterior al pristano (sem)	--	9	23	23	23	23
Duración de la dosificación	--	--	13	13	13	13
Edad (sem)	18	18	32	32	32	32

FIG. 5C



Tratamiento	Normal	Pre-dosis	Pris + veh	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Dosis (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duración posterior al pristano (sem)	--	9	23	23	23	23
Duración de la dosificación	--	--	13	13	13	13
Edad (sem)	18	18	32	32	32	32

FIG. 5D



Tratamiento	Normal	Pre-dosis	Pris + veh	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Dosis (mpk)	---	--	--	33	100	300
Duración posterior al pristano (sem)	--	9	23	23	23	23
Duración de la dosificación	--	--	13	13	13	13
Edad (sem)	18	18	32	32	32	32

FIG. 6A

Número	Estructura	PM	CI50 de HEK/hTLR 7 (uM)	CI50 de HEK/hTLR 9 (uM)	Nombre químico	RMN 1H	EM
ER-878952	$C_{16}H_{17}N_3O$	267,3	0,1136	>30	5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) d ppm 0,93 (6H, d) 1,97-2,12 (2H, m) 2,31-2,45 (2H, m) 3,35-3,47 (2H, m) 7,09-7,22 (1H, m) 7,53-7,62 (1H, m) 8,01-8,10 (1H, m) 8,46-8,56 (1H, m) 8,86-8,95 (1H, m),	CLEM (IEN+) calc. para $C_{16}H_{17}N_3O$ (M+H$^+$) 268,3, encontrado 268,1
ER-878952-02	$C_{16}H_{19}Cl_2N_3O$	340,3	0,0738	>20	diclorhidrato de 5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,93 (6H, d) 1,97-2,12 (2H, m) 2,31-2,45 (2H, m) 3,35-3,47 (2H, m) 7,09-7,22 (1H, m) 7,53-7,62 (1H, m) 8,01-8,10 (1H, m) 8,46-8,56 (1H, m) 8,86-8,95 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C16H17N3O (M+H+) 268,3, encontrado 268,1
ER-878952-13	$C_{17}H_{21}N_3O_4S$	363,4	0,1410	>20	metanosulfonato de 5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,26 (d, *J* = 6,34 Hz, 7H) 2,84-2,98 (m, 14H) 3,40-3,54 (m, 2H) 4,02-4,13 (m, 2H) 7,42 (d, *J*=8,54 Hz, 1H) 8,22-8,35 (m, 2H) 9,27 (d, *J*=1,22 Hz, 1H) 9,44 (d, *J*=4,64 Hz, 1H) 12,42 (s a, 2H)	
ER-878952-24	$C_{20}H_{19}F_6N_3O_5$	495,4	0,0490	>20	bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 0,94 (d, *J*=6,45 Hz, 9H) 1,91 (s a, 1H) 2,02 (dd, *J*= 7,32, 3,81 Hz, 3H) 2,39 (t, *J*=11,57 Hz, 3H) 3,38-3,43 (m, 3H) 7,16 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,57 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,07 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,52 (dd, *J*=8,64, 1,61 Hz, 1H) 8,91 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-878952-25	$C_{16}H_{21}N_3O_7S_2$	431,5	0,1200	>20	bis(sulfonato) de 5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,09 (d, *J*=6,15 Hz, 8H) 2,52 (t, *J*=11,13 Hz, 3H) 3,26-3,30 (m, 5H) 3,86-3,95 (m, 3H) 7,16 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,62 (ddd, *J*=8,50, 4,10, 1,17 Hz, 1H) 8,19 (dd, *J*=7,91,1,17 Hz, 1H) 8,51 (dd, J =8,64,1,32 Hz, 1H) 8,99 (dt, *J*=2,71, 1,43 Hz, 1H)	

FIG. 6B

ER-878952-26	$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,4	0,0880	>20	sulfonato de 5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,04-1,25 (m, 17H) 2,44-2,67 (m, 8H) 3,30 (s, 3H) 3,27 (s, 3H) 3,82-4,09 (m, 7H) 7,12-7,31 (m, 3H) 7,56-7,75 (m, 3H) 8,09-8,33 (m, 3H) 8,49-8,74 (m, 4H) 8,98 (ddd, *J*=4,32, 3,00, 1,76 Hz, 20H) 9,09 (m, 1H)	
ER-87895227	$C_{20}H_{23}N_3O_7$	417,4	0,1250	>20	2,3-dihidroxisuccinato de 5-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-878952-28	$C_{18}H_{25}N_3O_7S_2$	459,5	0,1040	>20	dimetanosulfonato de 5-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-879484	$C_{15}H_{14}ClN_3O$	287,7	0,3435	>20	5-(2-(clorometil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,20 (d, *J*=6,15 Hz, 1H) 3,31 (s, 1H) 3,64 (dd, *J*=5,57, 0,88 Hz, 2H) 4,00-4,08 (m, 3H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,09-8,14 (m, 2H)	
ER-879570	$C_{15}H_{14}ClN_3O$	287,7	0,2230	>20	(S)-5-(2-(clorometil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		

FIG. 6C

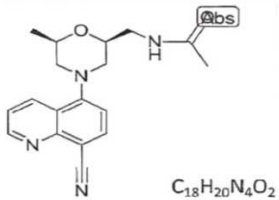
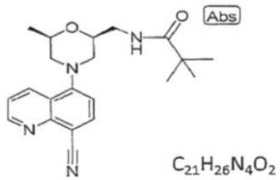
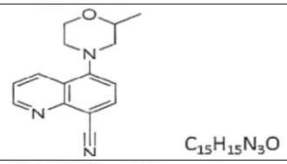
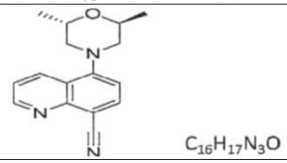
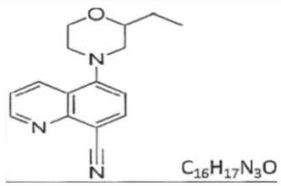
ER-879689	 $C_{18}H_{20}N_4O_2$	324,4	0,3400	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,81 (s a, 1H) 1,23-1,28 (m, 5H) 1,54 (s, 4H) 2,02-2,06 (m, 4H) 2,61 (s, 1H) 2,63 (s, 1H) 2,66 (s, 1H) 2,69 (s, 1H) 3,17-3,24 (m, 2H) 3,26-3,28 (m, 1H) 3,30 (s, 1H) 3,60-3,66 (m, 1H) 3,96-4,04 (m, 2H) 5,89 (s a, 1H) 7,05 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,24 (d, *J*=0,59 Hz, 4H) 7,50 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,41 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,05-9,07 (m, 1H)	
ER-879713	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,0920	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il) metil]pivalamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,21-1,28 (m, 13H) 2,03-2,11 (m, 1H) 2,49-2,54 (m, 1H) 2,60-2,67 (m, 2H) 2,87-2,91 (m, 2H) 3,19-3,33 (m, 3H) 3,43-3,47 (m, 1H) 3,60-3,67 (m, 1H) 3,98-4,05 (m, 2H) 6,27 (s a, 1H) 7,05 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,23-7,26 (m, 2H) 7,52 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,03 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,44 (dd, *J*=8,50,1,46 Hz, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-879739	 $C_{15}H_{15}N_3O$	253,3	0,2750	>20	5-(2-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,16-1,21 (m, 4H) 2,67 (dd, *J*=12,01,9,96 Hz, 1H) 2,94-3,02 (m, 1H) 3,29-3,36 (m, 2H) 3,93-4,01 (m, 4H) 7,21 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,11 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,63 (dd, *J*=8,64, 1,61 Hz, 1H) 8,94 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-880191	 $C_{16}H_{17}N_3O$	267,3	0,3095	>20	5-((2S,6S)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,20 (d, *J*=6,15 Hz, 8H) 1,38 (d, *J*=6,45 Hz, 1H) 2,55-2,64 (m, 3H) 3,29-3,36 (m, 3H) 3,97-4,06 (m, 2H) 7,18-7,22 (m, 1H) 7,62 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,09-8,13 (m, 1H) 8,64 (dd, *J*=8,64, 1,61 Hz, 1H) 8,94 (dd, *J*=4,39, 1,46 Hz, 1H)	
ER-880639	 $C_{16}H_{17}N_3O$	276,3	0,3490	>20	5-(2-etilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,00 (t, *J*=7,47 Hz, 3H) 1,46-1,67 (m, 2H) 2,05 (s a, 4H) 2,70 2,74 (m, 1H) 3,03 (td, *J*=11,57, 3,22 Hz, 1H) 3,21-3,31 (m, 2H) 3,69-3,76 (m, 1H) 3,96 (td, *J*=11,35, 2,49 Hz, 1H) 4,04-4,09 (m, 1H) 7,07 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,50 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,03 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,06 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	

FIG. 6D

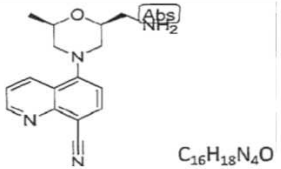
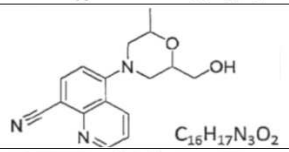
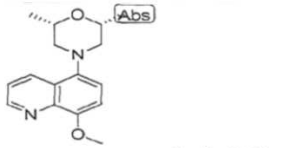
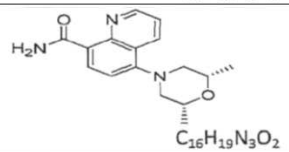
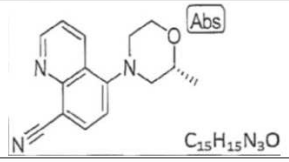
ER-884SS4	 $C_{16}H_{18}N_4O$	282,3	0,3060	>20	5-((2S,6R)-2-(aminometil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d4*) d ppm 1,27 (d, *J*=6,15 Hz, 11H) 2,63-2,67 (m, 2H) 2,69-2,74 (m, 2H) 2,97 (d, *J*=13,48 Hz, 1H) 3,15 (s, 1H) 3,18 (s, 1H) 3,41 (s, 3H) 3,37 (s, 3H) 4,81-4,85 (m, 53H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 3H) 7,60-7,63 (m, 2H) 8,12 (s, 1H) 8,14 (s, 1H) 8,60 (d, *J*=1,46 Hz, 1H) 8,62 (d, *J*=1,46 Hz, 1H) 8,96 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 2H)	
ER-885047	 $C_{16}H_{17}N_3O_2$	283,3	0,9558	>20	5-(2-(hidroximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-885113	 $C_{16}H_{20}N_2O_2$	272,4	0,5285	>20	(2R,6S)-4-(8-metoxiquinolin-5-il)-2,6-dimetilmorfolina		
ER-885160	 $C_{16}H_{19}N_3O_2$	285,3	2,1600	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)quinolin-8-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 (6H, d) 2,63-2,81 (2H, m) 3,34-3,48 (2H, m) 3,95-4,12 (2H, m) 7,34-7,48 (1H, m) 7,91-8,02 (1H, m) 8,49-8,67 (1H, m) 9,08-9,18 (1H, m) 9,18-9,27 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C16H19N3O2 (M+H+) 286,3, encontrado 286,3
ER-885211	 $C_{15}H_{15}N_3O$	253,3	0,0420	>20	(R)-5-(2-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		

FIG. 6E

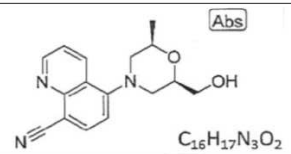
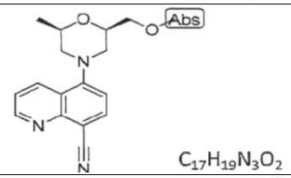
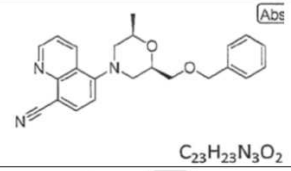
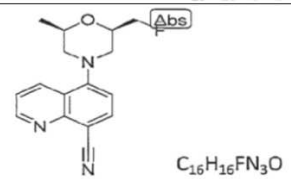
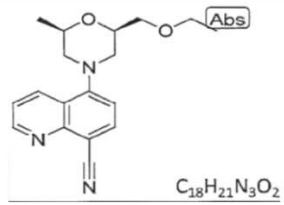
ER-885493	 $C_{16}H_{17}N_3O_2$	283,3	0,1043	>20	5-((2R,6R)-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 (3H, d) 2,58-2,66 (1H, m) 2,67-2,75 (1H, m) 3,30-3,37 (1H, m) 3,38-3,44 (1H, m) 3,53 (1H, dd) 3,63 (1H, dd) 3,91-3,98 (1H, m) 4,00-4,08 (1H, m) 7,15-7,25 (1H, m) 7,56-7,65 (1H, m) 8,07-8,15 (1H, m) 8,56-8,68 (1H, m) 8,88-8,96 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C16H17N3O2 (M+H+) 284,3, encontrado 284,3
ER-885612	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	373,5	0,2750	>20	5-((2R,6R)-2-(metoximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 (3H, d) 2,62 (1H, t) 2,82 (1H, t) 3,30-3,41 (2H, m) 3,99-4,27 (2H, m) 4,41 (1H, d) 4,53 (1H, d) 7,18-7,32 (1H, m) 7,62 (1H, dd) 8,12 (1H, d) 8,64 (1H, dd) 8,89-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C16H16FN3O (M+H+) 286,3, encontrado 286,3
ER-885618	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,0270	>20	5-((2R,6R)-2-((benciloxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,21 (d, *J*=6,45 Hz, 4H) 2,59-2,63 (m, 1H) 2,65 (s, 1H) 2,70-2,76 (m, 1H) 3,30-3,43 (m, 3H) 3,50-3,54 (m, 1H) 3,58-3,63 (m, 1H) 4,01-4,06 (m, 1H) 4,08-4,13 (m, 1H) 4,54 (s, 2H) 4,82-4,87 (m, 7H) 7,18-7,32 (m, 5H) 7,57-7,61 (m, 1H) 8,11 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,58-8,62 (m, 1H) 8,92-8,94 (m, 1H)	
ER-885621	 $C_{16}H_{16}FN_3O$	285,3	0,1800	>20	5-((2R,6R)-2-(fluorometil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-885807	 $C_{18}H_{21}N_3O_2$	311,4	0,1560	>20	5-((2R,6R)-2-(etoximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,20 (t, *J*=7,03 Hz, 3H) 1,26 (d, *J*=6,45 Hz, 3H) 2,00 (s, 1H) 2,68 (s, 1H) 2,71 (d, *J*=1,46 Hz, 1H) 2,74 (s, 1H) 2,78 (s, 1H) 2,81 (s, 1H) 2,84 (s, 1H) 3,27 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,38 (d, *J*=11,72 Hz, 1H) 3,49-3,64 (m, 4H) 4,02-4,14 (m, 2H) 5,77 (s a, 1H) 7,14 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,24-7,25 (m, 2H) 7,64 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,09 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,61 (dd, *J*=8,50, 1,46 Hz, 1H) 9,13-9,15 (m, 1H)	

FIG. 6F

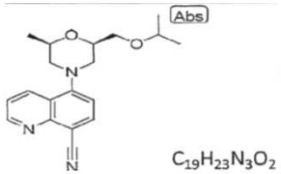
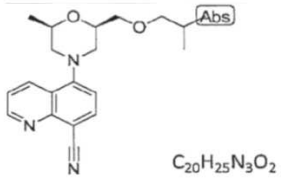
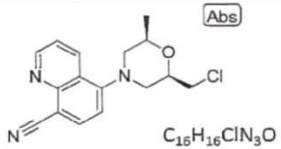
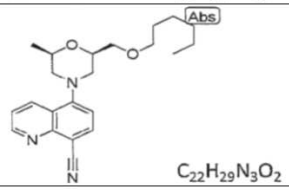
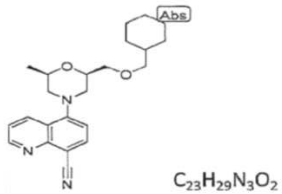
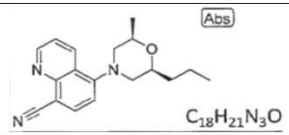
ER-885808	 $C_{19}H_{23}N_3O_2$	325,4	0,0880	>20	5-((2R,6R)-2-(isopropoximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,15 (dd, *J*=7,91, 6,15 Hz, 6H) 1,25 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,65 (s, 1H) 2,68 (d, *J*=1,46 Hz, 1H) 2,70-2,73 (m, 1H) 2,76 (s, 1H) 3,25 (s, 1H) 3,28 (s, 1H) 3,41-3,47 (m, 2H) 3,59-3,66 (m, 3H) 4,01-4,08 (m, 1H) 7,10 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,24-7,24 (m, 4H) 7,54-7,57 (m, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,52 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,09 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-885892	 $C_{20}H_{25}N_3O_2$	339,4	0,0740	>20	5-((2R,6R)-2-(isobutoximetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,87 (d, *J*=6,74 Hz, 7H) 1,25 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,68 (s, 21H) 1,81-1,88 (m, 1H) 2,63-2,66 (m, 1H) 2,69-2,74 (m, 1H) 3,19-3,28 (m, 4H) 3,41-3,48 (m, 3H) 3,59 (dd, *J*=9,96, 4,98 Hz, 1H) 7,05 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 7,24 (s, 6H) 7,48-7,51 (m, 1H) 8,02 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,45 (d, *J*=1,76 Hz, 1H) 8,47 (d, *J*=1,76 Hz, 1H) 9,06 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-885906	 $C_{16}H_{16}ClN_3O$	301,8	0,1980	>20	5-((2R,6R)-2-(clorometil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,27 (d, *J*=6,15 Hz, 7H) 1,60 (s, 83H) 2,67-2,75 (m, 2H) 3,48 (s, 1H) 3,51-3,53 (m, 2H) 3,64 (d, *J*=4,69 Hz, 1H) 7,09 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,24-7,24 (m, 31H) 7,50-7,54 (m, 1H) 8,04 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,44 (d, *J*=7,03 Hz, 1H)	
ER-885929	 $C_{22}H_{29}N_3O_2$	367,5	0,2190	>20	5-((2R,6R)-2-((hexiloxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,81-0,87 (m, 3H) 1,21-1,33 (m, 11H) 1,51-1,64 (m, 3H) 2,62-2,76 (m, 3H) 3,26 (dt, *J*=11,72, 2,05 Hz, 1H) 3,38-3,50 (m, 5H) 3,58 (dd, *J*=9,96, 5,27 Hz, 1H) 3,99-4,11 (m, 2H) 7,06 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,47-7,51 (m, 1H) 8,01 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,45 (dd, *J*=8,50, 1,46 Hz, 1H) 9,05 (dd, *J*=4,10, 1,47 Hz, 1H)	
ER-885930	 $C_{23}H_{29}N_3O_2$	379,5	0,0710	>20	5-((2R,6R)-2-((ciclohexilmetoxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,83-0,93 (m, 2H) 1,10-1,27 (m, 6H) 1,55-1,73 (m, 5H) 2,66-2,70 (m, 1H) 2,73 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 2,76 (d, *J*=1,17 Hz, 1H) 2,79 (s, 1H) 3,24-3,32 (m, 3H) 3,39-3,52 (m, 2H) 3,59 (dd, *J*=9,96, 4,98 Hz, 1H) 3,80 (s a, 7H) 4,01-4,12 (m, 2H) 7,11 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,24-7,25 (m, 2H) 7,58 (dd, *J*=8,79, 4,39 Hz, 1H) 8,07 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,54-8,57 (m, 1H) 9,11 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886131	 $C_{18}H_{21}N_3O$	295,4	0,1240	>20	5-((2R,6S)-2-metil-6-propilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CDCl3-*d*) d ppm 0,93 (3H, t) 1,25 (3H, d) 1,35-1,66 (4H, m) 2,57-2,74 (2H, m) 3,26 (2H, d) 3,79-3,91 (1H, m) 3,92-4,05 (1H, m) 6,99-7,14 (1H, m) 7,49-7,59 (1H, m) 7,98-8,12 (1H, m) 8,43-8,53 (1H, m) 9,02-9,14 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C18H21N3O (M+H+) 296,3, encontrado 296,1

FIG. 6G

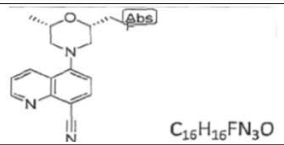
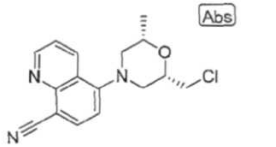
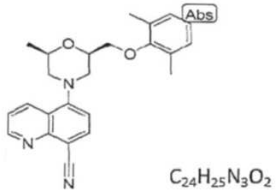
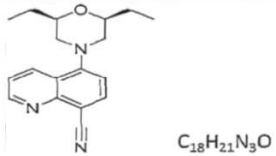
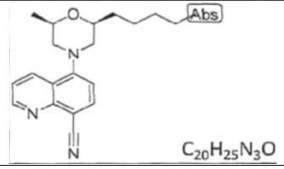
ER-886133	 $C_{16}H_{16}FN_3O$	285,3	0,3410	>20	5-((2S,6S)-2-(fluorometil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-885134	 $C_{16}H_{16}ClN_3O$	301,8	0,2700	>20	5-((2S,6S)-2-(clorometil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,27 (d, *J*=6,45 Hz, 4H) 1,67 (s a, 9H) 2,64 (s, 1H) 2,67 (d, *J*=1,76 Hz, 1H) 2,69 (s, 1H) 2,72 (s, 1H) 2,75 *(d,* *J*=1,46 Hz, 1H) 2,78 (s, 1H) 3,26 (t, *J*=2,05 Hz, 1H) 3,29 (t, *J*=2,05 Hz, 1H) 3,48-3,55 (m, 3H) 3,65 (dd, *J*=11,43, 4,98 Hz, 1H) 4,04-4,14 (m, 2H) 7,09 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,24 (s, 4H) 7,50-7,54 (m, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,05 (s, 1H) 8,44 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886137	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387,5	0,2500	>20	5-((2R,6R)-2-((2,6-dimetilfenoxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,23-1,29 (m, 6H) 1,55 (s, 9H) 2,26 (s, 7H) 2,68 (d, *J*=11,13 Hz, 1H) 2,72 (s, 1H) 2,82 (d, *J*=11,43 Hz, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,29 (s, 1H) 3,32 (s, 1H) 3,47-3,53 (m, 1H) 3,55 (s, 1H) 3,91-3,95 (m, 1H) 4,07-4,16 (m, 2H) 4,25-4,29 (m, 1H) 6,52 (s, 2H) 6,60 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 7,09 (s, 1H) 7,24 (d, *J*=0,88 Hz, 5H) 7,49-7,53 (m, 1H) 8,02 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,45-8,48 (m, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886211	 $C_{18}H_{21}N_3O$	295,4	2,7795	>20	5-((2R,6S)-2,6-dietilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,99-1,03 (m, 7H) 1,47-1,57 (m, 2H) 1,59-1,66 (m, 2H) 2,61 (s, 1H) 2,64 (s, 1H) 2,67 (s, 1H) 3,27 (s, 1H) 3,30 (s, 1H) 3,71-3,77 (m, 2H) 7,06 (s, 1H) 7,08 (s, 1H) 7,24-7,24 (m, 6H) 7,51 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,02 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,45-8,48 (m, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886212	 $C_{20}H_{25}N_3O$	323,4	0,2410	>20	5-((2R,6S)-2-metil-6-pentilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CDCl3-*d*) d ppm 0,88 (3H, t) 1,25 (3H, d) 1,28-1,35 (3H, m) 1,39-1,53 (2H, m) 1,54-1,65 (1H, m) 2,60-2,69 (2H, m) 2,73-2,83 (2H, m) 3,19-3,33 (2H, m) 3,76-3,88 (1H, m) 3,93-4,06 (1H, m) 7,00-7,14 (1H, m) 7,48-7,61 (1H, m) 7,98-8,10 (1H, m) 8,38-8,56 (1H, m) 9,00-9,13 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C20H25N3O (M+H+) 324,4, encontrado 324,5

FIG. 6H

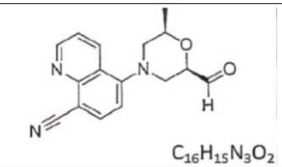
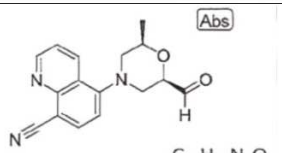
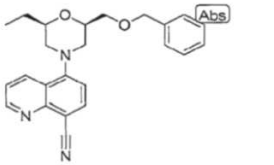
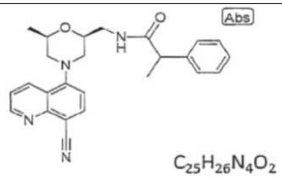
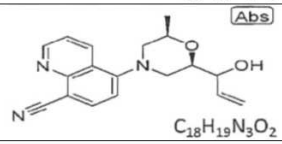
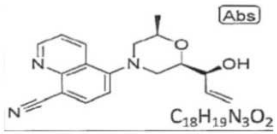
ER-886250	 $C_{16}H_{15}N_3O_2$	281,3	0,1860	>10,0	5-((2R,6R)-2-formil-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CDCl3-*d*) 1,35 (3H, d) 2,65-2,85 (2H, m) 3,24 (1H, d) 3,58 (1H, d) 4,09-4,014 (1H, m) 4,50 (1H, d) 7,11 (1H, d) 7,53 (1H, d) 8,05 (1H, d) 8,53 (1H, d) 9,08 (1H, s) 9,75 (1H, s)	
ER-886250	 $C_{16}H_{15}N_3O_2$	309,4	0,1670	>20	5-((2R,6R)-2-formil-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,37(d, 3H) 2,64-2,88 (m, 2H) 3,33 (dt, *J*=11,96, 2,14 Hz, 1H) 3,56 (dt, *J*=11,96, 2,46 Hz, 1H) 4,06-4,22 (m, 1H) 4,40 (dd, *J*=10,79, 2,88 Hz, 1H) 7,07-7,18 (m, 1H) 7,50-7,61 (m, 1H) 8,00-8,14 (m, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,65, 1,82 Hz, 1H) 9,05-9,15 (m, 1H) 9,73 (s, 1H)	
ER-886355	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387,5	0,0250	>20	5-((2R,6R)-2-((benciloxi)metil)-6-etilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,97-1,01 (m, 8H) 1,52-1,65 (m, 20H) 2,62-2,66 (m, 1H) 2,68-2,76 (m, 1H) 3,27 (s, 1H) 3,30 (s, 1H) 3,39 (s, 1H) 3,42 (s, 1H) 3,51 (dd, *J*=9,96, 5,86 Hz, 2H) 3,64 (dd, *J*=10,25, 4,98 Hz, 2H) 4,57 (s, 5H) 5,28 (s, 3H) 7,05 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 7,23-7,27 (m, 19H) 7,29-7,33 (m, 8H) 7,49 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 2H) 8,01 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,44 (dd, *J*=8,79, 1,76 Hz, 2H) 9,05-9,06 (m, 1H)	
ER-886360	 $C_{25}H_{26}N_4O_2$	414,5	0,3710	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-2-fenilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,15-1,18 (m, 4H) 1,43 (dd, *J*=7,03, 3,81 Hz, 1H) 1,51-1,57 (m, 5H) 2,42 (s, 1H) 2,45 (s, 1H) 2,55 (s, 1H) 2,58 (s, 1H) 3,16-3,23 (m, 2H) 3,62 (s, 1H) 6,94 (s, 1H) 6,96 (s, 1H) 7,02 (s, 1H) 7,04 (s, 1H) 7,26-7,37 (m, 12H) 7,50-7,53 (m, 1H) 8,02-8,05 (m, 1H) 8,39-8,42 (m, 1H) 9,07-9,09 (m, 1H)	
ER-886418	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	387,5	0,2770	>20	5-((2R,6R)-2-(1-hidroxialil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-886431	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	387,5	0,2070	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hidroxialil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,30 (d, 3H) 2,57 2,72 (m, 1H) 2,80 (t, *J*=11,32 Hz, 1H) 3,30 (d, 2H) 3,77-3,90 (m, 1H) 4,02-4,19 (m, 2H) 5,23-5,34 (m, 1H) 5,35-5,47 (m, 1H) 5,83-5,99 (m, 1H) 7,09 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 7,48-7,60 (m, 1H) 8,00-8,12 (m, 1H) 8,43 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,09 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C18H19N3O2 (M+H+): 310,15, encontrado: 310,16

FIG. 6I

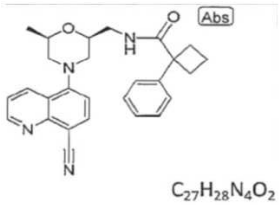
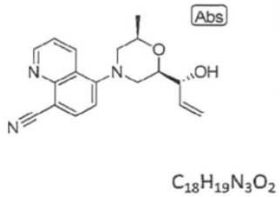
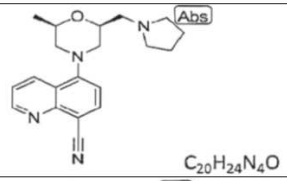
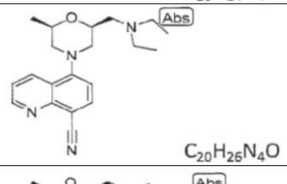
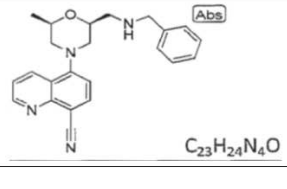
ER-886432	 $C_{27}H_{28}N_4O_2$	440,5	0,3050	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-1-fenilciclobutanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,81-0,88 (m, 1H) 1,10 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,22-1,29 (m, 2H) 1,62 (s a, 1H) 1,84-1,93 (m, 1H) 2,08-2,16 (m, 1H) 2,31-2,38 (m, 2H) 2,40-2,56 (m, 2H) 2,72-2,80 (m, 1H) 2,83-2,90 (m, 1H) 3,07-3,14 (m, 2H) 3,22-3,29 (m, 1H) 3,37-3,44 (m, 1H) 3,80-3,88 (m, 2H) 5,57-5,62 (m, 1H) 6,90 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,21-7,26 (m, 2H) 7,28-7,37 (m, 4H) 7,47 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 7,99 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,35 (dd, *J*=8,50, 1,46 Hz, 1H) 9,04 (dd, *J*=4,10, 1,46 Hz, 1H)	
ER-886480	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	309,4	0,2070	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hidroxialil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,29 (d, 3H) 2,23 (d, *J*=3,85 Hz, 1H) 2,65 (dd, *J*=11,75, 10,25 Hz, 1H) 2,91 (dd, *J*=11,96, 10,47 Hz, 1H) 3,23-3,39 (m, 2H) 3,94 (ddd, *J*=10,47, 4,27, 2,35 Hz, 1H) 4,02-4,13 (m, 1H) 4,28-4,41 (m, 1H) 5,27 (dt, *J*=10,68, 1,50 Hz, 1H) 5,41 (dt, *J*=17,09, 1,50 Hz, 1H) 5,95 (ddd, *J*=17,30, 10,68, 5,77 Hz, 1H) 7,09 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,48-7,58 (m, 1H) 8,05 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,44 (dd, *J*= 8,55,1,71 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C18H19N3O2 (M+H+): 310,15, encontrado: 310,14
ER-886507	 $C_{20}H_{24}N_4O$	336,4	0,0750	13,287	5-((2R,6S)-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,28 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,99-2,07 (m, 2H) 2,15 (d, *J*=4,10 Hz, 2H) 2,65 2,79 (m, 2H) 3,12-3,25 (m, 3H) 3,30-3,42 (m, 5H) 3,67-3,74 (m, 2H) 4,11-4,17 (m, 1H) 4,29-4,35 (m, 1H) 4,83-4,86 (m, 6H) 7,24 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,57-7,63 (m, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,63 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,96 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886508	 $C_{20}H_{26}N_4O$	338,5	0,1200	14,481	5-((2S,6R)-2-((dietilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,24-1,36 (m, 21H) 2,65-2,75 (m, 3H) 3,29-3,41 (m, 14H) 4,81-4,85 (m, 12H) 7,25 (d, *J*=8,20 Hz, 2H) 7,62 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,62-8-65 (m, 1H) 8,93-8,97 (m, 2H)	
ER-886509	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,0440	3,94	5-((2S,6R)-2-((bencilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,28 (d, *J*=6,45 Hz, 4H) 2,64-2,72 (m, 2H) 2,74-2,79 (m, 1H) 3,07-3,13 (m, 1H) 3,22 (d, *J*=2,93 Hz, 2H) 3,34-3,41 (m, 2H) 4,09-4,13 (m, 1H) 4,22-4,30 (m, 3H) 4,82-4,85 (m, 9H) 7,23 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,43-7,50 (m, 5H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,57-8,61 (m, 1H) 8,94-8,96 (m, 1H)	

FIG. 6J

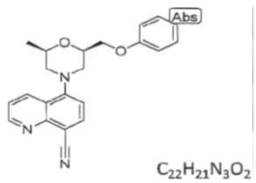
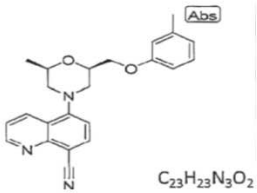
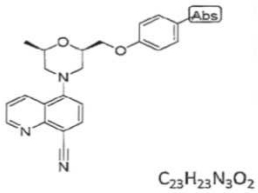
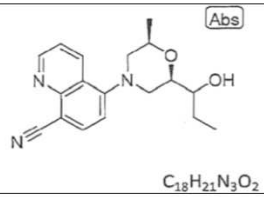
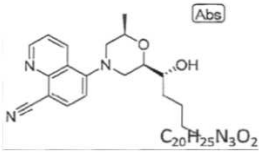
ER-886514		359,4	0,0030	>20	5-((2R,6R)-2-metil-6-(fenoximetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,29 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,96 (s a, 9H) 2,68 (s, 1H) 2,71 (d, *J*=1,76 Hz, 1H) 2,74 (s, 1H) 2,84-2,90 (m, 1H) 3,29-3,30 (m, 1H) 3,33 (t, *J*=2,05 Hz, 1H) 3,52-3,54 (m, 1H) 3,56 (s, 1H) 3,98 (dd, *J*=9,67, 6,74 Hz, 1H) 4,10 (ddd, *J*=10,25, 6,45, 2,34 Hz, 1H) 4,17 (dd, *J*=9,67, 4,69 Hz, 1H) 4,28-4,32 (m, 1H) 6,88-6,91 (m, 2H) 6,93-6,98 (m, 1H) 7,10 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,24-7,29 (m, 6H) 7,53 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,49 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886515		373,5	0,0360	>20	5-((2R,6R)-2-metil-6-((m-toliloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,29 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,90 (s a, 9H) 2,30 (s, 3H) 2,68 (s, 1H) 2,70 (d, *J*=1,76 Hz, 1H) 2,73 (s, 1H) 2,82-2,86 (m, 1H) 2,88 (s, 1H) 3,29 (t, *J*=2,05 Hz, 1H) 3,32 (s, 1H) 3,48-3,53 (m, 1H) 3,55-3,56 (m, 1H) 3,93-3,98 (m, 1H) 4,07-4,12 (m, 1H) 4,16 (dd, *J*=9,67, 4,69 Hz, 1H) 4,27-4,31 (m, 1H) 6,68-6,73 (m, 2H) 6,77 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 7,09 (s, 1H) 7,10-7,13 (m, 1H)7,15-7,17 (m, 1H) 7,24 (s, 4H) 7,52 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,05 (s, 1H) 8,48 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886516		373,5	0,0180	>20	5-((2R,6R)-2-metil-6-((p-toliloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,31 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,58 (s, 6H) 2,29 (s, 3H) 2,70 (s, 1H) 2,73 (d, *J*=1,76 Hz, 1H) 2,75 (s, 1H) 2,85 (s, 1H) 2,87 (d, *J*=1,46 Hz, 1H) 2,90 (s, 1H) 3,31-3,33 (m, 1H) 3,34-3,35 (m, 1H) 3,50 (s, 1H) 3,55 (t, *J*=2,05 Hz, 1H) 3,57-3,59 (m, 1H) 3,97 (dd, *J*=9,67, 6,74 Hz, 1H) 4,18 (d, *J*=4,69 Hz, 1H) 4,16 (d, *J*=4,69 Hz, 1H) 4,30 (s, 1H) 6,80-6,83 (m, 2H) 7,07-7,11 (m, 2H) 7,13 (s, 1H) 7,54 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,05 (s, 1H) 8,07 (s, 1H) 8,48 (d, *J*=1,76 Hz, 1H) 8,50 (d, *J*=1,76 Hz, 1H) 9,09 (dd, *J*=4,10,1,76 Hz, 1H)	
ER-886520		311,4	0,2150	>20	5-((2R,6 R)-2-(1-hidroxipropil)-6 metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,04 (t, *J*=7,37 Hz, 3H) 1,23-1,33 (m, 3H) 1,44 1,72 (m, 2H) 2,02 (d, 1H) 2,64 (dd, *J*=11,96, 10,25 Hz, 1H) 2,83-3,01 (m, 1H) 3,24-3,43 (m, 2H) 3,73 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 3,76-3,90 (m, 1H) 3,97-4,15 (m, 1H) 7,06-7,15 (m, 1H) 7,47-7,57 (m, 1H) 8,00-8,11 (m, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,01-9,14 (m, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C18H21N3O2 (M+H+): 312,17, encontrado: 312,2
ER-886530		339,4	0,0440	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hidroxipentil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,83-1,01 (m, 3H) 1,20-1,30 (m, 3H) 1,30-1,42 (m, 3H) 1,44-1,60 (m, 3H) 2,09 (d, *J*=3,42 Hz, 1H) 2,63 (dd, *J*=11,75, 10,25 Hz, 1H) 2,94 (dd, *J*=11,86, 10,15 Hz, 1H) 3,20-3,44 (m, 2H) 3,71-3,89 (m, 2H) 3,99-4,14 (m, 1H) 7,10 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 7,51 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,65, 1,82 Hz, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,06, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C20H25N3O2 (M+H+): 340,20, encontrado: 340,18

FIG. 6K

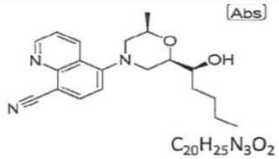
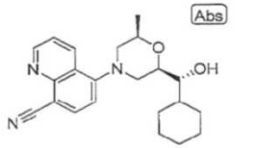
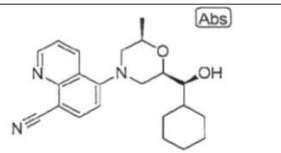
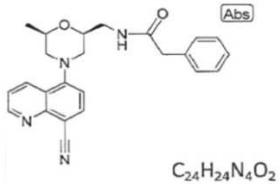
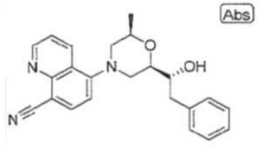
ER-886531	 $C_{20}H_{25}N_3O_2$	339,4	0,1930	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hidroxipentil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,82-0,97 (m, 3H) 1,21-1,28 (m, 3H) 1,29-1,48 (m,3H) 1,50-1,55 (m, 3H) 2,59-2,70 (m, 1H) 2,89 (dd, *J*=11,75, 10,47 Hz, 1H) 3,21-3,34 (m, 2H) 3,57 (m, 1H) 3,72-3,86 (m, 1H) 4,00-4,13 (m, 1H) 7,05-7,15 (m, 1H) 7,45-7,57 (m, 1H) 7,99-8,10 (m, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,04-9,17 (m, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C20H25N3O2 (M+H+): 340,20, encontrado: 340,26
ER-886532	 $C_{22}H_{27}N_3O_2$	365,5	0,0690	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-ciclohexil(hidroxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,98-1,37 (m, 6H) 1,27 (d, 3H) 1,47-1,72 (m, 2H) 1,73-1,85 (m, 2H) 2,02 (m, 1H) 2,27 (d, 1H) 2,63 (dd, *J*=11,96, 10,25 Hz, 1H) 2,91-3,03 (m, 1H) 3,25-3,41 (m, 2H) 3,56 (ddd, *J*=7,42, 4,54, 3,20 Hz, 1H) 3,95 (ddd, *J*=10,31,4,75, 2,24 Hz, 1H) 4,01 4,17 (m, 1H) 7,06-7,15 (m, 1H) 7,46-7,56 (m, 1H) 8,06 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 8,41-8,52 (m, 1H) 9,01-9,13 (m, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N3O2 (M+H+): 366,21, encontrado: 366,22
ER-886533	 $C_{22}H_{27}N_3O_2$	365,5	0,0780	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-ciclohexil(hidroxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,07-1,37 (m, 6H) 1,28 (d, 3H) 1,41-1,56 (m, 1H) 1,62-1,74 (m, 2H) 1,79 (s a, 2H) 1,87 (d, *J*=8,33 Hz, 1H) 2,28 (d, *J*=6,20 Hz, 1H) 2,63 (dd, *J*=11,96, 10,25 Hz, 1H) 2,98 (dd, *J*=11,54, 10,47 Hz, 1H) 3,16-3,35 (m, 3H) 3,96 (ddd, *J*=10,31, 4,65, 2,35 Hz, 1H) 4,00-4,15 (m, 1H) 7,05-7,15 (m, 1H) 7,47-7,56 (m, 1H) 8,06 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,39-8,52 (m, 1H) 9,00-9,15 (m, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N3O2 (M+H+): 366,21, encontrado: 366,24
ER-886563	 $C_{24}H_{24}N_4O_2$	400,5	0,2100	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-2-fenilacetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,14 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,40 (s a, 5H) 2,48 (s, 1H) 2,50 (s, 1H) 2,53 (d, *J*=2,05 Hz, 1H) 2,57 (d, *J*=11,43 Hz, 1H) 3,18-3,24 (m, 3H) 3,54-3,60 (m, 1H) 3,64 (s, 2H) 3,91-3,96 (m, 2H) 5,99 (s, 1H) 7,00 (s, 1H) 7,02 (s, 1H) 7,23-7,28 (m, 6H) 7,31-7,38 (m, 2H) 7,51 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,40 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886564	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,1020		5-((2R,6R)-2-((R)-1-hidroxi-2-feniletil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,30 (d, *J*=6,41 Hz, 3H) 2,38 (d, *J*=5,77 Hz, 1H) 2,65 (dd, *J*=11,96, 10,25 Hz, 1H) 2,84-2,94 (m, 1H) 2,94 3,06 (m, 2H) 3,15-3,33 (m, 2H) 3,73-3,93 (m, 2H) 3,95-4,12 (m, 1H) 7,06 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,23-7,29 (m, 3H) 7,29-7,36 (m, 2H) 7,49 (dd, *J*=8,55, 4,06 Hz, 1H) 8,02 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,38 (dd, *J*=8,55,1,71 Hz, 1H) 9,06 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C23H23N3O2 (M+H+): 374,18, encontrado: 374,16

