(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0024577**

(51)[7] **C07D 413/14**; A61K 31/535; C07D 403/14; C07D 413/04; A61K 31/47; A61P 37/00

(13) **B**

(21) 1-2016-01279 (22) 14/10/2014
(86) PCT/US2014/060418 14/10/2014 (87) WO2015/057659 23/04/2015
(30) 61/890,718 14/10/2013 US
(45) 27/07/2020 388 (43) 25/11/2016 344A
(73) Eisai R&D Management Co., Ltd. (JP)
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan
(72) CARLSON, Eric (US); HANSEN, Hans (DE); MACKEY, Matthew (US); SCHILLER, Shawn (US); OGAWA, Chikako (JP); DAVIS, Heather (CA); ENDO, Atsushi (JP); HAWKINS, Lynn (US); ISHIZAKA, Sally (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT QUINOLIN ỨC CHẾ THỤ THỂ GIỐNG TOLL 7 (TLR7) VÀ THỤ THỂ GIỐNG TOLL 8 (TLR8) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất quinolin được thế chọn lọc tác động như chất đối kháng hoặc chất ức chế các thụ thể giống Toll 7 và/hoặc 8, và các dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất quinolin được thế chọn lọc và dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất này làm (các) thành phần hoạt tính. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất đóng vai trò như chất đối kháng hoặc chất ức chế thụ thể giống Toll (TLR) 7 và 8, và các hợp chất được sử dụng để điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - SLE) và viêm thận do luput.

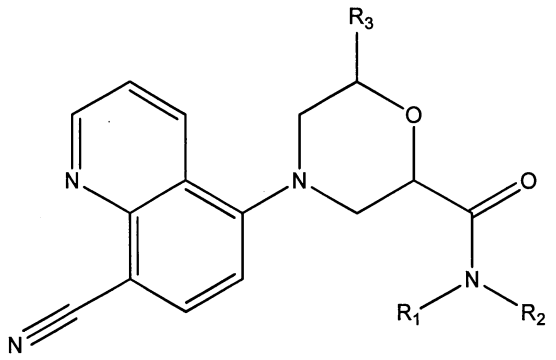
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE) và viêm thận do luput là bệnh tự miễn đặc trưng bởi chứng viêm và tổn thương mô. Ví dụ, SLE có thể gây tổn thương cho da, gan, thận, khớp, phổi, và hệ thần kinh trung ương. Người mắc bệnh SLE có thể có các triệu chứng chung như vô cùng mệt mỏi, đau và sưng khớp, sốt không rõ nguyên nhân, phát ban da, và rối loạn chức năng thận. Do ở các bệnh nhân khác nhau thì sự tham gia của các cơ quan cũng khác nhau, nên triệu chứng có thể khác nhau giữa các bệnh nhân. SLE là bệnh chủ yếu gặp phải ở phụ nữ trẻ, với tỷ lệ khởi phát cao nhất trong khoảng từ 15 đến 40 tuổivà tỷ lệ mắc ở phụ nữ cao hơn khoảng 10 lần so với nam giới.

Các phương pháp điều trị SLE hiện nay thường bao gồm thuốc điều hòa miễn dịch như belimumab, hydroxycloroquin, prednison, và xyclophosphamit. Tất cả các thuốc này đều có thể có tác dụng phụ phụ thuộc liều, và nhiều bệnh nhân vẫn khó kiểm soát bệnh này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất và các hợp chất được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi sự hoạt hóa thụ thể giống Toll 7 hoặc 8 ở bệnh nhân. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó ít nhất một trong số R_1và R_2là –H, metyl, hoặc etyl, và nhóm còn lại là -H; hoặc nhóm còn lại là

C_1-C_6 alkyl mà được thế tùy ý bằng:

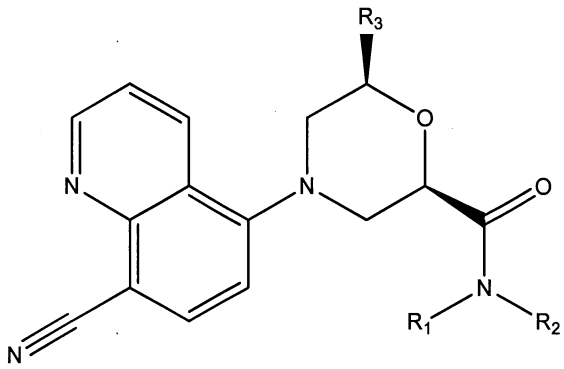
–OH, metoxy, etoxy, -$OCH(CH_3)_2$, -$O(CH_2)_2CH_3$, phenyl, furanyl, -$O(CH_2)_2OH$, phenoxy, metylthio, -F, -$N(CH_3)_2$, xyano, pyridinyloxy, florophenoxy, isochromanyl, phenol, benzylamino, -$NHCH_3$, oxo-, amino, carboxyl, spiroaminyl có 7 cạnh, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, no hoặc không no và tùy ý bao gồmmột hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, và được thế tùy ý ở một hoặc nhiều nguyên tử C hoặc N bằng metyl, xyano, flo, metylamino, hoặctrifloromety; hoặc nhóm còn lại là

C_3-C_7xycloalkan, no hoặc không no, tùy ý được tạo liên kết, tùy ý bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N, và được thế tùy ý ở một hoặc nhiều nguyên tử C hoặc N bằng metyl, etyl, pyridinyl, azetidinyl, axetamidyl, carboxamidyl, xyano, flo, metylamino, hoặc trifloromety; hoặc

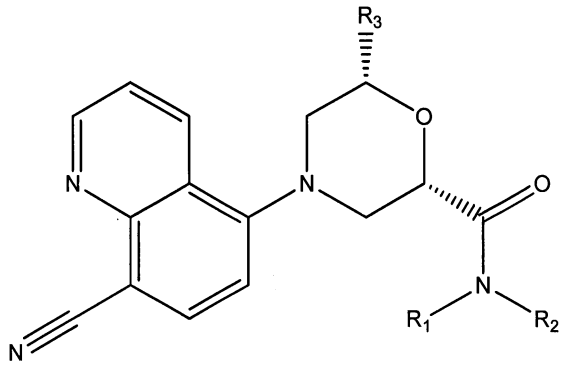
R_1 và R_2, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra spirodiamin có 8 đến 11 cạnh, bixyclodiamin có 8 cạnh, spiroxamin có 7 cạnh, piperidinyl được thế tùy ý bằng etyl, hoặc xycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, được thế tùy ý bằng ít nhất một trong số carboxamidyl, aminometyl, metyl, (etylamino)metyl, (dimetylamino)metyl, dimetylamino, (metylamino)metyl, và amino; và trong đó

R_3 là –H hoặc metyl.

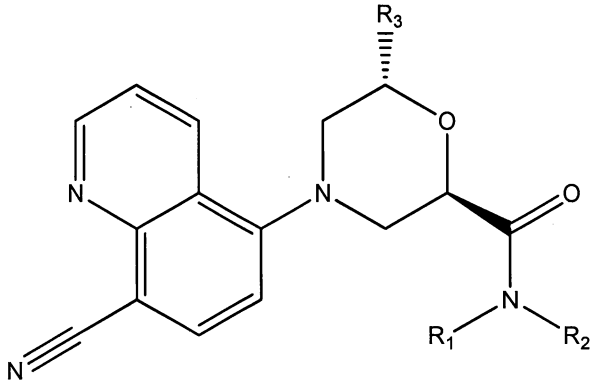
Theo một phương án khác,hợp chất này là hợp chất có công thức (I), có hóa học lập thể được nêu trong một trong số các công thức (Ia), (Ib), (Ic), hoặc (Id), có sự tùy chọn nhóm thế giống như được nêu trên cho công thức (Ia):



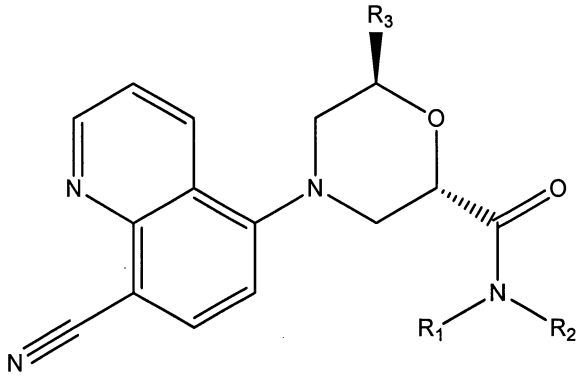
(Ia)



(Ib)

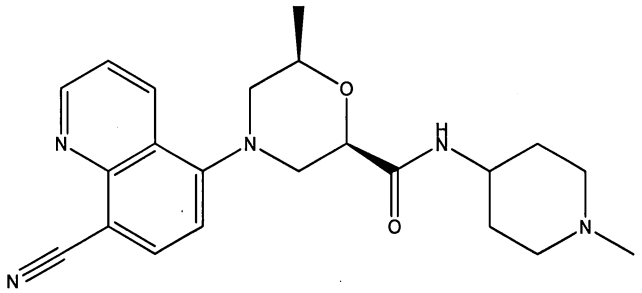


(Ic)



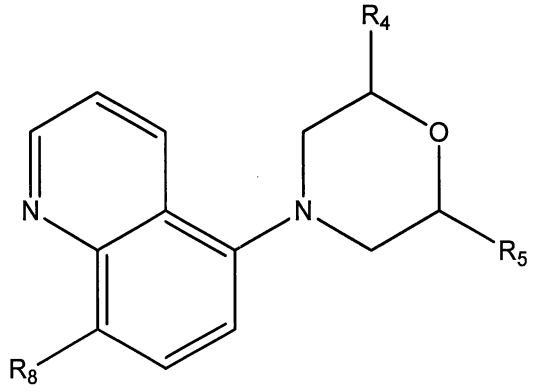
(Id)

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ie) (hóa học lập thể tương đối đã chỉ ra):



(Ie)

Theo một phương án khác,hợp chất này là hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó

R_4 là –H hoặc metyl;

R_5 là C_1-C_5 alkyl mà no, no một phần hoặc không no, và được thế tùy ý bằng:

-H, -Cl, -F, -OH, $-NH_2$, oxo-, $-N(CH_2CH_3)_2$, phenyl, xyclohexyl, phenyltriazolyl, xyclohexyltriazolyl, pyridinyl, pyrolidinyl,

morpholinyl được thế tùy ý bằng metyl hoặc hydroxymetyl,

-O-, được thế bằng:

C_1-C_6 alkyl, metylphenyl, metylxyclohexyl, pyridinyl, diazinyl, hoặc phenyl được thế tùy ý bằng –F hoặc metyl,

-NH-, được thế bằng:

C_2-C_7 alkyl mà là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, no hoặc không no, và được thế tùy ý bằng oxo-, phenyl, metyl, hoặc –OH,

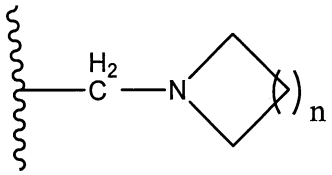
pyridinyl được thế tùy ý bằng metyl, metoxy, phenyl, hoặc amino,

diazinyl được thế tùy ý bằng etyl,

benzoimidazolyl, metylphenyl, phenylpyrazolyl, naphtyridyl,

phenyl được thế tùy ý bằng -F, metyl, etyl, hoặc etoxy,

imidazolidinyl được thế tùy ý bằng metyl

hoặc R_5 là  , trong đó n bằng từ 1 đến 3, và trong đó amin vòng được thế tùy ý bằng

C_1-C_3 alkyl được thế tùy ý bằng

-OH, -F, phenyl, $-NH_2$, xyclohexyl, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, metylsulfonamidyl, benzensulfonamidyl, metylbenzensulfonamidyl, hoặc

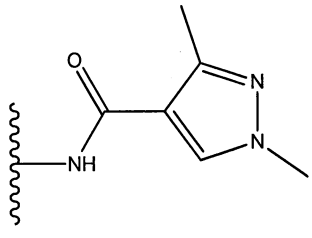
pyrolidinyl được thế tùy ý bằng metyl hoặc hydroxyl, hoặc

$-NHC(O)R_6$, trong đó R_6 là

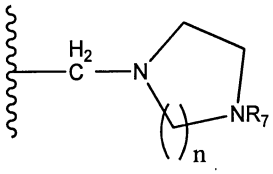
C_1-C_5 alkyl, phenyl, pyridinyl, florophenyl, metylsulfonyl, flobenzensulfonyl, dimetyl pyrazol sulfonyl, hoặc

pyrazolyl được thế tùy ý bằng metyl;

piperidinyl được thế tùy ý bằng $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, metyl, oxo-, C(O)Ph,

$-NH_2$, $-NH-C(O)CH_3$, hoặc  ,

piperazinyl được thế tùy ý bằng $-C(O)OC(CH_3)_3$, metyl, $-C(O)CH_3$, -C(O)Ph, $C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, hoặc metylsulfonyl; hoặc

R_5 là  , trong đó n bằng 1 hoặc 2, và trong đó diamin vòng được thế tùy ý trên ít nhất một nguyên tử cacbon bằng

metyl, oxo-, $-N(CH_3)_2$, amino, $-CH_2CH_3$, hoặc

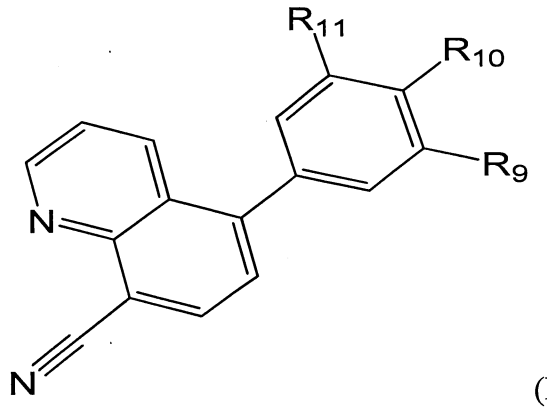
piperidinyl được thế tùy ý bằng metyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, -C(O)Ph,

hoặc –C(O)OC(CH_3)$_3$, và

trong đó R_7 là –H, phenyl, -C(O)CH_3, C_1-C_3 alkyl, -C(O)NH_2, hoặc –C(O)Ph; và

R_8 là metoxy hoặc xyano.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III):



(III),

trong đó:

R_{11} là H hoặc metyl;

R_{10} là H hoặc, khi cả R_{14} và R_9 là H, là metyl-1,4'-bipiperidinyl;

R_9 là -H hoặc là –CH_2- được thế bằng 1,4'-bipiperidinyl, oxo-, hydroxyl, metylpyridinyl, hoặc piperidinyl được thế tùy ý bằng hydroxyl, -N(CH_3)$_2$, hoặc piperidinyl.

Theo một phương án khác, hợp chất này được chọn từ rel-(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((*3R,4S*)-4-floropyrolidin-3-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxa mithydroclorua, (*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)morpholin-2-carboxamit, 5-((*2S,6R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril, và 5-((*2R,7R*)-2-(hydroxymetyl)-7-metyl-1,4-oxazepan-4-yl)quinolin-8-cacbonitril.

Theo một phương án khác, hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo đoạn nêu trên có giá trị IC50 nhỏ hơn hoặc bằng 20 nM chống lại thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293. Theo một phương án khác, hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo đoạn nêu trên có giá trị IC50 nhỏ hơn hoặc bằng 100 nM chống lại thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293. Theo một phương án khác, giá trị IC50 chống lại thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong

dòng tế bào HEK-293 được đo bằng cách (1) cấy các tế bào của dòng tế bào HEK-293 biểu hiện ổn định TLR7 trong môi trường Eagle được biến đổi của Dulbecco chứa huyết thanh thai bò 10% ở mật độ $2,22x10^5$ tế bào/ml vào trong đĩa 384 giếng và ủ trong 2 ngày ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5%; (2) bổ sung hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng và ủ tế bào trong 30 phút; (3) bổ sung CL097 (InvivoGen) ở nồng độ 3ug/ml và ủ tế bào trong khoảng 20 giờ; và (4) định lượng sự hoạt hóa gen chỉ thị phụ thuộc NF-kappaB bằng cách đo cường độ phát quang.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có giá trị IC50 kháng lại thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293 nhỏ hơn hoặc bằng 200 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 180 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 160 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 140 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 120 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 100 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 80 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 60 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 40 nM, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 20 nM. Theo các phương án khác của sáng chế, hợp chất có giá trị IC50 kháng lại thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293 nằm trong khoảng từ 10 nM đến 30 nM, từ 10 nM đến 50 nM, từ 10 nM đến 100 nM, từ 30 nM đến 50 nM, từ 30 nM đến 100 nM, hoặc từ 50 nM đến 100 nM. Theo các phương án khác, giá trị IC50 kháng lại thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293 được đo bằng cách (1) cấy các tế bào của dòng tế bào HEK-293 biểu hiện ổn định TLR7 trong môi trường Eagle được cải biến của Dulbecco chứa huyết thanh thai bò 10% ở mật độ $2,22x10^5$ tế bào/ml vào trong đĩa 384 giếng và ủ trong 2 ngày ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5%; (2) bổ sung hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng và ủ tế bào trong 30 phút; (3) bổ sung CL097 (InvivoGen) ở nồng độ 3ug/ml và ủ tế bào trong khoảng 20 giờ; và (4) định lượng sự hoạt hóa gen chỉ thị phụ thuộc NF-kappaB bằng cách đo cường độ phát quang.

Các phương án khác đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo sáng chế dùng để điều trị bệnh luput, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở việc điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh luput ởda, bệnh luput thần kinh-tâm thần, phong bế tim thai, và hội chứng kháng phospholipit.

Các phương án khác đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế dùng để kháng TLR7.

Các phương án khác đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế dùng để kháng TLR8.

Các phương án khác đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế và ít nhất một chất mang dược dụng.

Các phương án khác đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế dùng để điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống hoặc bệnh luput.

Các phương án khác đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế dùng để kháng TLR7.

Các phương án khác đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế dùng để kháng TLR8.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế và ít nhất một chất mang dược dụng.

Thuật ngữ "được thế tùy ý" như được sử dụng trong bản mô tả, có nghĩa là cấu trúc được nói đến có thể bao gồm, nhưng không nhất thiết phải bao gồm, một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ alkyl mạch ngắn, metoxy-, -OH, $-NH_2$, $-CH_2-NH-CH_2$, $-OCH_2CH_2CH_3$, hoặc $-OCH(CH_3)_2$. Nếu gốc được thế tùy ý là mạch vòng, thì sự thế tùy ý này có thể là cầu nối metyl giữa hai nguyên tử trong vòng này.

Ký hiệu "C(O)" như được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm cacbonyl có công thức C=O.

Trừ khi được quy định khác, từ "một" khi được sử dụng trong bản mô tả, bao gồm các điểm yêu cầu bảo hộ, có nghĩa là "một hoặc nhiều".

Như được sử dụng trong bản mô tả, "alkyl mạch ngắn" để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng, hoặc, trong trường hợp các nhóm có 3 và 4 cacbon, là các hydrocacbon no mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "được gắn vào qua nitơ" khi đề cập đến gốc dị vòng chứa nitơ, có nghĩa là điểm gắn của gốc này vào cấu trúc khác là qua nguyên tử nitơ mà là một phần của dị vòng này.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "TLR7/8" có nghĩa là "TLR7 và TLR8" hoặc "TLR7 hoặc TLR8" hoặc "TLR7 và/hoặc TLR8". Ý nghĩa cụ thể có thể được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật dựa vào ngữ cảnh trong đó "TLR7/8" xuất hiện.

Gốc dị vòng được nêu trong bản mô tả bao gồm azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, metylazetidinyl, pyrazolyl, piperazinyl, morpholinyl, thiazolyl, pyrolopyrolyl, imidazolidinyl, và isothiazolyl. Khi nhóm dị vòng được đề cập, trừ khi được quy định khác, sẽ được hiểu rằng (các) nguyên tử dị vòng trong nhóm này có thể ở vị trí bất kỳ trong nhóm. Cũng được hiểu rằng imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, và pyrolyl có thể là không no hoặc không no một phần. Một phương án của sáng chế có thể bao gồm dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với tá dược dược dụng. Các dược phẩm này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi sự hoạt hóa TLR7/8 ở bệnh nhân, thông thường bệnh nhân là người, mắc hoặc dễ mắc tình trạng bệnh hoặc bệnh này. Ví dụ về bệnh hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi sự hoạt hóa TLR7/8 bao gồm bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE) và viêm thận do luput.

Như được sử dụng trong bản mô tả, "lượng hữu hiệu" của hợp chất theo một phương án của sáng chế là lượng hữu hiệu của hợp chất nêu trên với lượng đủ để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh SLE và viêm thận do luput.

Các phương án được trình bày trong sáng chế có thể bao gồm tâm bất đối hoặc tâm không đối xứng. Các phương án bao gồm các chất đồng phân lập thể khác nhau và hỗn hợp của chúng. Các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất theo các phương án của sáng chế có thể được tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu có bán sẵn chứa tâm không đối xứng hoặc bất đối, hoặc bằng cách điều chế hỗn hợp của các hợp chất đồng phân đối ảnh sau đó tách các hợp chất này. Các phương pháp tách thích hợp bao gồm bước gắn hỗn hợp triệt quang của các chất đồng phân đối ảnh, được ký hiệu là (+/-), với chất phụ trợ bất đối, tách chất đồng phân không đối quang thu được bằng sắc ký hoặc tái kết tinh và tách sản phẩm tinh khiết về mặt quang học từ chất phụ trợ; hoặc tách trực tiếp hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh quang học trên cột sắc ký không đối xứng.

Các phương án của sáng chế còn bao gồm dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất của sáng chế cũng như tá dược dược dụng. Dược phẩm này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh SLE và viêm thận do luput. Vì thế, các phương án của sáng chế cũng có thể mô tả các hợp chất dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh SLE hoặc viêm thận do luput ở bệnh nhân là người có hoặc dễ mắc bệnh viêm thận do luput hoặc SLE.

Các phương án của sáng chế bao gồm muối dược dụng của các hợp chất được trình bày trong bản mô tả. Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ các muối nằm trong phạm vi của lĩnh vực y tế, thích hợp dùng để tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc tính, kích ứng, hoặc phản ứng dị ứng quá mức. Các muối dược dụng là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, S. M. Berge, et al., mô tả chi tiết về muối dược dụng trong ấn phẩm *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977. Muối có thể được điều chế tại chỗ trong bước phân lập và tinh chế cuối cùng của hợp chất hoặc điều chế riêng rẽ bằng cách cho nhóm bazơ tự do phản ứng với axit hữu cơ thích hợp. Các muối cộng axit điển hình bao gồm muối axetat, adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butyrat, camphorat, camphersulfonat, xitrat, xyclopentanpropionat, digluconat, dodexylsulfat, etansulfonat, fumarat, glucoheptonat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptonat, hexyanoat, hydrobromua, hydroclorua, hydroiodua, 2-hydroxy-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauryl sulfat, malat, maleat, monomaleat, malonat, metansulfonat, 2-naphtalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, stearat, suxinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, toluensulfonat, trifloaxetat, undecanoat, valerat, và các muối tương tự. Muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ điển hình bao gồm natri, lithi, kali, canxi, magie và loại tương tự, cũng như amoni không độc, amoni bậc bốn, và cation amin, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở amoni, tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamin, dimetylamin, trimetylamin, trietylamin, etylamin, và các chất tương tự.