FIG. 6L

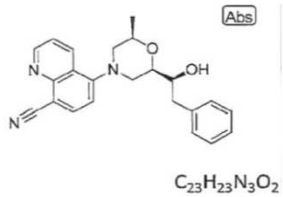
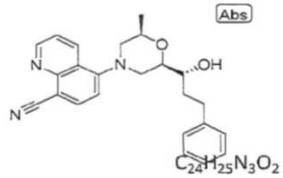
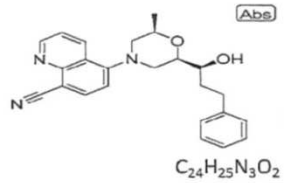
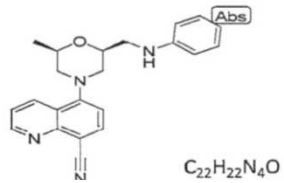
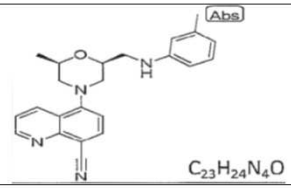
ER-886565	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,0490	>2	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hidroxi-2-feniletil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,30 (d, *J*=6,41 Hz, 3H) 2,38 (d, *J*=5,77 Hz, 1H) 2,65 (dd, *J*=11,96, 10,25 Hz, 1H) 2,84-2,94 (m, 1H) 2,94-3,06 (m, 2H) 3,15-3,33 (m, 2H) 3,73-3,93 (m, 2H) 3,95-4,12 (m, 1H) 7,06 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,23-7,29 (m, 3H) 7,29-7,36 (m, 2H) 7,49 (dd, *J*=8,55, 4,06 Hz, 1H) 8,02 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,38 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,06 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C23H23N3O2 (M+H+): 374,18, encontrado: 374,14
ER-886567	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387,5	0,0225	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hidroxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,27 (d, 4H) 1,72-1,93 (m, 2H) 2,07 (d, *J*=3,42 Hz, 1H) 2,56-2,79 (m, 2H) 2,85-2,99 (m, 2H) 3,21-3,39 (m, 2H) 3,75-3,88 (m, 2H) 4,05 (m, 1H) 7,09 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,15-7,38 (m, 5H) 7,51 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 8,05 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,44 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C24H25N3O2 (M+H+): 388,20, encontrado: 388,17
ER-886568	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387,5	0,0540	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hidroxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,27 (d, 4H) 1,70-1,99 (m, 2H) 2,46 (d, *J*=5,34 Hz, 1H) 2,63 (dd, *J*=11,86, 10,15 Hz, 1H) 2,75 (ddd, *J*=13,62, 9,24, 7,05 Hz, 1H) 2,82-3,00 (m, 2H) 3,26 (ddt, *J*=18,08, 11,72, 2,08, 2,08 Hz, 2H) 3,51-3,65 (m, 1H) 3,73-3,89 (m, 1H) 4,05 (ddd, *J*=10,15, 6,20, 2,24 Hz, 1H) 7,01-7,14 (m, 1H) 7,15-7,34 (m, 5H) 7,47-7,59 (m, 1H) 8,04 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,38-8,48 (m, 1H) 9,03-9,14 (m, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C24H25N3O2 (M+H+): 388,20, encontrado: 388,16
ER-886601	 $C_{22}H_{22}N_4O$	358,4	0,0115	>20	5-((2R,6S)-2-metil-6-((fenilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,24 (d, *J*=6,15 Hz, 5H) 2,62 (s, 1H) 2,65 (d, *J*=1,76 Hz, 1H) 2,67 (s, 1H) 2,72 (s, 1H) 2,74 (s, 1H) 2,77 (s, 1H) 3,24 (d, *J*=5,27 Hz, 3H) 3,34 (s, 1H) 3,37 (s, 1H) 3,46 (s, 1H) 3,48 (s, 1H) 4,12 (s, 1H) 6,59-6,67 (m, 3H) 7,09 (dd, *J*=8,79, 7,32 Hz, 2H) 7,20 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,53-7,57 (m, 1H) 8,09 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 8,52-8,55 (m, 1H) 8,92 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886602	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,1850	>20	5-((2R,6S)-2-metil-6-((m-tolilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,32 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 2,39 (s, 3H) 2,66-2,80 (m, 2H) 3,36-3,42 (m, 2H) 3,49-3,56 (m, 2H) 4,06-4,18 (m, 2H) 7,19-7,27 (m, 4H) 7,38-7,42 (m, 1H) 7,56-7,60 (m, 1H) 8,12 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,55-8,58 (m, 1H) 8,94 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	

FIG. 6M

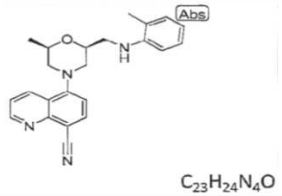
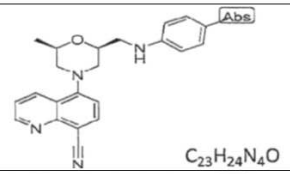
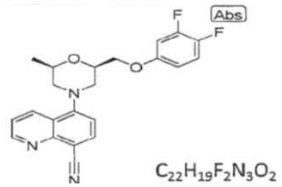
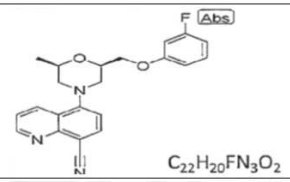
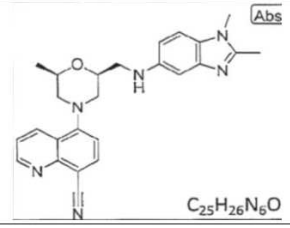
ER-886603	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,0110	>20	5-((2R,6S)-2-metil-6-((o-tolilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,32 (d, *J*= 5,57 Hz, 4H) 2,39 (s, 3H) 2,68 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 2,74 (d, *J*=13,48 Hz, 1H) 2,78 (s, 1H) 2,81 (s, 1H) 3,38-3,45 (m, 4H) 3,53 (d, *J*=3,22 Hz, 1H) 3,57 (d, *J*=3,52 Hz, 1H) 4,09 (d, *J*=4,69 Hz, 1H) 4,17 (s, 1H) 4,85 (s, 9H) 7,20-7,25 (m, 3H) 7,28-7,33 (m, 2H) 7,57-7,60 (m, 1H) 8,12 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 8,57 (d, *J*=8,50 Hz, 1H) 8,94 (d, *J*=4,39 Hz, 1H)	
ER-886604	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,0860	>20	5-((2R,6S)-2-metil-6-((p-tolilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,33 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 2,38 (s, 4H) 2,66-2,80 (m, 3H) 3,34-3,41 (m, 2H) 3,47-3,57 (m, 3H) 4,04-4,16 (m, 2H) 7,23 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,34-7,40 (m, 4H) 7,56-7,60 (m, 1H) 8,11 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,56 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,92-8,94 (m, 1H)	
ER-886605	 $C_{22}H_{19}F_2N_3O_2$	395,4	0,0220		5-((2R,6R)-2-((3,4-difluorofenoxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,23 (d, *J*=6,45 Hz, 4H) 2,66 (dd, *J*=11,72, 10,25 Hz, 1H) 2,88 (dd, *J*=11,72, 10,55 Hz, 1H) 3,39 (s, 1H) 3,36 (s, 1H) 3,49 (s, 1H) 3,46 (s, 1H) 3,99-4,13 (m, 4H) 4,25-4,31 (m, 1H) 4,82-4,86 (m, 4H) 6,68-6,74 (m, 1H) 6,85-6,91 (m, 1H) 7,08-7,16 (m, 1H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,59-7,63 (m, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61-8,65 (m, 1H) 8,94 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886606	 $C_{22}H_{20}FN_3O_2$	377,4	0,0030	>20	5-((2R,6R)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 (3H, d) 2,68 (1H, t) 2,88 (1H, t) 3,38 (1H, d) 3,49 (1H, d) 3,99-4,14 (3H, m) 4,25-4,36 (1H, m) 6,59-6,80 (3H, m) 7,17-7,30 (2H, m) 7,58-7,65 (1H, m) 8,08-8,18 (1H, m) 8,58-8,69 (1H, m) 8,90-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C22H20FN3O2 (M+H+) 378,4, encontrado 378,5
ER-886608	 $C_{25}H_{26}N_6O$	426,5	0,0130	3,366	5-((2S,6R)-2-(((1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,24 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 2,62-2,68 (m, 1H) 2,72 (s, 3H) 2,77-2,84 (m, 1H) 3,29-3,39 (m, 4H) 3,46 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,86 (s, 3H) 4,08 (d, *J*=6,74 Hz, 1H) 4,16 (d, *J*=7,62 Hz, 1H) 4,80 (s, 1H) 6,78 (d, *J*=2,05 Hz, 1H) 6,95-6,98 (m, 1H) 7,22 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,49 (d, *J*=8,79 Hz, 1H) 7,55-7,58 (m, 1H) 8,11 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,56-8,59 (m, 1H) 8,92 8,94 (m, 1H)	

FIG. 6N

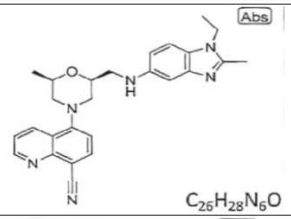
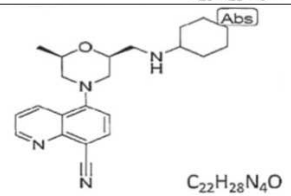
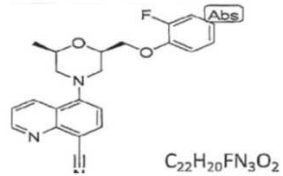
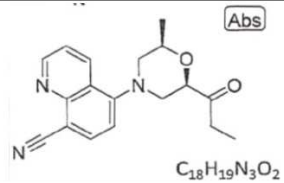
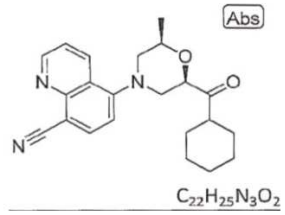
ER 886609	 $C_{26}H_{28}N_6O$	440,6	0,0120	6,929	5-((2S,6R)-2-(((1-etil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-886611	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,1070	8,112	5-((2S,6R)-2-((ciclohexilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,26-1,28 (m, 3H) 1,31-1,40 (m, 4H) 1,70 (d, *J*=12,89 Hz, 1H) 1,87 (d, *J*= 8,20 Hz, 2H) 2,11 (s a, 2H) 2,64-2,71 (m, 1H) 2,73-2,77 (m, 1H) 3,07-3,15 (m, 2H) 3,22 (s a, 1H) 3,41 (s, 1H) 3,38 (s, 1H) 4,09-4,13 (m, 1H) 4,22 (t, *J*=9,96 Hz, 1H) 4,84-4,85 (m, 8H) 7,24 (dd, *J*=7,91, 2,34 Hz, 1H) 7,59-7,63 (m, 1H) 8,12-8,15 (m, 1H) 8,59-8,63 (m, 1H) 8,95-8,97 (m, 1H)	
ER-886624	 $C_{22}H_{20}FN_3O_2$	377,4	0,0027	>20	5-((2R,6R)-2-((2-fluorofenoxi)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,24 (dd, *J*=6,15, 0,88 Hz, 5H) 2,67 (d, *J*=10,84 Hz, 1H) 2,87-2,90 (m, 1H) 2,92 (s, 1H) 3,37 (s, 1H) 3,40 (s, 1H) 3,53 (s, 1H) 3,56 (s, 1H) 4,06-4,10 (m, 1H) 4,16-4,20 (m, 1H) 4,83-4,85 (m, 17H) 7,03-7,11 (m, 3H) 7,24 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 7,60-7,63 (m, 1H) 8,12 (d, *J*=0,88 Hz, 1H) 8,14 (d, *J*=0,88 Hz, 1H) 8,63 (s, 1H) 8,65 (s, 1H) 8,94-8,96 (m, 1H)	
ER-886625	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	309,4	0,1570	>20	5-((2R,6R)-2-metil-6-propionilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,02-1,16 (m, 3H) 1,33 (d, *J*=6,20 Hz, 3H) 2,58-2,86 (m, 5H) 3,30 (dt, *J*=11,96, 2,14 Hz, 1H) 3,62 (dt, *J*=12,02, 2,43 Hz, 1H) 4,01-4,16 (m, 1H) 4,37 (dd, *J*=10,58, 2,67 Hz, 1H) 7,10 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,53 (dd, *J*=8,65, 4,17 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,65, 1,82 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,06,1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C18H19N3O2 (M+H+): 310,15, encontrado: 310,14
ER-886626	 $C_{22}H_{25}N_3O_2$	363,5	0,0730	>20	5-((2R,6R)-2-(ciclohexanocarbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,15-1,44 (m, 9H) 1,71 (d, *J*=11,54 Hz, 1H) 1,75-1,90 (m, 2H) 1,90-2,03 (m, 1H) 2,68 (dd, *J*=11,96, 10,25 Hz, 1H) 2,79 (dd, *J*=12,18, 10,68 Hz, 1H) 2,90-3,11 (m, 1H) 3,31 (dt, *J*=11,91, 2,06 Hz, 1H) 3,61 (dt, *J*=12,07, 2,30 Hz, 1H) 4,08 (ddd, *J*=10,15, 6,30, 2,14 Hz, 1H) 4,44 (dd, *J*=10,58, 2,67 Hz, 1H) 7,11 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 7,53 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 8,06 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,09 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C22H25N3O2 (M+H+): 364,20, encontrado: 365,32

FIG. 6O

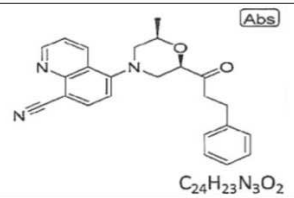
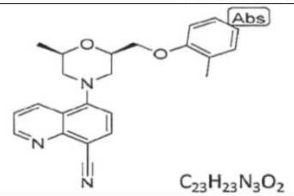
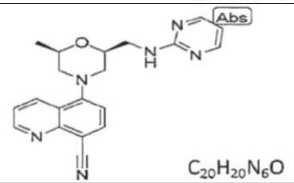
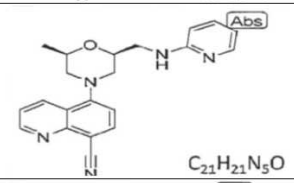
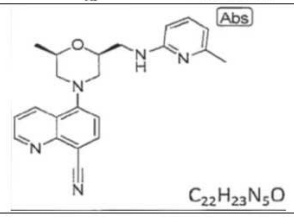
ER-886629		385,5	0,1930	>20	5-((2R,6R)-2-metil-6-(3-fenilpropanoil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,32 (d, *J*=6,41 Hz, 3H) 2,56-2,79 (m, 2H) 2,88-2,98 (m, 2H) 3,01-3,12 (m, 2H) 3,29 (dt, *J*=11,96, 2,14 Hz, 1H) 3,58 (dt, *J*=11,96, 2,35 Hz, 1H) 3,97-4,15 (m, 1H) 4,35 (dd, *J*=10,47, 2,78 Hz, 1H) 7,07 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 7,15-7,38 (m, 5H) 7,53 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 8,05 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,44 (dd, *J*=8,65, 1,82 Hz, 1H) 9,09 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C24H23N3O2 (M+H+): 386,18, encontrado: 386,15
ER-886786		373,5	0,0090	>2,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((o-toliloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,29 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,99 (s, 1H) 2,03-2,13 (m, 2H) 2,17 (s, 4H) 2,72 (dd, *J*=11,72, 10,25 Hz, 1H) 2,82-2,88 (m, 1H) 3,30-3,34 (m, 1H) 3,61-3,65 (m, 1H) 3,93-3,98 (m, 1H) 4,07-4,14 (m, 1H) 4,17-4,21 (m, 1H) 4,30-4,37 (m, 1H) 6,80-6,88 (m, 2H) 7,07-7,16 (m, 3H) 7,24 (s, 1H) 7,48-7,52 (m, 1H) 8,04 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,48 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886787		360,4	0,0229	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((pirimidin-2-ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-886788		359,4	0,0060	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((piridin-2 ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-886789		373,5	0,0070	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,15 (d, *J*=6,15 Hz, 7H) 2,66-2,71 (m, 9H) 2,94 (d, *J*=11,72 Hz, 1H) 3,31 (s, 1H) 4,84-4,85 (m, 61H) 6,83 (d, *J*=6,74 Hz, 1H) 6,96 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,30 (s, 1H) 7,61-7,65 (m, 2H) 7,73 (d, *J*=8,79 Hz, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,65 (s, 1H) 8,67 (s, 1H) 8,97 (d, *J*=2,64 Hz, 1H)	

FIG. 6P

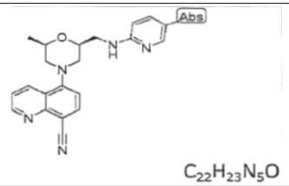
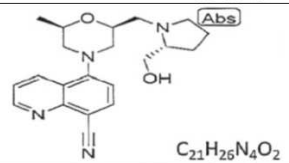
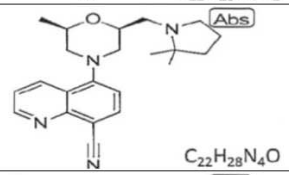
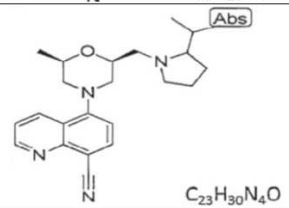
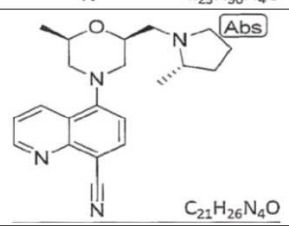
ER-886790	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0085	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((5-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-8868X4	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,0720	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-886815	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,3950	>2,0	5-((2R,6R)-2-((2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-886816	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,1970	>2,0	5-((2S,6R)-2-((2-isopropilpirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,02-1,17 (m, 7H) 1,28-1,34 (m, 4H) 1,86-1,96 (m, 1H) 2,04-2,28 (m, 4H) 2,68-2,80 (m, 2H) 3,26-3,51 (m, 8H) 3,52-3,60 (m, 1H) 3,73-3,81 (m, 1H) 4,11-4,21 (m, 1H) 4,35-4,44 (m, 1H) 4,85-4,91 (m, 8H) 7,23-7,28 (m, 1H) 7,65 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,15 (d, *J*=7,62 Hz, 1H) 8,64-8,69 (m, 1H) 8,98 (dd, *J*=4,10, 1,46 Hz, 1H)	
ER-886817	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0600	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,26-1,34 (m, 4H) 1,48 (d, *J*=6,74 Hz, 3H) 1,71-1,77 (m, 1H) 1,98-2,14 (m, 3H) 2,29-2,38 (m, 2H) 2,67-2,81 (m, 4H) 3,19-3,26 (m, 1H) 3,33 (s, 1H) 3,38-3,46 (m, 4H) 3,52 (dd, *J*=13,48, 2,34 Hz, 1H) 3,61-3,68 (m, 1H) 3,81-3,88 (m, 1H) 4,11-4,17 (m, 1H) 4,32-4,39 (m, 1H) 7,26 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,61-7,65 (m, 1H) 8,15 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,63-8,67 (m, 1H) 8,95-8,98 (m, 1H)	

FIG. 6Q

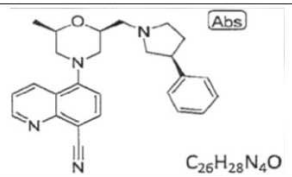
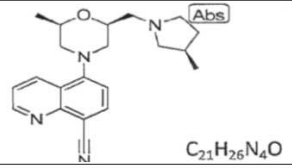
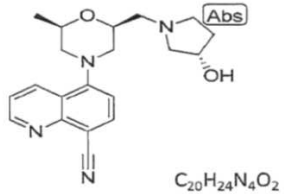
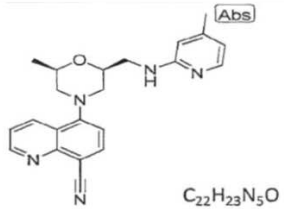
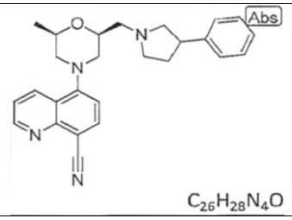
ER-886818	 $C_{26}H_{28}N_4O$	412,5	0,0800	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-3-fenilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,08-1,25 (m, 4H) 1,30 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,73-1,78 (m, 1H) 2,66-2,82 (m, 3H) 3,32-3,48 (m, 6H) 4,02-4,24 (m, 1H) 4,24-4,40 (m, 1H) 7,26 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,63 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,06-8,23 (m, 1H) 8,57-8,73 (m, 1H) 8,97 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886819	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0360	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-886820	 $C_{20}H_{24}N_4O_2$	352,4	0,0626	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,28 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,96-2,07 (m, 1H) 2,12 (d, *J*=4,39 Hz, 1H) 2,32 (t, 7 =8,20 Hz, 1H) 2,64-2,79 (m, 4H) 3,20 (d, *J*=12,31 Hz, 1H) 3,29-3,54 (m, 7H) 3,58 (d, *J*=11,72 Hz, 1H) 3,75-3,89 (m, 2H) 4,09-4,17 (m, 1H) 4,35 (s a, 1H) 4,55 (d, *J*=15,23 Hz, 1H) 4,81-4,87 (m, 7H) 7,22 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,57-7,62 (m, 1H) 8,11 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61 (d, *J*=8,50 Hz, 1H) 8,91-8,95 (m, 1H)	
ER-8868Ξ3	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0040	>2	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((4-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,13-1,21 (m, 3H) 2,34-2,39 (m, 3H) 2,67 (dd, *J*=12,01, 10,25 Hz, 1H) 2,76-2,83 (m, 1H) 3,36 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,53 (d, *J*=11,72 Hz, 1H) 3,99 (ddd, *J*=10,25, 6,15, 2,34 Hz, 1H) 4,21-4,37 (m, 3H) 4,82-4,86 (m, 5H) 6,76 (dd, *J*=7,03, 1,76 Hz, 1H) 6,86 (s, 1H) 7,22-7,27 (m, 1H) 7,58-7,63 (m, 1H) 7,79 (d, *J*=7,03 Hz, 1H) 8,10-8,14 (m, 1H) 8,60 8,65 (m, 1H) 8,92-8,96 (m, 1H)	
ER-886854	 $C_{26}H_{28}N_4O$	412,5	0,0190	>2	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-fenilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25-1,31 (m, 4H) 2,50-2,53 (m, 1H) 2,65-2,78 (m, 2H) 3,24 (s a, 1H) 3,29-3,32 (m, 1H) 3,41 (s, 1H) 3,38 (s, 1H) 3,44-3,54 (m, 3H) 3,54-3,64 (m, 1H) 3,73 (s a, 1H) 3,82-3,96 (m, 1H) 3,99-4,09 (m, 1H) 4,15 (s a, 1H) 4,37 (s a, 1H) 4,81-4,85 (m, 5H) 7,22-7,31 (m, 2H) 7,31-7,37 (m, 4H) 7,61 (d, *J*=4,10 Hz, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,60-8,65 (m, 1H) 8,95 (s a, 1H)	

FIG. 6R

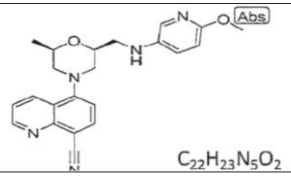
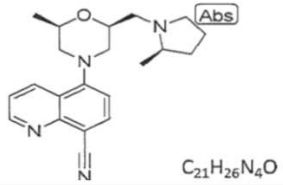
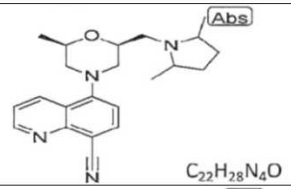
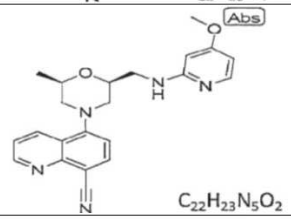
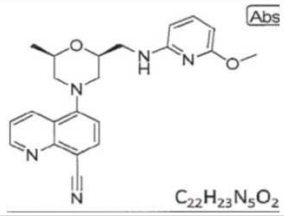
ER-886855	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0260	>2	5-((2S,6R)-2-(((6-metoxipiridin-3-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,21-1,26 (m, 3H) 2,60-2,67 (m, 1H) 2,76-2,83 (m, 1H) 3,29-3,43 (m, 5H) 3,99-4,17 (m, 5H) 4,83-4,87 (m, 5H) 7,18-7,23 (m, 2H) 7,59 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 7,68 (d, *J*= 2,64 Hz, 1H) 7,76-7,81 (m, 1H) 8,08-8,12 (m, 1H) 8,56-8,61 (m, 1H) 8,86-8,99 (m, 1H)	
ER-886856	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0760	>2	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,19-1,37 (m, 4H) 1,37-1,53 (m, 3H) 1,67-1,85 (m, 1H) 2,01-2,20 (m, 2H) 2,20-2,39 (m, 1H) 2,58-2,86 (m, 3H) 3,14 (d, *J*=12,89 Hz, 1H) 3,33-3,59 (m, 5H) 3,69-3,90 (m, 1H) 4,04-4,22 (m, 1H) 4,34 (t, *J*=10,25 Hz, 1H) 7,14-7,30 (m, 1H) 7,61 (ddd, *J*=8,50, 4,39, 0,88 Hz, 1H) 8,12 (dd, *J*=8,20, 0,88 Hz, 1H) 8,63 (dd, *J*=8,50, 1,46 Hz, 1H) 8,86-9,07 (m, 1H)	
ER-886857	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,1030	>2	5-((2S,6R)-2-((2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,21-1,30 (m, 4H) 1,34-1,37 (m, 1H) 1,46-1,51 (m, 5H) 1,73-1,86 (m, 2H) 2,23-2,32 (m, 2H) 2,60-2,79 (m, 2H) 3,24-3,45 (m, 6H) 3,54-3,66 (m, 1H) 3,69-3,84 (m, 2H) 4,04-4,17 (m, 1H) 4,33-4,41 (m, 1H) 4,86 (s, 4H) 7,19-7,25 (m, 1H) 7,58-7,63 (m, 1H) 8,09-8,13 (m, 1H) 8,60-8,65 (m, 1H) 8,92-8,96 (m, 1H)	
ER-886858	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0080	>2	5-((2S,6R)-2-(((4-metoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,15-1,22 (m, 3H) 2,65 (d, *J*=10,55 Hz, 1H) 2,69 (s, 1H) 2,75-2,82 (m, 1H) 3,37 (s, 1H) 3,34 (s, 1H) 3,52 (d, *J*=11,43 Hz, 1H) 3,92-4,02 (m, 4H) 4,16-4,23 (m, 1H) 4,26-4,34 (m, 2H) 6,42 (d, *J*=2,64 Hz, 1H) 6,53-6,56 (m, 1H) 7,23-7,27 (m, 1H) 7,59-7,70 (m, 1H) 7,79 (d, *J*=7,62 Hz, 1H) 8,11 8,15 (m, 1H) 8,61-8,65 (m, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	
ER-886859	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0810	>2	5-((2S,6R)-2-(((6-metoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,21-1,25 (m, 3H) 2,66 (dd, *J*=12,01, 10,25 Hz, 1H) 2,76-2,82 (m, 1H) 3,34-3,51 (m, 3H) 3,56 (d, *J*=3,81 Hz, 1H) 3,59 (d, *J*=3,81 Hz, 1H) 3,96-3,98 (m, 3H) 4,07-4,12 (m, 1H) 4,18 (dd, *J*=6,74, 4,39 Hz, 1H) 4,83-4,85 (m, 7H) 6,27 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 6,52 (d, *J*=8,50 Hz, 1H) 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,58-7,62 (m, 1H) 7,74-7,79 (m, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	

FIG. 6S

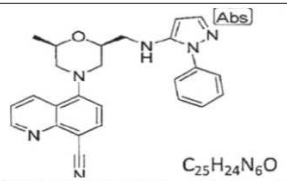
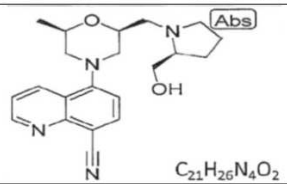
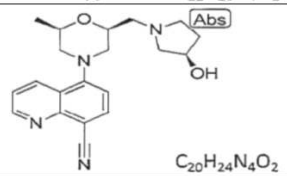
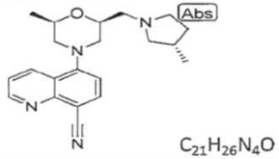
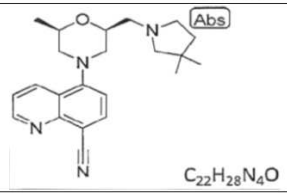
ER-886860	 $C_{25}H_{24}N_6O$	424,5	0,3280	>2	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((1-fenil-1H-pirazol-5-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,23 (d, *J*=6,45 Hz, 3H) 2,52-2,59 (m, 1H) 3,13 (s, 1H) 3,16 (s, 1H) 3,32-3,35 (m, 1H) 3,98-4,08 (m, 3H) 4,85-4,87 (m, 12H) 6,02 (d, *J*= 3,52 Hz, 1H) 7,17 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,58-7,63 (m, 2H) 7,72-7,76 (m, 2H) 8,11 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,19 (d, *J*=3,52 Hz, 1H) 8,50 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,97 (dd, *J*=4,39,1,76 Hz, 1H)	
ER-886866	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	365,5	0,1160	>2	5-((2S,6R)-2-(((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25-1,29 (m, 3H) 1,85-1,94 (m, 1H) 2,00-2,26 (m, 3H) 2,64-2,77 (m, 2H) 3,26-3,40 (m, 14H) 3,59-3,71 (m, 2H) 3,74-3,83 (m, 2H) 3,87-3,92 (m, 1H) 4,09-4,17 (m, 1H) 4,32-4,39 (m, 1H) 4,82 (s, 1H) 4,87 (d, *J*=0,88 Hz, 11H) 7,20-7,24 (m, 1H) 7,58-7,62 (m, 1H) 8,08-8,12 (m, 1H) 8,60-8,64 (m, 1H) 8,92-8,95 (m, 1H)	
ER-886867	 $C_{20}H_{24}N_4O_2$	352,4	0,0870	>2	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-886868	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0370	>2	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,12-1,21 (m, 3H) 1,28 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,65-2,76 (m, 2H) 3,30-3,49 (m, 5H) 3,75-3,81 (m, 1H) 4,10-4,16 (m, 1H) 4,82-4,85 (m, 5H) 7,24 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,13 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,62 (d, *J*=8,50 Hz, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	
ER-886869	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,0310	>2	5-((2S,6R)-2-((3,3-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,19-1,29 (m, 9H) 1,86-1,93 (m, 1H) 1,95-1,99 (m, 1H) 2,65-2,74 (m, 2H) 2,96-3,05 (m, 1H) 3,08 (s, 1H) 3,30-3,52 (m, 7H) 3,75-3,81 (m, 1H) 4,10-4,15 (m, 1H) 4,32 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 4,83-4,85 (m, 5H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,59 7,63 (m, 1H) 8,11-8,14 (m, 1H) 8,62 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,94-8,96 (m, 1H)	

FIG. 6T

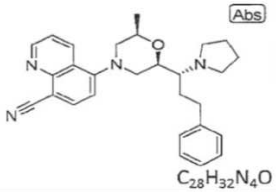
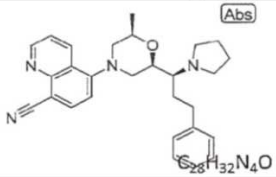
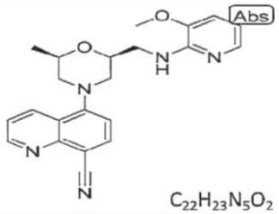
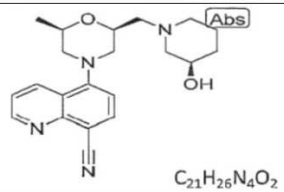
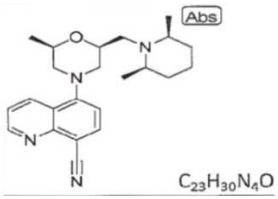
ER-886912	 $C_{28}H_{32}N_4O$	440,6	0,6480		5-((2R,6R)-2-metil-6-((R)-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-S86913	 $C_{28}H_{32}N_4O$	440,6	1,8930		5-((2R,6R)-2-metil-6-((S)-3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,21-1,32 (m, 5H) 1,72 (d, J =5,77 Hz, 4H) 1,85-1,98 (m, 2H) 2,59 2,83 (m, 6H) 3,28 (d, *J*=12,18 Hz, 1H) 3,46-3,55 (m, 1H) 3,98 (s a, 2H) 7,07 (t, *J*=7,16 Hz, 1H) 7,14-7,34 (m, 5H) 7,49 (dt, *J*=8,92, 4,62 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 8,45 (d, *J*=8,55 Hz, 1H) 9,03-9,11 (m, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C28H32N4O (M+H+): 441,26, encontrado: 441,33
ER-886948	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0030		5-((2S,6R)-2-(((3-metoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) d ppm 1,16 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 2,67 (dd, *J*=12,01, 10,25 Hz, 1H) 2,78-2,85 (m, 1H) 3,36 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,54 (d, *J*=11,43 Hz, 1H) 3,96-4,03 (m, 5H) 4,34-4,43 (m, 3H) 4,82-4,86 (m, 7H) 6,82-6,86 (m, 1H) 7,26 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,36 (d, *J*=7,62 Hz, 1H) 7,52-7,55 (m, 1H) 7,62 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,14 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,64 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	
ER-886949	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,1450		5-((2S,6R)-2-(((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) d ppm 1,23-1,29 (m, 4H) 1,69 (s a, 1H) 1,72-1,87 (m, 2H) 2,63-2,76 (m, 2H) 3,13 (s a, 1H) 3,16-3,26 (m, 3H) 3,30-3,45 (m, 4H) 3,70 (d, *J*=12,31 Hz, 1H) 4,16 (s a, 1H) 4,40 (d, *J*=9,96 Hz, 1H) 4,81-4,85 (m, 7H) 7,24 (d, *J*=7,62 Hz, 1H) 7,59-7,63 (m, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,59-8,64 (m, 1H) 8,96 (d, *J*=4,39 Hz, 1H)	
ER-886950	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,7360		5-((2S,6R)-2-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) d ppm 1,23-1,28 (m, 3H) 1,34-1,36 (m, 2H) 1,38-1,42 (m, 3H) 1,47 (d, *J*=5,57 Hz, 1H) 1,61-1,68 (m, 1H) 1,80 (s, 1H) 2,62-2,71 (m, 1H) 2,74 (s, 1H) 2,76-2,82 (m, 1H) 3,05-3,11 (m, 1H) 3,34 (d, *J*=14,65 Hz, 1H) 3,42 (s, 1H) 3,38 (s, 1H) 3,46-3,56 (m, 1H) 4,11 (d, *J*=9,67 Hz, 1H) 4,84 (d, *J*=1,17 Hz, 12H) 7,25 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,62 (dd, *J*=8,79, 4,39 Hz, 1H) 8,14 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,60-8,64 (m, 1H) 8,95-8,97 (m, 1H)	

FIG. 6U

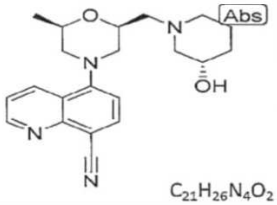
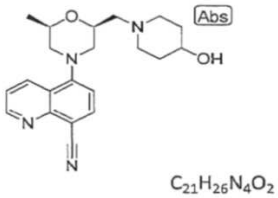
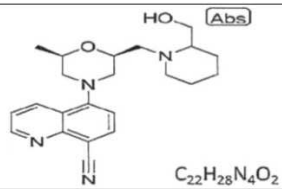
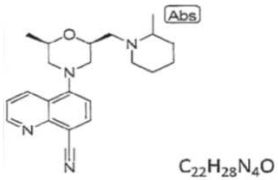
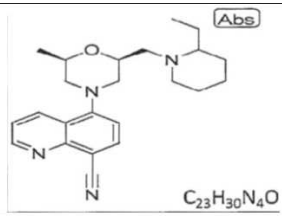
ER-886951	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,6320		5-((2S,6R)-2-(((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,28 (d, *J*=6,45 Hz, 11H) 3,22 (s, 7H) 3,38 (s, 1H) 4,81-4,85 (m, 115H) 7,25 (d, *J*=8,20 Hz, 2H) 7,62 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 2H) 8,14 (d, *J*=8,20 Hz, 2H) 8,63 (d, *J*=7,03 Hz, 1H) 8,95 (s, 1H)	
ER-886953	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,0930		5-((2S,6R)-2-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,27 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,70-1,84 (m, 1H) 1,86-2,14 (m, 2H) 2,63-2,75 (m, 2H) 3,07-3,16 (m, 1H) 3,20-3,26 (m, 1H) 3,29-3,40 (m, 5H) 3,44-3,51 (m, 1H) 3,67 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 3,80-3,86 (m, 1H) 4,05-4,17 (m, 2H) 4,37-4,47 (m, 1H) 4,86 (s, 1H) 4,89-4,92 (m, 4H) 7,21 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,56-7,61 (m, 1H) 8,09 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,60 (d, *J*=8,50 Hz, 1H) 8,93 (d, *J*=4,10 Hz, 1H)	
ER-886955	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,1840		5-((2S,6R)-2-((2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,22-1,29 (m, 4H) 1,58-1,72 (m, 2H) 1,75-1,95 (m, 5H) 2,63-2,79 (m, 2H) 3,20-3,25 (m, 1H) 3,29-3,42 (m, 4H) 3,46-3,59 (m, 1H) 3,61-3,74 (m, 2H) 3,89-3,93 (m, 1H) 4,08-4,16 (m, 1H) 4,43-4,49 (m, 1H) 4,82-4,85 (m, 6H) 7,22-7,26 (m, 1H) 7,59-7,63 (m, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,60-8,64 (m, 1H) 8,95 (d, *J*=4,39 Hz, 1H)	
ER-886957	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,0500	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((2-metilpiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,24-1,35 (m, 5H) 1,39-1,45 (m, 2H) 1,60-1,65 (m, 1H) 1,82 (d, *J*=13,48 Hz, 1H) 1,93 (s a, 1H) 2,63-2,79 (m, 2H) 3,13-3,26 (m, 2H) 3,29-3,51 (m, 5H) 3,76 (d, *J*=12,89 Hz, 1H) 4,11-4,16 (m, 1H) 4,30-4,42 (m, 1H) 4,85 (s, 5H) 7,25 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,62 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61-8,66 (m, 1H) 8,96 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-886958	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,0840	>2,0	5-((2S,6R)-2-((2-etilpiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 0,98-1,04 (m, 3H) 1,24-1,29 (m, 3H) 1,57-1,69 (m, 1H) 1,73-1,96 (m, 3H) 2,64-2,79 (m, 2H) 3,08-3,26 (m, 2H) 3,29-3,49 (m, 3H) 3,52-3,55 (m, 1H) 3,74 (d, *J*=13,18 Hz, 1H) 4,10-4,17 (m, 1H) 4,41 (s, 1H) 4,85-4,88 (m, 4H) 7,24 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,60-8,66 (m, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	