Thuật ngữ "este dược dụng" như được sử dụng trong bản mô tả, là este thủy phân in vivo và bao gồm este dễ bị phân cắt trong cơ thể người để rời khỏi hợp chất mẹ hoặc muối của chúng. Các nhóm este thích hợp bao gồm, ví dụ, nhóm este thu được từ các axit cacboxylic béo dược dụng, cụ thể là axit alkanoic, alkenoic, xycloalkanoic, và alkandioic, trong đó mỗi nhóm alkyl hoặc alkenyl thường không có nhiều hơn 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các este cụ thể bao gồm format, axetat, propionat, butyat, acrylat, và etylsuxinat.

Trong sáng chế, chất đồng phân đối ảnh được ký hiệu bằng các ký hiệu "*R*" hoặc "*S*" hoặc được vẽ theo cách thông thường với dòng in đậm xác định nhóm thế nằm trên mặt phẳng của trang giấy trong không gian ba chiều và đường đứt đoạn hoặc nét đứt xác định nhóm thế nằm dưới mặt phẳng của trang giấy in trong không gian ba chiều. Nếu

không có ký hiệu hóa học lập thể nào được tạo ra, thì định nghĩa về cấu trúc đó bao gồm cả hai dạng hóa học lập thể. Nếu một cấu trúc hoặc tên hóa học bao gồm "REL" hoặc "rel" thì cấu trúc đó được hiểu là thể hiện hóa học lập thể tương đối.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1A và Fig. 1B thể hiện tác dụng ức chế in vivo ngắn hạn con đường TLR7 ở chuột nhắt bằng hợp chất ER-899742 và ER-899464. Chú thích hình vẽ: chuột BALB/c cái được dùng liều bằng ống thông qua đường miệng với một mình tá dược lỏng (dung dịch metyl-xenluloza nước 0,5%) hoặc hợp chất được pha chế trong tá dược lỏng ở liều 33mg/kg, 100mg/kg hoặc 300mg/kg. Tại thời điểm 6, 13 hoặc 24 giờ sau khi dùng liều qua đường miệng, chuột được tiêm dưới da bằng 15ug R848 để kích thích TLR7. Huyết tương máu được lấy bằng cách chọc tim, và sau đó mức IL-6 tại thời điểm 1,5 giờ sau khi kích thích TLR7 được đánh giá bằng quy trình ELISA chuẩn. (Fig. 1A). ER-899742 và ER-899464 được thử nghiệm cùng nhau trong một thí nghiệm (Fig. 1B). Thí nghiệm lặp lại được thực hiện với ER-899742 kiểm tra cả ba liều ở cả ba thời điểm.

Fig. 2A đến Fig. 2C thể hiện kết quả của thử nghiệm ER-899742 ở mẫu bệnh luput chủng NZBxNZW (sau đây được viết tắt là NZBWF1/J hoặc NZB/W). Chú thích hình vẽ: Chuột NZBWF1/J cái được nhận lúc 5 tuần tuổi, việc lấy máu đường cơ sở được thực hiện, và chuột được theo dõi về sự tiến triển bệnh bằng cách theo dõi các hiệu giá kháng ADN sợi kép. Ở 27 tuần tuổi, chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm có hiệu giá kháng ADN sợi kép trung bình tương đương và được điều trị ở 29 tuần tuổi bằng một mình tá dược lỏng (Veh; 0,5% metyl-xenluloza) hoặc liều 33, 100, hoặc 300mg/kg một lần mỗi ngày qua đường miệng (QD PO). Ở 46 tuần tuổi sau 17 tuần điều trị, chuột được lấy máu và được xét nghiệm về hiệu giá kháng ADN sợi kép. Tất cả chuột bị gây chết ở 50 tuần tuổi (21 tuần điều trị bằng hợp chất). (Fig. 2A) Ngay trước khi gây chết tại 50 tuần tuổi (sau 21 tuần điều trị), nước tiểu được lấy từ các cá thể chuột, và tỷ lệ albumin creatinin niệu (UACR, protein niệu) được xác định cho từng con chuột như là số đo gián tiếp của chức năng thận. (Fig. 2B) Thời gian tử vong quan sát được trong nghiên cứu này cho nhóm dùng liều cao nhất và thấp nhất. Không quan sát thấy tỉ lệ tử vong khi điều trị bằng hợp chất. Hơn nữa, không quan sát thấy tỉ lệ tử vong ở nhóm dùng liều trung bình (không được thể hiện). (Fig. 2C) Tác động của việc điều trị trên hiệu giá kháng ADN sợi kép sau 17 tuần dùng liều, ở 46 tuần tuổi. Không quan sát thấy tác dụng có ý nghĩa thống kê.

Fig. 3A đến Fig. 3E thể hiện kết quả thử nghiệm hợp chất ER-899742 trong Pristane: mẫu bệnh luput chủng DBA/1. Chú thích hình vẽ: Chuột DBA/1 cái ở 9 tuần tuổi được tiêm trong màng bụng 0,5ml pristane hoặc PBS. Ở 9 tuần sau tiêm pristane, các con vật được lấy máu để xác định hiệu giá tự kháng thể. Việc dùng liều qua đường miệng một lần mỗi ngày với tá dược lỏng (Veh; 0,5% metyl-xenluloza) hoặc 33 mg/kg, 100 mg/kg, hoặc 300 mg/kg ER-899742 được bắt đầu 10 tuần sau khi tiêm pristane và liên tục trong 13 tuần điều trị. Chuột được gây chết không đau sau 13 tuần điều trị bằng hợp chất, và hiệu giá kháng ADN sợi kép (Fig. 3A), kháng Sm/nRNP (Fig. 3B), kháng histon (Fig. 3C) và kháng RiboP (Fig. 3D) được đo ở các mẫu huyết thanh máu bằng ELISA (ý nghĩa thống kê giữa điều trị bằng hợp chất so với tá dược lỏng được xác định bằng ANOVA với hậu kiểm định Dunnett) (Fig. 3E). Sự biểu hiện của gen được điều hòa bởi IFN trong máu toàn phần được xác định bằng bảng qPCR sau 13 tuần điều trị bằng 300 mg/kg ER-899742, và điểm số ký hiện gen IFN được tính (chi tiết xem phần nguyên liệu làm thuốcvà phương pháp liên quan đến cách tính điểm số IFN). Bảng thể hiện danh sách đầy đủ các gen được điều hòa tăng đáng kể nhờ việc điều trị bằng pristane so với đối chứng PBS. Khi điểm số interferon được tính, không có sự khác biệt đáng kể nào giữa chuột được điều trị bằng hợp chất và được điều trị bằng tá dược lỏng. Tuy nhiên 6 gen được giảm đáng kể nhờ việc điều trị bằng hợp chất so với điều trị bằng tá dược lỏng (kiểm định t student) và được đánh dấu trong bảng.

Fig. 4A đến Fig. 4C thể hiện kết quả thử nghiệm ER-899464 ở mẫu bệnh NZB/W trong cùng thử nghiệm với Fig. 2A. Chú thích hình vẽ: (Fig. 4A) Ngay trước khi gây chết tại 50 tuần tuổi (sau 21 tuần điều trị), nước tiểu được lấy từ cá thể chuột, và tỷ lệ albumin creatinin niệu (UACR, protein niệu) được xác định cho từng con vật như là số đo gián tiếp của chức năng thận. (Fig. 4B) Tổng hợp tỉ lệ tử vong quan sát được trong nghiên cứu này đối với nhóm dùng liều cao nhất và thấp nhất. Không quan sát thấy tỉ lệ tử vong trong nhóm dùng liều trung bình (không được thể hiện). (Fig. 5C) Tác động của việc điều trị trên hiệu giá kháng ADN sợi kép sau 17 tuần dùng liều, ở 46 tuần tuổi. Không quan sát thấy tác dụng có ý nghĩa thống kê.

Fig. 5A đến Fig. 5D thể hiện kết quả thử nghiệm ER-899464 trong mẫu bệnh Pristane trong thử nghiệm giống như được thể hiện trong Fig. 3A đến Fig. 3E. Chú thích hình vẽ: Chuột bị gây chết sau 13 tuần điều trị bằng hợp chất, và hiệu giá kháng ADN sợi kép (Fig. 5A), kháng Sm/nRNP (Fig. 5B), kháng histon (Fig. 5C), và kháng RiboP

(Fig. 5D) được đo trong các mẫu huyết thanh máu bằng ELISA (ý nghĩa thống kê của việc điều trị bằng hợp chất so với điều trị bằng tá dược lỏng được xác định bằng phân tích ANOVA với hậu kiểm định Dunnett). Như đã thực hiện với ER-899742, sự biểu hiện gen được điều khiển bởi interferon được kiểm tra, nhưng không có gen nào được điều hòa tăng do bệnh được thể hiện trong Fig. 3B bị ảnh hưởng bởi việc điều trị bằng ER-899464.

Fig. 6 thể hiện cấu trúc và tên hóa học tương ứng theo các phương án khác nhau được trình bày trong bản mô tả. "Số ER" là số tham chiếu được gán cho mỗi hợp chất. Khi có thể, hoạt tính kháng dòng tế bào HEK biểu hiện ổn định TLR7 ở người, hoạt tính kháng dòng tế bào HEK biểu hiện ổn định TLR9 ở người, số liệu 1H NMR, và số liệu đo phổ khối cũng được bao gồm.

Fig. 7A đến Fig. 7G thể hiện tác dụng của việc dùng liều ER-899742 ở bệnh bị gây ra bởi pristane ở chuột DBA/1J. Chú thích hình vẽ: chuột DBA/1 cái ở 9 tuần tuổi được tiêm trong màng bụng 0,5ml pristane hoặc PBS. Ở thời điểm 10 tuần sau khi tiêm pristane, các con vật được lấy máu để xác định hiệu giá tự kháng thể. Việc dùng liều tá dược lỏng qua đường miệng mỗi ngày một lần (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 33 mg/kg, hoặc 300 mg/kg ER-899742 được bắt đầu ở thời điểm 11 tuần sau khi tiêm pristane và tiếp tục trong 14 tuần điều trị. Chuột bị gây chết không đau sau 14 tuần điều trị bằng hợp chất, và hiệu giá kháng ADN sợi kép (Fig. 7A), kháng RiboP (Fig. 7B), kháng Sm/nRNP (Fig. 7C), và kháng histon (Fig. 7D) được đo ở các mẫu huyết thanh máu bằng ELISA (ý nghĩa thống kê của việc điều trị bằng hợp chất so với tá dược lỏng được xác định bằng phân tích ANOVA với hậu kiểm định Dunnett). Cùng một huyết tương được dùng để đo tổng hiệu giá IgG bằng ELISA tại thời điểm kết thúc việc dùng liều (Fig. 7E). Sự kiểm soát tự kháng thể kháng ADN sợi kép và RiboP được quan sát thấy khi có mặt các thay đổi tối thiểu ở mức IgG chung. Chuột được điều trị bằng pristane trong thử nghiệm này đã phát triển chứng viêm khớp, với khớp bị sưng ở chân sau. Điểm số viêm khớp được chấm theo mức độ nghiêm trọng, mỗi chân được tính điểm theo thang điểm từ 0 đến 4 dựa trên các dấu hiệu sưng và viêm. Các điểm số được cộng cho hai bàn chân sau được đánh giá trên mỗi con chuột, và được lập đồ thị ở Fig. 7F kèm theo đánh giá thống kê như đối với hiệu giá ELISA nêu trên. Tác dụng ức chế có ý nghĩa thống kê phụ thuộc liều được quan sát thấy. Khi các điểm số interferon tính được, quan sát thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa chuột được điều trị bằng hợp

chất theo sáng chế và chuột được điều trị bằng tá dược lỏng. Tuy nhiên Fig. 7G chứng tỏ sự điều hòa giảm của 5 trong số 28 gen được điều hòa bởi interferon liên quan đến bệnh khi điều trị bằng ER-899742.

Fig. 8 là kết quả điều trị trong một tháng bằng ER-899742 ở bệnh gây ra bởi pristane ở chuột DBA/1J có bệnh tiến triển, sau khi phát triển mức tự kháng thể cao. Chú thích hình vẽ: chuột DBA/1J được tiêm pristane trong màng bụng khi 10 tuần tuổi. Ba tháng sau,hiệu giá kháng RiboP và kháng ADN sợi kép được xác định, và các con chuột được chia ngẫu nhiên vào các nhóm với hiệu giá trung bình phù hợp. Các nhóm bị gây chết sau 1, 2 hoặc 4 tuần dùng liều ER-899742 qua đường miệng, và hiệu giá RiboP được đo trong huyết thanh. Fig. 8 chứng tỏ rằng không có sự đảo ngược có ý nghĩa thống kê nào của hiệu giá kháng RiboP hoặc ADN sau 28 ngày dùng liều, mặc dù việc dùng liều liên quan đến việc không có sự gia tăng hiệu giá.

Fig. 9 là đồ thị ORTEP của cấu trúc tinh thể của ER-899742 dưới dạng muối HCl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các từ viết tắt sau đây được sử dụng trong bản mô tả này:

Định nghĩa: Các từ viết tắt sau đây có nghĩa như sau:

AcOH: axit axetic

anhyd: khan

aq.: nước

Bn: benzyl

Boc: *tert*-butoxycabonyl

CSA: axit camphor sulfonic

d: (các) ngày

DAMP: mô hình phân tử liên quan đến sự nguy hiểm

DBU: 1,8-Diazobixyclo[5.4.0]undec-7-en

DCE: 1,2-dicloroetan

DCM: diclorometan

DIPEA: N,N-diisopropyletylamin

DMA: N,N-Dimetylaxetamit

DMAP: 4-Dimetylaminopyridin

DMF: N,N-dimetylformamit

DMSO: Dimetyl sulfoxit

sdADN: ADN sợi kép

EDC: 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua

ee: dư đối quang

EtOAc: etyl axetat

EtOH: etanol

h: giờ

HATU: N,N,N',N'-Tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat

HCl: axit clohydric

HCQ: hydroxycloroquin

hep: n-heptan

HEPES: axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetansulfonic

HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao

IFN: interferon

IPA: rượu isopropyl hoặc isopropanol

K_2CO_3: kali cacbonat

MeOH: metanol

$MgSO_4$: magie sulfat (khan)

min: phút

MTBE: metyl *tert*-butyl ete

Na_2CO_3: natri cacbonat

Na_2SO_4: natri sulfat (khan)

$NaBH_4$: natri borohydrua

NaCl: natri clorua

NaH: 60% natri hydrua được phân tán trong dầu

NaHCO3: natri bicacbonat

NaOH: natri hydroxit

NBS: N-bromosuxinimit

NH_4Cl: amoni clorua

NH_4Cl: amoni clorua

NH_4OH: amoni hydroxit

NMP: N-metylpyrolidon

Ns: Nosyl hoặc o-nitrobenzensulfonyl

^oC: độ C

PAMP: Mô hình phân tử liên kết với tác nhân gây bệnh

PBMC: tế bào máu đơn nhân ngoại vi

PBS: nước muối đệm phosphat

pDC: tế bào đuôi gai dạng tương bào

$PhNTf_2$: N-phenyltrifloromethansulfonimit

qPCR: phản ứng chuỗi polymeraza định lượng

R848: resiquimod

rt: nhiệt độ phòng

sat: bão hòa

SNAP: phần vỏ chứa pha tĩnh sắc ký nhanh nhãn hiệu BIOTAGE®

SOC: tiêu chuẩn chăm sóc

ssARN: ARN sợi đơn

T3P: Propylphosphonic anhydrit

tBuOK: kali *tert*-butyloxit

TEA: trietylamin

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametylpiperidin 1-oxyl

Tf: trifloromethansulfonat

TFA: axit trifloroaxetic

THF: tetrahydrofuran

TLDA: bảng tỷ trọng thấp Taqman®

TLR: Thụ thể giống Toll

TSA: axit p-toluensulfonic

I. TLR và bệnh luput

Ngoài vai trò của chúng làm thụ thể miễn dịch bẩm sinh có thể phát hiện mô hình phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh ngoại sinh ("không phải tự thân") (PAMP – tức là, phát hiện LPS vi khuẩn bằng TLR4), thụ thể giống Toll của động vật có vú (TLR) cũng có khả năng nhận biết yếu tố kích thích nội sinh (DAMP) được giải phóng sau khi mô vật chủ bị tổn thương hoặc áp lực. Ấn phẩm Kono, H. and K.L. Rock, *How dying cells alert the immune system to danger.* Nat Rev Immunol, 2008. 8(4): p. 279-89.Trong thập kỷ qua, đã có đánh giá về mối liên kết giữa sự hoạt hóa TLR bởi mô hình phân tử liên quan đến sự nguy hiểm nội sinh ("tự thân") (DAMP) và nguyên nhân gây ra các rối loạn tự miễn. Cụ thể, TLR7 có thể được hoạt hóa bởi ARN sợi đơn (ssARN) có nguồn gốc từ cả nguồn động vật có vú và virut, trong khi TLR9 có thể được hoạt hóa bởi ADN có nguồn gốc từ nguồn động vật có vú, virut, và vi khuẩn.

Bệnh luput đặc trưng bởi tự kháng thể phản ứng kháng lại chính ADN sợi kép (dsADN) và protein liên quan (histon) cũng như kháng lại phạm vi rộng của các protein liên quan đến ARN như Ro, La, Smith (Sm), và U1 snRNP. Ấn phẩm Kirou, K.A., et al., *Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease.* Arthritis Rheum, 2005, 52(5): p. 1491-503. Dấu hiệu phổ biến thứ hai của bệnh luput, được chỉ ra là có tương quan trực tiếp với mức độ nghiêm trọng của bệnh, là sự biểu hiện bị rối loạn điều hòa của interferon typ 1 (IFN), cụ thể là IFNα, và sự tăng cao tương ứng của nhóm lớn các gen được điều hòa bởi IFNalpha trong PBMC của bệnh nhân bị luput (được gọi là "chữ ký gen IFN typ 1"). Kirou, K.A., et al., nêu trên. Nguồn IFN chủ yếu

trong máu là tế bào miễn dịch được chuyên môn hóa được gọi là tế bào đuôi gai dạng tương bào (pDC), biểu hiện cơ định cả TLR7 và TLR9.

Mối quan hệ nhân quả giữa hai đặc trưng của bệnh này, mức tự kháng thể và IFN, được thừa nhận khi nhiều nhóm nghiên cứu đã cùng nhau chứng minh rằng phức hợp kháng thể được phân lập từ bệnh nhân bị luput chứ không phải từ người cho khỏe mạnh có thể điều khiển quá trình sản xuất IFN bởi pDC theo cách phụ thuộc TLR7/9 và ARN/ADN. Phương pháp, T.K., *Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9.* J Clin Invest, 2005, 115(2): p. 407-17; Vollmer, J., et al., *Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8.* J Exp Med, 2005. 202(11): p. 1575-85; Savarese, E., et al., *U1 small nuclear ribonucleoprotein immune complexes induce type I interferon in plasmacytoid dendritic cells through TLR7.* Blood, 2006. 107(8): p. 3229-34. Hơn nữa, IFN kích thích sự biểu hiện TLR7/9 gia tăng trên tế bào B, nhờ đó tăng cường sự hoạt hóa TLR/BCR (thụ thể tế bào B) của tế bào B tự phản ứng để biệt hóa thành tương bào sản xuất kháng thể. Banchereau, J. and V. Pascual, *Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases.* Immunity, 2006, 25(3): p. 383-92. Theo cách này, mức phức hợp tự kháng thể chứa phối tử TLR7/9 axit nucleic điều khiển chu trình gây viêm và sự tiến triển của bệnh luput. Các tác giả sáng chế tin rằng có khả năng là tác dụng đối kháng dược lý với TLR7/8 sẽ tạo ra lợi ích điều trị bệnh cho bệnh nhân luput bằng cách phá vỡ chu trình gây viêm này, làm giảm mức IFN, và giảm nhẹ quá trình bệnh tự miễn qua trung gian pDC và tế bào B.

Một số bằng chứng khác cho thấy vai trò của TLR7 đối với nguyên nhân gây bệnh luput ở người và củng cố cho quan điểm là thụ thể TLR là đích hữu hiệu để can thiệp bệnh. Hiện tượng đa hình đặc trưng trong 3' UTR của TLR7 đã được nhận biết và được chỉ ra là tương quan với cả sự biểu hiện TLR7 tăng và chữ ký gen IFN được tăng cường. Shen, N., et al., *Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) with male systemic lupus erythematosus.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(36): p. 15838-43, Deng, Y. et al., *MicroRNA-3148 modulates allelic expression of toll-like receptor 7 variant associated with systemic lupus erythematosus.* PLOS Genetics, 2013. e1003336, Ngoài ra, thuốc chống sốt rét tiêu chuẩn chăm sóc (SOC) bệnh luput như cloroquin phá vỡ sự truyền tín hiệu TLR7/9 hạt cơ quan nội bào và ức chế sự sản sinh PBMC và/hoặc pDC IFNalpha gây ra bởi phức hợp ssARN-ribonucleoprotein hoặc

huyết thanh của bệnh nhân luput. Hơn nữa, DC dạng tủy và bạch cầu đơn nhân sản xuất IL-12p40, TNF alpha, và IL-6 sau khi truyền tín hiệu ARN/TLR8 tự thân, gợi ý về sự tham gia thêm của xytokin gây viêm phụ thuộc TLR8 vào nguyên nhân gây bệnh luput ở người ngoài IFN được điều khiển bởi TLR7 bởi pDC. Vollmer, nêu trên; Gorden, K.B., et al., *Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8.* J Immunol, 2005. 174(3): p. 1259-68.