FIG. 6V

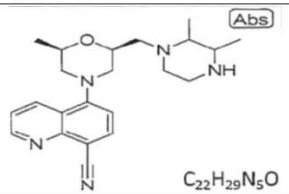
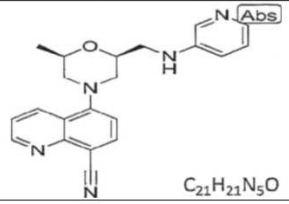
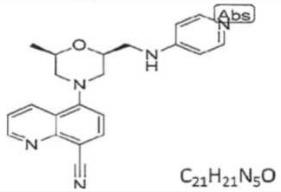
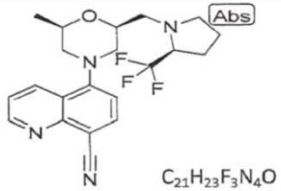
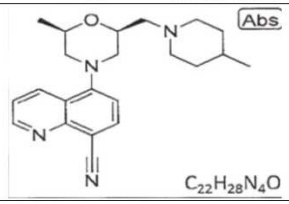
ER-887137		379,5	0,0157	>10< 20,9	5-((2S,6R)-2-((2,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,22-1,41 (m, 11H) 2,63-2,76 (m, 2H) 3,05-3,11 (m, 1H) 3,33-3,46 (m, 4H) 3,52 (s, 1H) 3,72-3,77 (m, 1H) 4,07-4,12 (m, 1H) 7,21-7,25 (m, 1H) 7,59-7,63 (m, 1H) 8,11-8,14 (m, 1H) 8,59-8,64 (m, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-887138		359,4	0,0440	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((piridin-3 ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,18-1,23 (m, 3H) 2,63-2,69 (m, 1H) 2,71-2,82 (m, 1H) 3,36 (d, *J*=10,84 Hz, 1H) 3,53 (d, *J*=10,84 Hz, 1H) 3,97-4,05 (m, 1H) 4,33-4,40 (m, 1H) 4,43-4,49 (m, 1H) 4,68 (d, *J*=13,48 Hz, 1H) 4,86 (d, *J*=1,17 Hz, 4H) 7,25 (dd, *J*=8,20, 1,17 Hz, 1H) 7,60-7,68 (m, 3H) 8,02-8,05 (m, 1H) 8,07-8,15 (m, 2H) 8,61-8,66 (m, 1H) 8,96 (dt, *J*=4,10, 1,46 Hz, 1H)	
ER-887139		359,4	0,0080	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((piridin-4-ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,19 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,60-2,72 (m, 2H) 3,35 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,47 (d, *J*=11,43 Hz, 1H) 3,96-4,03 (m, 1H) 4,14-4,20 (m, 1H) 4,22-4,28 (m, 1H) 4,34 (d, *J*=2,05 Hz, 1H) 4,38 (s, 1H) 4,85-4,87 (m, 5H) 6,80-6,83 (m, 2H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,59-7,63 (m, 1H) 8,05-8,09 (m, 2H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61-8,65 (m, 1H) 8,95-8,97 (m, 1H)	
ER-887140		404,4	0,3086	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,20-1,25 (m, 4H) 2,64 (d, *J*=9,96 Hz, 1H) 2,75 (d, *J*=10,55 Hz, 1H) 2,79 (s, 1H) 3,09 (s, 1H) 3,15-3,19 (m, 1H) 3,30-3,40 (m, 4H) 4,08 (d, *J*=7,03 Hz, 1H) 4,80-4,86 (m, 9H) 7,22 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,13 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,62 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,93-8,96 (m, 1H)	
ER-887141		364,5	0,0630	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-metilpiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,99 (3H, d) 1,27(3H, d) 1,40-1,60 (2H, m) 1,63-1,76 (1H, m) 1,83-2,03 (2H, m) 2,60-2,77 (2H, m) 2,96-3,09 (2H, m) 3,23-3,26 (2H, m) 3,32-3,46 (2H, m) 3,60-3,72 (2H, m) 4,08-4,24 (1H, m) 4,33-4,49 (1H, m) 7,19-7,26 (1H, m) 7,56-7,66 (1H, m) 8,08-8,17 (1H, m) 8,56-8,66 (1H, m) 8,90-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C22H28N4O (M+H+) 365,4, encontrado 365,2

FIG. 6W

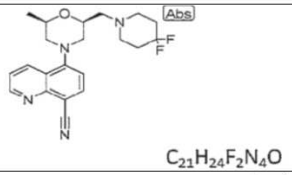
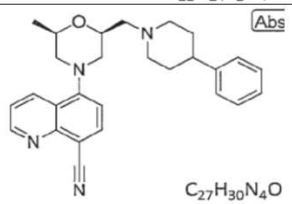
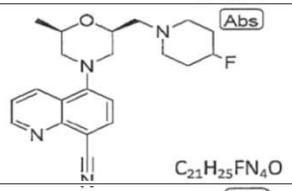
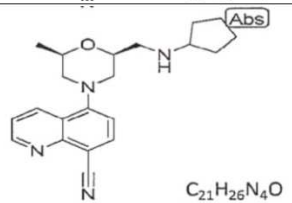
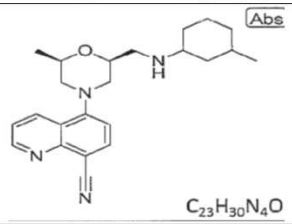
ER-887142	 $C_{21}H_{24}F_2N_4O$	386,4	0,1060	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,28 (d, *J*=5,57 Hz, 3H) 1,33 (s, 1H) 2,39 (s a, 3H) 2,45 (s a, 1H) 2,66-2,76 (m, 2H) 3,33-3,43 (m, 4H) 4,11-4,19 (m, 1H) 4,41-4,48 (m, 1H) 7,22 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,58-7,62 (m, 1H) 8,09-8,13 (m, 1H) 8,61 (d, *J*=8,79 Hz, 1H) 8,93 8,95 (m, 1H)	
ER-887143	 $C_{27}H_{30}N_4O$	426,6	0,0430	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,29 (3H, d) 1,97-2,20 (4H, m) 2,63-2,80 (2H, m) 2,83-2,96 (1H, m) 3,14-3,26 (2H, m) 3,34-3,56 (4H, m) 3,72-3,86 (2H, m) 4,08-4,22 (1H, m) 4,38-4,56 (1H, m) 7,14-7,38 (6H, m) 7,55-7,66 (1H, m) 8,05-8,16 (1H, m) 8,57-8,66 (1H, m) 8,88-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C27H30N4O (M+H+) 427,5, encontrado 427,6
ER-887144	 $C_{21}H_{25}FN_4O$	368,5	0,0760	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (3H, d) 1,95-2,39 (5H, m) 2,62-2,83 (2H, m) 3,27-3,39 (2H, m) 3,51-3,77 (2H, m) 4,05-4,21 (2H, m) 4,35-4,55 (3H, m) 4,99-5,08 (1H, m) 7,23 (1H, d) 7,55-7,67 (1H, m) 8,06-8,17 (1H, m) 8,62 (1H, d) 8,87-8,98 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C21H25FN4O (M+H+) 369,4, encontrado 369,2
ER-887145	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0870	>2,0	5-((2S,6R)-2-((ciclopentilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,28 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,61-1,71 (m, 4H) 1,81 (s a, 2H) 2,09-2,16 (m, 2H) 2,65-2,77 (m, 2H) 3,07-3,14 (m, 1H) 3,22-3,26 (m, 1H) 3,37-3,42 (m, 2H) 3,58 (t, *J*=7,32 Hz, 1H) 4,07-4,15 (m, 1H) 4,20-4,27 (m, 1H) 4,85-4,87 (m, 5H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,60-7,64 (m, 1H) 8,13 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,60-8,63 (m, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	
ER-887146	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,0680	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((3-metilciclohexil)amino)metil) morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 0,86-1,10 (m, 5H) 1,25-1,40 (m, 4H) 1,47-1,54 (m, 1H) 1,62 (s, 1H) 1,67-1,76 (m, 1H) 1,85-1,91 (m, 1H) 2,09 (d, *J*=5,27 Hz, 2H) 2,64-2,77 (m, 2H) 3,09-3,17 (m, 2H) 3,22-3,26 (m, 1H) 3,37-3,43 (m, 2H) 4,07-4,15 (m, 1H) 4,20-4,27 (m, 1H) 4,88 (s a, 1H) 7,23 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	

FIG. 6X

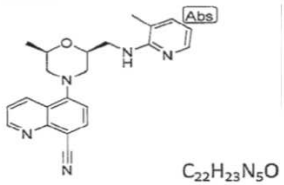
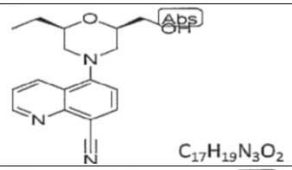
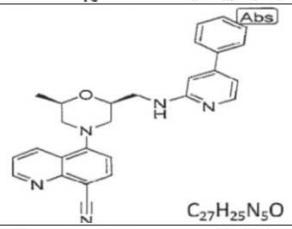
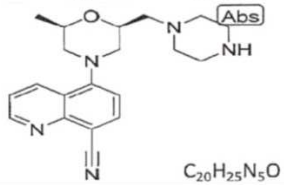
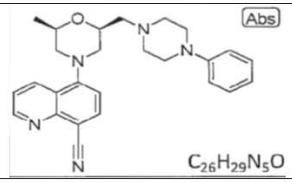
ER-887177	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0030	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((3-metilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,12-1,16 (m, 3H) 2,24-2,28 (m, 3H) 2,61-2,68 (m, 1H) 2,77-2,84 (m, 1H) 3,24-3,26 (m, 1H) 3,31-3,36 (m, 1H) 3,55 (d, *J*=11,72 Hz, 1H) 3,94-4,01 (m, 1H) 4,30-4,47 (m, 3H) 4,82-4,87 (m, 5H) 6,80-6,85 (m, 1H) 7,19-7,24 (m, 1H) 7,56-7,61 (m, 1H) 7,74 (d, *J*=7,32 Hz, 1H) 7,83 (d, *J*=6,74 Hz, 1H) 8,07-8,11 (m, 1H) 8,57-8,62 (m, 1H) 8,90-8,93 (m, 1H)	
ER-887199	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4	0,1050	>2,0	5-((2R,6R)-2-etil-6-(hidroximetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,99 (3H, t) 1,43-1,68 (2H, m) 2,60-2,73 (1H, m) 2,74-2,89 (1H, m) 3,31-3,46 (2H, m) 3,76-3,88 (1H, m) 4,21-4,29 (1H, m) 4,48 (2H, s a) 7,24 (1H, s) 7,53-7,67 (1H, m) 7,96-8,19 (1H, m) 8,53-8,70 (1H, m) 8,88-9,04 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C17H19N3O2 (M+H+) 298,3, encontrado 298,4
ER-887252	 $C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0,0066	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((4-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,16-1,22 (m, 4H) 2,70 (dd, *J*=12,01,10,25 Hz, 1H) 2,79-2,88 (m, 1H) 3,31-3,39 (m, 1H) 3,57 (d, *J*=11,43 Hz, 1H) 4,00-4,06 (m, 1H) 4,29-4,44 (m, 3H) 4,80-4,85 (m, 5H) 7,20-7,33 (m, 3H) 7,52-7,64 (m, 4H) 7,74-7,79 (m, 2H) 7,99 (d, *J*= 7,03 Hz, 1H) 8,11-8,15 (m, 1H) 8,29 (s a, 1H) 8,62-8,67 (m, 1H) 8,93-8,97 (m, 1H)	
ER-887253	 $C_{20}H_{25}N_5O$	351,5	0,0072		5-((2R,6S)-2-metil-6-(piperazin-1-ilmetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25 (d, *J*=6,15HZ, 4H) 1,96-2,04 (m, 1H) 2,27-2,34 (m, 1H) 2,64-2,79 (m, 3H) 3,25 (s a, 1H) 3,29-3,43 (m, 5H) 3,48 (s, 1H) 3,52-3,63 (m, 9H) 4,07-4,14 (m, 1H) 4,38-4,46 (m, 1H) 7,16-7,24 (m, 1H) 7,57-7,67 (m, 1H) 8,08-8,13 (m, 1H) 8,58-8,62 (m, 1H) 8,94 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-887258	 $C_{26}H_{29}N_5O$	427,6	0,0852	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,29 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,67-2,79 (m, 2H) 3,30-3,43 (m, 7H) 4,13-4,19 (m, 1H) 4,44-4,51 (m, 1H) 4,82-4,86 (m, 5H) 6,88-6,93 (m, 1H) 6,98-7,03 (m, 2H) 7,22-7,29 (m, 3H) 7,59-7,64 (m, 1H) 8,11-8,15 (m, 1H) 8,61-8,65 (m, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	

FIG. 6Y

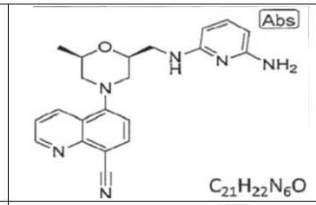
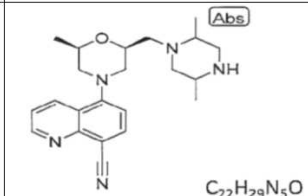
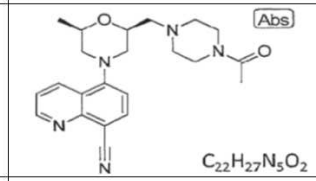
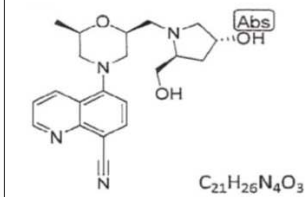
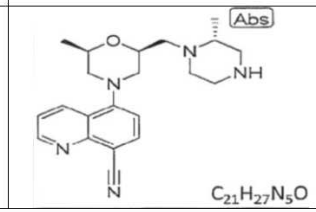
ER-887259	 $C_{21}H_{22}N_6O$	374,4	0,0019	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((6-aminopiridin-2-il)amino) metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,20-1,24 (m, 4H) 2,61-2,68 (m, 1H) 2,77-2,84 (m, 1H) 3,34-3,43 (m, 4H) 3,47-3,52 (m, 1H) 4,05-4,19 (m, 2H) 4,84-4,87 (m, 6H) 5,96-6,04 (m, 2H) 7,22 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,51-7,62 (m, 2H) 8,11 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,59-8,63 (m, 1H) 8,92-8,95 (m, 1H)	
ER-887260	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	*0,0901*	>2,0	5-((2S,6R)-2-((2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,28 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,61-1,71 (m, 4H) 1,81 (s a, 2H) 2,09-2,16 (m, 2H) 2,65-2,77 (m, 2H) 3,07-3,14 (m, 1H) 3,22-3,26 (m, 1H) 3,37-3,42 (m, 2H) 3,58 (t, *J*= 7,32 Hz, 1H) 4,07-4,15 (m, 1H) 4,20-4,27 (m, 1H) 4,85-4,87 (m, 5H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,60-7,64 (m, 1H) 8,13 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,60-8,63 (m, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	
ER-887261	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,5	0,0917	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-887262	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,5	0,2720	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25-1,34 (m, 3H) 1,98-2,05 (m, 1H) 2,07-2,16 (m, 2H) 2,30-2,34 (m, 1H) 2,66-2,79 (m, 3H) 3,31 (s, 1H) 3,36-3,44 (m, 5H) 3,64-3,68 (m, 1H) 3,70 (s, 1H) 3,74-3,84 (m, 2H) 3,95 (d, *J*= 3,81 Hz, 1H) 3,97-4,02 (m, 1H) 4,11-4,15 (m, 1H) 4,34-4,40 (m, 1H) 4,53 (s a, 1H) 7,25 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,62 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,63-8,66 (m, 1H) 8,96 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-887268	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0360	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-2-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,23-1,27 (m, 3H) 1,34-1,44 (m, 4H) 1,98-2,04 (m, 1H) 2,30-2,34 (m, 1H) 2,64-2,71 (m, 1H) 2,74-2,80 (m, 2H) 3,10-3,25 (m, 2H) 3,36-3,51 (m, 6H) 3,55-3,63 (m, 3H) 3,81-3,86 (m, 1H) 4,08-4,14 (m, 1H) 4,35-4,41 (m, 1H) 7,22-7,25 (m, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61-8,64 (m, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	

FIG. 6Z

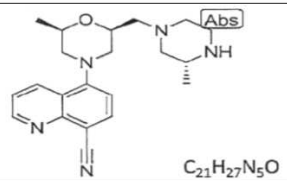
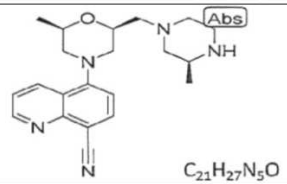
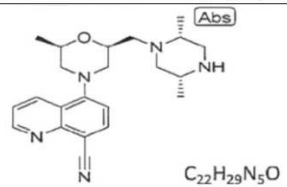
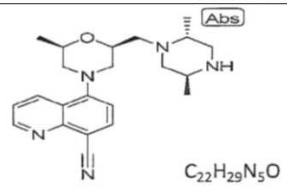
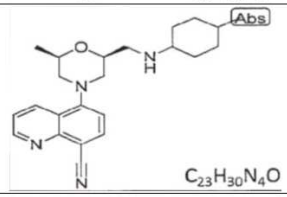
ER-887269	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0195	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-3-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 (3H, d) 1,35 (3H, d) 2,58-2,76 (2H, m) 2,77-2,93 (1H, m) 3,12 (3H, d) 3,38 (3H, s a) 3,50-3,71 (4H, m) 4,02-4,15(1H, m) 4,28-4,40 (1H, m) 7,17-7,29 (1H, m) 7,55-7,66 (1H, m) 8,08-8,17 (1H, m) 8,55-8,68 (1H, m) 8,89-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C21H27N5O (M+H+) 366,4, encontrado 366,5
ER-887270	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0120	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3H, d) 1,38 (3H, d) 2,60-2,79 (2H, m) 3,00-3,14 (1H, m) 3,35-3,56 (5H, m) 3,58-3,85 (5H, m) 4,02-4,19 (1H, m) 4,33-4,49 (1H, m) 7,09-7,28 (1H, m) 7,53-7,71 (1H, m) 8,05-8,15 (1H, m) 8,55-8,67 (1H, m) 8,87-9,02 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C21H27N5O (M+H+) 366,4, encontrado 366,5
ER-887271	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0150	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2R,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20-1,28 (3H, d) 1,33-1,40 (6H, m) 2,62-2,77 (2H, m) 3,03-3,18 (4H, m) 3,31-3,50 (4H, m) 3,55-3,70 (2H, m) 4,02-4,14 (1H, m) 4,23-4,34 (1H, m) 7,19-7,29 (1H, m) 7,57-7,64 (1H, m) 8,08-8,18 (1H, m) 8,58-8,65 (1H, m) 8,92-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C22H29N5O (M+H+) 380,5, encontrado 380,7
ER-887272	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0340	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-887442	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,1487	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((4-metilciclohexil)amino)metil) morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		

FIG. 6AA

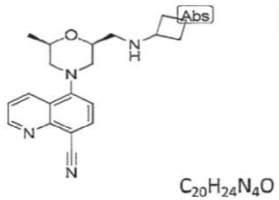
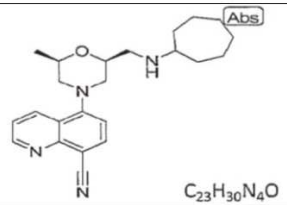
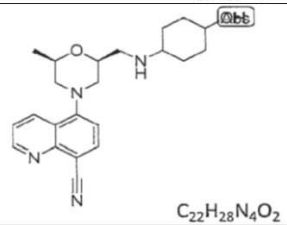
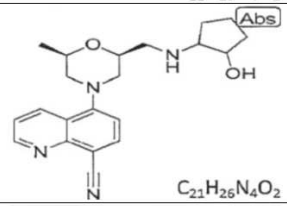
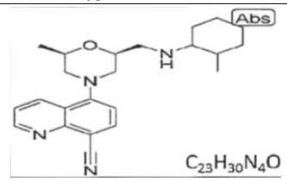
ER-887443	 $C_{20}H_{24}N_4O$	336,4	0,1250	>2,0	5-((2S,6R)-2-((ciclobutilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,28 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,85-1,95 (m, 2H) 2,13-2,26 (m, 2H) 2,33 (d, *J*=9,38 Hz, 2H) 2,64-2,75 (m, 2H) 2,95-3,01 (m, 1H) 3,09-3,15 (m, 1H) 3,40 (s, 1H) 3,37 (s, 1H) 3,75-3,81 (m, 1H) 4,09 (d, *J*=6,15 Hz, 1H) 4,16-4,23 (m, 1H) 4,85-4,86 (m, 6H) 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,12 (dt, *J*=7,91,0,88 Hz, 1H) 8,61 (d, *J*=8,79 Hz, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	
ER-887444	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,1007	>2,0	5-((2S,6R)-2-((cicloheptilamino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25-1,29 (m, 4H) 1,55 (s a, 4H) 1,60 (s a, 4H) 1,63-1,71 (m, 3H) 1,78 (s a, 2H) 2,08 (d, *J*=5,86 Hz, 2H) 2,63-2,77 (m, 2H) 3,08-3,15 (m, 1H) 3,23 (d, *J*=14,65 Hz, 1H) 3,29 (s a, 1H) 3,40 (s, 1H) 3,37 (s, 1H) 4,11 (d, *J*=7,62 Hz, 1H) 4,18-4,25 (m, 1H) 4,85-4,87 (m, 6H) 7,21-7,25 (m, 1H) 7,58-7,63 (m, 1H) 8,10-8,14 (m, 1H) 8,58-8,63 (m, 1H) 8,93-8,96 (m, 1H)	
ER-887526	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,1190	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((4-hidroxiciclohexil)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,24-1,37 (m, 6H) 1,40-1,54 (m, 2H) 2,04 (s, 1H) 2,01 (s, 1H) 2,09-2,17 (m, 2H) 2,64-2,76 (m, 2H) 3,06 3,15 (m, 2H) 3,21-3,25 (m, 1H) 3,40 (s, 1H) 3,37 (s, 1H) 3,49-3,57 (m, 1H) 4,07-4,14 (m, 1H)4,19-4,26 (m, 1H) 4,80-4,85 (m, 7H) 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,60 (dd, *J*=8,79, 1,76 Hz, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-887528	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	>2,0	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2-hidroxiciclopentil)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-887538	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,0400	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((2-metilciclohexil)amino)metil) morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		

FIG. 6BB

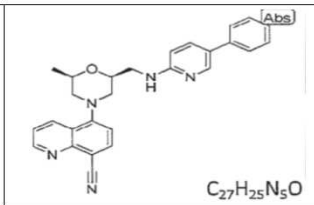
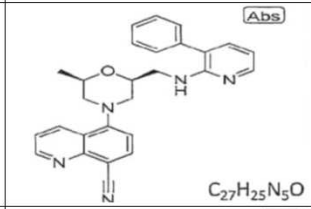
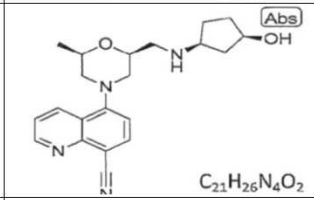
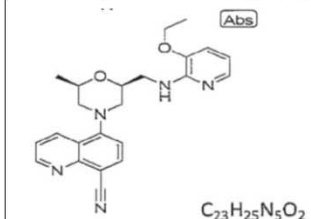
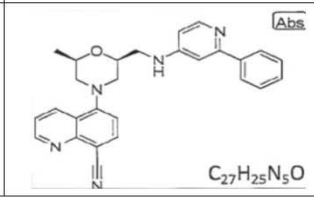
ER-887539		435,5	0,0020	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((5-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,19 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 2,72 (dd, *J*=12,01, 10,25 Hz, 1H) 2,83-2,89 (m, 1H) 3,37 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,59 (d, *J*=11,43 Hz, 1H) 4,00-4,05 (m, 1H) 4,39-4,48 (m, 4H) 4,80-4,86 (m, 17H) 7,18 (d, *J*=9,38 Hz, 1H) 7,28 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,39-7,50 (m, 3H) 7,57-7,64 (m, 4H) 8,14 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,19-8,26 (m, 2H) 8,64-8,68 (m, 1H) 8,96 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-887540		435,5	0,0060	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((3-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,17-1,21 (m, 4H) 2,67-2,73 (m, 1H) 2,84-2,90 (m, 1H) 3,38 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,59 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 4,02-4,08 (m, 1H) 4,41-4,53 (m, 3H) 4,83-4,87 (m, 14H) 7,00-7,05 (m, 1H) 7,28 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,44-7,64 (m, 6H) 7,78 (dd, *J*=7,32, 1,17 Hz, 1H) 7,99-8,03 (m, 1H) 8,14 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,63-8,67 (m, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	
ER-887586		366,5	0,0860	>2,0	5-((2S,6R)-2-((((1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,23-1,29 (m, 4H) 1,80-1,87 (m, 3H) 1,93-2,04 (m, 3H) 2,12-2,19 (m, 2H) 2,29-2,34 (m, 2H) 2,64-2,79 (m, 5H) 3,09-3,16 (m, 1H) 3,24 (d, *J*= 2,93 Hz, 1H) 3,36-3,43 (m, 4H) 3,64-3,70 (m, 1H) 4,08-4,13 (m, 1H) 4,20-4,26 (m, 1H) 4,30-4,34 (m, 1H) 4,82-4,86 (m, 7H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,59-7,63 (m, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,59 8,63 (m, 1H) 8,94-8,96 (m, 1H)	
ER-887587		403,5	0,0020	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((3-etoxipiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,14-1,18 (m, 4H) 1,45-1,50 (m, 4H) 2,63 2,70 (m, 1H) 2,80-2,87 (m, 1H) 3,33-3,42 (m, 1H) 3,54 (d, *J*=11,43 Hz, 1H) 3,97-4,03 (m, 1H) 4,24 (q, *J*=7,03 Hz, 3H) 4,35-4,43 (m, 3H) 4,81-4,85 (m, 7H) 6,80-6,86 (m, 1H) 7,23-7,28 (m, 1H) 7,32-7,41 (m, 1H) 7,51-7,54 (m, 1H) 7,59-7,64 (m, 1H) 8,12-8,15 (m, 1H) 8,60-8,66 (m, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	
ER-887588		435,5	0,0030	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((2-fenilpiridin-4-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,18 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,32 (s, 1H) 2,57 (d, *J*=11,72 Hz, 1H) 2,79 (s, 1H) 3,03 (d, *J*=11,72 Hz, 1H) 3,39-3,43 (m, 1H) 4,05-4,10 (m, 1H) 4,20-4,23 (m, 1H) 4,81-4,86 (m, 21H) 6,73 (d, *J*=2,93 Hz, 1H) 6,87-6,89 (m, 1H) 7,11 (s, 1H) 7,13 (s, 1H) 7,52-7,61 (m, 6H) 8,08 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,21 (s, 1H) 8,23 (s, 1H) 8,40 (s, 1H) 8,41 (s, 1H) 8,93-8,95 (m, 1H)	

FIG. 6CC

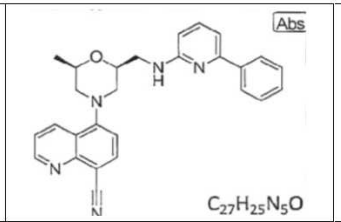
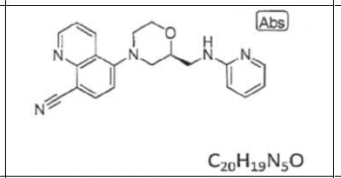
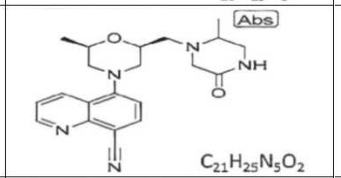
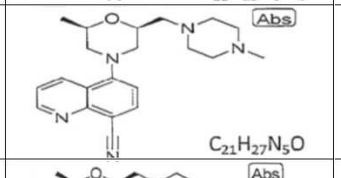
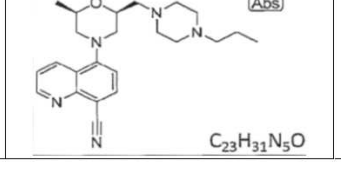
ER-887589	 $C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0,1730	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((6-fenilpiridin-2-il)amino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,06 (s a, 1H) 1,97-2,02 (m, 1H) 2,30-2,32 (m, 1H) 2,64 (d, *J*=9,96 Hz, 1H) 2,79 (s, 1H) 2,85-2,88 (m, 1H) 3,33 (s, 1H) 3,36-3,41 (m, 1H) 3,43 (d, *J*=4,98 Hz, 1H) 3,47 (s, 1H) 3,75-3,79 (m, 1H) 4,81-4,85 (m, 19H) 7,12 (d, *J*=9,38 Hz, 1H) 7,19 (d, *J*= 7,32 Hz, 1H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,58-7,63 (m, 4H) 7,78-7,82 (m, 2H) 7,98-8,03 (m, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,13 (s, 1H) 8,61-8,64 (m, 1H) 8,94-8,96 (m, 1H)	
ER-887612	 $C_{20}H_{19}N_5O$	345,4	0,6110	>2,0	(S)-5-(2-((piridin-2-ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 2,64-2,78 (m, 1H) 3,04 (td, *J*=11,80, 3,10 Hz, 1H) 3,25 (d, 1H) 3,79-4,09 (m, 4H) 4,35 (t, *J*=9,51 Hz, 1H) 4,80 (d, 1H) 6,52 (s a, 1H) 7,02-7,13 (m, 1H) 7,17-7,29 (m, 1H) 7,37-7,56 (m, 3H) 8,00 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,41-8,52 (m, 1H) 9,01 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C20H19N5O (M+H+): 346,16, encontrado: 346,33
ER-887722	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,0170	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-887723	 $C_{21}H_{27}N_5O$	355,5	0,0160	>10 y < 30	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3H, d) 2,57-2,75 (2H, m) 2,93 (3H, s) 3,11-3,22 (2H, m) 3,31-3,42 (3H, m) 3,44-3,60 (7H, m) 4,04-4,18(1H, m) 4,29-4,43 (1H, m) 7,16-7,27 (1H, m) 7,54-7,64 (1H, m) 8,06-8,14 (1H, m) 8,57-8,65 (1H, m) 8,90-8,98 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C21H27N5O (M+H+) 366,4, encontrado 366,6
ER-887724	 $C_{23}H_{31}N_5O$	393,5	0,0150	>30	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-propilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,99 (3H, t) 1,23 (3H, d) 1,65-1,78 (2H, m) 2,56-2,66 (1H, m) 2,68-2,77 (1H, m) 2,91-3,00 (2H, m) 3,02-3,16 (2H, m) 3,27 (4H, d) 3,34-3,49 (6H, m) 3,98-4,15(1H, m) 4,21-4,37(1H, m) 7,16-7,27 (1H, m) 7,57-7,63 (1H, m) 8,07-8,17(1H, m) 8,54-8,65 (1H, m) 8,90-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C23H31N5O (M+H+) 394,5, encontrado 394,6

FIG. 6DD

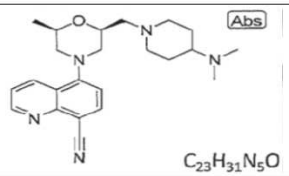
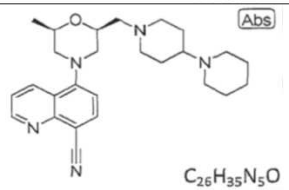
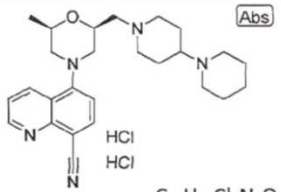
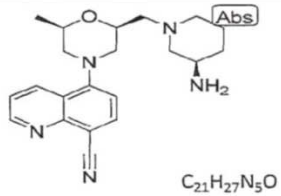
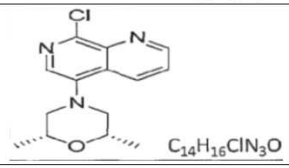
ER-887725		393,5	0,0080	0,8	5-((2S,6R)-2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (3H, d) 2,03-2,26 (2H, m) 2,28-2,46 (2H, m) 2,62-2,78 (2H, m) 2,90 (6H, s) 3,13-3,22 (2H, m) 3,29-3,44 (4H, m) 3,47-3,63 (1H, m) 3,78-3,96 (2H, m) 4,06-4,19 (1H, m) 4,35-4,52 (1H, m) 7,16-7,32 (1H, m) 7,54-7,66 (1H, m) 8,12 (1H, d) 8,61 (1H, d) 8,88-9,02 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C23H31N5O (M+H+) 394,5, encontrado 394,7
ER-887927		433,6	0,0114	0,719	5-((2S,6R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1-imetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (3H, d) 1,43-1,60 (1H, m) 1,71-1,86 (3H, m) 1,90-2,04 (2H, m) 2,08-2,28 (2H, m) 2,38 (2H, s a) 2,63-2,79 (2H, m) 3,00-3,05 (3H, m) 3,30-3,42 (4H, m) 3,52 (4H, s a) 3,77-3,94 (2H, m) 4,12 (1H, d) 4,43 (1H, s a) 7,23 (1H, d) 7,49-7,71 (1H, m) 8,11 (1H, s) 8,50-8,66 (1H, m) 8,85-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C26H35N5O (M+H+) 434,5, encontrado 434,6
ER-887927		433,6	0,0109	0,41482	diclorhidrato de 5-((2S,6R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1-imetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,21 (d, *J*= 6,20 Hz, 3H) 1,31-1,51 (m, 1H) 1,71 (d, *J*=13,03 Hz, 1H) 1,76-2,03 (m, 4H) 2,11-2,30 (m, 2H) 2,30-2,41 (m, 2H) 2,60-2,80 (m, 2H) 2,80-3,01 (m, 2H) 3,03-3,21 (m, 2H) 3,37-3,53 (m, 2H) 3,63 (d, *J*=11,75 Hz, 1H) 3,80 (d, *J*=12,60 Hz, 1H) 3,97-4,15 (m, 1H) 4,50 (t, *J*=9,19 Hz, 1H) 7,19-7,34 (m, 1H) 7,63-7,76 (m, 1H) 8,29 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 8,55-8,67 (m, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H) 10,84 (s a, 1H) 10,94 (s a, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C26H37CI2N5O (M+H+): 434,23, encontrado: 434,55
ER-887928		365,5	0,1410	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-aminopiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,26 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,41 (s a, 1H) 1,51-1,77 (m, 2H) 1,78-2,02 (m, 2H) 2,03-2,29 (m, 2H) 2,57-2,81 (m, 2H) 3,10 (s, 1H) 3,05 (s, 1H) 3,32 (s a, 1H) 3,40 (s, 1H) 3,37 (s, 1H) 3,59 (s a, 2H) 3,73 (s a, 2H) 4,12 (dd, *J*=8,20, 6,45 Hz, 2H) 4,42 (s a, 1H) 4,59-4,82 (m, 1H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,44-7,65 (m, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61 (dd, *J*=8,50,1,76 Hz, 1H) 8,92-8,99 (m, 1H)	
ER-887960		277,8	1,1800	>20	(2R,6S)-4-(8-cloro-1,7-naftiridin-5-il)-2,6-dimetilmorfolina		

FIG. 6EE

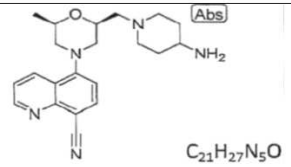
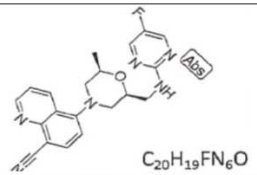
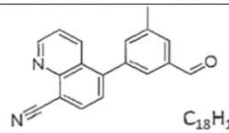
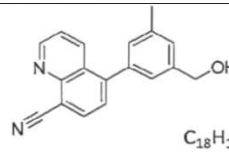
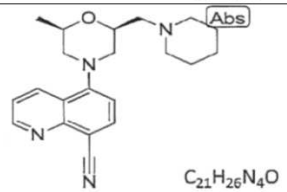
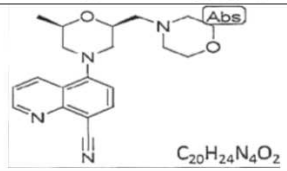
ER-888070	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0215	0,352	5-((2S,6R)-2-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (3H, d) 1,95-2,10 (2H, m) 2,18-2,32(2H, m) 2,63-2,74 (2H, m) 3,32-3,39 (5H, m) 3,41-3,54 (2H, m) 3,72-3,92 (2H, m) 4,08-4,18 (1H, m) 4,36-4,52 (1H, m) 7,19-7,27 (1H, m) 7,54-7,64 (1H, m) 8,04-8,17 (1H, m) 8,54-8,66 (1H, m) 8,89-9,02 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C21H27N5O (M+H+) 366,4, encontrado 366,2
ER-888137	 $C_{20}H_{19}FN_6O$	378,4	0,1860	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((5-fluoropirimidin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,20-1,27 (m, 7H) 2,61 (d, *J*=11,72 Hz, 1H) 2,65-2,71 (m, 1H) 3,33 (s, 1H) 3,36 (s, 1H) 3,40 (s, 1H) 3,43 (s, 1H) 3,47-3,50 (m, 2H) 4,81-4,90 (m, 18H) 7,19 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,56-7,59 (m, 1H) 8,09 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 8,20 (s, 1H) 8,38 (s a, 1H) 8,56-8,59 (m, 1H) 8,92-8,94 (m, 1H)	
ER-888200	 $C_{18}H_{12}N_2O$	272,306	0,8580	>2,0	5-(3-formil-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 2,57 (s, 3H) 7,50-7,57 (m, 2H) 7,60 (d, *J*=7,48 Hz, 1H) 7,74-7,81 (m, 1H) 7,85 (d, *J*=0,85 Hz, 1H) 8,15-8,28 (m, 2H) 9,15 (dd, *J*=4,17, 1,60 Hz, 1H) 10,10 (s, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C18H12N2O (M+H+) 273,10, encontrado: 273,26
ER-888201	 $C_{18}H_{14}N_2O$	274,322	0,1240	>2,0	5-(3-(hidroximetil)-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 2,47 (d, *J*=0,64 Hz, 3H) 4,79 (s, 2H) 7,15-7,22 (m, 1H) 7,27 (m, 1H) 7,31-7,37 (m, 1H) 7,51 (dd, *J*=8,65, 4,17 Hz, 1H) 7,56 (d, *J*=7,26 Hz, 1H) 8,16 (d, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,31 (dd, J= 8,76, 1,71 Hz, 1H) 9,10 (dd, J= 4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C18H13CIN2 (M+H+) 275,11, encontrado: 275,24
ER-888202	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0670	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(piperidin-1-ilmetil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,27 (d, J= 6,45 Hz, 4H) 1,75-1,99 (m, 5H) 2,65-2,75 (m, 3H) 2,98-3,07 (m, 3H) 3,19-3,25 (m, 2H) 3,33-3,41 (m, 3H) 3,62 (s, 1H) 3,59 (s, 1H) 4,11-4,16 (m, 1H) 4,37-4,44 (m, 1H) 4,80-4,84 (m, 3H) 7,24 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,59-7,63 (m, 1H) 8,11-8,14 (m, 1H) 8,63 (dd, J= 8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,96 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-888203	 $C_{20}H_{24}N_4O_2$	350,5	0,2060	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(morfolinometil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,24-1,29 (m, 4H) 2,65-2,76 (m, 2H) 3,26-3,40 (m, 6H) 4,09-4,16 (m, 1H) 4,41-4,48 (m, 1H) 4,80-4,86 (m, 18H) 4,90 (s, 1H) 7,23 (d, J= 7,91 Hz, 1H) 7,60 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,11 (d, *J*= 7,91 Hz, 1H) 8,58-8,62 (m, 1H) 8,92-8,95 (m, 1H)	

FIG. 6FF

ER-888204	$C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,3350	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,19-1,29 (m, 11H) 2,66-2,80 (m, 5H) 3,29-3,41 (m, 4H) 3,55 (dd, *J*=18,16, 12,89 Hz, 2H) 4,12-4,18 (m, 1H) 4,46 (s a, 1H) 4,80-4,86 (m, 11H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,62 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,62 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	
ER-888205	$C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,5	0,3550	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2R,6R)-2-(hidroximetil)-6-metilmorfolino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,26 (dd, *J*=12,89, 6,15 Hz, 8H) 2,66-2,84 (m, 4H) 2,98 (t, *J*=11,72 Hz, 1H) 3,30-3,42 (m, 5H) 3,56 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,60-3,66 (m, 4H) 3,83 (d, *J*=10,25 Hz, 1H) 4,13-4,18 (m, 1H) 4,80-4,87 (m, 12H) 7,25 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,60-7,64 (m, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61-8,64 (m, 1H) 8,94-8,97 (m, 1H)	
ER-888285	$C_{25}H_{28}N_6O$	428,5	0,1200	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,29 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 2,67-2,78 (m, 2H) 3,35-3,43 (m, 5H) 3,53 (s a, 2H) 4,14-4,19 (m, 1H) 4,47 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 6,86-6,90 (m, 1H) 7,08 (d, *J*=8,79 Hz, 1H) 7,25 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,62 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 7,75-7,79 (m, 1H) 8,12-8,15 (m, 2H) 8,61-8,65 (m, 1H) 8,95-8,97 (m, 1H)	
ER-888286	$C_{25}H_{28}N_6O$	428,5	1,3700	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,22 (d, *J*=6,15 Hz, 2H) 2,60-2,80 (m, 2H) 3,29-3,49 (m, 5H) 3,56 (s, 1H) 3,53 (s, 1H) 3,94-4,13 (m, 2H) 4,18-4,42 (m, 2H) 4,43-4,66 (m, 1H) 4,83-5,07 (m, 5H) 7,25-7,48 (m, 2H) 7,59-7,75 (m, 1H) 8,18 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,37 (d, *J*=7,62 Hz, 2H) 8,63-8,77 (m, 1H) 8,99-9,03 (m, 1H)	
ER-888288	$C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0220	> 10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,27 (d, *J*=6,45 Hz, 3H) 1,72-1,85 (m, 1H) 1,90-1,96 (m, 3H) 2,09-2,20 (m, 2H) 2,64-2,75 (m, 2H) 3,11-3,20 (m, 2H) 3,29-3,41 (m, 3H) 3,73 (s, 1H) 3,70 (s, 1H) 3,85-3,92 (m, 1H) 4,09-4,16 (m, 1H) 4,41 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 4,81-4,86 (m, 8H) 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61 (dd, *J*=8,50, 1,47 Hz, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-888288	$C_{23}H_{30}ClN_5O_2$	407,5	0,0050	>10,0	clorhidrato de N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)acetamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (3H, d) 1,69-1,86 (2H, m) 1,93 (3H, s) 2,04-2,20 (3H, m) 2,60-2,79 (3H, m) 3,07-3,22 (2H, m) 3,36-3,42 (2H, m) 3,67-3,76 (2H, m) 3,82-3,94 (1H, m) 4,08-4,18 (1H, m) 4,35-4,46 (1H, m) 7,15-7,28 (1H, m) 7,54-7,66 (1H, m) 8,05-8,17 (1H, m) 8,56-8,65 (1H, m) 8,89-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C23H29N5O2 (M+H+) 408,5, encontrado 408,6

FIG. 6GG

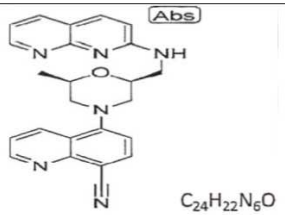
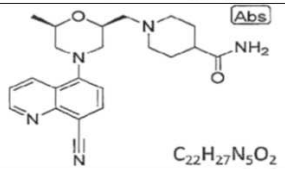
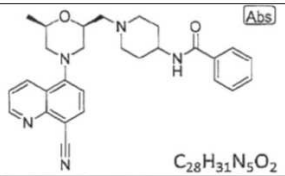
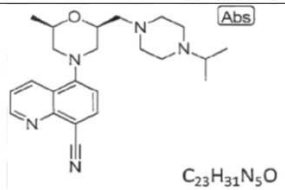
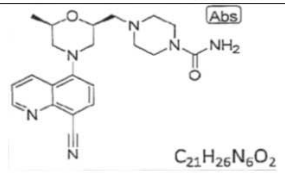
ER-888Z89		410,5	0,0740	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((1,8-naftiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,17 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,94 (s, 1H) 2,64 (dd, *J*=12,01, 10,25 Hz, 2H) 2,86-2,99 (m, 1H) 3,29-3,48 (m, 3H) 3,64 (s, 1H) 3,61 (s, 1H) 3,80-4,05 (m, 2H) 4,37-4,57 (m, 1H) 4,66 (dd, *J*=13,18, 8,20 Hz, 1H) 4,78-4,98 (m, 6H) 5,37 (dd, *J*=13,18, 2,64 Hz, 1H) 7,15 (d, *J*=9,08 Hz, 1H) 7,29 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,42-7,59 (m, 1H) 7,65 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 2H) 8,04-8,29 (m, 2H) 8,56-8,75 (m, 2H) 8,76-8,90 (m, 1H) 8,91-9,09 (m, 1H)	
ER-888320		393,5	0,0520	>2,0	1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3H, d) 2,05-2,23 (3H, m) 2,35-2,47 (2H, m) 2,61-2,77 (2H, m) 3,10-3,21 (3H, m) 3,31-3,42 (2H, m) 3,68 (1H, s a) 3,74-3,94 (2H, m) 4,08-4,21 (1H, m) 4,38-4,50 (1H, m) 7,17-7,27 (1H, m) 7,54-7,66 (1H, m) 8,09-8,16 (1H, m) 8,57-8,66 (1H, m) 8,89-8,98 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+) 394,4, encontrado 394,5
ER-888321		469,6	0,0072	>2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)benzamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (3H, d) 1,85-2,08 (2H, m) 2,10-2,35 (3H, m) 2,59 2,82 (2H, m) 3,24-3,31 (2H, m) 3,33-3,43 (3H, m) 3,72-3,82 (2H, m) 4,09-4,21 (2H, m) 4,35-4,50 (1H, m) 7,21-7,27 (1H, m) 7,39-7,48 (2H, m) 7,49-7,54 (1H, m) 7,58-7,66 (1H, m) 7,72-7,86 (2H, m) 8,08-8,19 (1H, m) 8,57-8,69 (1H, m) 8,90-9,02 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C28H31N5O2 (M+H+) 470,5, encontrado 470,6
ER-888322		393,5	0,0630	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,22 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,31-1,36 (m, 8H) 2,63 (dd, *J*=12,31,10,25 Hz, 1H) 2,72 (dd, *J*=12,01,10,25 Hz, 1H) 2,81-2,87 (m, 2H) 3,29-3,41 (m, 6H) 3,43-3,52 (m, 1H) 4,04-4,09 (m, 1H) 4,19-4,25 (m, 1H) 7,22 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,58-7,62 (m, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,61 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-888330		394,5	0,4570	>2,0	4-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperazin-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25 (s a, 1H) 1,33 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,67-2,84 (m, 2H) 3,23 (s a, 2H) 3,27-3,49 (m, 6H) 4,19 (d, *J*=6,15 Hz, 2H) 4,47 (s a, 2H) 4,84-5,07 (m, 6H) 7,30 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,49-7,77 (m, 2H) 8,18 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,67 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,85-9,06 (m, 1H)	

FIG. 6HH

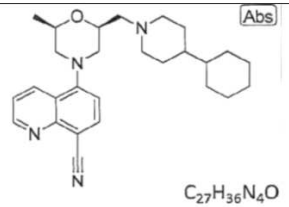
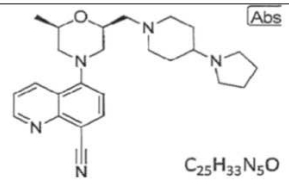
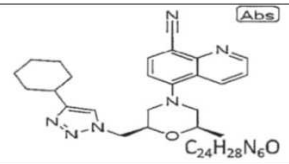
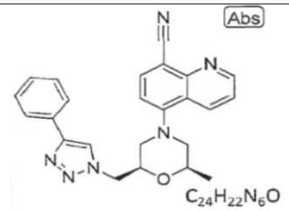
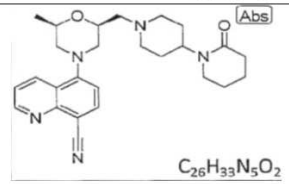
ER-888479		432,6	0,3220	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4-ciclohexilpiperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,85-1,04 (2H, m) 1,11-1,21 (3H, m) 1,27 (3H. d) 1,38-1,41 (2H, m) 1,66 (1H, d) 1,69-1,80 (5H, m) 1,89-2,06 (2H, m) 2,61-2,77 (2H, m) 2,87-3,06 (2H, m) 3,20-3,24 (2H, m) 3,31-3,43 (3H, m) 3,63-3,72 (2H, m) 4,06-4,18 (1H, m) 4,37-4,44 (1H, m) 7,18-7,27 (1H, m) 7,56-7,65 (1H, m) 8,06-8,16 (1H, m) 8,57-8,65 (1H, m) 8,91-8,98 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C27H36N4O (M+H+) 433,6, encontrado 433,2
ER-888480		419,6	0,0263	0,536	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,29 (d, *J*=6,45 Hz, 2H) 1,98 (s, 2H) 2,12 (s, 2H) 2,45 (s a, 2H) 2,64-2,80 (m, 1H) 3,19 (s a, 2H) 3,24-3,51 (m, 4H) 3,70 (s a, 1H) 3,81 (s a, 1H) 3,88 (s a, 1H) 4,09-4,20 (m, 1H) 4,45 (s a, 1H) 4,77 (s, 1H) 4,81-4,88 (m, 16H) 4,92 (s, 1H) 7,26 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,64 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,15 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,58-8,68 (m, 1H) 8,90-9,06 (m, 1H)	
ER-888603		416,5	0,4060	>2,0	5-((2R,6R)-2-((4-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-888604		410,5	0,1230	>2,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,21 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 2,58-2,73 (m, 2H) 3,33 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,44-3,50 (m, 1H) 4,01-4,09 (m, 1H) 4,36-4,42 (m, 1H) 4,54-4,61 (m, 1H) 4,63-4,69 (m, 1H) 4,83-4,86 (m, 4H) 7,21 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,29-7,34 (m, 1H) 7,38-7,43 (m, 2H) 7,59 (dd, J= 8,50, 4,10 Hz, 1H) 7,77-7,81 (m, 2H) 8,10 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,33 (s, 1H) 8,58-8,62 (m, 1H) 8,91-8,94 (m, 1H)	
ER-888605		432,6	0,0360	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((2-oxo-[1,4'-bipiperidin]-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,24 (d, *J*=6,45 Hz, 3H) 1,32 (s, 1H) 1,39 (s, 1H) 1,57-1,82 (m, 4H) 1,83-2,05 (m, 2H) 2,17-2,42 (m, 2H) 2,48-2,74 (m, 3H) 2,74-2,90 (m, 2H) 3,24 (s a, 2H) 3,30 (s a, 1H) 3,38 (s, 1H) 3,35 (s, 1H) 4,08 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 4,23 (s a, 1H) 4,43 (s, 1H) 4,40 (s, 1H) 4,75 (s a, 1H) 4,80 (s a, 1H) 4,90 (s, 1H) 7,22 (d, *J*=8,20 Hz, 2H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,43 (s a, 2H) 8,62 (d, *J*= 8,50 Hz, 2H) 8,95 (d, *J*=4,10 Hz, 1H)	

FIG. 6II

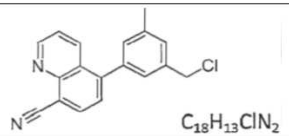
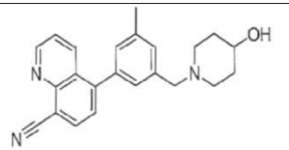
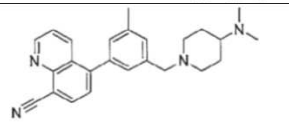
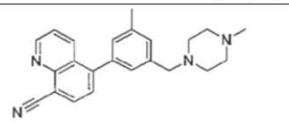
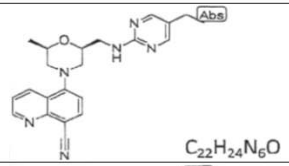
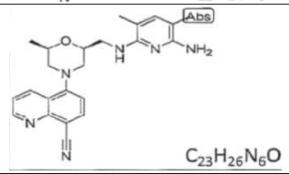
ER-888644	 $C_{18}H_{13}ClN_2$	292,768	1,0940	>2,0	5-(3-(clorometil)-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 2,48 (s, 3H) 4,65 (s, 2H) 7,23 (s, 1H) 7,27-7,31 (m, 1H) 7,37 (s, 1H) 7,53 (dd, *J*=8,65, 4,17 Hz, 1H) 7,58 (d, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,18 (d, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,29 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,14 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C18H14N2O (M+H+) 293,08, encontrado: 293,26
ER-888645	 $C_{23}H_{23}N_3O$	357,455	0,3220	>2,0	5-(3-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,52-1,78 (m, 2H) 1,83-1,98 (m, 2H) 2,21 (t, *J*=9,61 Hz, 2H) 2,45 (s, 3H) 2,70-2,88 (m, 2H) 3,56 (s, 2H) 3,65-3,85 (m, 1H) 7,16 (s, 1H) 7,25-7,31 (m, 2H) 7,51 (dd, *J*=8,55, 4,06 Hz, 1H) 7,58 (d, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,17 (d, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,33 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,12 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C23H23N3O (M+H+) 358,19, encontrado: 358,41
ER-888646	 $C_{25}H_{28}N_4$	384,524	0,1380	0,4850	5-(3-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,51-1,68 (m, 2H) 1,70-1,97 (m, 2H) 1,99-2,11 (m, 2H) 2,25-2,40 (m, 4H) 2,45(s, 3H) 3,00 (d, 2H) 3,56 (s, 2H) 7,16 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,24-7,31 (m, 1H) 7,51 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 7,57 (d, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,17 (d, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,33 (dd, J= 8,76, 1,71 Hz, 1H) 9,12 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C25H28N4 (M+H+) 385,23, encontrado: 385,46
ER-888647	 $C_{23}H_{24}N_4$	356,471	0,2300	>2,0	5-(3-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 2,31 (s, 3H) 2,36-2,65 (m, 11H) 3,59 (s, 2H) 7,15 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,25-7,31 (m, 1H) 7,51 (dd, *J*=8,65, 4,17 Hz, 1H) 7,57 (d, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,17 (d, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,32 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,12 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C23H24N4 (M+H+) 357,20, encontrado: 357,43
ER-888701	 $C_{22}H_{24}N_6O$	388,5	0,0710	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((5-etilpirimidin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-888838	 $C_{23}H_{26}N_6O$	402,5	0,0020	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((6-amino-3,5-dimetilpiridin-2-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 (3H, d) 1,96 (3H, s) 1,98 (3H, s) 2,57-2,69 (1H, m) 2,72-2,85 (1H, m) 3,30-3,44 (2H, m) 3,45-3,63 (2H, m) 4,03-4,10(1H, m) 4,13-4,25 (1H, m)7,13 (1H, s) 7,16-7,24(1H, m) 7,51-7,63 (1H, m) 8,03 8,15 (1H, m) 8,52-8,61 (1H, m) 8,86-8,96 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C23H26N6O (M+H+) 403,4, encontrado 403,6

FIG. 6JJ

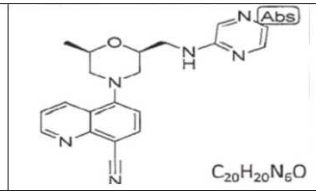
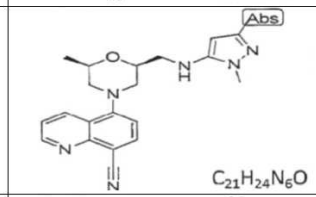
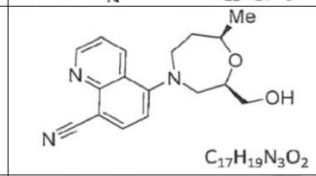
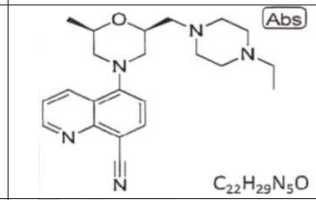
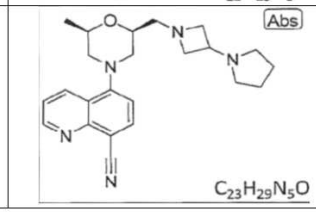
ER-888896	 $C_{20}H_{20}N_6O$	360,4	0,2100	>30	5-((2R,6S)-2-metil-6-((pirazin-2-ilamino)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-888977	 $C_{21}H_{24}N_6O$	376,5	0,2100	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-889363	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4			5-((2R,7R)-2-(hidroximetil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)quinolin-8-carbonitrilo	CDCl3/400 MHz: 1,36 (d, 3H, *J*= 6,4 Hz), 1,96 (m, 1H), 2,18 (dd, 1H, *J*= 4,4 y 8,4 Hz), 2,27 (m, 1H), 3,39 (dd, 1H, *J*= 8,8 y 12,8 Hz), 3,45 - 3,69 (m, 5H), 4,01 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, *J*= 8,0 Hz), 7,51 (dd, 1H, *J*= 4,4 y 8,4 Hz), 8,02 (d, 1H, *J*= 8,0 Hz), 8,52 (dd, 1H, *J*= 1,2 y 8,4 Hz), 9,08 (dd, 1H, *J*= 1,2 *y* 4,4 Hz).	
ER-889448	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0210	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,17-1,38 (m, 4H) 2,33 (s, 2H) 2,54-2,81 (m, 4H) 2,88 (s a, 1H) 2,97-3,13 (m, 3H) 3,17 (s a, 2H) 3,29-3,53 (m, 3H) 3,95-4,09 (m, 1H) 4,13 (s a, 1H) 7,15-7,40 (m, 2H) 7,56-7,83 (m, 2H) 8,11 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,28 (s a, 1H) 8,60 (d, *J*= 8,79 Hz, 1H) 8,90-9,16 (m, 1H)	
ER-889469	 $C_{23}H_{29}N_5O$	391,5	0,0160	4,969	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,22 (d, *J*=6,15 Hz, 2H) 1,88-2,04 (m, 3H) 2,31 (s, 2H) 2,53-2,75 (m, 2H) 2,81-2,94 (m, 3H) 2,94-3,09 (m, 2H) 3,29-3,50 (m, 2H) 3,61-3,81 (m, 2H) 3,90-4,14 (m, 3H) 7,07-7,29 (m, 2H) 7,55-7,72 (m, 2H) 7,99-8,23 (m, 2H) 8,52-8,72 (m, 1H) 8,78-9,01 (m, 1H)	

FIG. 6KK

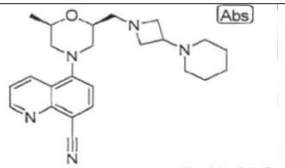
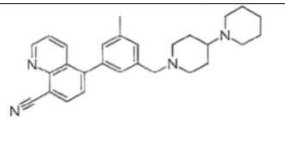
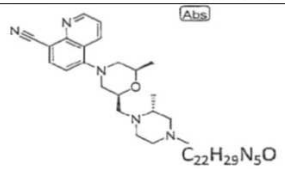
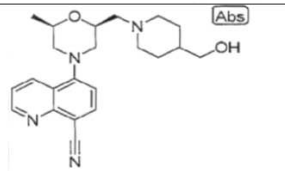
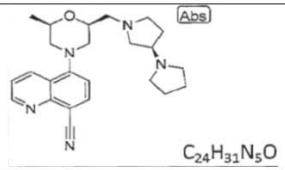
ER-889470	 $C_{24}H_{31}N_5O$	405,5	0,0205	6,516	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-(piperidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,23 (d, *J*=6,45 Hz, 2H) 1,54 (d, *J* =4,39 Hz, 2H) 1,60-1,83 (m, 3H) 2,02 (d, *J*=16,11 Hz, 1H) 2,32 (s, 2H) 2,48-2,75 (m, 4H) 2,88 (s, 1H) 3,02 (s, 1H) 3,06-3,25 (m, 2H) 3,29-3,39 (m, 2H) 3,40-3,61 (m, 1H) 3,72-3,94 (m, 2H) 3,99-4,26 (m, 3H) 4,90 (s a, 1H) 7,22 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,18 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,51-7,75 (m, 2H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 2H) 8,19 (s a, 2H) 8,39-8,63 (m, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,39, 1,46 Hz, 1H)	
ER-889504	 $C_{28}H_{32}N_4$	424,589	0,4590	0,3170	5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-5-metilfenil)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,44 (d, *J*=4,91 Hz, 2H) 1,50-1,69 (m, 6H) 1,79 (d, *J*=11,96 Hz, 2H) 2,00 (td, *J*=11,75, 2,14 Hz, 2H) 2,29 (t, *J*=11,43 Hz, 1H) 2,45 (s, 3H) 2,51 (s a, 4H) 2,99 (d, *J*=11,75 Hz, 2H) 3,54 (s, 2H) 7,15 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,24-7,30 (m, 1H) 7,46-7,55 (m, 1H) 7,57 (m, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,17 (m, *J*=7,48 Hz, 1H) 8,33 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,12 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C28H32N4 (M+H+) 425,27, encontrado: 425,48
ER-889556	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0855	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,01-1,10 (m, 4H) 1,16-1,23 (m, 4H) 1,87-1,97 (m, 1H) 2,16-2,25 (m, 5H) 2,29-2,38 (m, 1H) 2,46-2,70 (m, 7H) 2,84-2,98 (m, 2H) 3,25-3,37 (m, 3H) 3,96-4,12 (m, 2H) 4,80-4,85 (m, 1H) 7,11-7,18(m, 1H) 7,52-7,59 (m, 1H) 8,00-8,08 (m, 1H) 8,52-8,59 (m, 1H) 8,86-8,92 (m, 1H)	
ER-889557	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,4970	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,26 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,47-1,69 (m, 2H) 1,75 (d, *J*=3,22 Hz, 1H) 1,83-2,04 (m, 2H) 2,29 (s, 1H) 2,53-2,75 (m, 2H) 2,88 (s, 1H) 2,94-3,10 (m, 2H) 3,13-3,25 (m, 2H) 3,29-3,50 (m, 3H) 3,53-3,71 (m, 2H) 3,90-4,17 (m, 1H) 4,27-4,50 (m, 1H) 7,09-7,29 (m, 1H) 7,53-7,67 (m, 1H) 7,96-8,16 (m, 1H) 8,38 (s a, 1H) 8,49-8,76 (m, 1H) 8,77-8,99 (m, 1H)	
ER-889571	 $C_{24}H_{31}N_5O$	405,5	0,0050	5,01	5-((2S,6R)-2-((R)-[1,3'-bipirrolidin]-1-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,18-1,25 (3H, d) 1,94-2,01 (3H, m) 2,29-2,36 (4H, m) 2,60-2,73 (4H, m) 2,91-3,00 (1H, m) 3,09-3,19 (3H, m) 3,32-3,40 (2H, m) 7,15-7,26 (3H, m) 7,58-7,63 (1H, m) 7,64-7,71 (2H, m) 8,08-8,16 (1H, m) 8,43-8,49 (2H, m) 8,57-8,66 (1H, m) 8,91-9,01 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C24H31N5O (M+H+) 406,5, encontrado 406,4

FIG. 6LL

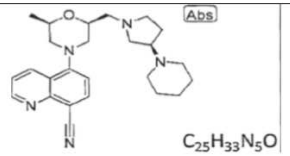
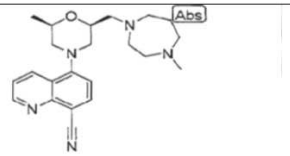
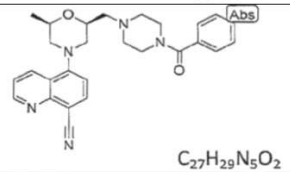
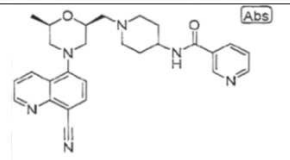
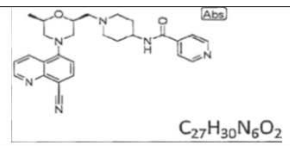
ER-889572	 $C_{25}H_{33}N_5O$	419,6	0,2515	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-3-(piperidin-1-il)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-889601	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0185	9,4	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,23 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,22 (s a, 2H) 2,29 (s, 4H) 2,55-2,81 (m, 2H) 2,93 (s, 2H) 3,04-3,25 (m, 2H) 3,29-3,40 (m, 2H) 3,45 (s a, 3H) 3,66 (s a, 3H) 3,90-4,18 (m, 2H) 4,32 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,04-7,27 (m, 4H) 7,38-7,61 (m, 1H) 7,66 (d, *J*=8,20 Hz, 3H) 7,97-8,12 (m, 1H) 8,59 (d, *J*=7,62 Hz, 1H) 8,92 (d, *J*=2,64 Hz, 1H) 8,82-9,00 (m, 1H)	
ER-889602	 $C_{27}H_{29}N_5O_2$	455,6	0,0530	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4-benzoilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,22 (dd, *J*=6,15, 0,88 Hz, 4H) 2,31 (s, 1H) 2,58-2,86 (m, 8H) 3,30-3,46 (m, 3H) 3,51 (s a, 2H) 3,79 (s a, 3H) 3,91-4,11 (m, 2H) 4,13-4,26 (m, 1H) 7,04-7,30 (m, 2H) 7,31-7,46 (m, 6H) 7,49-7,70 (m, 2H) 7,76-8,00 (m, 2H) 8,04-8,19 (m, 2H) 8,47-8,62 (m, 1H) 8,78-8,95 (m, 1H)	
ER-889728	 $C_{27}H_{30}N_6O_2$	470,6	0,0370	>2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)nicotinamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,06 (s, 1H) 1,22 (d, *J*=6,45 Hz, 1H) 1,30 (s, 1H) 1,40 (s, 1H) 1,47 (s, 1H) 1,69 (s a, 1H) 1,92 (s a, 1H) 2,26 (s, 1H) 2,51 (s, 1H) 2,66 (s, 1H) 2,62 (s, 1H) 3,01 (s, 1H) 3,17 (s a, 1H) 3,21-3,30 (m, 2H) 3,34 (s a, 1H) 3,39 (s a, 1H) 3,87 (s, 1H) 4,06 (s a, 1H) 4,15 (s a, 1H) 4,21 (s, 1H) 4,37 (s, 1H) 4,84 (s, 2H) 5,00 (s a, 1H) 7,22 (d, J =8,20 Hz, 1H) 7,50 (s a, 1H) 7,59 (s a, 1H) 7,82 (s a, 1H) 8,12 (d, *J*=7,62 Hz, 1H) 8,21 (s a, 1H) 8,35-8,56 (m, 1H) 8,56-8,78 (m, 1H) 8,93 (d, *J*=4,10 Hz, 1H)	
ER-889729	 $C_{27}H_{30}N_6O_2$	470,6	0,0220	> 2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)isonicotinamida		

FIG. 6MM

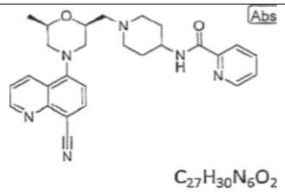
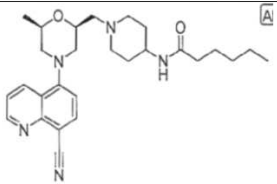
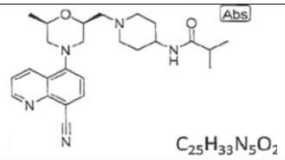
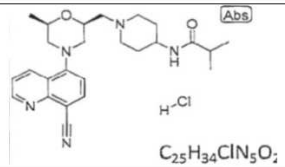
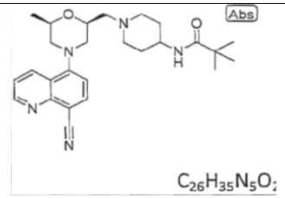
ER-889734	 $C_{27}H_{30}N_6O_2$	470,6	0,2690	>2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il]picolinamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,28 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,75-1,97 (m, 2H) 2,08 (s a, 2H) 2,59-2,84 (m, 3H) 2,84-3,09 (m, 2H) 3,24-3,49 (m, 4H) 3,94-4,22 (m, 2H) 4,30 (s a, 1H) 7,26 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,51-7,60 (m, 1H) 7,64 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 7,91-8,02 (m, 1H) 8,04-8,30 (m, 2H) 8,45 (s, 1H) 8,55-8,82 (m, 2H) 8,94-9,16 (m, 1H)	
ER-889744	 $C_{27}H_{37}N_5O_2$	463,6	0,0590	>2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)hexanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 0,72-0,96 (m, 2H) 1,13-1,39 (m, 4H) 1,46-1,75 (m, 3H) 1,77 (s, 1H) 1,88 (s, 1H) 2,03-2,28 (m, 2H) 2,40 (s a, 1H) 2,51-2,80 (m, 2H) 2,91 (s a, 1H) 3,06 (d, *J*=6,45 Hz, 1H) 3,17 (s a, 1H) 3,24-3,33 (m. 2H) 3,33-3,55 (m, 2H) 3,70 (s a, 1H) 4,07 (s a, 1H) 4,20 (s a, 1H) 4,87 (s, 3H) 7,24 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,63 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 7,85 (s, 1H) 8,14 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,50 (s, 1H) 8,57 8,81 (m, 1H) 8,97 (dd, *J*=4,39,1,46 Hz, 1H)	
ER-889745	 $C_{25}H_{33}N_5O_2$	435,6	0,0675	0,0052 >10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)isobutiramida		
ER-889745	 $C_{25}H_{34}ClN_5O_2$	472,0	0,0062	> 10,0	clorhidrato de N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)isobutiramida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,97-1,08 (7H, m) 1,11-1,17 (2H, m) 1,20-1,29 (5H, m) 1,96-2,04 (2H, m) 2,32-2,45 (1H, m) 2,60-2,74 (2H, m) 2,95-3,03 (1H, m) 3,32-3,40 (2H, m) 7,19-7,26 (1H, m) 7,57-7,66 (1H, m) 8,08-8,17 (1H, m) 8,26-8,37 (5H, m) 8,59-8,66 (1H, m) 8,92-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C25H33N5O2 (M+H+) 436,5, encontrado 436,6
ER-889746	 $C_{26}H_{35}N_5O_2$	449,6	0,1100	0,0049	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)pivalamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,18 (s, 2H) 1,28 (t, *J*=6,15 Hz, 2H) 1,44 (s, 1H) 1,72-1,90 (m, 2H) 1,93 (s a, 1H) 2,02 (s a, 1H) 2,23 (d, *J*=9,96 Hz, 1H) 2,57-2,83 (m, 2H) 2,92 (d, *J*=7,62 Hz, 1H) 3,08 (s a, 1H) 3,20-3,35 (m, 3H) 3,35-3,56 (m, 2H) 3,89 (s a, 2H) 4,13 (s a, 1H) 4,29 (s a, 1H) 4,34 (s a, 1H) 4,88 (s, 3H) 7,23-7,45 (m, 1H) 7,56-7,82 (m, 1H) 8,11-8,24 (m, 1H) 8,32 (s, 1H) 8,66 (d, *J*=8,79 Hz, 1H) 8,95-9,11 (m, 1H)	

FIG. 6NN

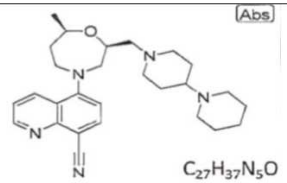
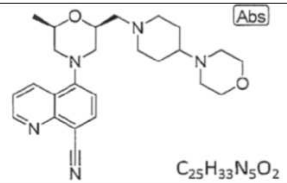
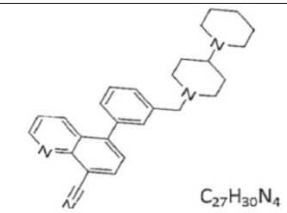
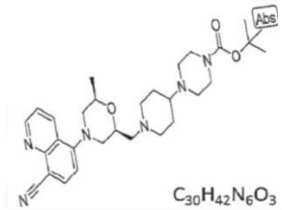
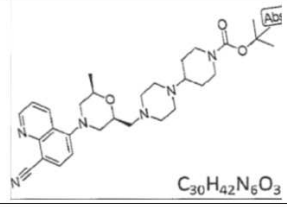
ER-889822	 $C_{27}H_{37}N_5O$	447,6	0,1470	0,155	5-((2S,7R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-7-metil-1,4-oxazepan-4-il)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) d ppm 1,30 (3H), 1,58 (5H), 1,77 (3H), 1,9 (3H), 2,02 (2H), 2,20 (2H), 2,35 (1H), 2,49 (2H), 2,67 (3H), 2,84 (1H), 3,04 (1H), 3,28 (1H), 3,49 (2H), 3,63 (1H), 3,96 (1H), 4,06 (1H), 7,12 (1H), 7,48 (1H), 7,99 (1H), 8,50 (1H), 9,05 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C27H37N5O (M+H+) 448,6, encontrado 448,5
ER-890093	 $C_{25}H_{33}N_5O_2$	435,6	0,0400	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) d ppm 1,19 (3H), 1,71 (1H), 1,99 (1H), 2,42 (1H), 2,68 (6H), 3,06 (1H), 3,21 (1H), 3,32 (6H), 3,40 (2H), 3,66 (4H), 4,03 (1H), 4,36 (1H), 7,25 (1H), 7,70 (1H), 8,28 (1H), 8,60 (1H), 9,07 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C25H33N5O2 (M+H+) 436,27, encontrado: 436,41
ER-890094	 $C_{27}H_{30}N_4$	410,562	0,7930	0,3870	5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1-ilmetil)fenil)quinolin-8-carbonitrilo	RMN H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*1) d ppm 1,56 (2H), 1,81 (6H), 2,06 (4H), 2,78 (4H), 3,04 (3H), 3,61 (2H), 7,35 (1H), 7,47 (4H), 7,58 (1H), 8,18 (1H), 8,30 (1H), 9,13 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C27H30N4 (M+H+) 411,25, encontrado: 411,39
ER-890104	 $C_{30}H_{42}N_6O_3$	534,7	0,2880	2,845	4-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil) piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo		
ER-890105	 $C_{30}H_{42}N_6O_3$	534,7	0,1020	7,002	4-(4-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il) metil)piperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,27 (d, *J*=6,41 Hz, 4H) 1,40 (m, 1H) 1,57 (s, 9H) 1,80 (m, 2H) 2,35 (m, 1H) 2,50-2,74 (m, 12H) 3,24-3,35 (m, 1H) 3,41 (d, *J*=11,75 Hz, 1H) 3,97-4,13 (m, 2H) 7,09 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,47-7,55 (m, 1H) 8,05 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,06, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C30H42N6O3 (M+H+) 535,34, encontrado: 535,49

FIG. 6OO

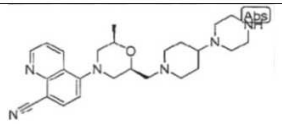
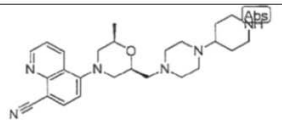
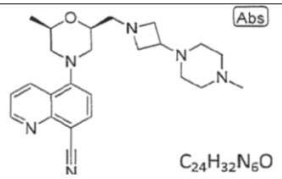
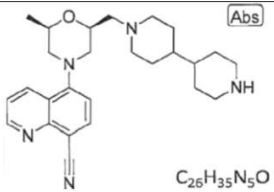
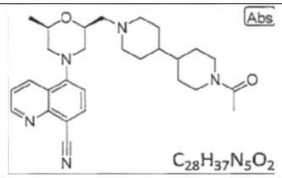
ER-890106	 $C_{25}H_{34}N_6O$	434,6	0,0209	0,0973	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,26 (d, *J*=6,20 Hz, 3H) 1,44-1,62 (m, 2H) 1,62-1,88 (m, 4H) 1,95-2,07 (m, 1H) 2,08-2,26 (m, 2H) 2,38-2,47 (m, 1H) 2,47-2,59 (m, 4H) 2,59-2,72 (m, 2H) 2,81-2,95 (m, 4H) 3,03-3,15 (m, 1H) 3,23-3,33 (m, 1H) 3,33-3,50 (m, 1H) 3,50-3,62 (m, 1H) 3,94-4,11 (m, 2H) 7,00-7,14 (m, 1H) 7,50 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 7,97-8,08 (m, 1H) 8,45 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,00-9,12 (m, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C25H34N6O (M+H+) 435,28, encontrado: 435,41
ER-890107	 $C_{25}H_{34}N_6O$	434,6	0,2173	0,7285	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,26 (d, *J*=6,20 Hz, 3H) 1,39 (cd, *J*=12,03, 4,06 Hz, 2H) 1,82 (m, 2H) 2,32 (tt, *J*=11,43, 3,63 Hz, 1H) 2,48 (d, *J*=6,20 Hz, 1H) 2,44-2,77 (m, 5H) 3,13-3,16 (m, 2H) 3,29 (dt, *J*=11,70, 1,95 Hz, 1H) 3,36-3,48 (m, 1H) 3,95-4,15 (m, 2H) 7,09 (d, *J*= 7,90 Hz, 1H) 7,51 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,55,1,71 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,06, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C25H34N6O (M+H+) 435,28, encontrado: 435,41
ER-890108	 $C_{24}H_{32}N_6O$	420,6	0,1570	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,11-1,30 (m, 3H) 1,35-1,46 (m, 1H) 2,04 (s, 1H) 2,45 (s a, 1H) 2,55-2,81 (m, 3H) 2,87-3,03 (m, 6H) 3,05-3,15 (m, 1H) 3,20 (s a, 1H) 3,29-3,41 (m, 3H) 3,42-3,67 (m, 3H) 4,07 (s a, 1H) 4,10-4,23 (m, 1H) 4,90 (s a, 1H) 7,23 (d, *J*=8,20 Hz, 2H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,34 (s a, 2H) 8,55-8,78 (m, 1H) 8,90-9,04 (m, 1H)	
ER-890112	 $C_{26}H_{35}N_5O$	433,6	0,0290	0,103	5-((2S,6R)-2-([4,4'-bipiperidin]-1-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DICLOROMETANO-d_2) d ppm 1,19 1,41 (m, 6H) 1,47-1,62 (m, 4H) 1,76-1,89 (m, 5H) 2,42-2,54 (m, 2H) 2,59-2,66 (m, 2H) 2,71-2,82 (m, 3H) 2,90-2,96 (m, 1H) 3,24-3,40 (m, 6H) 3,61 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,98-4,06 (m, 1H) 4,36 (dd, *J*=9,96, 7,62 Hz, 1H) 5,30-5,31 (m, 1H) 7,05 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,52 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,01 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,36 (s, 3H) 8,47 (dd, *J*=8,50, 1,46 Hz, 1H) 9,00-9,02 (m, 1H)	
ER-890113	 $C_{28}H_{37}N_5O_2$	475,6	0,1200	>2,0	5-((2S,6R)-2-((1'-acetil-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		