Bằng chứng trên mẫu chuột nhắt cũng thể hiện vai trò của TLR đối với bệnh luput. Các nghiên cứu đã công bố cùng nhau chứng tỏ rằng cả đột biến mất gen TLR7 đơn hoặc TLR7/9 kép hoặc tác dụng ức chế dược lý TLR7/9 kép làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh ở bốn mẫu bệnh luput khác nhau. Nickerson, K.M., et al., *TLR9 regulates TLR7- and MyD88-dependent autoantibody production and disease in a murine model of lupus.* J Immunol, 2010, 184(4): p. 1840-8; Fairhurst, A.M., et al., *Yaa autoimmune phenotypes are conferred by overexpression of TLR7.* Eur J Immunol, 2008. 38(7): p. 1971-8; Deane, J.A., et al., *Control of toll-like receptor 7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell proliferation.* Immunity, 2007. 27(5): p. 801-10;Savarese, E., et al., *Requirement of Toll-like receptor 7 for pristane-induced production of autoantibodies and development of murine lupus nephritis.* Arthritis Rheum, 2008. 58(4): p. 1107-15. Vai trò nổi bật của TLR7 như là yếu tố quyết định quan trọng của tính tự miễn, sự biểu hiện quá mức chuyển gen của một mình TLR7 dẫn đến tính tự phản ứng kháng ARN tự phát và viêm thận ở chủng C57BL/6 kháng bệnh bình thường. Deane, nêu trên.

Từ góc độ an toàn, chưa có báo cáo nào cho biết chuột khiếm khuyết gen TLR7, 8, hoặc 9 đơn hoặc 7/8 và 7/9 kép bị suy giảm miễn dịch đến mức mà quan sát được sự nhiễm trùng bởi tác nhân gây bệnh cơ hội. Cũng như vậy, thuốc chống sốt rét theo tiêu chuẩn chăm sóc được coi là khá an toàn và hiệu quả để sử dụng lâu dài ở người để kiểm soát sự bùng phát bệnh luput ở các liều được dự đoán là ức chế ít nhất một phần sự truyền tín hiệu TLR7/9. Lafyatis, R., M. York, và A. Marshak-Rothstein, *Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors?* Arthritis Rheum, 2006, 54(10): p. 3068-70; Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum, 2006. 54(10): p. 3284-90. Thực tế là, ngoại trừ sự tăng nhạy cảm với các bệnh nhiễm vi khuẩn Gram-dương lúc còn nhỏ và đến mức độ ít hơn

ở tuổi trưởng thành, người có con đường truyền tín hiệu TLR và IL-1R bị tổn thương nặng (khiếm khuyết MyD88 hoặc IRAK-4) vẫn khỏe mạnh và duy trì đủ cơ chế bảo vệ vật chủ. Casanova, J.L., L. Abel, và L. Quintana-Murci, *Human TLRs and IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics.* Annu Rev Immunol, 2010.

Dựa trên thông tin này và các thông tin khác, các tác giả sáng chế tin rằng TLR7 cụ thể là đích rất có giá trị trong trường hợp mẫu SLE tiền lâm sàng trên chuột nhắt. Các nghiên cứu di truyền và chức năng trên người đã củng cố giả thuyết là tác dụng đối kháng con đường TLR7 và/hoặc TLR8 sẽ tạo ra lợi ích điều trị bệnh cho bệnh nhân luput. Hơn nữa, các nghiên cứu về đột biến mất gen TLR ở chuột nhắt và việc sử dụng thuốc chống sốt rét lâu dài cho người đã gợi ý rằng tác dụng ức chế TLR7, 8 và/hoặc 9 dược lý có thể được thực hiện mà không gây tổn hại đáng kể đến cơ chế bảo vệ của vật chủ.

Vì thế, hợp chất ức chế TLR7, TLR8, hoặc cả TLR7 và TLR8 được mong đợi là tác động như chất điều trị bệnh hoặc phòng bệnh cho bệnh SLE hoặc viêm thận do luput.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện hợp chất ức chế TLR 7 và/hoặc 8 và do đó được mong đợi là có tác dụng phòng bệnh hoặc điều trị bệnh trên bệnh SLE hoặc viêm thận do luput. Hợp chất và phương pháp theo sáng chế được mô tả ở đây.

II. Sử dụng trong điều trị

Mức liều của thành phần hoạt tính trong dược phẩm theo sáng chế có thể được thay đổi để thu được lượng hoạt chất mà đạt được sự đáp ứng điều trị bệnh mong muốn cho bệnh nhân, chế phẩm, và cách dùng cụ thể. Mức liều được chọn phụ thuộc vào hoạt tính của hợp chất, đường dùng cụ thể, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, và tình trạng và tiền sử y tế của bệnh nhân được điều trị. Liều dùng được xác định cho mỗi trường hợp cụ thể bằng cách sử dụng phương pháp chuẩn theo các yếu tố đơn nhất đối với bệnh nhân này, bao gồm độ tuổi, cân nặng, tình trạng sức khỏe chung, và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của hợp chất theo sáng chế. Thông thường, trong trường hợp sử dụng qua đường miệng, hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng được dùng ở liều khoảng từ 30 μg đến 100 μg, liều bằng từ 30 μg đến 500 μg, liều bằng từ 30 μg đến 10 g, liều bằng từ 100 μg đến 5 g, hoặc liều bằng từ 100 μg đến 1g cho một người lớn mỗi ngày. Trong trường hợp dùng bằng cách tiêm,

được dùng ở liều khoảng từ 30 μg đến 1 g, liều bằng từ 100 μg đến 500 mg, hoặc liều bằng từ 100 μg đến 300 mg cho mỗi người lớn mỗi ngày. Trong tất cả các trường hợp, liều được dùng một lần hoặc được chia thành nhiều lần sử dụng. Các liều có thể được mô phỏng, ví dụ, bằng cách sử dụng chương trình Simcyp®.

Không dự định là việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cho động vật có vú, bao gồm người bị giới hạn ở đường sử dụng, liều lượng, hoặc tần suất liều dùng cụ thể. Sáng chế bao hàm tất cả các đường sử dụng, bao gồm qua đường miệng, trong màng bụng, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong khớp, trong thương tổn, dưới da, hoặc đường dùng bất kỳ khác thích hợp để cung cấp liều đủ để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh SLE hoặc viêm thận do luput. Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho động vật có vú ở một liều duy nhất hoặc nhiều liều. Khi nhiều liều được sử dụng, các liều này có thể được cách nhau khoảng, ví dụ, vài giờ, một ngày, một tuần, một tháng, hoặc một năm. Cũng được hiểu rằng, với đối tượng cụ thể bất kỳ, phác đồ liều cụ thể nên được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu cá nhân và đánh giá chuyên môn của người quản lý hoặc giám sát việc dùng dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế.

Đối với các ứng dụng lâm sàng, hợp chất theo sáng chế thường được dùng trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, qua kết tràng, qua mũi, trong màng bụng, trực tràng, trong má, hoặc qua đường miệng. Chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế thích hợp để sử dụng trong thuốc cho người hoặc thú y có thể được bào chế dưới dạng cho phép dùng qua đường dùng thích hợp. Các chế phẩm này có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường, bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất bổ trợ hoặc tá dược dược dụng. Chất bỗ trợ bao gồm, không kể những cái khác, chất pha loãng, môi trường nước vô trùng, và các dung môi hữu cơ không độc khác nhau. Chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng để sử dụng điều trị bệnh là đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và được mô tả, ví dụ, trong ấn phẩm của Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Philadelphia, và Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988, 1999, Marcel Dekker, New York. Các chế phẩm này có thể được bào chế dưới dạng viên nén, viên tròn, viên cốm, bột, dung dịch hoặc huyền phù nước, dung dịch tiêm được, cồn ngọt, hoặc si rô, và các chế phẩm này có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, hương liệu, chất tạo màu, và chất ổn định để thu được chế phẩm dược dụng.

Việc lựa chọn tá dược lỏng và hàm lượng của hoạt chất trong tá dược lỏng thường được xác định theo độ tan và tính chất hóa học của sản phẩm, đường dùng cụ thể, và các quy định cần tuân thủ trong thực hành dược. Ví dụ, các tá dược như lactoza, natri xitrat, canxi cacbonat, và dicanxi phosphat và chất phân rã như tinh bột, axit alginic, và một số silic dioxit phức được kết hợp với chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, natri lauryl sulfat, và bột talc) có thể được sử dụng để bào chế viên nén. Để bào chế viên nang, thuận lợi nếu sử dụng lactoza và polyetylen glycol khối lượng phân tử lớn. Khi huyền phù nước được sử dụng, chúng có thể chứa chất nhũ hóa hỗ trợ cho việc tạo huyền phù. Chất pha loãng như sucroza, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, cloroform, hoặc hỗn hợp của chúng có thể được sử dụng.

Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, nhũ tương, huyền phù, hoặc dung dịch chứa các chế phẩm theo sáng chế trong dầu thực vật (ví dụ, dầu vừng, dầu lạc, hoặc dầu oliu), dung dịch nước hữu cơ (ví dụ, nước và propylen glycol), este hữu cơ tiêm được (ví dụ, etyl oleat), hoặc dung dịch nước vô trùng của muối dược dụng được sử dụng. Dung dịch muối của các chế phẩm theo sáng chế đặc biệt hữu dụng để dùng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da. Dung dịch nước bao gồm dung dịch của các muối trong nước cất tinh khiết có thể được dùng trong tĩnh mạch miễn là (i) độ pH của chúng được điều chỉnh thích hợp, (ii) chúng được đệm thích hợp và được làm cho đẳng trương với lượng thích hợp glucoza hoặc natri clorua, và (iii) chúng được khử trùng bằng nhiệt, chiếu xạ, hoặc vi lọc. Chế phẩm thích hợp chứa hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất mang thích hợp để dùng trong máy xông khí dung hoặc hỗn dịch hoặc dung dịch sol khí, hoặc có thể được hấp thụ hoặc hấp phụ trên chất mang rắn thích hợp để dùng trong bình hít bột khô. Chế phẩm dạng rắn để dùng qua trực tràng bao gồm thuốc đạn được bào chế theo các phương pháp đã biết và chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Chế phẩm dạng liều của hợp chất theo sáng chế để dùng cho mục đích điều trị bệnh nên là vô trùng. Sự vô trùng dễ dàng đạt được bằng cách lọc qua màng vô trùng (ví dụ, màng 0,2 micron) hoặc bằng các phương pháp thông thường khác. Chế phẩm thường được bảo quản ở dạng đông khô hoặc dung dịch nước. Độ pH của các chế phẩm theo sáng chế theo một số phương án, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 11, có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 9, hoặc có thể nằm trong khoảng từ 7 đến 8.