FIG. 6PP

ER-890114	$C_{27}H_{37}N_5O$	447,6	0,0045	0,0665	5-((2R,6S)-2-metil-6-((1metil-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,27 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,49 (s a, 3H) 1,55 (s, 2H) 1,59 (s, 1H) 1,86 (s, 1H) 1,99 (s, 2H) 2,33 (s, 3H) 2,51-2,79 (m, 3H) 2,82 (s, 2H) 2,90-3,08 (m, 3H) 3,10-3,26 (m, 2H) 3,26-3,33 (m, 2H) 3,39 (d, *J*=12,60 Hz, 2H) 3,50 (d, *J*=10,84 Hz, 2H) 3,57-3,78 (m, 2H) 4,12 (d, *J*=6,15 Hz, 1H) 4,43 (s a, 2H) 4,52-4,68 (m, 1H) 4,77-5,03 (m, 6H) 7,16-7,42 (m, 3H) 7,58-7,79 (m, 2H) 8,14 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,30 (s a, 2H) 8,64 (dd, *J*=8,50, 1,47 Hz, 2H) 8,97 (dd, *J*=4,39, 1,46 Hz, 2H)	
ER-890119	$C_{23}H_{30}N_6O$	406,5	0,0110	0,141	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-(piperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25 (d, *J*=6,45 Hz, 3H) 2,52-2,78 (m, 6H) 3,01-3,25 (m, 4H) 3,29-3,53 (m, 5H) 3,97-4,16 (m, 3H) 4,16-4,44 (m, 4H) 7,23 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,05-8,21 (m, 2H) 8,60 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 2H) 8,89-9,11 (m, 1H)	
ER-890120	$C_{25}H_{32}N_6O_2$	>448,6	0,1340	>2,0	5-((2S,6R)-2-((3-(4-acetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,24 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,00 (s, 1H) 2,06 (s, 3H) 2,31-2,41 (m, 4H) 2,61-2,74 (m, 2H) 3,21-3,25 (m, 1H) 3,29-3,39 (m, 3H) 3,52-3,60 (m, 4H) 3,89-3,98 (m, 2H) 4,04-4,09 (m, 1H) 4,14-4,22 (m, 3H) 4,85 (s, 5H) 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,32 (s, 2H) 8,58-8,62 (m, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,10,1,76 Hz, 1H)	
ER-890121	$C_{30}H_{41}N_5O_2$	503,7	0,2420	>2,0	5-((2S,6R)-2-((1'-isobutiril-[4,4'-bipiperidin]-1-il) metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 0,98-1,24 (m, 6H) 1,29 (d, *J*=6,15 Hz, 2H) 1,48 (s a, 1H) 1,51-1,69 (m, 2H) 1,70-1,95 (m, 2H) 1,95-2,18 (m, 2H) 2,33 (s, 1H) 2,43-2,63 (m, 1H) 2,63-2,83 (m, 2H) 2,87-3,13 (m, 3H) 3,17-3,34 (m, 3H) 3,34-3,53 (m, 2H) 3,67 (d, *J*=11,43 Hz, 2H) 4,04-4,26 (m, 2H) 4,43 (s a, 1H) 4,59 (d, *J*=12,31 Hz, 1H) 4,87 (s, 3H) 7,15-7,42 (m, 2H) 7,59-7,81 (m, 1H) 8,15 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,25 (s, 1H) 8,59-8,80 (m, 1H) 8,94-9,16 (m, 1H)	
ER-890122	$C_{30}H_{34}N_6O_2$	510,6	0,0600	6,11	5-((2S,6R)-2-((3-(4-benzoilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,26 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,34 (s a, 2H) 2,46 (s a, 2H) 2,54-2,80 (m, 2H) 2,94-3,22 (m, 2H) 3,23-3,44 (m, 4H) 3,48 (s a, 2H) 3,61-3,88 (m, 4H) 4,00-4,22 (m, 3H) 4,82-5,05 (m, 3H) 7,25 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,35-7,55 (m, 3H) 7,55-7,79 (m, 2H) 8,02-8,28 (m, 1H) 8,42 (s, 1H) 8,52-8,80 (m, 2H) 8,92-9,11 (m, 1H)	

FIG. 6QQ

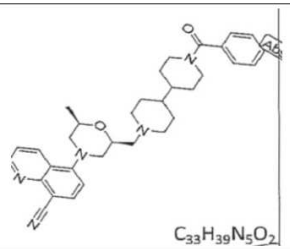
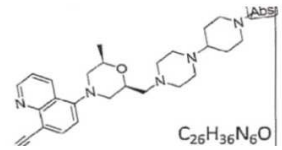
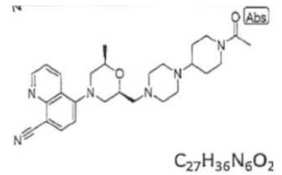
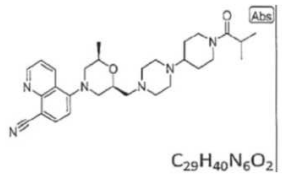
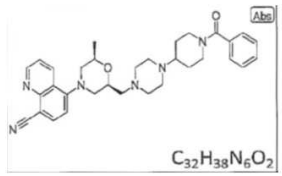
ER-S9O142	 $C_{33}H_{39}N_5O_2$	537,7	0,0880	1,271	5-((2S,6R)-2-((1'-benzoil-[4,4'-bipiperidin]-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,21 (s a, 2H) 1,24-1,37 (m,3H) 1,40-1,67 (m, 4H) 1,71 (d, *J*=13,48 Hz, 1H) 1,88 (s a, 1H) 1,93-2,15 (m, 2H) 2,31 (s, 1H) 2,62-2,89 (m, 3H) 2,90-3,14 (m, 3H) 3,15-3,32 (m, 3H) 3,33-3,53 (m, 2H) 3,55-3,81 (m, 3H) 4,07-4,20 (m, 1H) 4,29-4,56 (m, 1H) 4,68 (d, *J*=9,67 Hz, 1H) 4,87 (d, *J*=0,59 Hz, 2H) 7,09-7,31 (m, 2H) 7,33-7,49 (m, 4H) 7,51-7,69 (m, 2H) 7,84-8,06 (m, 1H) 8,13 (dd, *J*=7,91,0,88 Hz, 1H) 8,31 (d, *J*=0,88 Hz, 1H) 8,49-8,70 (m, 1H) 8,90-8,99 (m, 1H)	
ER-890186	 $C_{26}H_{36}N_6O$	448,6	0,0135	1,3615	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,26 (d, *J*=6,20 Hz, 3H) 1,48-1,66 (m, 2H) 1,66-1,85 (m, 4H) 1,85-2,00 (m, 2H) 2,15-2,32 (m, 4H) 2,37-2,74 (m, 12H) 2,90 (d, 2H) 3,29 (dt, *J*=11,86, 1,98 Hz, 1H) 3,35-3,48 (m, 1H) 3,92-4,15 (m, 2H) 7,08 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,50 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,45 (dd, *J*=8,65, 1,82 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,06, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C26H36N6O (M+H+) 449,30, encontrado: 449,4
ER-890187	 $C_{27}H_{36}N_6O_2$	476,6	0,0870	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-acetilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,26 (d, *J*=6,20 Hz, 3H) 1,31-1,50 (m, 2H) 1,79-1,95 (m,2H) 2,09 (s, 3H) 2,42-2,71 (m, 12H) 2,95-3,12 (m, 1H) 3,29 (d, *J*=11,75 Hz, 1H) 3,41 (dd, *J*=11,96, 2,14 Hz, 1H) 3,78-3,90 (m, 1H) 3,94-4,16 (m, 2H) 4,57-4,69 (m, 1H) 7,09 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 7,51 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,45 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,17, 1,60 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C27H36N6O2 (M+H+) 477,29, encontrado: 477,39
ER-890188	 $C_{29}H_{40}N_6O_2$	504,7	0,0870	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,06-1,20 (m, 6H) 1,26 (d, 7 =6,20 Hz, 3H) 1,32-1,52 (m, 2H) 1,89 (t, *J*=14,31 Hz, 2H) 2,41-2,71 (m, 12H) 2,74-2,88 (m, 1H) 3,02 (t, *J*=12,39 Hz, 1H) 3,29 (d, *J*=11,75 Hz, 1H) 3,41 (d, *J*=11,96 Hz, 1H) 3,90-4,18 (m, 3H) 4,67 (d, *J*=12,60 Hz, 1H) 7,09 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,51 (dd, *J*=8,55, 4,06 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,45 (dd, *J*=8,55, 1,50 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,06, 1,50 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C29H40N6O2 (M+H+) 505,32, encontrado: 505,44
ER-890189	 $C_{32}H_{38}N_6O_2$	538,7	0,1100	>2,0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-benzoilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,26 (d, *J*=6,20 Hz, 3H) 1,32-1,53 (m, 2H) 1,80-1,96 (m, 2H) 2,03 (s, 1H) 2,36-2,74 (m, 12H) 2,79 (m, 1H) 3,00 (m, 1H) 3,29 (d, *J*=11,75 Hz, 1H) 3,41 (d, *J*=11,75 Hz, 1H) 3,80 (s a, 1H) 3,94-4,16 (m, 2H) 4,74 (s a, 1H) 7,09 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,34-7,45 (m, 5H) 7,51 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,55, 1,50 Hz, 1H) 9,08 (dd, *J*=4,27, 1,50 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C32H38N6O2 (M+H+) 539,31, encontrado: 539,42

FIG. 6RR

ER-890190	$C_{27}H_{36}N_6O_2$	476,6	0,2150	>30	5-((2S,6R)-2-((3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-890219	$C_{27}H_{36}N_6O_2$	476,6	0,1110	6,44	5-((2S,6R)-2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) d ppm 1,27 (3H), 1,67 (3H), 1,86 (3H), 2,09 (3H), 2,59 (10H), 3,28 (2H), 3,47 (4H), 3,64 (2H), 4,07 (1H), 7,08 (1H), 7,54 (1H), 8,03 (1H), 8,50 (1H), 9,08 (1H).	
ER-890221	$C_{29}H_{40}N_6O_2$	504,7	0,1240	3,82	5-((2S,6R)-2-((4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) d ppm 1,12 (6H), 1,26 (3H), 1,72 (2H), 1,85 (2H), 2,35 (3H), 2,55 (4H), 2,64 (4H), 2,78 (1H), 3,06 (1H), 3,28 (2H), 3,43 (1H), 3,53 (2H), 3,64 (2H), 4,05 (1H), 4,25 (1H), 7,07 (1H), 7,52 (1H), 8,03 (1H), 8,48 (1H), 9,07 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C29H40N6O2 (M+H+) 505,32, encontrado: 505,49
ER-890222	$C_{32}H_{38}N_6O_2$	538,7	0,1130	3,05	5-((2S,6R)-2-((4-(4-benzoilpiperazin-1-il)piperidin-1 il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 (3H), 1,57 (2H), 1,86 (2H), 2,12 (2H), 2,31 (1H), 2,45 (1H), 2,53 (2H), 2,64 (4H), 1,22 (1H), 3,17 (1H), 3,33 (4H), 3,38 (1H), 3,44 (1H), 3,76 (1H), 4,04 (1H), 4,12 (1H), 7,22 (1H), 7,39 (2H), 7,45 (3H), 7,62 (1H), 8,12 (1H), 8,63 (1H), 8,96 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C32H38N6O2 (M+H+) 539,31, encontrado: 539,52
ER-890223	$C_{26}H_{36}N_6O$	448,6	0,0137	0,181	5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) d ppm 1,24 (3H), 1,58 (2H), 1,83 (2H), 2,07 (1H), 2,18 (1H), 2,36 (4H), 2,47 (1H), 2,64 (11H), 2,95 (1H), 3,13 (1H), 3,27 (1H), 3,41 (1H), 4,01 (1H), 4,07 (1H), 7,06 (1H), 7,49 (1H), 8,02 (1H), 8,44 (1H), 9,05 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C26H36N6O (M+H+) 449,30, encontrado: 449,41

FIG. 6SS

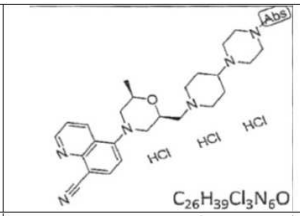
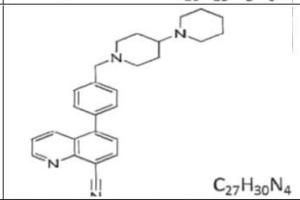
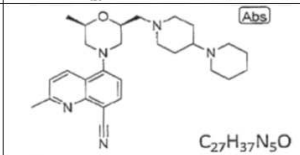
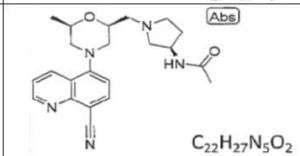
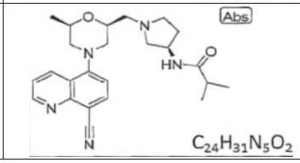
ER-890223	 $C_{26}H_{39}Cl_3N_6O$	558,0	0,0010	0,083	triclorhidrato de 5-((2R,6S)-2-metil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,12-1,28 (m, 3H) 2,09-2,43 (m, 4H) 2,60-2,77 (m, 2H) 2,83 (s a, 3H) 2,97-3,21 (m, 4H) 3,23-3,53 (m, 8H) 3,67 (s a, 4H) 3,74-4,01 (m, 6H) 4,02-4,17 (m, 1H) 4,48 (t, *J*=9,08 Hz, 1H) 7,27 (m, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,70 (dd, *J*=8,65, 4,17 Hz, 1H) 8,29 (m, *J*=8,12 Hz, 1H) 8,62 (dd, *J*=8,55, 1,50 Hz, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,27, 1,50 Hz, 1H) 10,70 (s a, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C26H36N6O (M+H+) 449,30, encontrado: 449,41
ER-890244	 $C_{27}H_{30}N_4$	410,562	0,0225	0,0465	5-(4-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)fenil)quinolin-8-carbonitrilo	RMN H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,50 (2H), 1,65 (6H), 1,91 (2H), 2,08 (2H), 2,44 (1H), 2,67 (4H), 3,04 (2H), 3,61 (2H), 7,45 (2H), 7,52 (2H), 8,26 (1H), 8,37 (1H), 9,01 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C27H30N4 (M+H+) 411,25, encontrado: 411,35
ER-890250	 $C_{27}H_{37}N_5O$	447,6	2,0590	0,841	5-((2S,6R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)-2-metilquinolin-8-carbonitrilo	RMN H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,14 (3H), 1,35 (4H), 1,44 (4H), 1,63 (2H), 1,94 (3H), 2,39 (6H), 2,48 (1H), 2,55 (1H), 2,58 (1H), 2,61 (1H), 2,71 (3H), 2,84 (1H), 3,00 (1H), 3,98 (2H), 7,13 (1H), 7,54 (1H), 8,17 (1H), 8,42 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C27H37N5O (M+H+) 448,30, encontrado: 448,4
ER-890252	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,5	0,0330	>10,0	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)acetamida	RMN H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) d ppm 1,25 (3H), 1,80 (1H), 1,94 (2H), 1,99 (1H), 2,35 (1H), 2,65 (3H), 2,78 (1H), 2,84 (1H), 2,92 (1H), 3,13 (1H), 3,27 (2H), 3,37 (1H), 4,04 (1H), 4,22 (1H), 4,59 (1H), 6,84 (1H), 7,05 (1H), 7,50 (1H), 7,99 (1H), 8,43 (1H), 9,03 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+) 394,22, encontrado: 394,22
ER-890253	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421,5	0,1610	> 10,0	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il]isobutiramida	RMN H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) d ppm 1,09 (6H), 1,24 (3H), 1,60 (1H), 2,28 (2H), 2,38 (1H), 2,66 (6H), 3,01 (1H), 3,27 (1H), 3,37 (1H), 4,03 (2H), 4,42 (1H), 6,02 (1H), 7,05 (1H), 7,50 (1H), 7,98 (1H), 8,43 (1H), 9,02 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C24H31N5O2 (M+H+) 422,25, encontrado: 422,31

FIG. 6TT

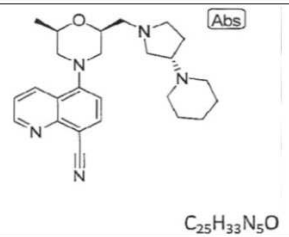
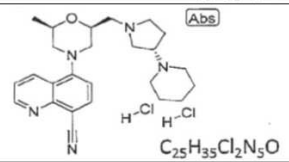
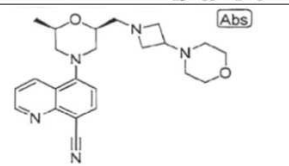
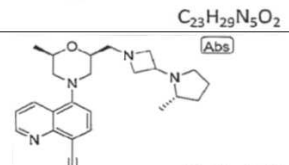
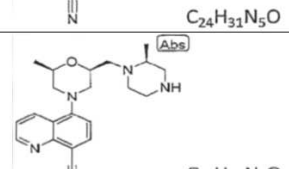
ER-890311	 $C_{25}H_{33}N_5O$	419,6	0,1409	>10,0? 4,736	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-3-(piperidin-1-il)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,21-1,49 (m, 3H) 1,66 (s a, 2H) 1,75-1,89 (m, 2H) 1,94 (s a, 1H) 2,01-2,25 (m, 1H) 2,36 (s, 3H) 2,55-2,78 (m, 2H) 2,83-2,98 (m, 2H) 3,06 (s. 1H) 3,19 (d, *J*=6,45 Hz, 3H) 3,25-3,35 (m, 2H) 3,37 (s, 1H) 3,39 (s, 1H) 3,59-3,88 (m, 2H) 3,94-4,15 (m, 1H) 4,18 (s s, 1H) 4,81-5,07 (m, 4H) 7,24 (t, *J*=7,91 Hz, 2H) 7,56-7,80 (m, 2H) 8,08 (s, 1H) 8,15 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,42-8,67 (m, 1H) 8,83-9,10 (m, 1H)	
ER-890311	 $C_{25}H_{35}Cl_2N_5O$	492,6	0,0218	6,541	diclorhidrato de 5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-3-(piperidin-1-il)pirrolidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-890342	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0710	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-morfolinoazetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 2,32 (s, 3H) 2,38 (s a, 4H) 2,62-2,74 (m, 2H) 3,29-3,39 (m, 5H) 3,65-3,70 (m, 5H) 3,99-4,09 (m, 3H) 4,20-4,27 (m, 2H) 4,81-4,85 (m,7H) 7,16-7,24 (m, 2H) 7,59-7,63 (m, 1H) 7,67 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,19 (s a, 1H) 8,61 (dd, *J*=8,50, 1,47 Hz, 1H) 8,94-8,96 (m, 1H)	
ER-890343	 $C_{24}H_{31}N_5O$	405,5	0,0082	5,241	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-890344	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0180	>2,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		

FIG. 6UU

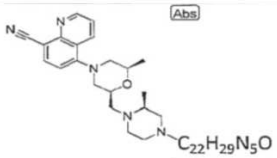
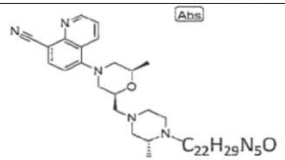
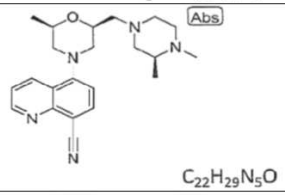
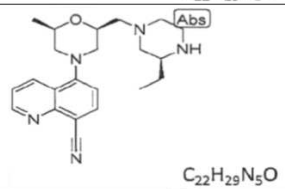
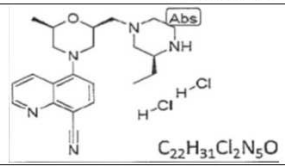
ER-890345		379,5	0,0180	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-890346		379,5	0,0240	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-890831		379,5	0,0051	> 10,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,05 (3H, d) 1,17-1,22 (3H, m) 1,89-1,98 (1H, m) 2,27 (4H, s) 2,30-2,37 (2H, m) 2,39-2,46 (1H, m) 2,46-2,67 (3H, m) 2,72-2,81 (1H, m) 2,82-2,97 (2H, m) 3,26-3,40 (2H, m) 3,92-4,05 (1H, m) 4,07-4,18 (1H, m) 7,09-7,19 (1H, m) 7,50-7,59 (1H, m) 7,99-8,08 (1H, m) 8,49-8,61 (1H, m) 8,84-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C22H29N5O (M+H+) 380,5, encontrado 380,3
ER-890963		379,5	0,0005	>10,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,96 (3H, t) 1,20 (3H, d) 1,52-1,64 (2H, m) 2,10-2,23 (1H, m) 2,29-2,43 (1H, m) 2,52-2,63 (3H, m) 2,66-2,74 (1H, m) 3,00-3,18 (4H, m) 3,29-3,42 (2H, m) 3,98-4,07 (1H, m) 4,08-4,20 (1H, m) 7,15-7,23 (1H, m) 7,54-7,64 (1H, m) 8,07-8,15 (1H, m) 8,43-8,53 (1H, m) 8,57-8,66 (1H, m) 8,88-8,99 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C22H29N5O (M+H+) 380,5, encontrado 380,2
ER-890963		452,4	0,0085	>10,0	diclorhidrato de 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-etilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		

FIG. 6VV

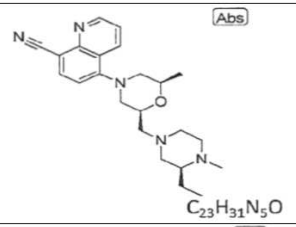
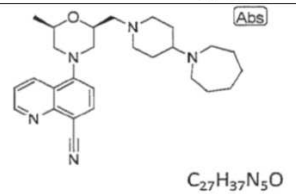
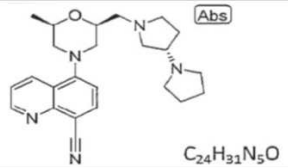
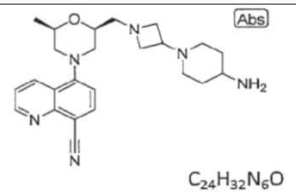
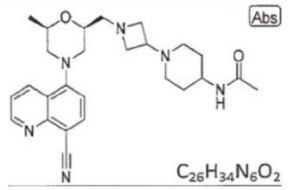
ER-890964		393,5	0,0009	>10,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-etil-4-metilpiperazin-1-il)metil]-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,86 (t, *J*=7,62 Hz, 2H) 1,18-1,40 (m, 4H) 1,48-1,76 (m, 2H) 1,82-2,10 (m, 2H) 2,15 (s, 1H) 2,19-2,33 (m, 4H) 2,44 (dd, *J*=12,89, 6,45 Hz, 1H) 2,54 (dd, *J*=12,89, 5,57 Hz, 1H) 2,59-2,79 (m, 3H) 2,83-3,06 (m, 1H) 3,26 (dt, *J*=11,72, 2,05 Hz, 1H) 3,34-3,56 (m, 2H) 3,89-4,13 (m, 2H) 7,06 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,48 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 8,02 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,32-8,49 (m, 1H) 9,05 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-891084		447,6	0,0034	0,0362	5-((2S,6R)-2-((4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,16-1,31 (m, 3H) 1,71 (s a, 4H) 1,74-1,85 (m, 2H) 1,88 (s a, 3H) 2,02 (d, *J*=9,38 Hz, 2H) 2,10-2,30 (m, 2H) 2,35 (s, 1H) 2,45-2,74 (m, 4H) 3,12-3,41 (m, 9H) 3,99-4,23 (m, 2H) 4,87 (s, 4H) 7,17-7,42 (m, 2H) 7,57-7,84 (m, 2H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,52 (s, 1H) 8,57-8,79 (m, 2H) 8,82-9,07 (m, 2H)	
ER-891090		405,5	0,0081	1,262	5-((2S,6R)-2-((S)-[1,3'-bipirrolidin]-1'-ilmetil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,16-1,31 (m, 3H) 1,71 (s a, 4H) 1,74-1,85 (m, 2H) 1,88 (s a, 3H) 2,02 (d, *J*=9,38 Hz, 2H) 2,10-2,30 (m, 2H) 2,35 (s, 1H) 2,45-2,74 (m, 4H) 3,12-3,41 (m, 9H) 3,99-4,23 (m, 2H) 4,87 (s, 4H) 7,17-7,42 (m, 2H) 7,57-7,84 (m, 2H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,52 (s, 1H) 8,57-8,79 (m, 2H) 8,82-9,07 (m, 2H)	
ER-892253		420,6	0,0664	>10,0	5-((2S,6R)-2-((3-(4-aminopiperidin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,27 (d, *J*=6,45 Hz, 2H) 1,57-1,77 (m, 2H) 2,03 (s a, 3H) 2,59-2,82 (m, 2H) 2,92 (d, *J*=9,96 Hz, 2H) 3,12 (d, *J*=12,01 Hz, 1H) 3,25-3,49 (m, 5H) 4,00-4,17 (m, 2H) 4,17-4,30 (m, 1H) 4,34 (d, *J*=7,03 Hz, 2H) 7,25 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,58-7,84 (m, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,15 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,63 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,95-9,07 (m, 1H)	
ER-892254		462,6	0,0696	>10,0	N-(1-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il) metil)azetidin-3-il) piperidin-4-il)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,24 (d, *J*=6,15 Hz, 2H) 1,35-1,58 (m, 2H) 1,89 (s, 3H) 1,95-2,19 (m, 2H) 2,51-2,76 (m, 2H) 2,82 (s, 1H) 2,79 (s, 1H) 3,22 (s a, 1H) 3,29-3,48 (m, 3H) 3,50-3,77 (m, 1H) 3,80-4,01 (m, 2H) 4,01-4,12 (m, 1H) 4,13-4,36 (m, 2H) 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,56-7,76 (m, 1H) 8,12 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,26 (s a, 1H) 8,61 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,10, 1,47 Hz, 1H)	

FIG. 6WW

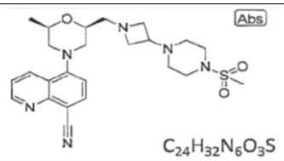
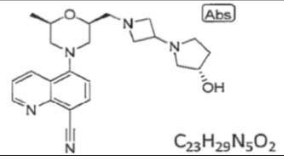
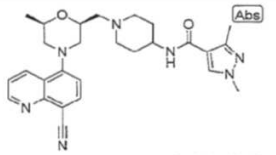
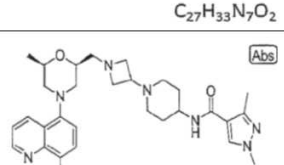
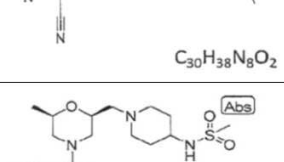
ER-892256	 $C_{24}H_{32}N_6O_3S$	484,6	0,3116	> 10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)azetidin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-893881	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0055	>10,0	5-((2S,6R)-2-((3-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)azetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-893926	 $C_{27}H_{33}N_7O_2$	487,6	0,0123	5,9	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,27 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,76-2,01 (m, 2H) 2,05-2,28 (m, 2H) 2,36 (s, 3H) 2,51-2,77 (m, 2H) 3,02-3,25 (m, 4H) 3,29-3,47 (m, 2H) 3,50-3,70 (m, 2H) 3,75 (s, 1H) 3,80 (s, 2H) 3,94-4,17 (m, 2H) 4,41 (s a, 1H) 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,55-7,72 (m, 1H) 7,94 (s, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,24 (s, 2H) 8,49-8,66 (m, 1H) 8,79-9,07 (m, 1H)	
ER-893927	 $C_{30}H_{38}N_8O_2$	542,7	0,0910	>10,0	N-(1-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25 (d, *J*=6,15 Hz, 2H) 1,47-1,66 (m, 2H) 1,96 (s, 1H) 1,93 (s, 1H) 2,00-2,21 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,57-2,79 (m, 2H) 2,88 (s, 1H) 2,85 (s, 1H) 3,29-3,57 (m, 3H) 3,78 (s, 3H) 3,86-4,04 (m, 2H) 4,08 (d, *J*=5,57 Hz, 1H) 4,21 (s a, 3H) 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,42-7,69 (m, 2H) 7,76 (d, *J*=7,62 Hz, 1H) 7,90 (s, 1H) 8,13 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,24 (s a, 2H) 8,61 (d, *J*=8,79 Hz, 2H) 8,91-9,11 (m, 1H)	
ER-893948	 $C_{22}H_{29}N_5O_3S$	443,6	0,0995	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil) piperidin-4-il)metanosulfonamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,25 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,38 (s a, 1H) 1,78 (s, 1H) 1,74 (s, 1H) 1,83-1,96 (m, 1H) 2,04 (s a, 1H) 2,10 (s a, 2H) 2,52-2,76 (m, 2H) 2,77-2,92 (m, 2H) 2,92-3,06 (m, 3H) 3,12 (s, 1H) 3,29-3,55 (m, 3H) 4,09 (s a, 1H) 4,28 (s a, 2H) 4,74 (s a, 1H) 4,85 (s, 6H) 5,46 (s, 1H) 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,34 (s a, 2H) 8,47-8,73 (m, 1H) 8,80-9,00 (m, 1H)	

FIG. 6XX

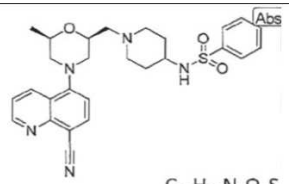
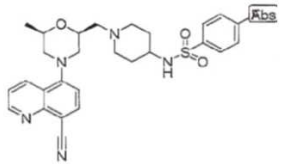
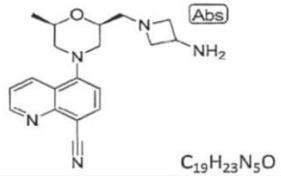
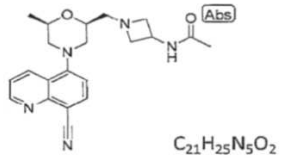
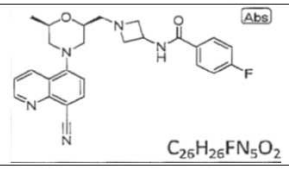
ER-894149	 $C_{27}H_{31}N_5O_3S$	505,6	0,1130	9,9	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il) metil)piperidin-4-il)bencenosulfonamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,23 (d, J= 6,15 Hz, 3H) 1,58-1,85 (m, 2H) 1,85-1,98 (m, 2H) 2,04 (s, 1H) 2,54-2,72 (m, 2H) 2,88 (s, 1H) 3,02 (s, 1H) 2,98 (s, 1H) 3,05-3,25 (m, 2H) 3,29-3,52 (m, 4H) 3,96-4,16 (m, 1H) 4,31 (s a, 1H) 7,21 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,28-7,42 (m, 1H) 7,51-7,69 (m, 3H) 7,70-7,82 (m, 1H) 7,82-7,98 (m, 1H) 8,11 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,23 (s a, 1H) 8,59 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,89-9,11 (m, 1H)	
ER-894150	 $C_{27}H_{30}FN_5O_3S$	523,6	0,1275	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,26 (d, *J*=6,45 Hz, 2H) 1,64-1,90 (m, 2H) 1,90-2,11 (m, 2H) 2,54-2,74 (m, 2H) 2,90 (s a, 1H) 2,99-3,24 (m, 3H) 3,25-3,53 (m, 4H) 3,96-4,22 (m, 1H) 4,24-4,42 (m, 1H) 7,06-7,17 (m, 1H) 7,23 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,26-7,45 (m, 1H) 7,61 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 7,73-7,88 (m, 1H) 7,89-8,03 (m, 1H) 8,13 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,23 (s a, 1H) 8,62 (dd, *J*=8,79, 1,47 Hz, 1H) 8,93-9,11 (m, 1H)	
ER-894151	 $C_{19}H_{23}N_5O$	337,4	0,0052	11,46	5-((2S,6R)-2-((3-aminoazetidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,08-1,30 (m, 4H) 2,56-2,82 (m, 3H) 2,83-3,00 (m, 2H) 3,00-3,19 (m, 1H) 3,21-3,43 (m, 5H) 3,44-3,59 (m, 2H) 3,59-3,78 (m, 1H) 3,79-3,99 (m, 2H) 4,00-4,11 (m, 2H) 4,14 (s a, 1H) 4,52-4,67 (m, 1H) 4,75-4,90 (m, 5H) 7,17-7,31 (m, 1H) 7,44-7,68 (m, 2H) 8,07 (s, 1H) 8,15 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,41 (s, 2H) 8,51-8,80 (m, 2H) 8,81-9,04 (m, 1H)	
ER-894152	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,0740	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,03-1,30 (m, 3H) 1,94 (s, 2H) 2,57-2,79 (m, 2H) 3,00-3,25 (m, 2H) 3,29-3,57 (m, 2H) 3,79 (s a, 2H) 4,05 (s a, 1H) 4,17 (d, *J*=8,79 Hz, 2H) 4,49 (s, 1H) 4,47 (s, 1H) 7,22 (d, *J*= 8,20 Hz, 1H) 7,55-7,80 (m, 1H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,39 (s a, 1H) 8,60 (d, *J*=8,50 Hz, 2H) 8,95 (d, *J*=2,64 Hz, 1H)	
ER-894153	 $C_{26}H_{26}FN_5O_2$	459,5	0,1210	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)-4-fluorobenzamida		

FIG. 6YY

ER-894154	$C_{20}H_{25}N_5O_3S$	415,5	0,1710	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)metanosulfonamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) d ppm 1,27 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 2,52-2,78 (m, 2H) 2,96 (s, 2H) 3,01-3,21 (m, 2H) 3,23-3,42 (m, 4H) 3,55-3,77 (m, 2H) 3,91-4,17 (m, 2H) 4,17-4,40 (m, 3H) 4,88 (s, 3H) 7,25 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,57-7,84 (m, 1H) 8,15 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,30 (s a, 1H) 8,64 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,93-9,17 (m, 1H)	
ER-894155	$C_{25}H_{26}FN_5O_3S$	495,6	0,2820	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) d ppm 1,09-1,33 (m, 2H) 1,44 (s, 1H) 2,02 (s, 1H) 2,54-2,76 (m, 1H) 2,95-3,23 (m, 1H) 3,23-3,50 (m, 2H) 3,62-3,80 (m, 1H) 3,97-4,24 (m, 3H) 6,94-7,16 (m, 1H) 7,20 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,26-7,46 (m, 1H) 7,60 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 7,73-8,01 (m, 1H) 8,11 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,23 (s a, 1H) 8,50-8,65 (m, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-894159	$C_{24}H_{29}N_7O_3S$	495,6	0,1780	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) d ppm 1,20 (d, *J*=6,45 Hz, 3H) 2,32 (s, 3H) 2,45 (s, 1H) 2,52-2,71 (m, 2H) 2,93-3,14 (m, 2H) 3,29-3,46 (m, 2H) 3,60 (s a, 2H) 3,69-3,89 (m, 3H) 3,91-4,12 (m, 4H) 7,20 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,46-7,69 (m, 1H) 7,98 (s, 1H) 8,10 (d, J= 8,20 Hz, 1H) 8,26 (s a, 2H) 8,43-8,63 (m, 1H) 8,77-8,97 (m, 1H)	
ER-894160	$C_{26}H_{33}N_7O_3S$	523,7	0,1990	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) d ppm 1,14-1,41 (m, 4H) 1,73-1,95 (m, 2H) 1,95-2,17 (m, 3H) 2,20-2,37 (m, 4H) 2,44 (d, *J*=18,75 Hz, 1H) 2,59-2,79 (m, 3H) 2,97 (s, 1H) 3,06-3,25 (m, 4H) 3,29-3,44 (m, 3H) 3,50 (s a, 2H) 3,57-3,75 (m, 3H) 3,77-3,88 (m, 3H) 3,94 (s, 1H) 3,98-4,23 (m, 2H) 4,24-4,45 (m, 2H) 7,22 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,60 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 2H) 7,68 (s, 1H) 7,83-8,02 (m, 1H) 8,08-8,25 (m, 2H) 8,37 (s, 1H) 8,49-8,78 (m, 2H) 8,95 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-894206	$C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0197	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)isobutiramida		

FIG. 6ZZ

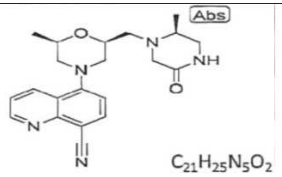
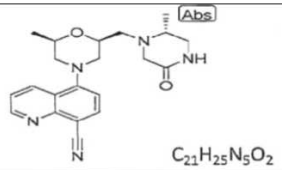
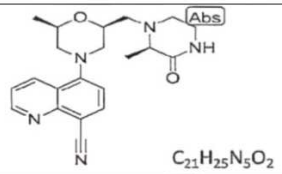
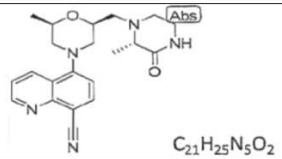
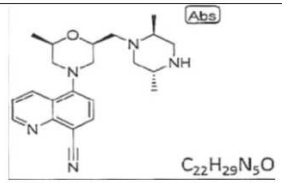
ER-S94472		379,5	0,1210	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-894473		379,5	0,4060	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-2-metil-5-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-894483		379,5	0,1350	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((R)-2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (CD3OD) d ppm 8,93 (dd, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,39-3,07 (solapamiento de multipletes, 6H), 2,28-2,57 (solapamiento de multipletes, 5H), 1,32 (d, 3H), 1,21 (d, 3H)	CLEM (IEN+) calc. para: C21H25N5O2 (M+H+): 380,2, encontrado 380,2
ER-894484		379,5	0,1470	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-(((S)-2-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (CD3OD) d ppm 8,92 (dd, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,45-3,13 (solapamiento de m, 6H), 2,28-2,57 (solapamiento de multipletes, 5H), 1,30 (d, 3H), 1,21 (d, 3H)	CLEM (IEN+) calc. para: C21H25N5O2 (M+H+): 380,2, encontrado 380,2
ER-894504		393,5	0,0170	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (CD3OD) d ppm 8,92 (dd, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,00-2,77 (solapamiento de multipletes, 2H), 2,72-2,54 (solapamiento de multipletes, 2H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,24 (d, 3H), 2,20 (m, 2H) 2,04 (m, 2H), 1,20 (m, 3H), 1,03 (m, 6H)	CLEM (IEN+) calc. para: C23H31N5O (M+H+): 394,3, encontrado 394,3

FIG. 6AAA

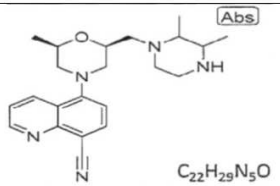
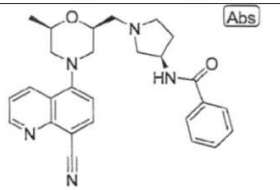
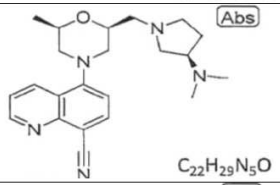
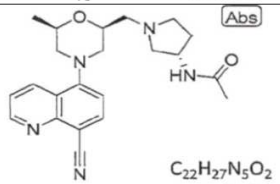
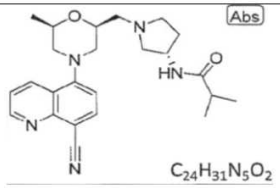
ER-894505	 $C_{22}H_{29}N_5O$	393,5	0,0040	>10,0	5-((2R,6S)-2-metil-6-((2,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (CD3OD) d ppm 8,93 (dd, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,13-4,01 (m, 2H), 3,45-3,31 (solapamiento de m, 4H), 3,04-2,572,35 (solapamiento de multipletes, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,20 (m, 3H), 1,21 (m, 6H)	CLEM (IEN+) calc. para: C23H31N5O (M+H+): 394,3, encontrado 394,4
ER-894544	 $C_{27}H_{29}N_5O_2$	455,6	0,0430	6,2	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinoiln-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)benzamida	RMN H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) d ppm 1,26 (3H), 2,37 (2H), 2,70 (6H), 3,07 (1H), 3,28 (1H), 3,39 (1H), 3,46 (1H), 4,04 (2H), 4,66 (1H), 6,70 (1H), 7,07 (1H), 7,39 (2H), 7,49 (2H), 7,75 (2H), 8,04 (1H), 8,45 (1H), 9,03 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C27H29N5O2 (M+H+) 456,24, encontrado 456,39
ER-894545	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0050	>10,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3H), 1,91 (1H), 2,18 (1H), 2,57 (6H), 2,65 (1H), 2,75 (2H), 2,85 (1H), 2,97 (1H), 3,35 (2H), 3,4 (3H), 4,11 (2H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,14 (1H), 8,52 (1H), 8,64 (1H), 8,97 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H29N5O (M+H+) 380,24, encontrado 380,25
ER-894546	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,5	0,0222	>10,0	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)acetamida	RMN H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*1) d ppm 1,25 (3H), 1,80 (1H), 1,94 (2H), 1,99 (1H), 2,35 (1H), 2,65 (3H), 2,78 (1H), 2,84 (1H), 2,92 (1H), 3,13 (1H), 3,27 (2H), 3,37 (1H), 4,04 (1H), 4,22 (1H), 4,59 (1H), 6,84 (1H), 7,05 (1H), 7,50 (1H), 7,99 (1H), 8,43 (1H), 9,03 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+) 394,22, encontrado 394,27
ER-894547	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421,5	0,0272	>10,0	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)isobutiramida	RMN H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) d ppm 1,09 (6H), 1,24 (3H), 1,60 (1H), 2,28 (2H), 2,38 (1H), 2,66 (6H), 3,01 (1H), 3,27 (1H), 3,37 (1H), 4,03 (2H), 4,42 (1H), 6,02 (1H), 7,05 (1H), 7,50 (1H), 7,98 (1H), 8,43 (1H), 9,02 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C24H31N5O2 (M+H+) 422,25, encontrado 422,28

FIG. 6BBB

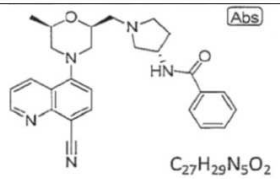
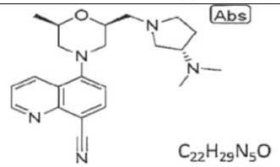
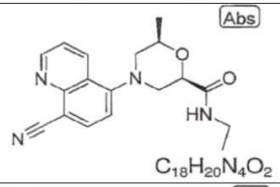
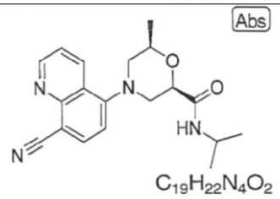
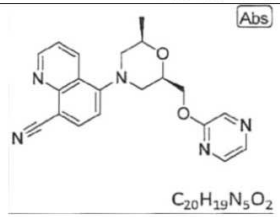
ER-89454S		455,6	0,0213	4,33	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)pirrolidin-3-il]benzamida	RMN H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) d ppm 1,26 (3H), 2,37 (2H), 2,70 (6H), 3,07 (1H), 3,28 (1H), 3,39 (1H), 3,46 (1H), 4,04 (2H), 4,66 (1H), 6,70 (1H), 7,07 (1H), 7,39 (2H), 7,49 (2H), 7,75 (2H), 8,04 (1H), 8,45 (1H), 9,03 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C27H29N5O2 (M+H+) 456,24, encontrado 456,18
ER-894549		379,5	0,0044	3,9	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3H), 1,91 (1H), 2,18 (1H), 2,57 (6H), 2,65 (1H), 2,75 (2H), 2,85 (1H), 2,97 (1H), 3,35 (2H), 3,4 (3H), 4,11 (2H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,14 (1H), 8,52 (1H), 8,64 (1H), 8,97 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H29N5O (M+H+) 380,24, encontrado 380,26
ER-894550		324,38	0,0347	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-etil-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,10 (2H), 1,29 (3H), 2,71 (2H), 3,23 (3H), 3,35 (1H), 3,67 (1H), 4,11 (1H), 4,42 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,12 (1H), 8,64 (1H), 8,95 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C18H20N4O2 (M+H+): 325,16; Encontrado: 325,27
ER-894551		338,41	0,0350	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-isopropil-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,15 (6H), 1,3 (3H), 2,71 (2H), 3,35 (1H), 3,65 (1H), 4,07 (2H), 4,40 (1H), 7,22 (1H), 7,47 (1H), 7,61 (1H), 8,10 (1H), 8,62 (1H), 8,94 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C19H22N4O (M+H+): 339,18; Encontrado: 339,17
ER-894552		361,4	0,1010	>10,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((pirazin-2-iloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) d ppm 1,31 (3H), 2,73 (1H), 2,93 (1H), 3,33 (1H), 3,46 (1H), 4,13 (1H), 4,34 (1H), 4,43 (1H), 4,52 (1H), 7,13 (1H), 7,54 (1H), 8,07 (1H), 8,09 (1H), 8,16 (1H), 8,30 (1H), 8,49 (1H), 9,09 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H19N5O2 (M+H+) 362,4, encontrado 362,3

FIG. 6CCC

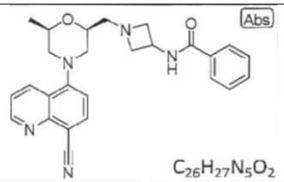
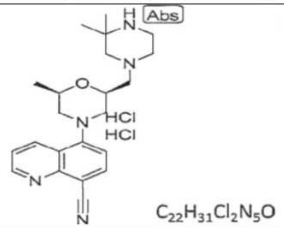
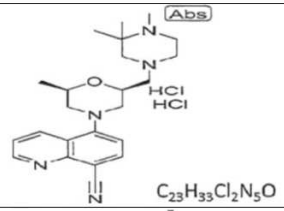
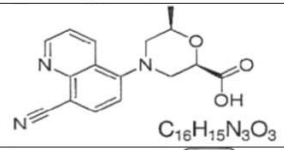
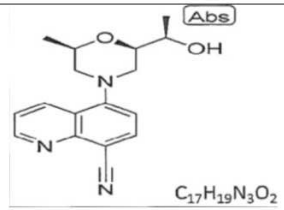
ER-894594	 $C_{26}H_{27}N_5O_2$	441,5	0,0690	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)azetidin-3-il)benzamida		
ER-894655	 $C_{22}H_{31}Cl_2N_5O$	452,4	0,0010	14,72	diclorhidrato de 5-((2S,6R)-2-((3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-894656	 $C_{23}H_{33}Cl_2N_5O$	466,5	0,0008	10,63	diclorhidrato de 5-((2R,6S)-2-metil-6-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (DMSO d6) d ppm 9,007 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,13 (s a, 8H, 3,39 (m, 1H), 2,62 (m, 2H, 2,45 (s, 3H), 1,35 (s a, 6H), 1,14 (d, 3H)	CLEM (IEN+) calc. para: C23H31N5O (M+H+): 393,3; encontrado 393,4
ER-895194	 $C_{16}H_{15}N_3O_3$	297,30	> 10,0	>10,0	5-((2R,6R)-2-formil-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CDCl3-*d*) d ppm 1,34 (3H, d) 2,71-2,77 (1H, m) 2,85-2,91 (1H, m) 3,24 (1H, d) 3,74 (1H, d) 4,04-4,09 (1H, m) 4,50 (1H, d) 7,08 (1H, d) 7,53 (1H, d) 8,01 (1H, d) 8,51 (1H, d) 9,05 (1H, s)	
ER-895200	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4	0,1772	>10,0	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hidroxietil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,21-1,28 (m, 9H) 1,59 (s a, 4H) 2,04 (s a, 1H) 2,58-2,65 (m, 1H) 2,84-2,91 (m, 1H) 3,28 (s, 1H) 3,25 (s, 1H) 3,38 (s, 1H) 3,35 (s, 1H) 3,78 (d, *J*=10,55 Hz, 1H) 3,94 (s a, 1H) 4,04 (d, *J*=6,45 Hz, 1H) 7,08 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,49 (dd, *J*=8,79, 4,10 Hz, 1H) 8,02 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,43 (d, *J*= 8,50 Hz, 1H) 9,05 (d, *J*=2,64 Hz, 1H)	

FIG. 6DDD

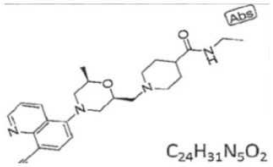
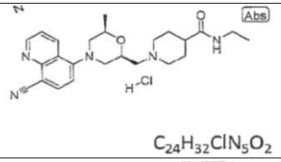
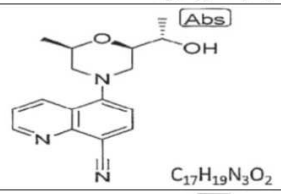
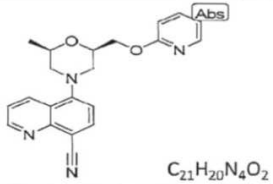
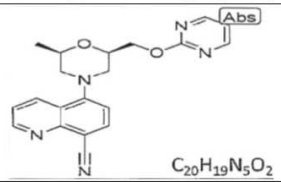
ER-895204	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421,5	0,0017	>10,0	1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-N-etilpiperidin-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,00-1,18 (m, 2H) 1,26 (d, *J*=6,15 Hz, 3H) 1,96 (s a, 3H) 2,32 (s, 2H) 2,42 (s a, 1H) 2,53-2,82 (m, 2H) 2,93 (s a. 2H) 3,03-3,25 (m, 3H) 3,39 (s, 1H) 3,36 (s, 1H) 3,57 (s, 1H) 3,55 (s, 1H) 4,11 (s a, 1H) 4,35 (s a, 1H) 4,89 (s a, 1H) 7,13-7,41 (m, 2H) 7,56-7,72 (m, 2H) 8,12 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,34 (s a, 1H) 8,48-8,74 (m, 1H) 8,95 (dd, *J*=4,10, 1,76 Hz, 1H)	
ER-895204	 $C_{24}H_{32}ClN_5O_2$	458,0	0,0270	> 10,0	clorhidrato de 1-(((2S,6R)-4-(8-cianoquinolin-5 il)-6-metilmorfolin-2-il)metil)-N-etilpiperidin-4-carboxamida		
ER-895310	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4	0,3940	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hidroxietil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		
ER-895324	 $C_{21}H_{20}N_4O_2$	360,4	0,0280	>10,0	5-((2R, 6 R)-2-metil-6-((piridin-2-iloxi)metil)morfolino)quinolin- 8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CDCl3-*d*) d ppm 1,29 (3H, d) 2,63-2,75 (1H, m) 2,80-2,94 (1H, m) 3,22-3,36 (1H, m) 3,40-3,50 (1H, m) 4,01-4,14 (1H, m) 4,27-4,40 (2H, m) 4,44-4,56 (1H, m) 6,73-6,80 (1H, m) 6,83-6,91 (1H, m) 7,08 (1H, d) 7,41-7,52 (1H, m) 7,53-7,61 (1H, m) 7,98-8,06 (1H, m) 8,08-8,16 (1H, m) 8,39-8,53 (1H, m) 8,99-9,11 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C21H20N4O2 (M+H+) 361,4, encontrado 361,5
ER-895325	 $C_{20}H_{19}N_5O_2$	361,4	0,0345	5,351	5-((2R,6R)-2-metil-6-((pirimidin-2-iloxi)metil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CDCl3-*d*) d ppm 1,19-1,33 (3H, d) 2,65-2,74 (1H, m) 2,89-2,99 (1H, m) 3,26-3,33 (1H, m) 3,45-3,52 (1H, m) 4,04-4,13 (1H, m) 4,30-4,37 (1H, m) 4,37-4,44 (1H, m) 4,48-4,59 (1H, m) 6,88-7,00 (1H, m) 7,05-7,15 (1H, m) 7,45-7,54 (1H, m) 7,97-8,08 (1H, m) 8,42-8,57 (3H, m) 8,99-9,12 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C20H19N5O2 (M+H+) 362,4, encontrado 362,0

FIG. 6EEE

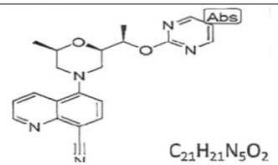
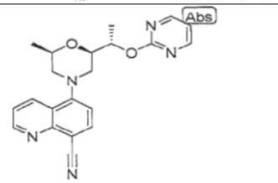
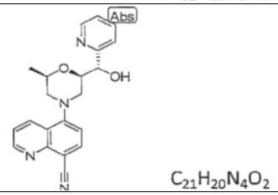
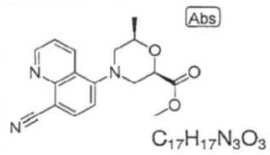
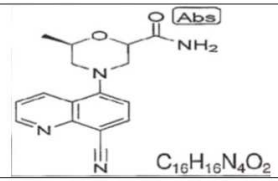
ER-89532S	 $C_{21}H_{21}N_5O_2$	375,4	0,0380	>10,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((R)-1-(pirimidin-2-iloxi)etil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CDCl3-*d*) d ppm 1,25 (3H, d) 1,46 (3H, d) 2,61-2,70 (1H, m) 2,74-2,89 (1H, m) 3,18-3,31 (1H, m) 3,47-3,59 (1H, m) 3,95-4,11 (2H, m) 5,16-5,31 (1H, m) 6,85-6,95 (1H, m) 7,00-7,12 (1H, m) 7,45-7,56 (1H, m) 7,94-8,06 (1H, m) 8,41-8,52 (3H, m) 8,98-9,09 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C21H21N5O2 (M+H+) 376,4, encontrado 376,4
ER-895327	 $C_{21}H_{21}N_5O_2$	375,4	0,1750	>10,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-((S)-1-(pirimidin-2-iloxi)etil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,84-0,88 (m, 1H) 1,24 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,43 (d, *J*=6,45 Hz, 4H) 1,59 (s, 6H) 2,62-2,69 (m, 1H) 2,93-3,00 (m, 1H) 3,27 (d, *J*=11,72 Hz, 1H) 3,37 (d, *J*=11,43 Hz, 1H) 4,00-4,07 (m, 1H) 4,11-4,16 (m, 1H) 5,34-5,40 (m, 1H) 6,90-6,93 (m, 1H) 7,07 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,24 (s, 2H) 7,48 (dd, *J*=8,50, 4,10 Hz, 1H) 8,01 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,40-8,44 (m, 1H) 8,49 (d, *J*=4,98 Hz, 2H) 9,03-9,06 (m, 1H)	
ER-895412	 $C_{21}H_{20}N_4O_2$	360,4	0,0961	>10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-hidroxi(piridin-2-il)metil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,10-1,20 (3H, m) 2,59-2,70 (1H, m) 2,81-2,91 (1H, m) 3,37-3,45 (1H, m) 3,93-4,03 (1H, m) 4,16-4,28 (1H, m) 4,56-4,62 (1H, m) 4,70-4,78 (1H, m) 7,13-7,22 (1H, m) 7,25-7,34 (1H, m) 7,49-7,59 (2H, m) 7,75-7,85 (1H, m) 8,03-8,14 (1H, m) 8,44-8,57 (2H, m) 8,86-8,94 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C21H20N4O2 (M+H+) 361,4, encontrado 361,4
ER-895415	 $C_{17}H_{17}N_3O_3$	311,34	0,2367	>10,0	4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxilato de (2R,6R)-metilo	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 0,67-0,81 (m, 1H) 0,86 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,07 (s, 1H) 2,24 (dd, *J*=12,01, 10,25 Hz, 2H) 2,40-2,61 (m, 1H) 2,79 (dt, *J*=11,87, 2,27 Hz, 2H) 3,14 (dt, *J*=11,87, 2,42 Hz, 1H) 3,45-3,67 (m, 1H) 4,10 (dd, *J*=10,69, 2,49 Hz, 1H) 6,62 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 6,76 (s, 1H) 7,05 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 7,56 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,97 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 8,59 (dd, *J*=4,25, 1,61 Hz, 1H)	
ER-895472	 $C_{16}H_{16}N_4O_2$	296,33	0,0870	>10,0	(6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,30 (3H), 2,74 (2H), 3,36 (1H), 3,69 (1H), 4,11 (2H), 4,43 (1H), 7,24 (1H), 7,63 (1H), 8,12 (1H), 8,19 (1H), 8,64 (1H), 8,95 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C16H16N4O2 (M+H+): 297,13; Encontrado: 297,27

FIG. 6FFF

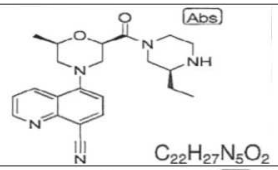
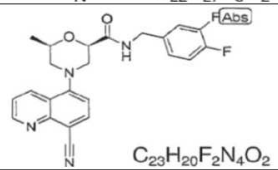
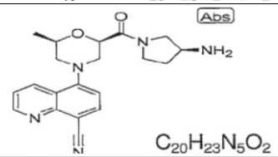
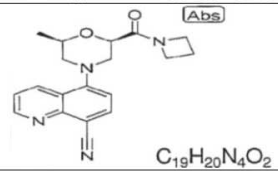
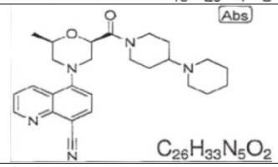
ER-895473	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0530	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-3-etilpiperazin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) 1,06 (3H), 1,25 (3H), 1,64 (2H), 2,67 (1H), 2,96 (2H), 3,11 (2H), 3,36 (2H), 3,47 (1H), 4,18 (2H), 4,40 (1H), 4,56 (1H), 4,80 (1H), 7,26 (1H), 7,59 (1H), 8,13 (1H), 8,35 (1H), 8,61 (1H), 8,94 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; Encontrado: 394,06
ER-895474	 $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$	422,43	0,1030	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(3,4-difluorobencil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,31 (3H), 2,74 (3H), 3,36 (1H), 3,69 (1H), 4,11 (1H), 4,36 (2H), 4,5 (1H), 7,19 (4H), 7,62 (1H), 8,11 (1H), 8,64 (1H), 8,95 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C23H20F2N4O2 (M+H+): 423,16; Encontrado: 423,4
ER-895475	 $C_{20}H_{23}N_5O_2$	365,43	0,0440	>10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-3-aminopirrolidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (1H), 1,76 (1H), 2,00 (1H), 2,09 (2H), 2,67 (2H), 3,03 (2H), 3,16 (1H), 3,27 (1H), 3,35 (2H), 3,46 (2H). 3,63 (2H), 3,96 (1H), 4,11 (1H), 4,67 (1H), 7,23 (1H), 7,59 (1H), 8,1 (1H), 8,61 (1H), 8,93 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H23N5O2 (M+H+): 366,19; Encontrado: 366,39
ER-895476	 $C_{19}H_{20}N_4O_2$	336,39	0,0370	>10,0	5-((2R,6R)-2-(azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3H), 2,31 (2H), 2,67 (1H), 2,92 (1H), 3,35 (1H), 3,52 (1H), 4,05 (3H), 4,51 (3H), 7,25 (1H), 7,63 (1H), 8,13 (1H), 8,65 (1H), 8,96 (1H).	
ER-895477	 $C_{26}H_{33}N_5O_2$	447,58	0,1110	> 10,0	5-((2R,6R)-2-([1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) 1,25 (3H), 1,53 (m, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,98 (2H), 2,13 (3H), 2,69 (2H), 3,06 (4H), 3,44 (4H), 4,14 (1H), 4,38 (1H), 4,64 (1H), 7,27 (1H), 7,61 (1H), 8,13 (1H), 8,63 (1H), 8,95 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C26H33N5O2 (M+H+): 448,26; Encontrado: 448,5

FIG. 6GGG

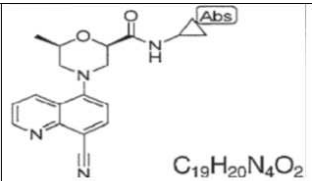
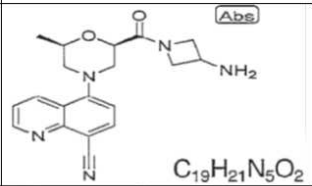
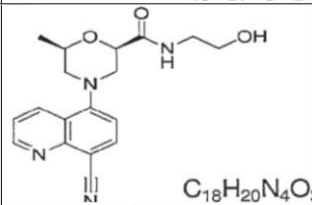
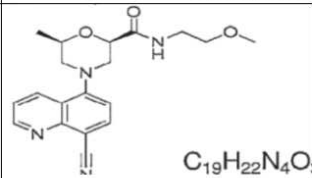
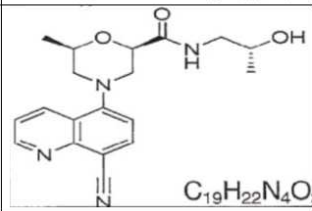
ER-895478	 $C_{19}H_{20}N_4O_2$	336,39	0,0110	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-ciclopropil-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) 0,55 (2H), 0,72 (2H), 0,86 (1H), 1,28 (3H), 2,71 (2H), 3,34 (1H), 3,64 (1H), 4,08 (1H), 4,41 (1H), 7,73 (1H), 7,62 (1H), 7,83 (1H), 8,12 (1H), 8,63 (1H), 8,95 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C19H20N4O2 (M+H+): 337,16; Encontrado: 336,98
ER-895479	 $C_{19}H_{21}N_5O_2$	351,41	0,0030	>10,0	5-((2R,6R)-2-(3-aminoazetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) 1,25 (3H), 2,67 (1H), 2,91 (1H), 3,35 (1H), 3,53 (1H), 3,66 (1H), 3,79 (1H), 4,08 (2H), 4,16 (2H), 4,57 (3H), 7,24 (1H), 7,61 (1H), 8,12 (1H), 8,62 (1H), 8,95 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C19H21N5O2 (M+H+): 352,17; Encontrado: 352,34
ER-897383	 $C_{18}H_{20}N_4O_3$	340,38	0,2965	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidroxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,30 (3H, d) 2,66 (1H, s) 2,76 (1H, s) 3,22-3,35 (1H, m) 3,40-3,58 (3H, m) 3,69-3,85 (4H, m) 4,01-4,13 (1H, m) 4,35-4,50 (1H, m) 6,96-7,16 (1H, m) 7,41-7,60 (1H, m) 7,92-8,05 (1H, m) 8,34-8,50 (1H, m) 8,95-9,11 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C18H20N4O3 [M+H+] 341,2, encontrado 341,2
ER-897385	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0483	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2- metoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,30 (3H, d) 2,59-2,82 (2H, m) 3,35-3,49 (8H, m) 3,54-3,71 (1H, m) 4,03-4,17 (1H, m) 4,36-4,50 (1H, m) 7,13-7,27 (1H, m) 7,54-7,69 (1H, m) 8,06-8,15 (1H, m) 8,54-8,71 (1H, m) 8,89-9,11 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C19H22N4O3 (M+H+) 355,4, encontrado 355,2
ER-897445	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0440	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-2-hidroxipropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,12 (3H, d) 1,30 (3H, d) 2,63-2,81 (2H, m) 3,14 (1H, dd) 3,24-3,31 (1H, m) 3,36 (1H, d) 3,68 (1H, d) 3,74-3,88 (1H, m) 4,00-4,18 (1H, m) 4,47 (1H, dd) 7,22 (1H, d) 7,62 (1H, dd) 8,10 (1H, d) 8,57-8,69 (1H, m) 8,84-9,04(1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C19H22N4O3 (M+H+) 355,4, encontrado 355,2

FIG. 6HHH

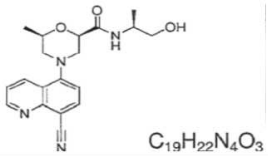
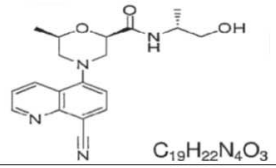
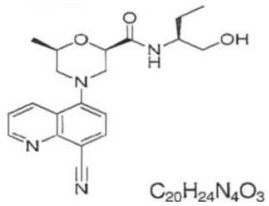
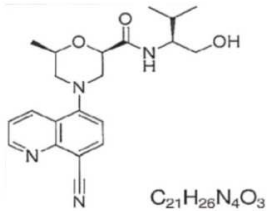
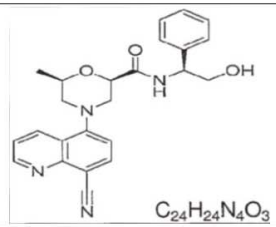
ER-897446	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0255	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidroxipropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,22 (3H, d) 1,31 (3H, d) 1,92-2,28 (1H, s a) 2,61-2,71 (1H, m) 2,72-2,84, (1H, m) 3,22-3,31 (1H, m) 3,50-3,61 (1H, m) 3,64-3,72 (1H, m) 3,73-3,84 (1H, m) 4,03-4,17 (2H, m) 4,35-4,46 (1H, m) 6,69-6,85 (1H, m) 6,98-7,13 (1H, m) 7,45-7,57 (1H, m) 7,94-8,07 (1H, m) 8,37-8,50 (1H, m) 8,93-9,16 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C19H22N4O3 (M+H+) 355,4, encontrado 355,2
ER-897447	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0920	>10,0	(2R.6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-1-hidroxipropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,12 (3H, s) 1,30 (3H, d) 2,62-2,82 (3H, m) 3,34 (1H, d) 3,61-3,72 (1H, m) 3,92-4,17 (3H, m) 4,44 (1H, dd) 7,14-7,29 (1H, m) 7,56-7,66 (1H, m) 8,00-8,15 (1H, m) 8,55-8,66 (1H, m) 8,86-8,98 (1H, m)	CLEM (IEN+) calc. para C19H22N4O3 (M+H+) 355,4, encontrado: 355,2
ER-897827	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0200	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidroxibutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 0,99-1,12 (m, 1H) 1,17 (t, *J*=7,47 Hz, 4H) 1,38-1,48 (m, 2H) 1,52 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,66-1,92 (m, 3H) 2,80-3,04 (m, 3H) 3,48 (dt, *J*=11,94, 2,09 Hz, 1H) 3,81 (dd, *J*=11,13, 6,15 Hz, 1H) 3,91 (dd, *J*=11,13, 3,52 Hz, 1H) 3,98 (dt, *J*=12,01, 2,34 Hz, 1H) 4,02-4,13 (m, 1H) 4,21-4,36 (m, 2H) 4,63 (dd, *J*=10,84, 2,64 Hz, 1H) 6,97 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,25 (s, 1H) 7,71 (dd, *J*=8,64, 4,25 Hz, 1H) 8,21 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,66 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,24 (dd, *J*=4,25, 1,61 Hz, 1H)	
ER-897828	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 0,79-0,87 (m, 1H) 0,95 (dd, *J*=10,40, 6,89 Hz, 7H) 1,16-1,27 (m, 2H) 1,30 (d, *J*=6,15 Hz, 4H) 1,85-2,03 (m, 2H) 2,65 (dd, *J*=12,01, 10,25 Hz, 1H) 2,75 (dd, *J*=12,01, 10,84 Hz, 2H) 3,25 (dt, *J*=12,01,2,05 Hz, 1H) 3,55-3,80 (m, 5H) 3,98-4,15 (m, 1H) 4,43 (dd, *J*=10,55, 2,64 Hz, 1H) 6,82 (d, *J*=8,50 Hz, 1H) 7,03 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,49 (dd, *J*=8,64, 4,25 Hz, 1H) 7,97 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,43 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,01 (dd, *J*=4,39, 1,76 Hz, 1H)	
ER-897829	 $C_{24}H_{24}N_4O_3$	416,48	0,0550	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-feniletil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 0,76-0,89 (m, 1H) 1,14-1,41 (m, 6H) 2,68 (dd, *J*=11,87, 10,40 Hz, 1H) 2,79-2,86 (m, 1H) 3,23-3,31 (m, 1H) 3,76-3,82 (m, 1H) 3,89 (d, *J*=4,98 Hz, 2H) 4,03-4,13 (m, 1H) 4,43 (dd, *J*=10,84, 2,64 Hz, 1H) 5,07 (dt, *J*=7,47, 5,05 Hz, 1H) 7,05 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 7,21-7,39 (m, 7H) 7,48 (dd, *J*=8,64, 4,25 Hz, 1H) 7,99 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 8,43 (dd, *J*=8,64, 1,61 Hz, 1H) 9,01 (dd, *J*=4,25, 1,61 Hz, 1H)	

FIG. 6III

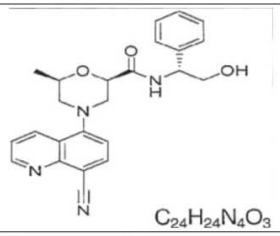
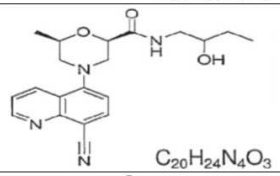
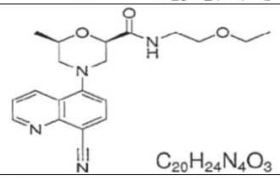
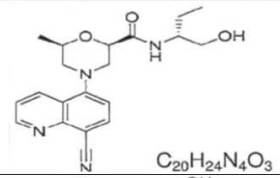
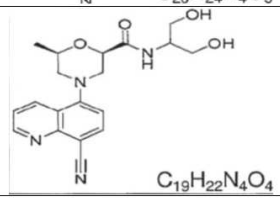
ER-897830	 $C_{24}H_{24}N_4O_3$	416,48	0,1050	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,79-0,88 (m, 1H) 1,15-1,37 (m, 6H) 2,63-2,77 (m, 2H) 3,28 (dt, *J*=12,01,2,05 Hz, 1H) 3,76 (dt, *J*=12,01, 2,20 Hz, 1H) 3,92 (d, *J*=4,98 Hz, 3H) 4,06-4,15 (m, 1H) 4,49 (dd, *J*=10,55, 2,64 Hz, 1H) 5,09 (dt, *J*=7,62, 4,98 Hz, 1H) 7,04 (d, *J*=8,20 Hz, 1H) 7,23-7,40 (m, 7H) 7,50 (dd, *J*=8,50, 4,39 Hz, 1H) 7,99 (d, *J*=7,91 Hz, 1H) 8,45 (dd, *J*=8,50, 1,76 Hz, 1H) 9,03 (dd, *J*=4,25, 1,61 Hz, 1H)	
ER-897922	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0280	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidroxibutil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C20H24N4O3 (M+H+): 369,19, encontrado: 369,18
ER-897923	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0520	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-etoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C20H24N4O3 (M+H+): 369,19, encontrado: 369,18
ER-897924	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0880	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-1-hidroxibutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C20H24N4O3(M+H+): 369,19, encontrado: 369,18
ER-897925	 $C_{19}H_{22}N_4O_4$	370,41	0,1780	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C19H22N4O4 (M+H+): 371,17, encontrado: 371,16

FIG. 6JJJ

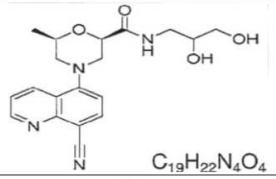
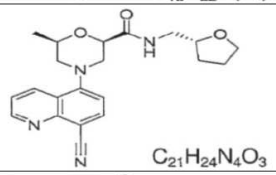
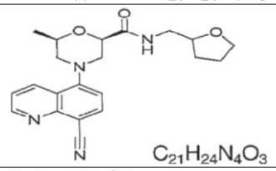
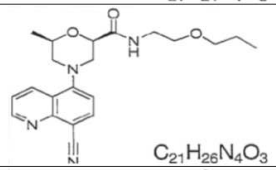
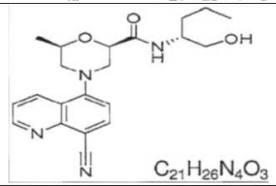
ER-897926	 $C_{19}H_{22}N_4O_4$	370,41	0,1710	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2,3-dihidroxipropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C19H22N4O4 (M+H+): 371,17, encontrado 371,16
ER-897927	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	380,45	0,0500	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H24N4O3 (M+H+): 381,19; encontrado: 381,18
ER-897928	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	380,45	0,0440	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H24N4O3 (M+H+): 381,19; encontrado: 381,18
ER-897929	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0800	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2-propoxietil)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; encontrado: 383,2
ER-897930	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,24	0,0810	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-1-hidroxipentan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; encontrado: 383,2

FIG. 6KKK

ER-897931	$C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0750	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-isopropoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; encontrado: 383,2
ER-897932	$C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0220	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1-metoxibutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; encontrado: 383,2
ER-897933	$C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434,47	0,0560	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-(2-fluorofenil)-2-hidroxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C24H23FN4O3 (M+H+): 435,18; encontrado: 435,18
ER-897934	$C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,1180	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; encontrado: 383,2
ER-897935	$C_{20}H_{24}N_4O_4$	384,43	0,0240	>10,0	(2R,SR)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2,2-dimetoxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C20H24N4O4 (M+H+): 385,18; encontrado: 385,18

FIG. 6LLL

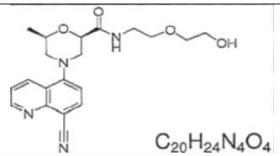
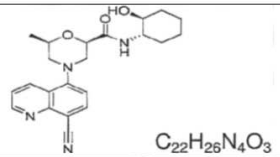
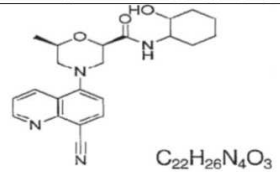
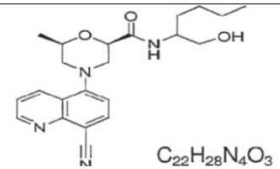
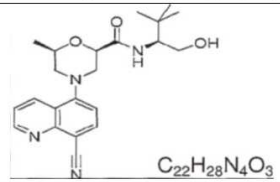
ER-897936	 $C_{20}H_{24}N_4O_4$	384,43	0,0510	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-(2-hidroxietoxi) etil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C20H24N4O4 (M+H+): 385,18; encontrado: 385,18
ER-897937	 $C_{22}H_{26}N_4O_3$	394,47	0,0520	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N- ((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C22H26N4O3 (M+H+): 395,20; encontrado: 395,18
ER-897938	 $C_{22}H_{26}N_4O_3$	394,47	0,0190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidroxiciclohexil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C22H26N4O3 (M+H+): 395,20; encontrado: 395,2
ER-897939	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0630	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1-hidroxihexan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22
ER-897940	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0270	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22

FIG. 6MMM

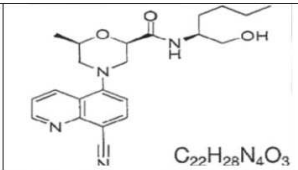
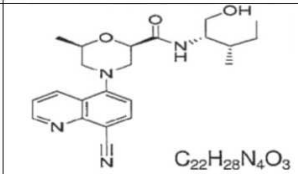
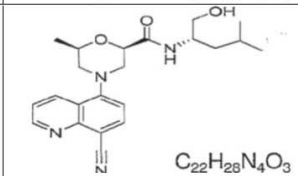
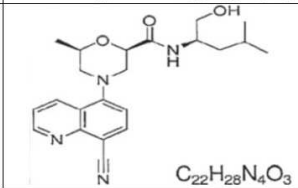
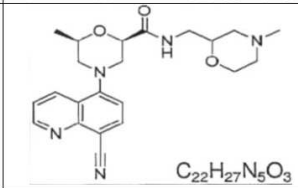
ER-897941	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0390	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidroxihexan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22
ER-897942	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((2S,3S)-1-hidroxi-3-metilpentan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22
ER-897943	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0710	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22
ER-897944	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,1390	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((R)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; encontrado: 397,22
ER-897945	 $C_{22}H_{27}N_5O_3$	409,49	0,0070	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((4-metilmorfolin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O3 (M+H+): 410,21; encontrado: 410,21

FIG. 6NNN

ER-897946	$C_{21}H_{26}N_4O_3S$	414,53	0,0540	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidroxi-4-(metiltio)butan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H26N4O3S (M+H+): 415,18; encontrado: 415,17
ER-897947	$C_{24}H_{24}N_4O_3$	416,48	0,3950	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2-fenoxietil)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H26N4O3S (M+H+): 415,18; encontrado: 417,18
ER-897948	$C_{25}H_{26}N_4O_3$	430,51	0,0600	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C25H26N4O3 (M+H+): 431,2; encontrado: 431,20
ER-897949	$C_{25}H_{26}N_4O_3$	430,51	0,4830	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2-fenoxipropil)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C25H26N4O3 (M+H+): 431,2; encontrado: 431,20
ER-897950	$C_{25}H_{26}N_4O_3$	430,51	0,0700	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C25H26N4O3 (M+H+): 431,2; encontrado: 431,20

FIG. 6OOO

ER-897952	$C_{24}H_{25}N_5O_3$	431,49	0,0380	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2-(piridin-3-iloxi)propil)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C24H25N5O3 (M+H+): 432,2; encontrado: 432,2
ER-897955	$C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434,47	0,3550	9,200	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C24H23FN4O3 (M+H+): 435,18; encontrado: 435,18
ER-897956	$C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434,47	0,0620	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-(3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C24H23FN4O3 (M+H+): 435,18; encontrado: 435,18
ER-897957	$C_{25}H_{32}N_4O_3$	436,55	0,0800	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((S)-1-ciclohexil-3-hidroxipropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C25H32N4O3 (M+H+): 437,25; encontrado: 437,25
ER-897958	$C_{26}H_{26}N_4O_3$	442,52	0,1330	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(isocroman-1-ilmetil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C26H26N4O3 (M+H+): 443,20; encontrado: 443,20

FIG. 6PPP

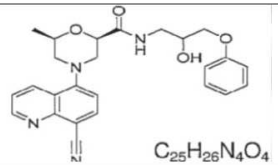
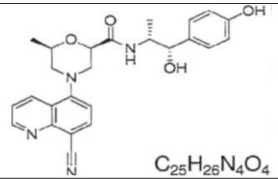
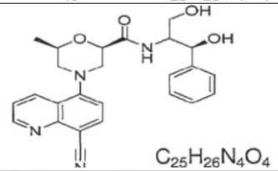
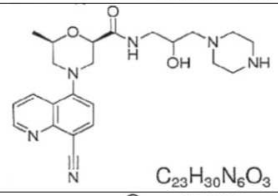
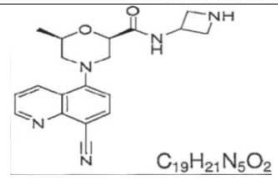
ER-897960	 $C_{25}H_{26}N_4O_4$	446,50	0,1490	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C25H26N4O4 (M+H+): 447,20; encontrado: 447,2
ER-897961	 $C_{25}H_{26}N_4O_4$	446,50	0,0280	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((1S,2R)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)propan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C25H26N4O4 (M+H+): 447,20; encontrado: 447,2
ER-897962	 $C_{25}H_{26}N_4O_4$	446,50	0,0230	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((1S)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C25H26N4O4 (M+H+): 447,20; encontrado: 447,2
ER-897963	 $C_{23}H_{30}N_6O_3$	438,53	0,0330	5,024	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C23H30N6O3 (M+H+): 439,24; encontrado: 439,24
ER-897964	 $C_{19}H_{21}N_5O_2$	351,41	0,0280	4,526	(2R,6R)-N-(azetidin-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C19H21N5O2 (M+H+): 352,17; encontrado: 352,17

FIG. 6QQQ

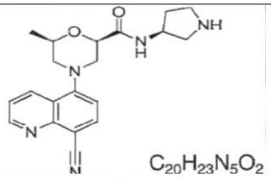
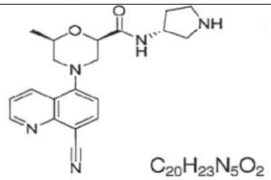
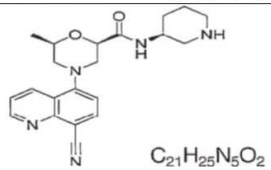
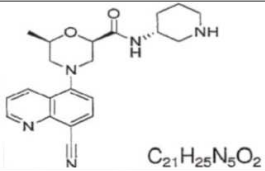
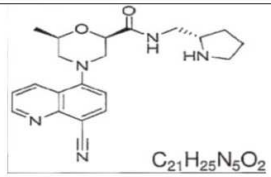
ER-897965	 $C_{20}H_{23}N_5O_2$	365,43	0,0100	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-pirrolidin-3-il)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C20H23N5O2 (M+H+): 366,19; encontrado: 366,19
ER-897966	 $C_{20}H_{23}N_5O_2$	365,43	0,0370	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-pirrolidin-3-il)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C20H23N5O2 (M+H+): 366,19; encontrado: 366,19
ER-897967	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0100	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H25N5O2 (M+H+): 380,20; encontrado: 380,2
ER-897968	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0095	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H25N5O2 (M+H+): 380,20; encontrado: 380,2
ER-897969	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0150	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C21H25N5O2 (M+H+): 380,20; encontrado: 380,19

FIG. 6RRR

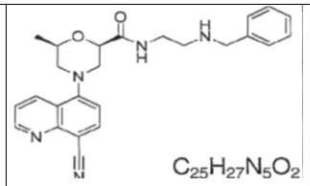
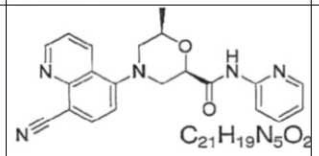
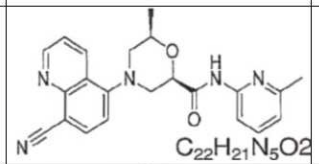
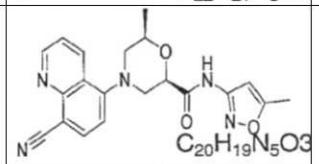
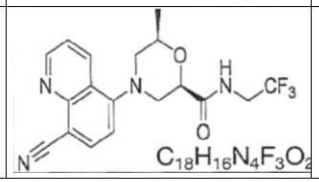
ER-897970	 $C_{25}H_{27}N_5O_2$	429,52	0,0380	> 10,0	(2R,6R)-N-(2-(bencilamino)etil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C25H27N5O2 (M+H+): 430,22; encontrado: 430,22
ER-898560	 $C_{21}H_{19}N_5O_2$	373,41	0,0380	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(piridin-2-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) 1,38 (3H), 2,76 (1H), 2,91 (1H), 3,41 (1H), 3,77 (1H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (1H), 7,65 (1H), 7,8 (1H), 8,14 (2H), 8,28 (1H), 8,68 (1H), 8,97 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C21H19N5O2 (M+H+): 374,16; encontrado: 374,16
ER-898561	 $C_{22}H_{21}N_5O_2$	387,44	0,0530	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) 1,39 (3H), 2,44 (1H), 2,76 (1H), 2,90 (1H), 3,41 (1H), 3,76 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,02 (1H), 7,28 (1H), 7,66 (1H), 7,96 (2H), 8,13 (1H), 8,68 (1H), 8,97 (1H).	
ER-898562	 $C_{20}H_{19}N_5O_3$	377,40	0,1570	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(5-metilisoxazol-3-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) 1,35 (3H), 2,40 (3H), 2,71 (1H), 2,86 (1H), 3,32 (1H), 3,80 (1H), 4,16 (1H), 4,56 (1H), 6,68 (1H), 7,10 (1H), 7,54 (1H), 8,04 (1H), 8,47 (1H), 8,99 (1H), 9,09 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H19N5O3 (M+H+): 378,15; encontrado: 378,1
ER-898563	 $C_{18}H_{16}N_4F_3O_2$	378,35	0,0180	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil) morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*1) 1,37 (3H), 2,76 (2H), 3,33 (1H), 3,82 (1H), 3,99 (2H), 4,15 (1H), 4,53 (1H), 7,00 (1H), 7,12 (1H), 7,56 (1H), 8,07 (1H), 8,49 (1H), 9,11 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C18H17F3N4O2 (M+H+): 378,15; encontrado: 380,3