Mặc dù một đường dùng là dùng liều qua đường miệng, các phương pháp sử dụng khác cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, chế phẩm có thể được dùng dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, qua kết tràng, trực tràng, qua mũi, hoặc trong màng bụng dưới nhiều dạng liều khác nhau như thuốc đạn, xy lanh nhỏ hoặc pelet cấy, sol khí, chế phẩm dạng liều qua đường miệng, và chế phẩm khu trú như thuốc mỡ, thuốc nhỏ, và miếng dán trên da. Hợp chất theo các phương án của sáng chế có thể được kết hợp vào các vật phẩm được tạo hình như vật cấy, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở van, stent, ống, và bộ phận giả, mà có thể sử dụng vật liệu trơ như polyme tổng hợp hoặc silicon, (ví dụ, chế phẩm Silastic®, silicon cao su, hoặc polyme có bán sẵn khác). Polyme này có thể bao gồm polyvinylpyrolidon, pyran copolyme, polyhydroxy-propyl-metacrylamit-phenol, polyhydroxyetyl-aspartamit-phenol, hoặc polyetylenoxit-polylysin được thế bằng gốc palmitoyl. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể được liên kết với nhóm polyme có thể phân hủy sinh học hữu dụng để đạt được sự giải phóng thuốc được kiểm soát, ví dụ axit polylactic, axit polyglycolic, copolyme của axit polylactic và polyglycolic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydropyran, polyxyanoacrylat, và copolyme khối được tạo liên kết ngang hoặc lưỡng tính của hydrogel.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng hệ phân phối liposom, như các túi đơn lớp nhỏ, các túi đơn lớp lớn, và các túi nhiều lớp. Liposom có thể được tạo ra từ nhiều loại lipit, như cholesterol, stearylamin, hoặc phosphatidylcholin. Hợp chất theo sáng chế có thể được phân phối bằng cách sử dụng kháng thể, đoạn kháng thể, yếu tố sinh trưởng, hormon, hoặc các gốc gắn đích khác mà được kết hợp với phân tử hợp chất (ví dụ, xem Remington: The Science and Practice of Pharmacy, xem ở phần trên), bao gồm sự liên hợp in vivo với các thành phần máu của hợp chất theo một phương án của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

III. Tổng hợp

Các con đường tổng hợp chung và cụ thể mà các tác giả sáng chế phát hiện ra là hữu dụng để bào chế theo các phương án của sáng chế được cung cấp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể nhận ra rằng các thay đổi hoặc cải biến nhất định của các quy trình này cũng có thể dẫn đến việc tổng hợp các hợp chất theo

sáng chế. Trong một số tình huống, cụm từ "như" được sử dụng để liệt kê các phương án thay thế khác nhau cho nhiều cấu trúc hoặc hợp chất gốc cũ hơn. Sẽ được hiểu rằng "như" không nên được hiểu là làm giới hạn, và nghĩa của nó phù hợp với "bao gồm, ví dụ, nhưng không bị giới hạn bởi."

Một số điều kiện là thông thường với các ví dụ cụ thể được trình bày dưới đây. Gia nhiệt bằng chiếu vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng Emrys Liberator hoặc Initiator Biotage®. Sắc ký cột được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống sắc ký cột nhanh Biotage® SP4. Việc loại bỏ dung môi được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi kiểu quay Büchii hoặc thiết bị bay hơi ly tâm Genevac®. Phổ NMR được ghi ở 400 MHz bằng quang phổ kế Varian Unity® bằng cách sử dụng dung môi được đơteri hóa. Sự thay đổi hóa học được báo cáo liên quan đến dung môi được proton hóa dư.

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên đĩa thủy tinh Whatman® được phủ trước bằng lớp silicagel dày 0,25 mm bằng cách sử dụng các tỷ lệ khác nhau của một hoặc nhiều dung môi sau: EtOAc, heptan, diclometan hoặc MeOH.

LC/MS phân tích được thực hiện cho nhiều ví dụ trên hệ thống Waters Acquity™ bằng cách sử dụng cột XBridge™ có thông số C18 1,7μm 2,1 × 50mm. Dung môi A và B lần lượt là nước với axit formic 0,1% và axetonitril với axit formic 0,1%. Tổng thời gian thực hiện là 5 phút với từ 5% B đến 99% B trong 4 phút với tốc độ chảy là 0,3 ml/phút. Số liệu phổ khối có được trên Waters SQD từ 100-2000 amu trong chế độ tia điện dương.

Theo phương án khác, việc xác nhận độ tinh khiết và khối lượng được thực hiện trên hệ thống tinh chế tự động Waters bằng cách sử dụng cột XBridge™ có thông số C8 3,5μm 4,6 × 50mm. Dung môi A và B lần lượt là nước với axit formic 0,1% và axetonitril với axit formic 0,1%. Tổng thời gian thực hiện là 6 phút với từ 10% B đến 95% B trong 5 phút với tốc độ chảy là 2,5 ml/phút. Số liệu phổ khối thu được trên Micromass ZQ™ từ 130-1000 amu trong chế độ tia điện dương.

LC/MS pha đảo điều chế được thực hiện cho nhiều ví dụ trên hệ thống tinh chế tự động Waters bằng cách sử dụng cột XBridge™ C8 5μm, 19 × 100mm. Dung môi A và B lần lượt là nước với axit formic 0,1% và axetonitril với axit formic 0,1%. Tổng thời gian thực hiện là 12 phút với từ 30% B đến 95% B trong 10 phút với tốc độ chảy là

20 ml/phút. Số liệu phổ khối thu được trên Micromass ZQ™ từ 130-1000 amu trong chế độ tia điện dương.

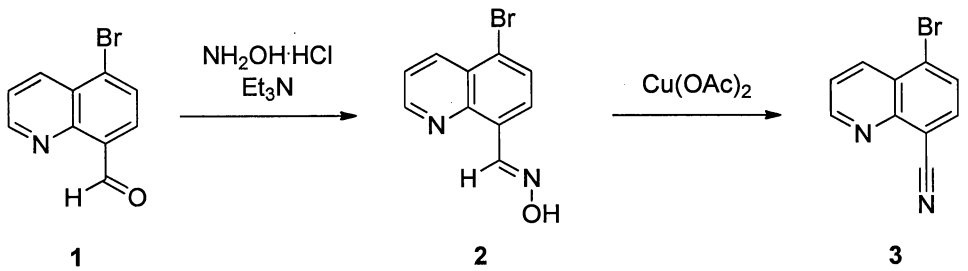
Kỹ thuật tách HPLC điều chế các hợp chất raxemic được thực hiện cho nhiều ví dụ bằng cách sử dụng một trong các cột không đối xứng sau: Chiralpak® IA (5 cm × 50 cm hoặc 2 cm × 25 cm), Chiralpak® AD (2 cm × 25 cm) hoặc Chiralcel® OD (2 cm × 25 cm). Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh của các hợp chất đã tinh chế được xác định bằng phân tích HPLC trên cột 0,45 cm × 25 cm bao gồm pha tĩnh giống nhau (IA, AD hoặc OD).

Các phương pháp và thử nghiệm chung để điều chế hợp chất theo sáng chế được nêu dưới đây. Trong một số trường hợp, hợp chất cụ thể được mô tả bằng cách lấy ví dụ. Tuy nhiên, sẽ được hiểu rõ là trong mỗi trường hợp, một loạt hợp chất theo sáng chế được điều chế theo các sơ đồ và thử nghiệm được mô tả dưới đây. Với các hợp chất mà số liệu NMR và/hoặc phổ khối sẵn có, thì số liệu này được thể hiện trong Fig. 6.

Phương pháp tổng hợp chung:

Hợp chất được tạo ra theo các phương pháp tổng hợp chung được thể hiện trong các sơ đồ 1 - 31:

Sơ đồ 1

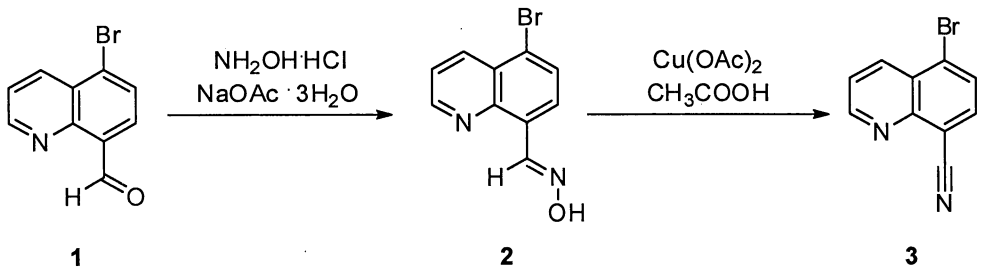


Quy trình điều chế một số ví dụ sử dụng hợp chất trung gian quan trọng 3, mà có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong sơ đồ 1. 5-bromoquinolin-8-carbaldehyt 1 có bán sẵn (Frédérieric de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, "New Route to Unsymmetrical 9,10-Disubstituted Ethynylanthracene Derivatives," *Synthesis*, 2006, 293-298.) được xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua để tạo ra oxim 2. Sau đó, 2 được chuyển hóa thành nitril 3 tương ứng với sự có mặt của lượng chất xúc tác của đồng axetat để tạo ra một trong các hợp chất trung gian quan trọng được nêu trong bản mô tả. Hợp chất trung gian 3 được sử dụng để tạo ra các hợp chất được nêu

trong bản mô tả bằng cách thế ở vị trí số 5 của 5-bromoquinolin-8-carbaldehyt bằng hợp chất thơm, dị vòng thơm và dị vòng no thích hợp như piperidin, piperazin và morpholin bằng cách sử dụng các điều kiện thích hợp được mô tả chi tiết dưới đây.

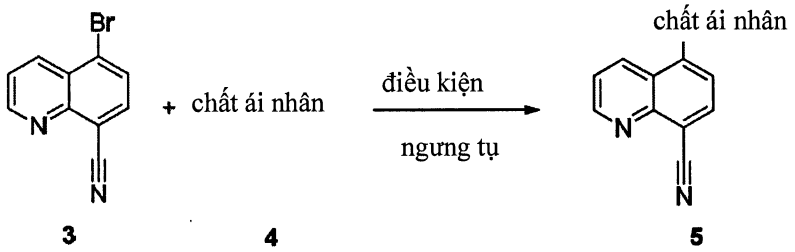
Phương pháp khác để tạo ra hợp chất trung gian 3 quan trọng được thể hiện trong sơ đồ 2, trong đó trietylamin trong bước thứ nhất của quy trình tổng hợp được thay thế bằng natri axetat.

Sơ đồ 2



Một vài ví dụ được tạo ra bằng quy trình ngưng tụ chung như được mô tả trong sơ đồ 3, trong đó bromoquinolin 3 được ngưng tụ với chất ái nhân 4 thích hợp để tạo ra sản phẩm 5 có thể là hợp chất trung gian quan trọng hoặc hợp chất cuối cùng được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