FIG. 6SSS

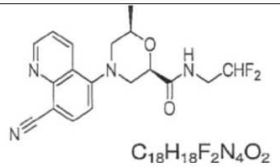
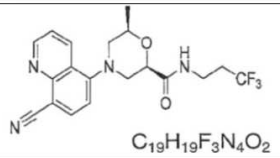
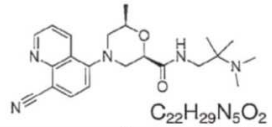
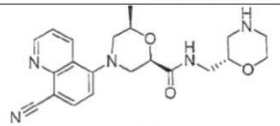
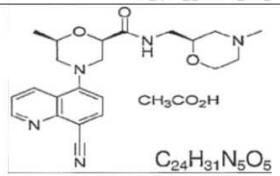
ER-898564	 $C_{18}H_{18}F_2N_4O_2$	360,36	0,3330	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2,2-difluoroetil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		CLEM (IEN+) calc. para C18H18F2N4O2 (M+H+): 361,14; encontrado: 361,1
ER-898565	 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$	392,38	0,0340	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) □□ppm 1,31 (3H), 2,38 (2H), 2,70 (3H), 3,28 (1H), 3,56 (2H), 3,77 (1H), 4,09 (1H), 4,42 (1H), 7,07 (1H), 7,52 (1H), 8,03 (1H), 8,45 (1H), 9,07 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C19H19F3N4O2 (M+H+): 393,15; encontrado: 393,25
ER-898566	 $C_{22}H_{29}N_5O_2$	395,50	0,0030	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) □□ppm 1,03 (6H), 1,35 (3H), 2,24 (6H), 2,75 (2H), 3,23 (2H), 3,31 (1H), 3,77 (1H), 3,83 (1H), 4,11 (1H), 4,45 (1H), 7,10 (1H), 7,54 (1H), 8,05 (1H), 8,50 (1H), 9,09 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H29N5O2 (M+H+): 396,24; encontrado: 397,56
ER-898694	 HCl $C_{21}H_{26}ClN_5O_3$	431,92	0,0020	>10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-morfolin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (d6 DMSO) d ppm 9,2 (s a, 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (t, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,20 (d, 3H)	(IEN+) calc. para: C21H25N5O3 395,5, encontrado 396,4 (m+1)
ER-898707	 CH_3CO_2H $C_{24}H_{31}N_5O_5$	469,54	0,0050	>10,0	ácido acético de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(((S)-4-metilmorfolin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (d4 metanol) d ppm 8,95 (ddd, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,82 (d, 1H) 4,46 (dd, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 3H), 3,37-3,29 (m, 3H), 2,83-2,67 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,95 (3, 3H), 1,93 (m, 1H) 1,20 (d, 3H)	(IEN+) calc. para: C22H27N5O3 409,2, encontrado 410,2 (m+1)

FIG. 6TTT

ER-898914	$C_{18}H_{19}FN_4O_2$	342,37	0,0310	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-fluoroetil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) □□ppm 1,33 (3H), 2,75 (2H), 3,32 (1H), 3,65 (2H), 3,82 (1H), 4,12 (1H), 4,48 (2H), 4,61 (1H), 7,03 (1H), 7,10 (1H), 7,55 (1H), 8,06 (1H), 8,49 (1H), 9,10 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C18H19FN4O2 (M+H+): 343,15; encontrado: 343,06
ER-898915	$C_{19}H_{21}FN_4O_2$	356,40	0,0374	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(3-fluoropropil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) □□ppm 1,33 (3H), 1,97 (2H), 2,71 (2H), 3,30 (1H), 3,47 (2H), 3,81 (1H), 4,10 (1H), 4,42 (1H), 4,49 (1H), 4,61 (1H), 6,88 (1H), 7,08 (1H), 7,53 (1H), 8,03 (1H), 8,47 (1H), 9,07 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C19H21FN4O2 (M+H+): 357,17; encontrado: 357,26
ER-898916	$C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$	420,43	0,0584	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) □□ppm 1,37(6H), 2,73 (2H), 3,31 (1H), 3,31 (1H), 4,12 (1H), 4,72 (1H), 6,74 (1H), 7,10 (1H), 7,55 (1H), 8,05 (1H), 8,47 (1H), 9,09 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C19H19F3N4O2 (M+H+): 393,15; encontrado: 393,15
ER-898917	$C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$	420,43	0,4860	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) □□ppm 1,01 (6H), 1,35 (3H), 2,21 (1H), 2,73 (2H), 3,32 (1H), 3,85 (1H), 4,14 (1H), 4,51 (2H), 6,83 (1H), 7,11 (1H), 7,54 (1H), 8,05 (1H), 8,48 (1H), 9,09 (1H)	CLEM (IEN+) calc. para C21H23F3N4O2 (M+H+): 421,18; encontrado: 421,18
ER-898918	$C_{21}H_{22}N_6O_2$	390,45	0,0321	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) □□ppm 1,41 (3H), 2,24 (3H), 2,76 (1H), 2,89 (1H), 3,35 (1H), 3,70 (3H), 3,86 (1H), 4,20 (1H), 4,62 (1H), 6,11 (1H), 7,13 (1H), 7,56 (1H), 8,06 (1H), 8,24 (1H), 8,49 (1H), 9,10 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C21H22N6O2 (M+H+): 391,18; encontrado: 391,27

FIG. 6UUU

ER-898919	$C_{20}H_{20}N_6O_2$	376,42	0,0137	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metil-1H-pirazol 5-il) morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) □□ppm 1,41 (3H), 2,77 (1H), 2,91 (1H), 3,37 (1H), 3,79 (3H), 3,88 (1H), 4,22 (1H), 4,64 (1H), 6,32 (1H), 7,14 (1H), 7,46 (1H), 7,57 (1H), 8,07 (1H), 8,30 (1H), 8,50 (1H), 9,11 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H20N6O2 (M+H+): 377,17; encontrado: 377,28
ER-898920	$C_{18}H_{17}N_5O_2$	335,37	0,0450	> 10,0	(2R,6R)-N-(cianometil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) 1,35 (3H), 2,70 (1H), 2,81 (1H), 3,32 (1H), 3,79 (1H), 4,14 (1H), 4,27 (2H), 4,52 (1H), 7,11 (2H), 7,56 (1H), 8,06 (1H), 8,47 (1H), 9,10 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C18H17N5O2 (M+H+): 336,14; encontrado: 336,14
ER-898921	$C_{20}H_{19}N_5O_2$	361,40	0,0870	> 10,0	(2R,6R)-N-(1-cianociclopropil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) □□ppm 1,34 (5H), 1,62 (2H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,31 (1H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,46 (1H), 7,11 (1H), 7,16 (1H), 7,11 (1H), 8,06 (1H), 8,46 (1H), 9,10 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H19N5O2 (M+H+): 362,16; encontrado: 362,15
ER-898922	$C_{18}H_{16}N_6O_2S$	380,43	0,0650	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) □□ppm 1,42 (3H), 2,76 (1H), 2,95 (1H), 3,39 (1H), 3,87 (1H), 4,25 (1H), 4,78 (1H), 7,14 (1H), 7,59 (1H), 8,08 (1H), 8,39 (1H), 8,50 (1H), 9,22 (1H), 10,17 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C18H16N6O2S (M+H+): 381,11; encontrado: 381,11
ER-898923	$C_{19}H_{18}N_6O_2S$	394,46	0,0650	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) 1,39 (3H), 2,60 (3H), 2,75 (1H), 2,93 (1H), 3,37 (1H), 3,86 (1H), 4,24 (1H), 4,75 (1H), 7,13 (1H), 7,58 (1H), 8,08 (1H), 8,49 (1H), 9,12 (1H), 10,08 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C19H18N6O2S (M+H+): 395,12; encontrado: 395,12

FIG. 6VVV

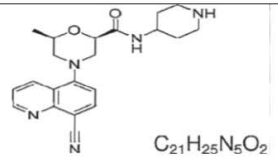
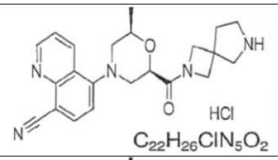
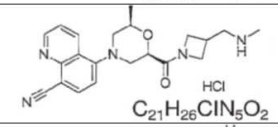
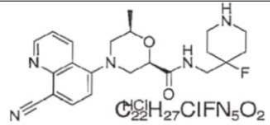
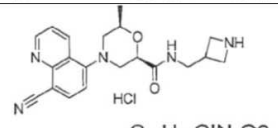
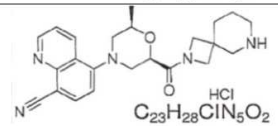
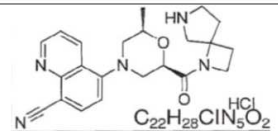
ER-898946		379,46	0,0030	2,110	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(piperidin-4-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 1,45-1,58 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,63-2,83 (m, 4H), 3,03-3,11 (m, 2H), 3,35-3,41 (dt, 1H), 3,65-3,71 (dt, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,43-4,48 (dd, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,63-7,67 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,64-8,68 (dd, 1H), 8,96-8,99 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C21H25N5O2 (M+H+): 380,20; encontrado: 380,2
ER-899017		427,93	0,0160	1,070	clorhidrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(2,6-diazaespiro[3,4]octano-2-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	δ 1,15, (d, 3H), 1,22, (t, 2H), 2,10, (m, 2H), 2,61, (m, 1H), 2,84, (m, 1H), 3,08, (m, 2H), 3,12, (m, 1H), 3,40, (d, 1H), 3,79, (dd, 1H), 3,89, (dd, 1H), 3,96, (m, 1H), 4,25, (dd, 1H), 4,33, (dd, 1H), 4,49, (t, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 1H), 8,98, (s a, 2H), 9,01, (d, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C22H25N5O2 (M+H+): 392,40; encontrado: 392,33
ER-899018		415,92	0,0220	>10,0	clorhidrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(3-((metilamino)metil)azetidin-1-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	δ 1,14 (d, 3H), 2,49, (m, 2H), 2,63, (s, 3H), 2,86, (m, 2H), 3,12, (m, 2H), 3,32, (m, 1H), 3,40, (m, 1H), 3,68, (m, 1H), 3,94, (m, 2H), 4,15, (m, 1H), 4,38, (m, 1H), 4,47, (m, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 1H), 8,62, (s a, 2H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899019		447,94	0,0300	>10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((4-fluoropiperidin-4-il)metil-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,17, (d, 3H), 1,62, (m, 2H), 1,74, (m, 2H), 2,60, (m, 1H), 2,89, (m, 3H), 3,18, (m, 1H), 3,32, (m, 3H), 3,42, (d, 1H), 3,75, (t, 1H), 3,97, (m, 2H), 4,17, (dd, 1H), 4,49, (t, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 1H), 8,70, (s a, 2H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899020		401,90	0,0290	>10,0	clorhidrato de (2R,6R)-N-(azetidin-3-ilmetil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,21, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,76, (t, 1H), 2,87, (m, 1H), 2,99, (m, 1H), 3,28, (m, 2H), 3,33, (d, 1H), 3,54, (m, 1H), 3,68, (m, 2H), 3,85, (m, 1H), 4,01, (m, 1H), 4,38, (m, 2H), 7,23, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (m, 2H), 8,55, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899021		441,96	0,0230	11,800	clorhidrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(2,6-diazaespiro[3,5]nonano-2-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	δ 1,16, (d, 3H), 1,35, (d, 1H), 1,62, (m, 2H), 1,75, (m, 2H), 2,60, (m, 1H), 2,88, (m, 2H), 3,18, (m, 2H), 3,33, (m, 2H), 3,42, (d, 1H), 3,75, (t, 1H), 3,97, (m, 2H), 4,16, (dd, 1H), 4,49, (t, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 1H), 8,70, (s a, 2H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899023		427,93	0,0360	11,250	clorhidrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(1,6-diazaespiro[3,4]octano-1-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	δ 1,15, (d, 3H), 2,08, (m, 1H), 2,30, (m, 1H), 2,44, (m, 1H), 2,61, (t, 1H), 2,87, (m, 1H), 3,19, (m, 2H), 3,33, (m, 2H), 3,41, (m, 2H), 3,81, (m, 1H), 3,96, (m, 1H), 4,18, (m, 2H), 4,46, (dd, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 1H), 8,70, (s a, 2H), 9,01, (d, 1H)	

FIG. 6WWW

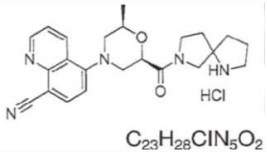
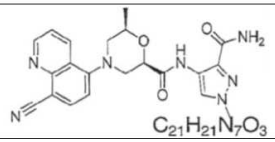
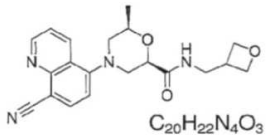
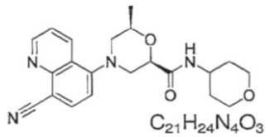
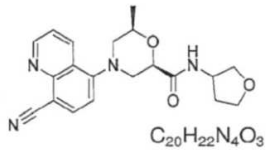
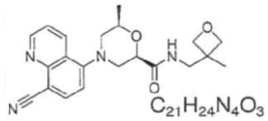
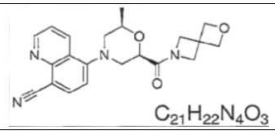
ER-899024	 $C_{23}H_{28}ClN_5O_2$	441,96	0,2050	2,190	clorhidrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(1,7-diazaespiro[4,4]nonano-7-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	δ 1,15, (d, 3H), 1,87, (m, 4H), 2,63, (m, 1H), 2,95, (m, 1H), 3,09, (m, 2H), 3,23, (m, 2H), 3,35, (m, 4H), 3,60, (m, 1H), 4,00, (m, 2H), 4,58, (t, 1H), 7,23, (d, 1H), 7,63, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899025	 $C_{21}H_{21}N_7O_3$	419,44	0,0510	>10,0	(2R,6R)-N-(3-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,23, (d, 3H), 2,67, (m, 1H), 2,83, (t, 1H), 3,38, (d, 1H), 3,62, (d, 1H), 3,84, (s, 3H), 4,12, (m, 1H), 4,61, (d, 1H), 7,25, (d, 1H), 7,42, (s, 1H), 7,66, (m, 2H), 8,18, (s, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,59, (d, 1H), 9,02, (d, 1H), 10,59, (s, 1H)	
ER-899121	 $C_{20}H_{22}N_4O_3$	366,42	0,0200	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,28-1,33 (d, 3H), 2,67-2,81 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 1H, solapamiento con señal de CD3OD), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,48-3,53 (d, 2H), 3,64-3,70 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,38-4,48 (m, 3H), 4,69-4,76 (m, 2H), 7,21-7,25 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8,10-8,14 (d, 1H), 8,61-8,66 (dd, 1H), 8,94-8,97 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H22N4O3 (M+H+): 367,17; encontrado: 367,29
ER-899122	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	380,45	0,0080	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,28-1,35 (d, 3H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, 2H), 2,65-2,83 (m, 2H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,88-4,00 (m, 3H), 4,05-4,18 (m, 1H), 4,41-4,48 (dd, 1H), 7,23-7,28 (d, 1H), 7,62-7,67 (dd, 1H), 8,13-8,16 (d, 1H), 8,63-8,68 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C21H24N4O3 (M+H+): 381,19; encontrado: 381,3
ER-899123	 $C_{20}H_{22}N_4O_3$	366,42	0,0655	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,34 (d, 3H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,67-2,76 (t, 1H), 2,76-2,85 (t, 1H), 3,34-3,41 (d, 1H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,75-3,82 (c, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,90-3,98 (c, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 2H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,62-7,67 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,63-8,68 (dd, 1H), 8,96-8,99 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H22N4O3 (M+H+): 367,17; encontrado: 367,25
ER-899131	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	366,42	0,0423	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((3-metiloxetan-3-il) metil)morfolin-2-carboxamida	δ 1,14, (s, 3H), 1,21, (d, 3H), 2,64, (t, 1H), 2,75, (t, 1H), 3,11, (d, 2H), 3,34, (d, 1H), 3,52, (d, 1H), 4,05, (m, 1H), 4,09, (d, 2H), 4,36, (d, 2H), 4,41, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,00, (t, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899132	 $C_{21}H_{22}N_4O_3$	378,43	0,1470	>10,0	5-((2R,6R)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano-6-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	δ 1,16, (d, 3H), 2,59, (t, 1H), 2,83, (t, 1H), 3,31, (d, 1H), 3,39, (d, 1H), 3,95, (m, 1H), 4,01, (s, 2H), 4,44, (m, 1H), 4,46, (s, 2H), 4,62, (m, 4H), 7,21, (d, 1H), 7,64, (dd, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,52, (d, 1H), 9,00, (d, 1H)	

FIG. 6XXX

ER-899133	$C_{19}H_{20}N_4O_3$	378,43	0,1280	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(oxetan-3-il) morfolin-2-carboxamida	δ 1,22, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,77, (t, 1H), 3,34, (d, 1H), 3,49, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,36, (d, 1H), 4,50, (m, 2H), 4,62, (m, 2H), 4,79, (m, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,55, (t, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899134	$C_{21}H_{25}N_5O_3$	395,46	0,0640	>10,0	(2R,6R)-N-((3-(aminometil)oxetan-3-il)metil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,20, (d, 3H), 2,62, (m, 3H), 2,72, (t, 1H), 3,09, (m, 1H), 3,32, (m, 4H), 3,52, (d, 1H), 4,03, (m, 1H), 4,24, (m, 2H), 4,41, (d, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,12, (t, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899135	$C_{20}H_{22}N_4O_3$	366,42	0,2520	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(oxetan-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida	δ 1,20, (d, 3H), 2,28, (m, 1H), 2,53, (m, 1H), 2,63, (m, 1H), 2,75, (t, 1H), 3,28, (m, 1H), 3,34, (m, 2H), 3,53, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,39, (m, 3H), 4,69, (m, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,65, dd, (1H), 7,83, (m, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899136	$C_{20}H_{24}ClN_5O_2$	378,43	0,1080	>10,0	clorhidrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(piperazin-1-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	δ 1,14, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,98, (m, 5H), 3,33, (m, 3H), 3,45, (m, 2H), 3,54, (m, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,69, (d, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,63, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 8,75, (s a, 2H), 9,00, (d, 1H)	
ER-899140	$C_{19}H_{23}N_5O_2$	353,42	0,0160	3,271	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2-(metilamino)etil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,67-2,85 (m, 4H), 3,33-3,48 (m, 3H), 3,67-3,74 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,45-4,51 (dd, 1H), 7,25-7,28 (d, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,13-8,17 (d, 1H), 8,65-8,69 (dd, 1H), 8,97-9,00 (dd, 1H). Masa exacta calculada: 353,4	CLEM (IEN+) calc. para C19H23N5O2 (M+H+): 354,19; encontrado: 354,3
ER-899151	$C_{19}H_{19}F_3N_4O_3$	408,38	0,0330	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 2,66-2,83 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,58-3,65 (dd, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,47-4,53 (dd, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,13-8,17 (d, 1H), 8,65-8,70 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C19H19F3N4O3 (M+H+): 409,14; encontrado: 409,24
ER-899152	$C_{19}H_{19}F_3N_4O_3$	408,38	0,0260	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 2,66-2,83 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,58-3,65 (dd, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,47-4,53 (dd, 1H), 7,23-7,28 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,17 (d, 1H), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C19H19F3N4O3 (M+H+): 409,14; encontrado: 409,24
ER-899153	$C_{19}H_{20}N_4O_4$	368,39	0,0400	> 10,0	2-((2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamido)acetato de metilo	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,36 (d, 3H), 2,68-2,77 (t, 1H), 2,79-2,87 (t, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,50-4,56 (dd, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,18 (d, 1H), 8,64-8,70 (dd, 1H), 8,95-9,00 (dd, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C19H20N4O4 (M+H+): 369,15; encontrado: 369,19

FIG. 6YYY

ER-899154	$C_{20}N_{25}N_5O_2$	367,45	0,0150	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,28-1,35 (d, 3H), 2,65-2,72 (t, 1H), 2,81 (s, 6H), 3,10-3,18 (t, 2H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,35-3,40 (d, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 2H), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,47-4,53 (dd, 1H), 7,20-7,26 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8,08-8,15 (d, 1H), 8,60-8,66 (dd, 1H), 8,94-8,98 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H25N5O4 (M+H+): 368,20; encontrado: 368,27
ER-899159	$C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$	422,40	0,0360	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,37 (d, 3H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 2H), 3,35-3,54 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,45-4,52 (dd, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,64-7,70 (dd, 1H), 8,13-8,19 (d, 1H), 8,66-8,70 (dd, 1H), 8,97-9,01 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H21F3N4O3 (M+H+): 423,16; encontrado: 423,19
ER-899160	$C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$	422,40	0,0290	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,37 (d, 3H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 2H), 3,35-3,53 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,45-4,52 (dd, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,63-7,69 (dd, 1H), 8,13-8,18 (d, 1H), 8,65-8,70 (dd, 1H), 8,97-9,01 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H21F3N4O3 (M+H+): 423,16; encontrado: 423,2
ER-899161	$C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$	421,42	0,0350	> 10,0	(2R,6R)-N-(3-amino-4,4,4-trifluorobutil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,36 (d, 3H), 1,53-1,63 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,68-2,83 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,35-3,52 (m, 3H), 3,67-3,74 (d, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,46-4,51 (dt, 1H), 7,25-7,29 (dd, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,13-8,17 (d, 1H), 8,65-8,70 (dd, 1H), 8,97-9,00 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H22F3N5O2 (M+H+): 422,18; encontrado: 422,21
ER-899162	$C_{18}H_{18}N_4O_4$	354,36	0,4280	> 10,0	ácido 2-((2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamido)acético	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 2,68-2,76 (dd, 1H), 2,79-2,88 (dd, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 2H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,49-4,55 (dd, 1H), 7,23-7,28 (d, 1H), 7,62-7,67 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,95-8,99 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C18H18N4O4 (M+H+): 355,14; encontrado: 355,22
ER-899191	$C_{20}H_{21}N_5O_3$	379,42	0,0920	> 10,0	1-((2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carbonil)azetidin-3-carboxamida	δ 1,15, (d, 3H), 2,60, (t, 1H), 2,84, (t, 1H), 3,29, (m, 1H), 3,41, (d, 1H), 3,83, (m, 1H), 3,94, (m, 2H), 4,29, (m, 1H), 4,39, (m, 1H), 4,49, (m, 1H), 7,02, (s, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,44, (s, 1H), 7,64, (dd, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,54, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899192	$C_{23}H_{28}ClN_5O_2$	379,42	0,0780	0,365	clorhidrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(2,7-diazaespiro[4,4]nonano-2-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	δ 1,15, (d, 3H), 1,87, (m, 4H), 2,63, (m, 1H), 2,95, (m, 1H), 3,09, (m, 2H), 3,23, (m, 2H), 3,35, (m, 4H), 3,56, (m, 1H), 3,67, (m, 1H), 3,99, (m, 1H), 4,59, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,64, (m, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 9,01, (d, 1H), 9,21, (s a, 2H)	
ER-899193	$C_{25}H_{32}ClN_5O_2$	470,01	0,0192	0,087	clorhidrato de 5-((2R,6R)-2-metil-6-(3,9-diazaespiro[5,5]undecano-3-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	δ 1,15, (d, 3H), 2,65, (t, 1H), 2,97, (t, 1H), 3,03, (m, 2H), 3,18, (m, 1H), 3,35, (m, 2H), 3,64, (m, 2H), 3,79, (m, 2H), 4,00, (m, 10H), 4,74, (d, 1H), 7,23, (d, 1H), 7,63, (dd, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 9,01, (d, 1H), 9,22, (s a, 2H)	

FIG. 6ZZZ

ER-899196	$C_{22}H_{20}N_6O_3$	416,44	0,0640	> 10,0	(2R,6R)-N-(3-carbamoilpiridin-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,26, (d, 3H), 2,68, (t, 1H), 2,89, (t, 1H), 3,39, (d, 1H), 3,62, (d, 1H), 4,14, (m, 1H), 4,66, (d, 1H), 7,26, (d, 1H), 7,67, (dd, 1H), 7,96, (s, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,39, (m, 1H), 8,49, (c ab, 2H), 8,60, (d, 1H), 8,91, (s, 1H), 9,02, (d, 1H), 12,58, (s, 1H)	
ER-899278	$C_{21}H_{25}N_5O_2$	395,46	0,0020	10,207	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-morfolin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,34 (d, 3H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,68-2,90 (m, 5H), 3,25-3,42 (m, 3H) (parcialmente solapado con señal de CD3OD), 3,52-3,75 (m, 3H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,46-4,51 (dd, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,17 (d, 1H), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C21H25N5O3 (M+H+): 396,20; encontrado: 396,33
ER-899282	$C_{21}H_{19}N_5O_2$	373,41	0,0150	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(piridin-4-il)morfolin-2-carboxamida	δ 1,24, (d, 3H), 2,68, (t, 1H), 2,96, (t, 1H), 3,38, (d, 1H), 3,58, (d, 1H), 4,09, (m, 1H), 4,58, (d, 1H), 7,26, (d, 1H), 7,63, (d, 2H), 7,66, (dd, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,40, (d, 2H), 8,60, (d, 1H), 9,02, (d, 1H), 10,15, (s, 1H)	
ER-899283	$C_{21}H_{19}N_5O_2$	373,41	0,0680	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(piridin-3-il)morfolin-2-carboxamida	δ 1,25, (d, 3H), 2,68, (t, 1H), 2,95, (t, 1H), 3,39, (d, 1H), 3,59, (d, 1H), 4,09, (m, 1H), 4,59, (d, 1H), 7,26, (d, 1H), 7,32, (c, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,03, (d, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,25, (d, 1H), 8,60, (d, 1H), 8,78, (s, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,98, (s, 1H)	
ER-899285	HCl $C_{24}H_{28}ClN_7O_2$	481,99	0,0110	1,264	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)morfolin-2-carboxamida	δ 1,24, (d, 3H), 2,07, (m, 5H), 2,65, (t, 1H), 2,84, (t, 1H), 2,97, (m, 2H), 3,37, (d, 1H), 3,57, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,40, (m, 1H), 4,51, (d, 1H), 7,24, (d, 1H), 7,58, (s, 1H), 7,66, (dd, 1H), 7,93, (s, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,58, (d, 1H), 8,69, (s a, 1H), 8,89, (s a, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,90, (s, 1H)	
ER-899286	HCl $C_{22}H_{24}ClN_7O_2$	453,93	0,0480	1,071	clorhidrato de (2R,6R)-N-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,24, (d, 3H), 2,66, (t, 1H), 2,84, (t, 1H), 3,37, (d, 1H), 3,57, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,25, (m, 3H), 4,54, (d, 1H), 5,36, (m, 1H), 7,24, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 7,75, (s, 1H), 8,10, (s, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,59, (d, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,13, (s a, 2H), 9,98, (s, 1H)	
ER-899287	$C_{20}H_{20}N_6O_2$	376,42	0,0300	> 10,0	(2R,6R)-N-((1H-pirazol-5-il)metil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,19, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,77, (t, 1H), 3,34, (d, 1H), 3,54, (d, 1H), 4,01, (m, 1H), 4,26, (m, 2H), 4,40, (d, 1H), 6,06, (s, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,08, (m, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H), 12,51, (s, 1H)	

FIG. 6AAAA

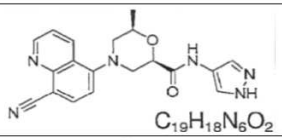
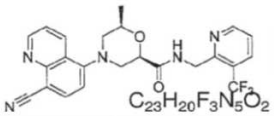
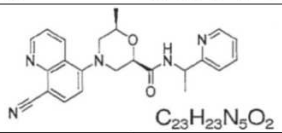
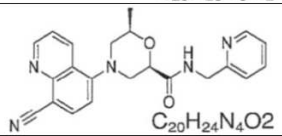
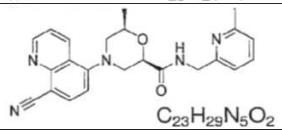
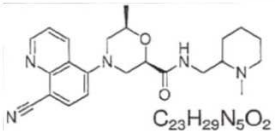
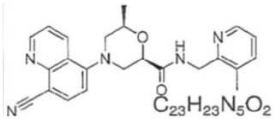
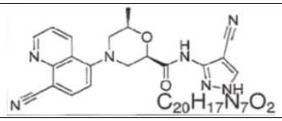
ER-899288	 $C_{19}H_{18}N_6O_2$	376,42	0,1460	>10,0	(2R,6R)-N-((1H-pirazol-4-il) metil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,25, (d, 3H), 2,66, (t, 1H), 2,86, (t, 1H), 3,37, (d, 1H), 3,58, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,50, (d, 1H), 7,24, (d, 1H), 7,67, (dd, 1H), 7,72, (m, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,58, (d, 1H), 9,01, (d, 1H), 9,80, (s, 1H), 12,55, (s, 1H)	
ER-899289	 $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$	455,44	0,0480	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida	δ 1,23, (d, 3H), 2,67, (t, 1H), 2,80, (t, 1H), 3,37, (d, 1H), 3,56, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,49, (d, 1H), 4,57, (m, 2H), 7,23, (d, 1H), 7,51, (m, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,13, (d, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,28, (t, 1H), 8,58, (d, 1H), 8,78, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899290	 $C_{23}H_{23}N_5O_2$	401,47	0,0550	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-(piridin-2-il)etil)morfolin-2-carboxamida	δ 1,22, (d, 3H), 1,35, (d, 3H), 2,67, (t, 1H), 2,78, (m, 1H), 3,34, (m, 1H), 3,53, (t, 1H), 4,05, (m, 1H), 4,44, (t, 1H), 4,98, (t, 1H), 7,23, (m, 2H), 7,34, (t, 1H), 7,65, (dd, 1H), 7,73, (t, 1H), 8,15, (m, 1H), 8,20, (t, 1H), 8,49, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899291	 $C_{20}H_{24}N_4O2$	387,44	0,0530	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(piridin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida	δ 1,22, (d, 3H), 2,66, (t, 1H), 2,80, (t, 1H), 3,36, (d, 1H), 3,57, (d, 1H), 4,06, (m, 1H), 4,37, (d, 2H), 4,47, (d, 1H), 7,23, (m, 3H), 7,66, (dd, 1H), 7,71, (t, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,40, (t, 1H), 8,45, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899292	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	401,47	0,1060	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida	δ 1,22, (d, 3H), 2,39, (s, 3H), 2,66, (t, 1H), 2,80, (t, 1H), 3,36, (d, 1H), 3,57, (d, 1H), 4,05, (m, 1H), 4,32, (d, 2H), 4,47, (d, 1H), 7,01, (d, 1H), 7,07, (d, 1H), 7,24, (d, 1H), 7,59, (t, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,42, (t, 1H), 8,57, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899293	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0050	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((1-metilpiperidin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida	δ 1,13, (m, 2H), 1,20, (d, 3H), 1,33, (m, 1H), 1,45, (m, 2H), 1,59, (m, 1H), 1,92, (m, 2H), 2,14, (s, 3H), 2,62, (m, 1H), 2,70, (m, 2H), 3,07, (m, 2H), 3,34, (d, 1H), 3,52, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,38, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,48, (t a, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899294	 $C_{23}H_{23}N_5O_2$	401,47	0,1960	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((3-metilpiridin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida	δ 1,23, (d, 3H), 2,23, (s, 3H), 2,67, (t, 1H), 2,79, (t, 1H), 3,37, (d, 1H), 3,58, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,38, (m, 2H), 4,48, (d, 1H), 7,19, (dd, 1H), 7,23, (d, 1H), 7,55, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,28, (t, 1H), 8,33, (d, 1H), 8,58, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899295	 $C_{20}H_{17}N_7O_2$	387,40	0,0320	> 10,0	(2R,6R)-N-(4-ciano-1H-pirazol-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		

FIG. 6BBBB

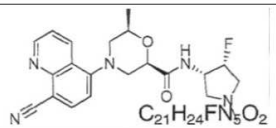
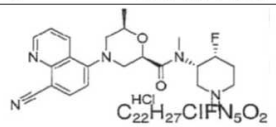
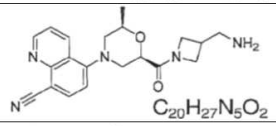
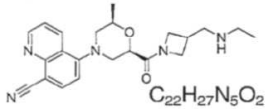
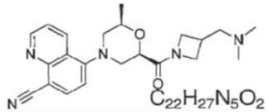
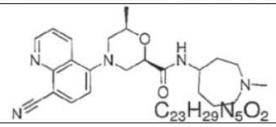
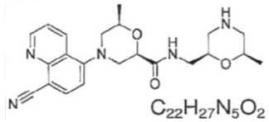
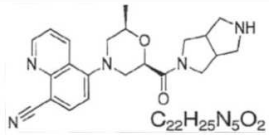
ER-899332		397,45	0,0228	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((3S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) 1,34 (3H), 2,41 (3H), 2,67 (2H), 2,84 (2H), 2,97 (1H), 3,30 (1H), 3,80 (1H), 4,10 (1H), 4,46 (1H), 4,60 (1H), 5,02 (1H), 5,16 (1H), 7,13 (2H), 7,54 (1H), 8,05 (1H), 8,48 (1H), 9,09 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C21H24FN5O3 (M+H+): 398,19; encontrado: 398,4
ER-899333		447,94	0,0820	7,352	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-N,6-dimetilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (4H), 1,94 (1H), 2,30 (2H), 2,75 (2H), 2,92 (1H), 3,21 (4H), 3,53 (6H), 4,15 (1H), 7,34 (1H), 7,74 (1H), 8,23 (1H), 8,82 (1H), 9,00 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H26FN5O2 (M+H+): 412,60; encontrado: 412,21
ER-899334		365,43	0,1590	>10,0	5-((2R,6R)-2-(3-(aminometil)azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) 1,29 (3H), 1,60 (2H), 2,68 (1H), 2,81 (2H), 2,96 (1H), 3,29 (1H), 3,38 (1H), 3,65 (1H), 3,74 (1H), 4,02 (1H), 4,14 (2H), 4,50 (1H), 4,69 (1H), 7,12 (1H), 7,53 (1H), 8,06 (1H), 8,46 (1H), 9,09 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C20H23N5O3 (M+H+): 366,19; encontrado: 366,26
ER-899335		393,49	0,0153	17,740	5-((2R,6R)-2-(3-((etilamino)metil)azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d1) d ppm 1,15 (4H), 1,22 (1H), 1,30 (3H), 2,70 (2H), 2,92 (3H), 3,29 (1H), 3,39 (1H), 3,65 (1H), 3,74 (1H), 4,02 (1H), 4,13 (2H), 4,52 (2H), 7,11 (1H), 7,53 (1H), 8,05 (1H), 8,45 (1H), 9,09 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; encontrado: 394,22
ER-899336		393,49	0,0373	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(3-((dimetilamino)metil)azetidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo		CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; encontrado: 394,22
ER-899337		407,52	0,0030	7,386	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metilazepan-4-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*l) 1,30 (3H), 1,80 (7H), 2,39 (3H), 2,54 (2H), 2,98 (3H), 3,28 (1H), 3,79 (1H), 4,07 (1H), 4,17 (1H), 4,37 (1H), 7,06 (2H), 7,51 (1H), 8,02 (1H), 8,46 (1H), 9,06 (1H).	CLEM (IEN+) calc. para C23H29N5O2 (M+H+): 408,24; encontrado: 408,1
ER-899366		409,49	0,0030	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(((2R,6R)-6-metilmorfolin-2-il)metil)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,11-1,14 (d, 3H), 1,32-1,35 (d, 3H), 2,32-2,47 (m, 2H), 2,69-2,88 (m, 4H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 3H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,47-4,53 (dd, 1H), 7,25-7,29 (d, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,13-8,17 (d, 1H), 8,65-8,70 (dd, 1H), 8,97-9,00 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O3 (M+H+): 410,21; encontrado: 410,3
ER-899367		391,47	0,1190	0,684	5-((2R,6R)-2-metil-6-(octahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2-carbonil)morfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,25-1,30 (dd, 3H), 2,65-2,75 (t, 1H), 2,75-3,10 (m, 5H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,35-3,55 (m, 3H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 1H), 4,67-4,74 (d, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8,13-8,18 (d, 1H), 8,63-8,69 (d, 1H), 8,95-8,99 (d, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H25N5O2 (M+H+): 392,20; encontrado: 392,36

FIG. 6CCCC

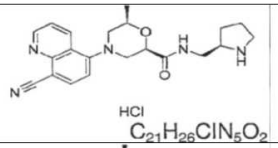
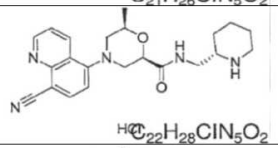
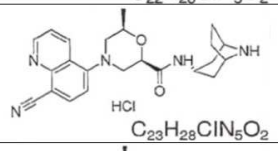
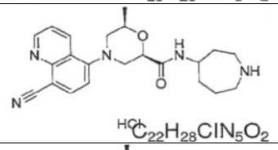
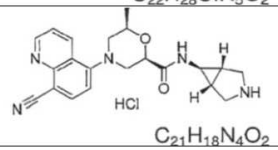
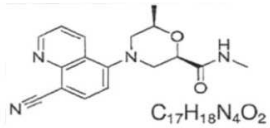
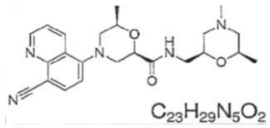
ER-899414		415,92	0,0130	>10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-pirrolidin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida	δ 1,21, (d, 3H), 1,56, (m, 1H), 1,81, (m, 2H), 1,92, (m, 1H), 2,62, (t, 1H), 2,78, (t, 1H), 3,10, (m, 2H), 3,36, (m, 4H), 3,53, (d, 1H), 4,03, (m, 1H), 4,40, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,19, (m, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 8,61, (s a, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,20, (s a, 1H)	
ER-899415		429,95	0,0050	> 10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((S)-piperidin-2-ilmetil)morfolin-2-carboxamida	δ 1,22, (d, 3H), 1,35, (m, 2H), 1,53, (m, 1H), 1,69, (m, 3H), 2,64, (t, 1H), 2,80, (m, 2H), 3,07, (m, 1H), 3,18, (d, 1H), 3,31, (m, 3H), 4,03, (m, 1H), 4,41, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,13, (t, 1H), 8,23, (d, 1H), 8,44, (s a, 1H), 8,57, (d, 1H), 8,66, (s a, 1H), 9,02, (d, 1H)	
ER-899416		441,96	0,0040	>10,0	clorhidrato de (2R,6R)-N-((1R,3R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,17, (d, 3H), 1,94, (m, 4H), 2,10, (m, 4H), 2,61, (t, 1H), 2,81, (t, 1H), 3,36, (d, 1H), 3,45, (d, 1H), 3,80, (m, 1H), 3,87, (m, 2H), 4,01, (m, 1H), 4,41, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 7,71, (d, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,58, (d, 1H), 8,71, (s a, 1H), 8,89, (s a, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899417		429,95	0,0002		clorhidrato de (2R,6R)-N-(azepan-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,20, (d, 3H), 1,61, (m, 2H), 1,84, (m, 4H), 2,62, (t, 1H), 2,76, (t, 1H), 2,96, (m, 2H), 3,12, (m, 2H), 3,33, (d, 1H), 3,48, (d, 1H), 3,86, (m, 1H), 4,00, (m, 1H), 4,34, (d, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 7,80, (d, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 8,78, (s a, 1H), 8,89, (s a, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899418		413,91	0,0200	> 10,0	clorhidrato de (2R,6R)-N-((1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-6-il)-4-(8 cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,17, (d, 3H), 1,91, (m, 2H), 2,60, (t, 1H), 2,76, (m, 2H), 3,27, (m, 4H), 3,33, (d, 1H), 3,47, (d, 1H), 3,98, (m, 1H), 4,33, (d, 1H), 7,20, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,02, (d, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 8,81, (s a, 1H), 9,01, (d, 1H), 9,38, (s a, 1H)	
ER-899431		310,36	0,0880	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N,6-dimetilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,26 (t, *J*=7,15 Hz, 1H) 1,30-1,35 (m, 3H) 1,87 (s a, 1H) 2,04 (s, 1H) 2,67 (dd, *J*=11,92, 10,32 Hz, 1H) 2,76 (dd, *J*=11,94, 10,95 Hz, 1H) 2,88 (d, *J*=5,00 Hz, 3H) 3,30 (dt, *J*=11,96, 2,01 Hz, 1H) 3,81 (dt, *J*=12,09, 2,27 Hz, 1H) 4,02-4,19 (m, 2H) 4,43 (dd, *J*=10,74, 2,57 Hz, 1H) 6,72 (d, *J*==4,50 Hz, 1H) 7,08 (d, *J*=8,01 Hz, 1H) 7,53 (dd, *J*=8,56, 4,22 Hz, 1H) 8,03 (d, *J*=7,97 Hz, 1H) 8,48 (dd, *J*=8,56, 1,66 Hz, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,20, 1,64 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C17H18N4O2 (M+H+): 311,15; encontrado: 310,9
ER-899457		423,51	0,0110	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(((2S,6R)-4,6-dimetilmorfolin-2-il)metil)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,14-1,17 (d, 3H), 1,31-1,35 (d, 3H), 1,75-1,88 (m, 2H), 2,28-2,33 (s, 3H), 2,68-2,83 (m, 4H), 3,33-3,41 (m, 2H), 3,60-3,73 (m, 3H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,45-4,52 (dd, 1H), 7,24-7,29 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,17 (d, 1H), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C23H29N5O3 (M+H+): 424,23; encontrado: 424,28

FIG. 6DDDD

ER-899459	$C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0560	>10,0	5-((2R,6R)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,23-1,65 (m, 5H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,30-2,35 (d, 6H), 2,45-2,75 (m, 3H), 3,04-3,23 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 4,10-4,21 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,26-7,32 (d, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 8,13-8,18 (d, 1H), 8,63-8,70 (m, 1H), 8,94-9,00 (m, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C23H29N5O2 (M+H+): 408,24; encontrado: 408,37
ER-899464	$C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0048	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, C03OD) δ ppm: 1,31-1,36 (d, 3H), 1,57-1,70 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 2H), 2,11-2,22 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,68-2,93 (m, 4H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,64-3,80 (m, 2H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,96-8,99 (m, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; encontrado: 394,3
ER-899476	HCl $C_{20}H_{23}ClFN_5O_2$	419,89	0,0050	>10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,21, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,80, (t, 1H), 3,24, (m, 2H), 3,45, (m, 4H), 4,03, (m, 1H), 4,45, (t, 1H), 5,10, (m, 1H), 5,23, (m, 1H), 7,23, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,12, (t, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 9,02, (dd, 1H), 9,26, (s a, 1H), 9,59, (s a, 1H)	
ER-899477	HCl $C_{21}H_{25}ClN_5O_2$	433,91	0,0160	>10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	δ 1,20, (d, 3H), 2,08, (m, 2H), 2,65, (t, 1H), 2,81, (t, 1H), 2,89, (m, 1H), 3,12, (m, 3H), 3,35, (d, 1H), 3,48, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,45, (d, 1H), 4,79, (m, 1H), 4,92, (m, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 7,99, (d, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 8,99, (s a, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,07, (s a, 1H)	
ER-899479	HCl $C_{22}H_{26}ClN_5O_2$	427,93	0,0070	>10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)morfolin-2-carboxamida	δ 1,19, (d, 3H), 1,97, (m, 1H), 2,11, (m, 1H), 2,23, (m, 2H), 2,60, (t, 1H), 2,71, (t, 1H), 3,33, (d, 1H), 3,47, (d, 1H), 3,81, (m, 2H), 3,93, (m, 2H), 4,00, (m, 1H), 4,09, (m, 1H), 4,30, (d, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 7,96, (d, 1H), 8,03, (s a, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 8,77, (s a, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899481	$C_{23}H_{28}N_6O_3$	436,51	0,0150	>10,0	(2R,6R)-N-(1-(2-amino-2-oxoetil)piperidin-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 1,33-1,37 (d, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,97-2,10 (m, 2H), 2,45-2,58 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,15-3,22 (s, 2H), 3,27-3,35 (d, 1H), 3,76-3,84 (d, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 1H), 4,40-4,45 (dd, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 6,25-6,65 (d, 1H), 7,08-7,13	CLEM (IEN+) calc. para C23H28N6O2 (M+H+): 437,23; encontrado: 437,34
ER-899588	$C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,1170	1,376	5-((2R,6R)-2-(4-aminopiperidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,20-1,60 (m, 5H), 1,85-2,03 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,95-3,25 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 1H), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,35-4,55 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,25-7,32 (d, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 8,13-8,19 (d, 1H), 8,62-8,70 (m, 1H), 8,95-9,00 (m, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C21H25N5O2 (M+H+): 380,20; encontrado: 380,33

FIG. 6EEEE

ER-899608	$C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,1041	7,040	5-((2R,6R)-2-(4-amino-4-metilpiperidin-1-carbonil)-6-metilmorfolino)quinolin-8-carbonitrilo	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,22-1,30 (m, 6H), 1,50-1,75 (m, 4H), 2,66-2,75 (t, 1H), 3,06-3,14 (dd, 1H), 3,36-3,50 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,60-3,77 (m, 2H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,11-4,22 (m, 1H), 4,78-4,83 (dd, 1H), 7,27-7,32 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8,14-8,19 (d, 1H), 8,65-8,69 (d, 1H), 8,96-8,99 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; encontrado: 394,3
ER-899616	HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,0450	>10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N,6-dimetil-N-((R)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,29 (d, 3H) 1,80-2,11 (m, 4H) 2,65 2,80 (m, 1H) 2,89-3,02 (m, 2H) 3,19 (s, 3H) 3,02-3,29 (m, 2H) 3,36-3,47 (m, 1H) 3,47-3,58 (m, 1H) 4,09-4,55 (m, 2H) 4,76-4,95 (m, 1H) 7,27-7,37 (m, 1H) 7,62-7,73 (m, 1H) 8,14-8,24 (m, 1H) 8,67-8,79 (m, 1H) 8,96-9,05 (m, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; encontrado: 394,32
ER-899618	HCl $C_{22}H_{21}ClN_6O_3$	452,90	0,0438	>10,0	clorhidrato de (2R,6R)-N-(2-carbamoilpiridin-4-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,41 (d, *J*=6,20 Hz, 3H) 2,78 (t, *J*=10,25 Hz, 1H) 2,98 (d, *J*=11,96, 10,68 Hz, 1H) 3,44 (dt, *J*=12,12, 2,06 Hz, 1H) 3,76 (d, *J*=12,1, 1H) 4,22-4,25 (m, 1H) 4,68 (dd, *J*=10,68, 2,56 Hz, 1H) 7,32 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,68 (dd, *J*=8,76, 4,27 Hz, 1H) 7,94-8,00 (m, 1H) 8,17 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 8,36 (s, 1H) 8,52 (dd, *J*=5,55, 0,64 Hz, 1H) 8,71 (dd, *J*=8,55, 1,71 Hz, 1H) 9,00 (dd, *J*=4,27,1,50 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C22H25N6O3 (M+H+): 417,15; encontrado: 417,23
ER-899619	HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,4962	> 10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N,6-dimetil-N-((S)-piperidin-3-il)morfolin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,29 (d, 3H) 1,76-2,12 (m, 4H) 2,68-2,77 (m, 1H) 2,84-3,01 (m, 2H) 3,06-3,29 (m, 5H) 3,32-3,62 (m, 2H) 4,12-4,29 (m, 1H) 4,46-4,62 (m, 1H) 4,79-4,85 (m, 1H) 7,23-7,37 (m, 1H) 7,61-7,73 (m, 1H) 8,15-8,20 (m, 1H) 8,67-8,73 (m, 1H) 8,99 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; encontrado: 394,35
ER-899626	$C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0027	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1-etilpiperidin-4-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,30-1,38 (m, 6H) 1,92 (s a, 2H) 2,10 (s a, 2H) 2,73 (dd, *J*=12,07, 10,28 Hz, 1H) 2,81 (dd, *J*=11,86, 10,83 Hz, 1H) 3,01 (s a, 2H) 3,13 (q, *J*=7,30 Hz, 2H) 3,35 (s, 3H) 3,37-3,44 (m, 1H) 3,54 (d, *J*=11,33 Hz, 2H) 3,64-3,76 (m, 1H) 4,01 (s, 1H) 4,50 (dd, *J*=10,68, 2,63 Hz, 1H) 7,27 (d, *J*=8,05 Hz, 1H) 7,66 (dd, *J*=8,58, 4,27 Hz, 1H) 8,16 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H) 8,67 (dd, *J*= 8,58, 1,68 Hz)	CLEM (IEN+) calc. para C23H29N5O2 (M+H+): 408,24; encontrado: 408,0
ER-899680	$C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0148	8,784	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1-etilpiperidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,06-1,13 (m, 3H), 1,30-1,35 (d, 3H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 2H), 2,44-2,53 (m, 2H), 2,65-2,88 (m, 4H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,43-4,49 (dd, 1H), 7,24-7,29 (d, 1H), 7,62-7,67 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,64-8,68 (dd, 1H), 8,96-8,99 (dd, 1H).	CLEM (IEN+) calc. para C23H29N5O2 (M+H+): 408,24; encontrado: 408,36,

FIG. 6FFFF

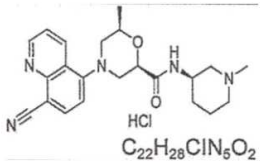
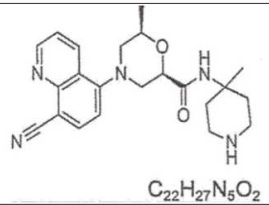
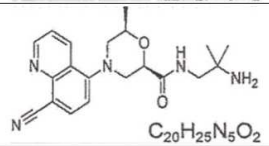
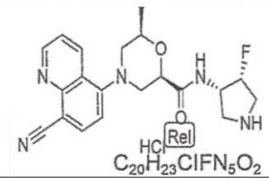
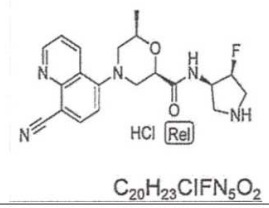
ER-899688		393,49	0,0082	> 10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-((R)-1-metilpiperidin-3-il)morfolin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,34 (d, *J*=6,20 Hz, 3H) 1,38-1,52 (m, 1H) 1,63 (m, 1H) 1,69-1,85 (m, 2H) 2,19 (s a, 2H) 2,29 (s, 3H)2,58 (s a, 1H) 2,67-2,87 (m, 3H) 3,40 (d, *J*=12,07 Hz, 1H) 3,70 (dt, *J*=11,96, 2,24 Hz, 1H) 3,93-4,06 (m, 1H) 4,07-4,23 (m, 1H) 4,47 (dd, *J*=10,79, 2,87 Hz, 1H) 7,27 (d, *J*=7,90 Hz, 1H) 7,66 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 8,15 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 8,67 (dd, *J*=3,55,1,50 Hz, 1H) 8,99 (dd. *J*=4,27, 1,50 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; encontrado: 394,28
ER-899718		393,49	0,0030	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il-6-metil-N-(4-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 1,20-1,37 (m, 5H) 1,46 (s, 3H) 1,87-2,00 (m, 2H) 2,39 (d, *J*=12,51 Hz, 2H) 2,65-2,80 (m, 2H) 2,97-3,15 (m, 3H) 3,17-3,33 (m, 3H) 3,46 (s, 2H) 3,75 (d, *J*=12,02 Hz, 1H) 4,04-4,1 S (m, 1H) 4,35 (dd, *J*=10,72, 2,58 Hz, 1H) 6,42 (s, 1H) 7,10 (d, *J*=8,01 Hz, 1H) 7,52 (dd, *J*=8,55, 4,23 Hz, 1H) 8,03 (d, *J*=7,97 Hz, 1H) 8,46 (dd, *J*=8,56, 1,62 Hz, 1H) 9,06 (dd, *J*=4,20, 1,60 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; encontrado: 393,9
ER-899722		367,45	0,0040	> 10,0	(2R,6R)-N-(2-amino-2-metilpropil)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,07 (d, 7H) 1,25-1,36 (m, 3H) 2,64-2,86 (m, 3H) 3,18 (d, 2H) 3,36 (dt, 1H) 3,68 (dt, 1H) 4,13 (m, 1H) 4,50 (dd, 1H) 7,23 (d, 1H) 7,62 (dd, 1H) .11 (d, 1H) 8,63 (dd, 1H) 8,94 (dd, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C20H25N5O2 (M+H+): 368,20; encontrado: 368,2
ER-899742		419,89	0,0059	> 10,0	clorhidrato de rel-(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,36 (d, 4H) 2,59-2,80 (m, 1H) 2,86 (t, 1H) 3,35 (m, 1H) 3,38-3,48 (m, 1H) 3,48-3,65 (m. 1H) 3,65-3,86 (m, 5H) 4,16-4,21 (m, 1H) 4,58 (dd, 1H) 5,23 (t, 1H) 5,37 (t, 1H) 7,29 (d, 1H) 7,68 (dd, 1H) 8,11 (d, 1H) 8,17 (d, 1H) 8,69 (dd, 1H) 9,01 (dd, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C20H23FN5O2 (M+H+): 384,15; encontrado: 384,03
ER-899745		419,89	0,0081	> 10,0	clorhidrato de rel-(2R,6RH-(S-cianoquinolin-5-il)-N-((3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,35 (d, 4H) 2,75 (t, 1H) 2,86 (t, 1H) 3,43 (d, 2H) 3,59 (t, 1H) 3,67-3,79 (m, 6H) 4,05-4,29 (m, 1H) 4,59 (dd, 1H) 7,29 (d, 1H) 7,70 (dd, 1H)8,12 (d, 1H)8,18(d, 1H) 8,73 (d, 1H) 9,01 (dd, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C20H23FN5O2 (M+H+): 384,15; encontrado: 384,06

FIG. 6GGGG

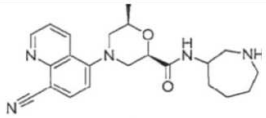
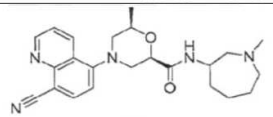
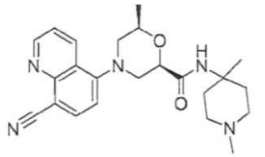
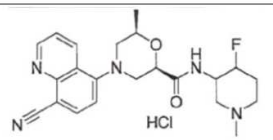
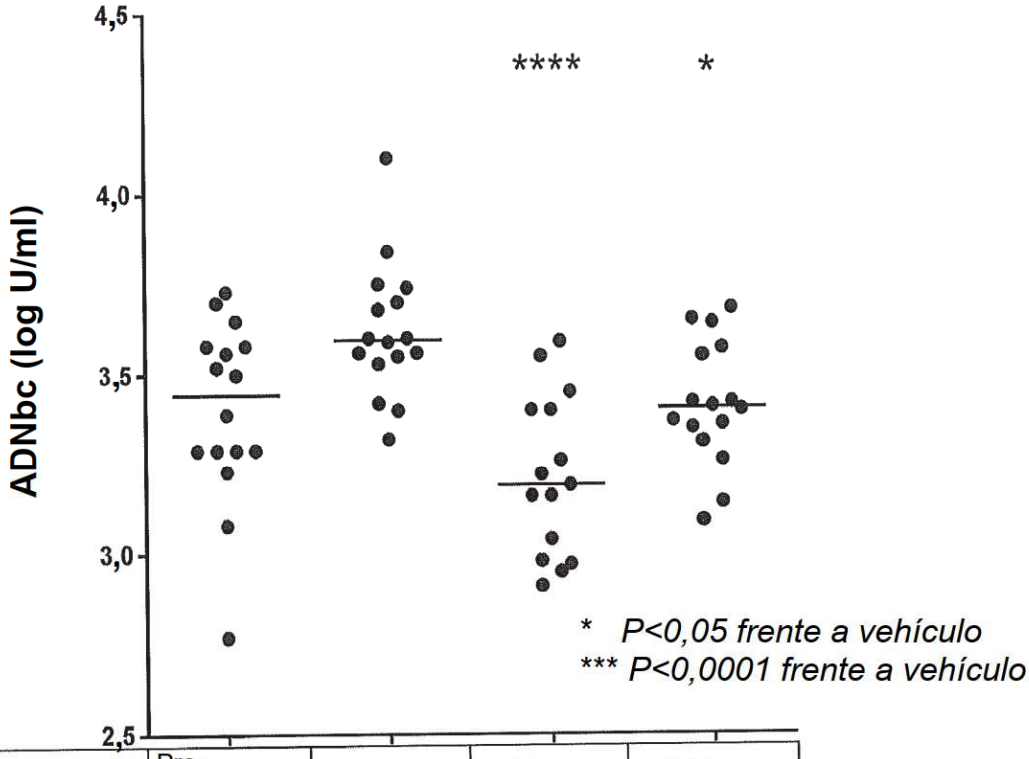
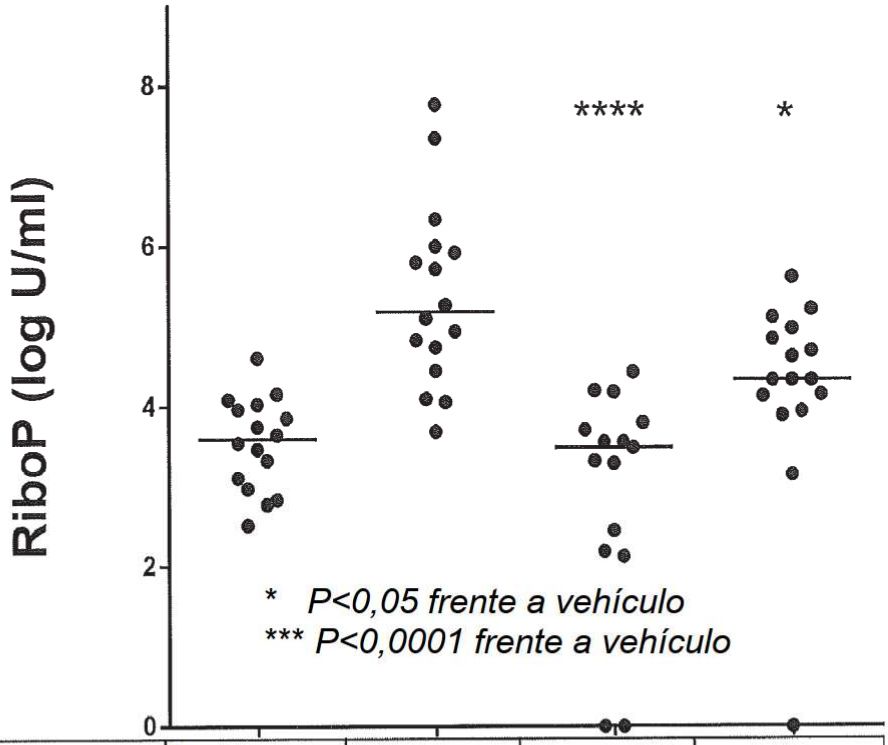
ER-899819	 HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,0053	7,490	clorhidrato de (2R,6R)-N-(azepan-3-il)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida		
ER-899820	 HCl $C_{23}H_{30}ClN_5O_2$	443,98	0,0083	> 10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-6-metil-N-(1-metilazepan-3-il)morfolin-2-carboxamida		
ER-899835	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0661	>10,0	(2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 0,84-0,91 (m, 1H) 1,21-1,28 (m, 5H) 1,34 (d, *J*=6,22 Hz, 3H) 1,42 (s, 3H) 1,67-1,90 (m,4H) 2,05-2,17 (m, 2H) 2,21 (d, *J*=8,09 Hz, 1H) 2,31 <s, 3H) 2,54-2,65 (m, 1H) 2,66-2,78 (m, 2H) 3,30 (d, *J*=11,90 Hz, 1H) 3,81 (d, *J*=12,09 Hz, 1H) 4,03-4,16 (m, 1H) 4,34 (dd, *J*=10,72, 2,52 Hz, 1H) 4,85-4,93 (m, 1H) 6,42 (s, 1H) 7,09 (d, *J*=7,97 Hz, 1H) 7,52 (dd, *J*=8,55, 4,20 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=7,93 Hz, 1H) 8,47 (dd, *J*=8,54,1,37 Hz, 1H) 9,07 (dd, *J*=4,04, 1,41 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C23H29N5O2 (M+H+): 408,24; encontrado: 408
ER-899836	 HCl $C_{22}H_{27}ClFN_5O_2$	447,93	0,3190	> 10,0	clorhidrato de (2R,6R)-4-(8-cianoquinolin-5-il)-N-(4-fluoro-1-metilpiperidin-3-il)-6-metilmorfolin-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 1,34 (d, *J*=6,41 Hz, 3H) 1,92-2,14 (m, 2H) 2,22-2,43 (m, 5H) 2,58 (a, 1H) 2,64-2,89 (m, 3H) 3,40 (d, *J*=12,07 Hz, 1H) 3,70 (dd, *J*=11,96, 2,14 Hz, 1H) 4,09-4,28 (m, 2H) 4,53 (ddd, *J*=10,74, 3,90, 2,67 Hz, 1H) 4,65-4,86 (m, 1H) 7,28 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 7,66 (dd, *J*=8,55, 4,27 Hz, 1H) 8,16 (d, *J*=8,12 Hz, 1H) 8,68 (dd, *J*=8,65, 1,60 Hz, 1H) 8,99 (dd, *J*=4,27, 1,71 Hz, 1H)	CLEM (IEN+) calc. para C22H26FN5O2 (M+H+): 412,18; encontrado: 412,23

FIG. 7(A)



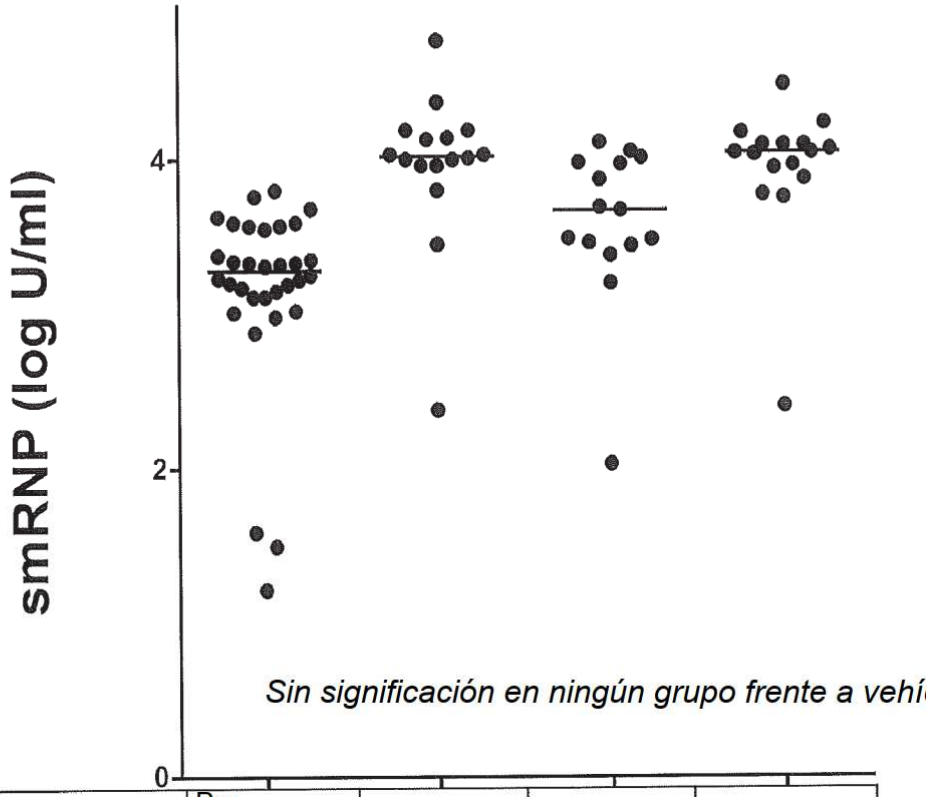
Tratamiento	Pre-desangrado	Veh	-742	-742
Dosis (mpk)	---	---	300	33
Duración (sem)	---	14	14	14
Edad (sem)	19	34	34	34

FIG. 7(B)



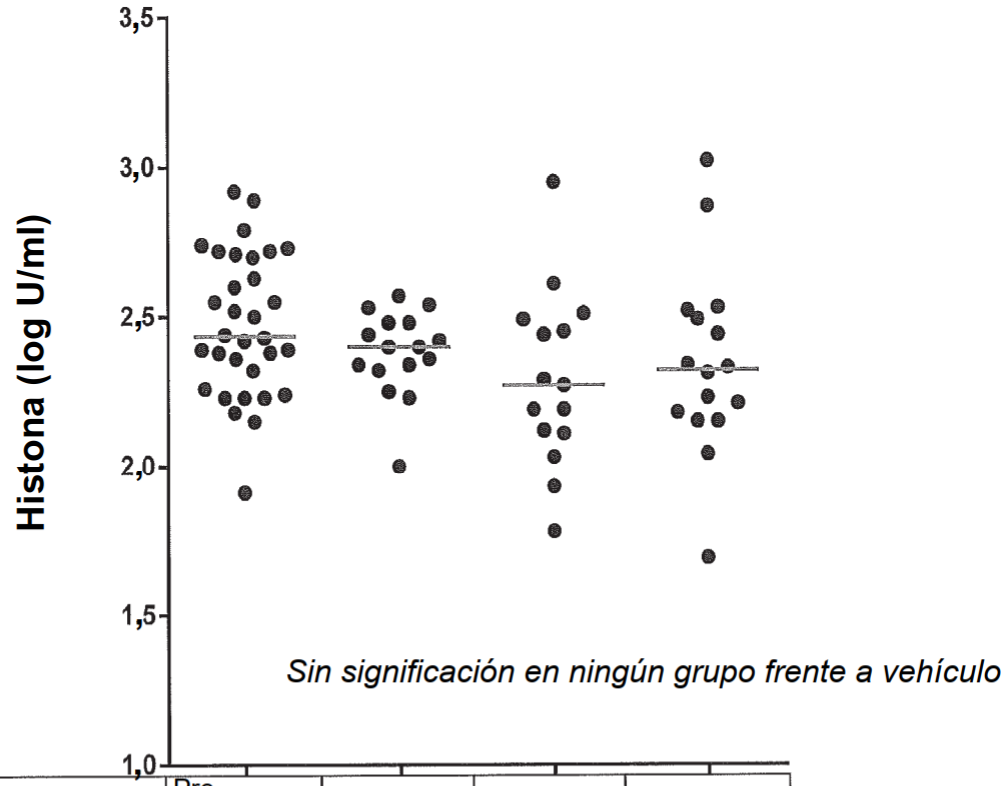
Tratamiento	Pre-desangrado	Veh	-742	-742
Dosis (mpk)	---	---	300	33
Duración (sem)	---	14	14	14
Edad (sem)	19	34	34	34

FIG. 7(C)



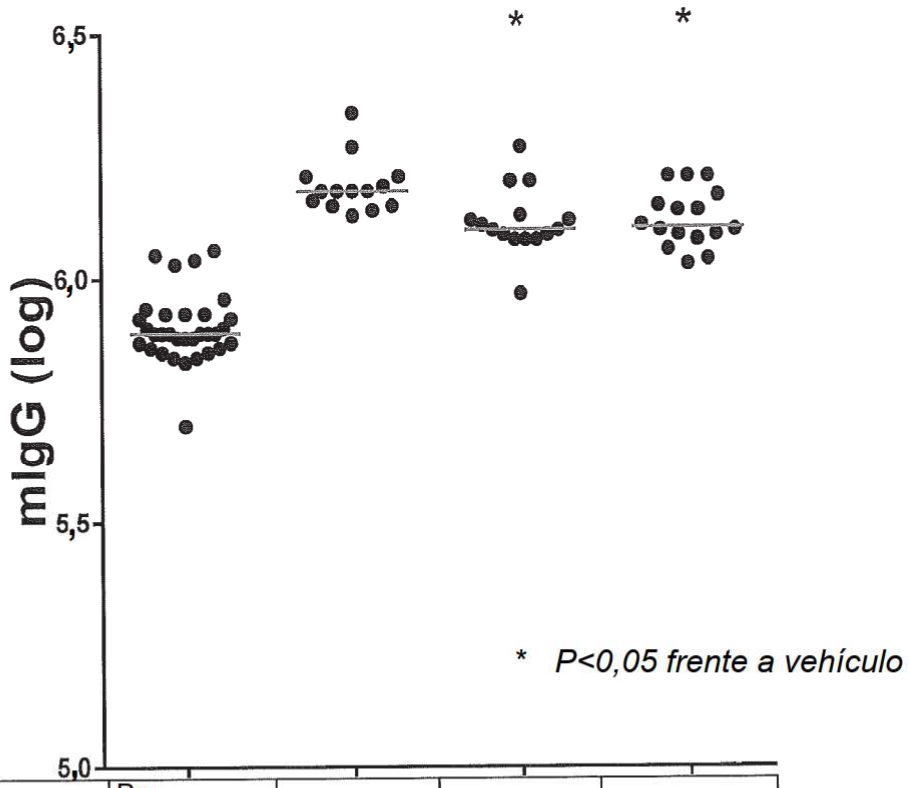
Tratamiento	Pre-desangrado	Veh	-742	-742
Dosis (mpk)	---	---	300	33
Duración (sem)	---	14	14	14
Edad (sem)	19	34	34	34

FIG. 7(D)



Tratamiento	Pre-desangrado	Veh	-742	-742
Dosis (mpk)	---	---	300	33
Duración (sem)	---	14	14	14
Edad (sem)	19	34	34	34

FIG. 7(E)



Tratamiento	Pre-desangrado	Veh	-742	-742
Dosis (mpk)	---	---	300	33
Duración (sem)	---	14	14	14
Edad (sem)	19	34	34	34

FIG. 7(F)

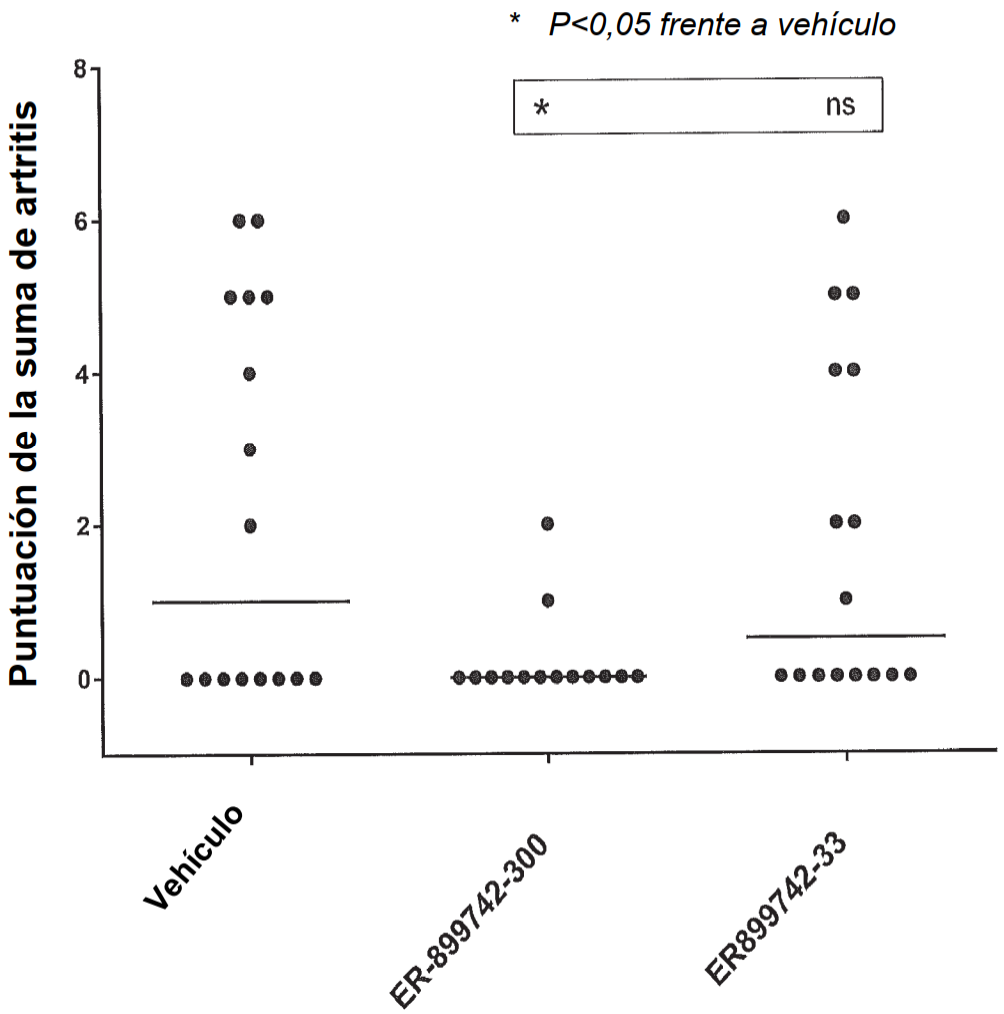
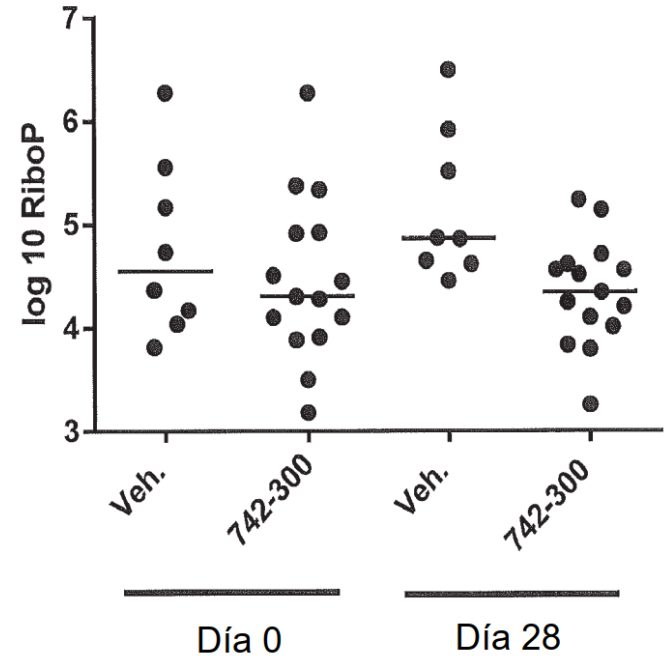
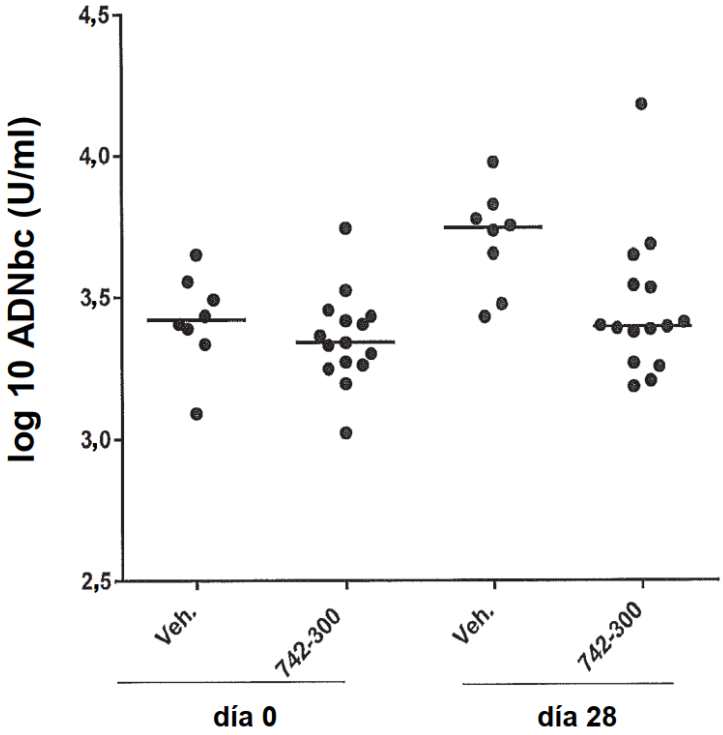

* P<0,05 frente a vehículo
Puntuación de la suma de artritis
8
6
4
2
0
*
ns
Vehículo
ER-899742-300
ER899742-33

FIG. 7G

Número del gen	Nombre del gen
1	**Irf7***
2	**Isg15***
3	Fcgr1
4	**Usp18***
5	**Oasl2***
6	Cmpk2
7	Herc6
8	**Ifit1***
9	Oas3
10	Ifi202b
11	Ifit3
12	Ifi27l2a
13	Ddx60
14	Ifi44
15	Xaf1
16	Mx1
17	Ifi204
18	Elane
19	Fpr1
20	Mmp8
21	Ccl2
22	Ms4a6c
23	Cxcl10
24	Ccr2
24 genes se regularon al alza significativamente entre Pristano + Vehículo frente a control con PBS no inducido (P. adj "FDR" <0,05, al menos con un factor de cambio de 1,5)	
* Se redujo significativamente por ER-899742 300 mg/kg frente a ratones inducidos con pristano tratados con vehículo (5 genes) (P. adj "FDR" <0,05, al menos con un factor de cambio de 1,5)	

FIG. 8





Sin cambios estadisticamente significativos en el título observado en los grupos con dosis a lo largo del tiempo.

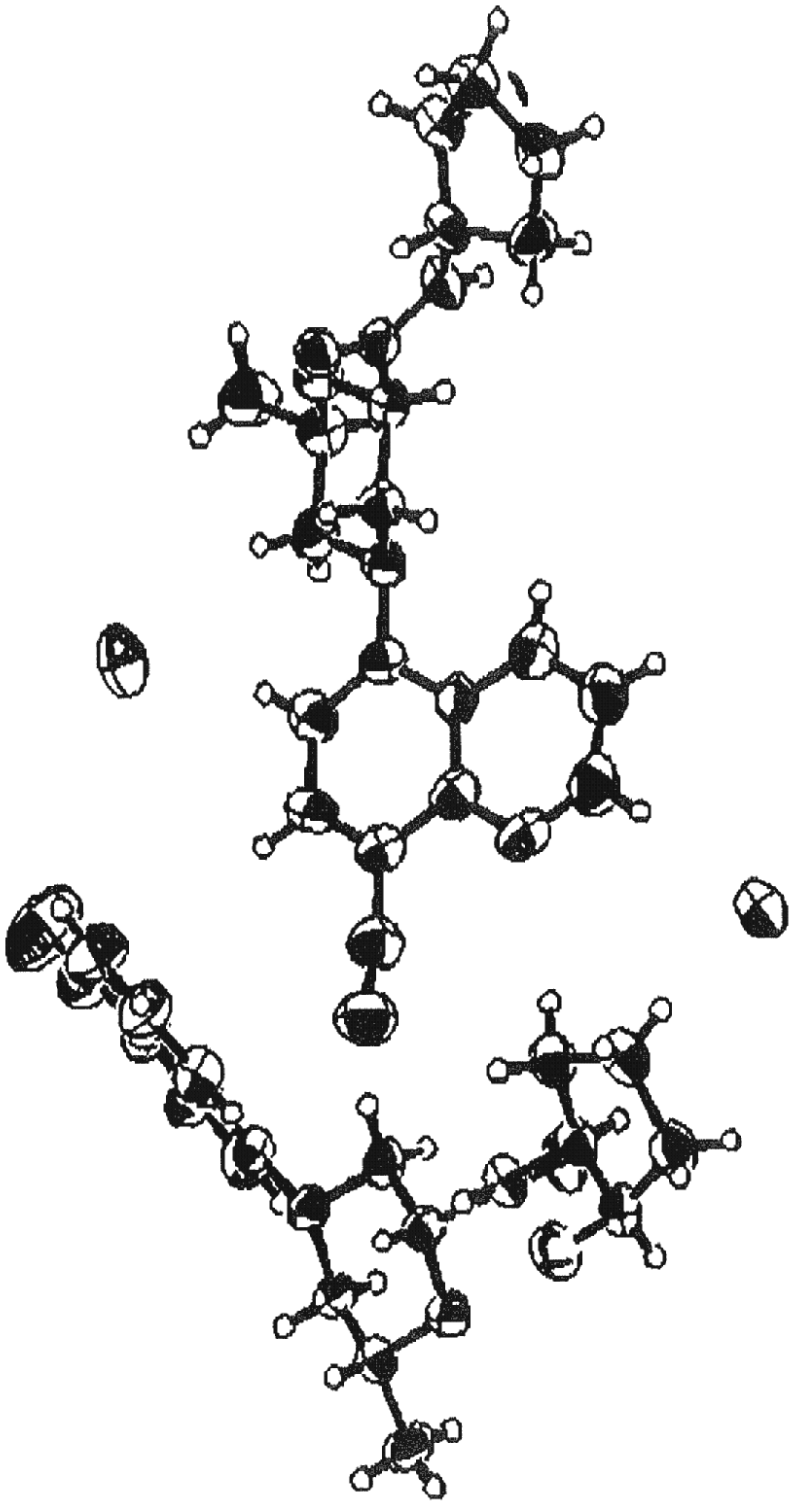


FIG. 9 Representación ORTEP de la estructura cristalina de ER-899742-HCl.