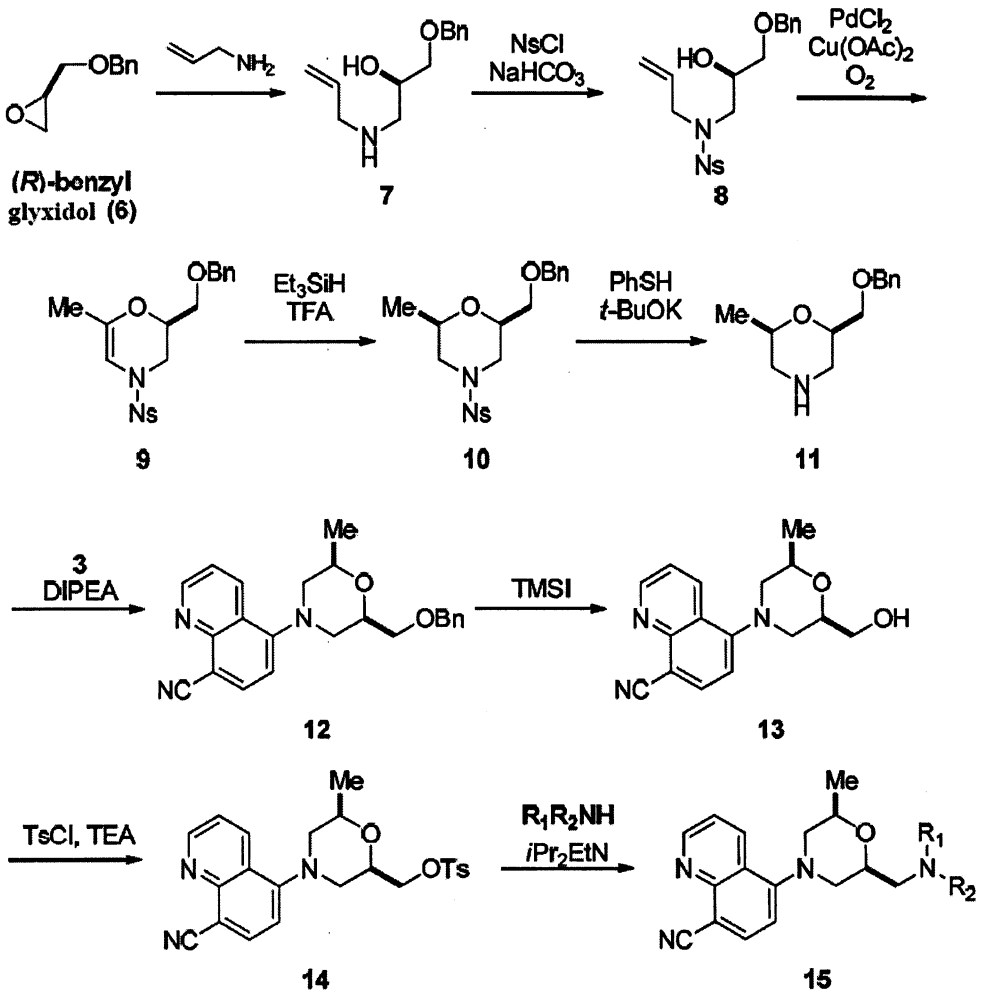
Sơ đồ 3



Một số ví dụ được đại diện bởi hợp chất 15 được điều chế từ hợp chất trung gian 14 trước đấy như được mô tả trong phương pháp chung được thể hiện trong sơ đồ 4. Epoxit bất đối được bảo vệ thích hợp 6 được ngưng tụ với allyl amin để tạo ra rượu amin bất đối 7. Sau khi bảo vệ amin bậc hai bằng nesylat, hợp chất trung gian 8 thu được được tạo vòng liên phân tử để tạo ra pyran không no 9. Khử liên kết đôi enamin để tạo ra 10, sau đó khử bảo vệ nhóm nesyl để tạo ra 9. Ngưng tụ 11 với bromua 3 (Sơ đồ 1 hoặc 2) sử dụng hoặc không sử dụng chất xúc tác paladi để tạo ra 12, sau đó khử bảo vệ 13, sau đó hoạt hóa rượu tạo thành để thu được hợp chất trung gian 14 quan trọng. 14 đã hoạt

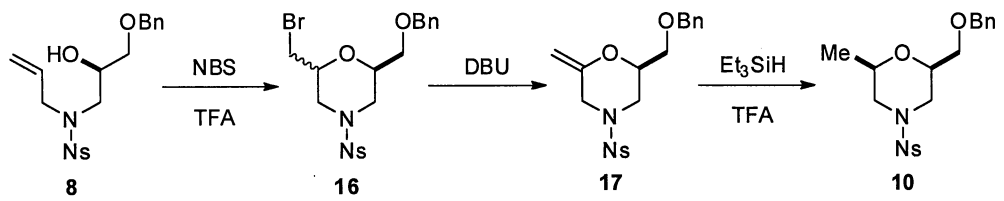
hóa có thể dễ dàng chuyển thành một số hợp chất ví dụ được nêu dưới đây bằng cách sử dụng amin được thế thích hợp và các chất phản ứng ngưng tụ để tạo ra hợp chất có cấu trúc chung 15.

Sơ đồ 4



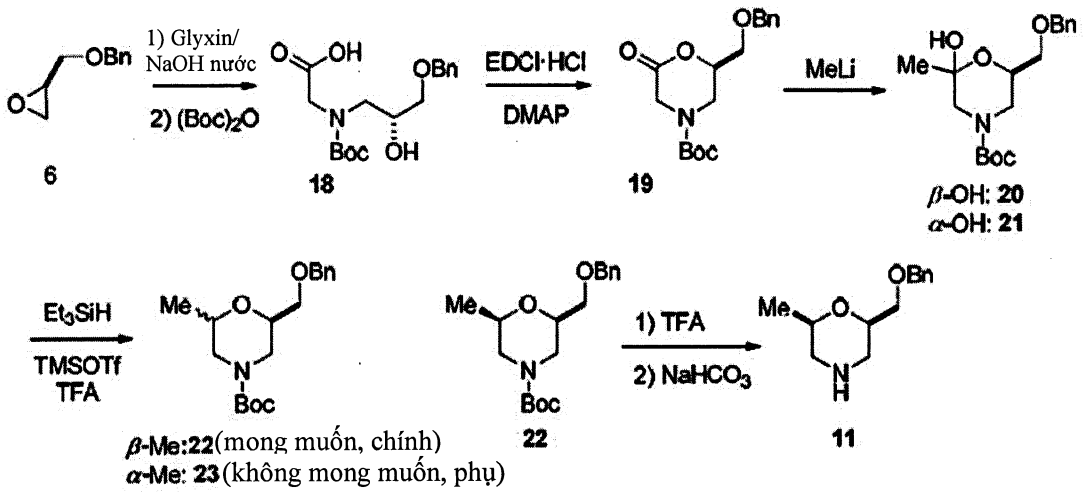
Phương pháp khác để điều chế cấu trúc chung 10 được mô tả trong sơ đồ 5. Phản ứng tạo vòng gốc của rượu được bảo vệ 8 có thể đạt được bằng cách xử lý với N-bromosuxinimit để tạo ra 16. Khử nhóm bromo bằng cách sử dụng bazơ để tạo ra enol 17, sau đó khử bằng silan để tạo ra hợp chất trung gian 10.

Sơ đồ 5



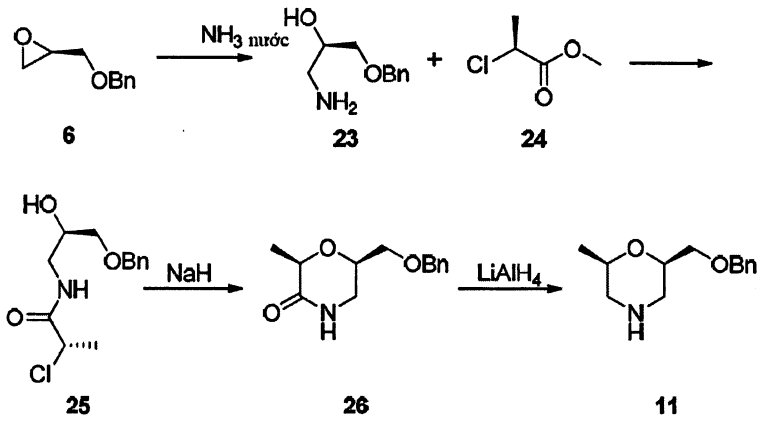
Phương pháp khác để điều chế cấu trúc chung 11 được mô tả trong sơ đồ 6. Bắt đầu bằng nguyên liệu ban đầu epoxy bất đối 6, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tạo ra rượu 18 sau khi bảo vệ amin bậc hai với nhóm bảo vệ Boc. Sự lactoza hóa bằng cách sử dụng DCC tan trong nước tạo ra 19 mà sau đó có thể được alkyl hóa bằng cách sử dụng alkyl lithi, như metyl lithi để tạo ra hỗn hợp ketal, 20 và 21. Sau đó khử hỗn hợp ketal để tạo ra hỗn hợp chất đồng phân không đối quang của hợp chất morpholin 22 (là chất đồng phân không đối quang mong muốn) và 23 mà có thể dễ dàng được tách bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel. Tỷ lệ của hỗn hợp metyl morpholin được phát hiện là từ 4:1 đến 9:1 thiên về cấu trúc 22. Thu được cấu trúc tinh thể tia X của hợp chất tiếp theo, sau đây để khẳng định hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất 22. Hợp chất 22 dễ dàng được chuyển hóa thành 11 bằng cách loại nhóm bảo vệ bằng axit như TFA, sau đó là trung hòa bằng bazơ.

Sơ đồ 6



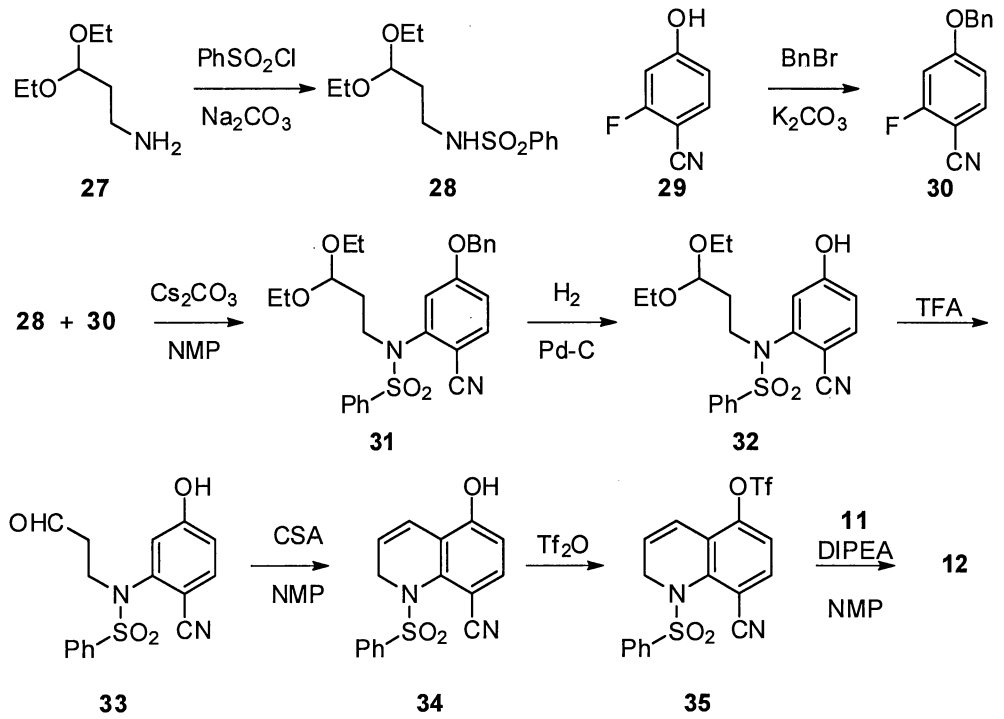
Phương pháp thứ ba để điều chế hợp chất trung gian quan trọng 11 được thể hiện trong sơ đồ 7. Epoxit được bảo vệ có bán sẵn 6 được ngưng tụ với dung dịch nước amoniac để tạo ra rượu amino 23 mà lần lượt được ngưng tụ với cloropropinat bất đối 24 để tạo ra amit tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh 25. Sự tạo thành ete bằng cách sử dụng bazơ mạnh như natri hydrua tạo ra lactam 26, mà có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian 11 bằng cách khử amit thành amin vòng.

Sơ đồ 7



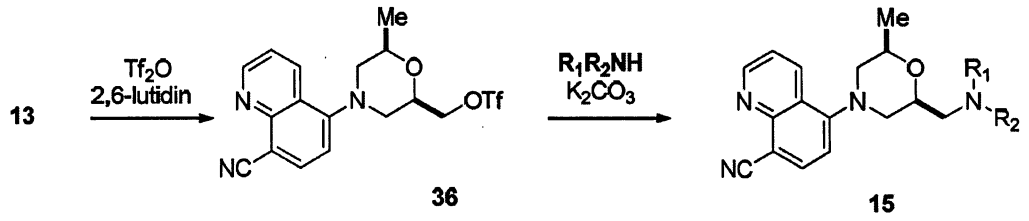
Phương pháp khác để sản xuất các ví dụ được bao gồm trong cấu trúc chung 5 trong sơ đồ 3 và hợp chất 12 trong sơ đồ 4 được minh họa trong sơ đồ 8. Nguyên liệu ban đầu 28 và 30, được điều chế từ các nguồn có bán sẵn (27 và 29), có thể dễ dàng ngưng tụ với sự có mặt của bazơ vô cơ để tạo ra 31. Nhóm bảo vệ phenol được loại bỏ bằng cách thủy phân khử để tạo ra 32, nhóm bảo vệ axetal được thủy phân bằng axit để tạo ra aldehyt 33, và sau đó tạo ra dị vòng hai vòng 34 trong điều kiện ngưng tụ, axit xúc tác. Nhóm hydroxyl phenol trên 34 sau đó được hoạt hóa để tạo ra 35, sau đó có thể được ngưng tụ với 11 để tạo ra 12 như được thể hiện trong sơ đồ 4. Hợp chất 11 có thể được thay thế bằng các chất ái nhân khác như được thể hiện trong các ví dụ dưới đây.

Sơ đồ 8



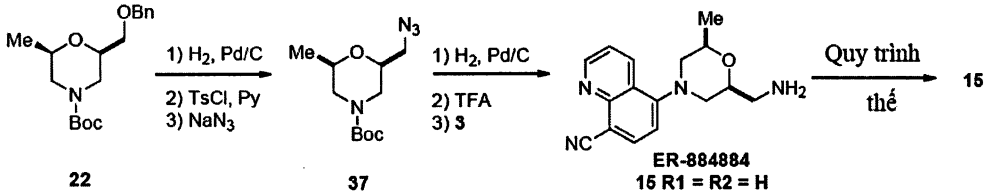
Hai phương pháp khác để điều chế hợp chất có cấu trúc chung 15 sử dụng quy trình được mô tả trong sơ đồ 9 và 10. Hợp chất trung gian 13 được hoạt hóa bằng cách tạo ra triflat 36, sau đó chuyển vị với amin thích hợp với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat để tạo ra hợp chất đích mong muốn 15 như được mô tả trong sơ đồ 9.

Sơ đồ 9



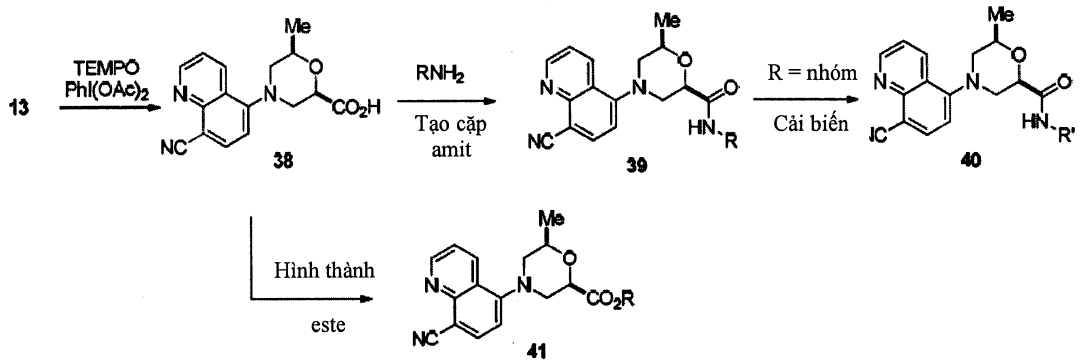
Bắt đầu bằng morpholin bất đối được bảo vệ bằng Boc 22 từ sơ đồ 6, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể tạo ra các ví dụ bổ sung của hợp chất có cấu trúc chung 15 bằng cách chuyển hóa rượu được bảo vệ thành hợp chất trung gian azit 37 như được thể hiện trong sơ đồ 10. 37 dễ dàng được chuyển hóa thành amin bậc một ER-884884 sau khi khử azit, khử bảo vệ nhóm Boc, và ngưng tụ với 3. ER-884884 cũng có thể được chuyển hóa thành các chất tương tự khác được mô tả bởi cấu trúc chung 15 bằng quy trình alkyl hóa hoặc axyl hóa.

Sơ đồ 10



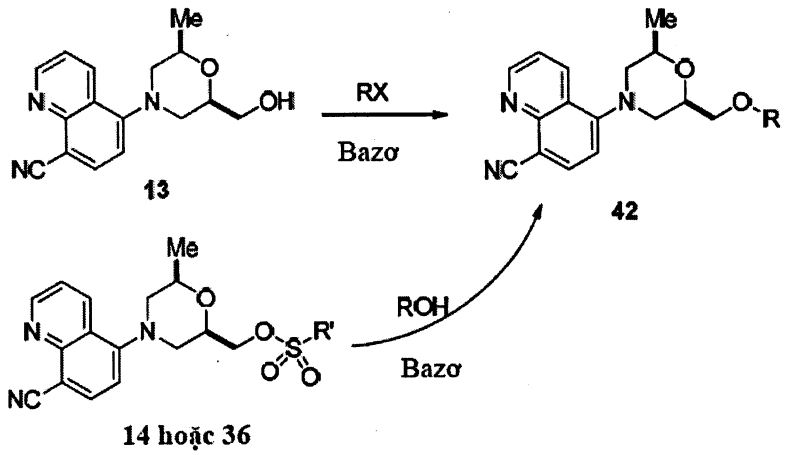
Điều chế tập hợp các hợp chất ví dụ khác bằng cách oxy hóa hợp chất trung gian quan trọng 13 để tạo ra 38, sau đó tạo ra các hợp chất ví dụ thông qua các điều kiện kết hợp amit để tạo ra 39 như được thể hiện trong sơ đồ 11. Việc điều chế một số hợp chất ví dụ bằng cách sử dụng phương pháp chung này đòi hỏi một hoặc hai bước bổ sung để tạo ra hợp chất đích mong muốn có cấu trúc chung 40. Cũng như vậy, các este khác nhau được mô tả bằng cấu trúc chung 41 có thể dễ dàng được tạo ra từ 38 bằng cách sử dụng các phương pháp khác nhau bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Sơ đồ 11



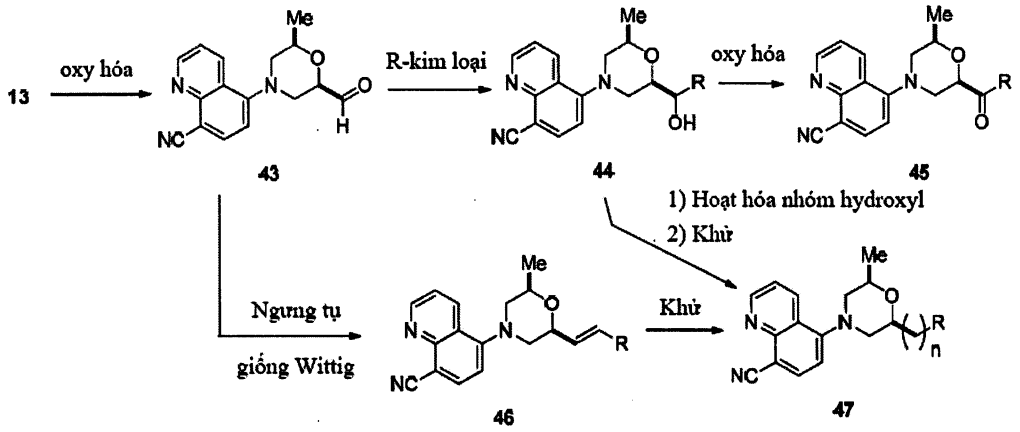
Cũng như vậy, các ete ví dụ được điều chế bằng hai phương pháp khả thi: (1) chuyển vị nhóm được hoạt hóa trên alkyl, alkenyl hoặc nhóm chức aryl bằng cách sử dụng bazơ và hợp chất 11 từ sơ đồ 4; hoặc sử dụng rượu đã hoạt hóa 14 hoặc 36 bằng phenol hoặc rượu alkyl với sự có mặt của bazơ thích hợp. Cả hai phương pháp để tạo ra các hợp chất ví dụ có cấu trúc hóa học chung 42 này được thể hiện trong sơ đồ 12.

Sơ đồ 12



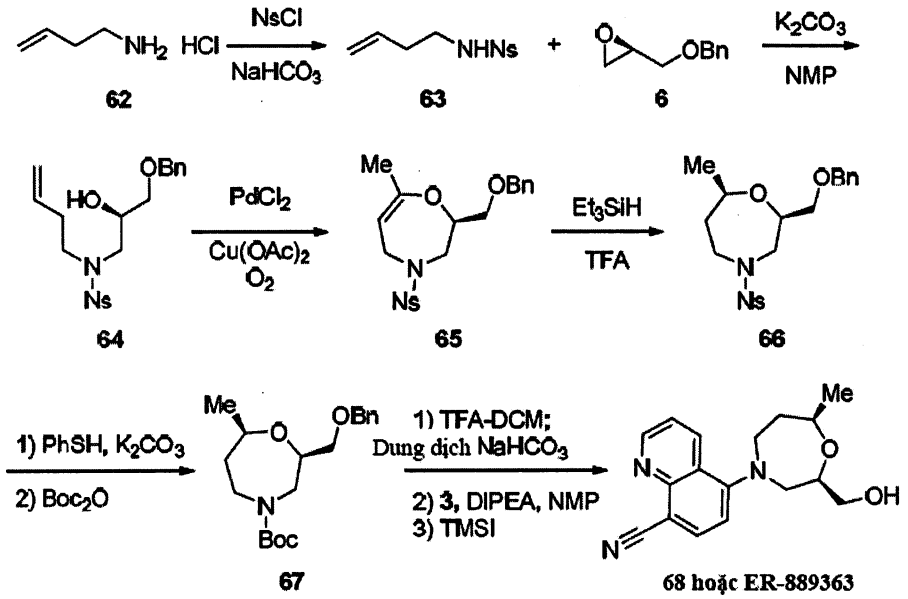
Hợp chất trung gian quan trọng 13 cũng có thể được oxy hóa để tạo ra aldehyt 43, sau đó là ngưng tụ với các chất tạo cặp alkyl và aryl khác nhau để tạo ra ví dụ 44 hoặc 46 như được mô tả trong sơ đồ 13. Sản phẩm tạo thành sau đó có thể được biến đổi thành các ví dụ bổ sung bằng cách oxy hóa 44 để tạo ra hợp chất có cấu trúc chung 45 hoặc khử 46 để tạo ra hợp chất có cấu trúc chung 47, trong đó n = 2. Tương tự như vậy, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể tạo ra các ví dụ bổ sung từ hợp chất trung gian 44 bằng cách hoạt hóa nhóm hydroxyl như tạo ra triflat sau đó khử bằng cách sử dụng một số chất khử có thể có để tạo ra các ví dụ chứa ít hơn một nhóm metylen hoặc 47, trong đó n = 1.

Sơ đồ 13



Tập hợp cuối cùng các hợp chất ví dụ được điều chế bằng cách sử dụng sơ đồ 14. Bằng cách sử dụng cùng phương pháp tổng hợp để điều chế hợp chất 13 trong sơ đồ 4, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể điều chế dị vòng bảy cạnh mong muốn 68 thay thế alyl amin bằng 1-amino-3-butente 62. Sau đó 68 có thể được hoạt hóa và sau đó được ngưng tụ với các amin được thế khác nhau để tạo ra các chất tương tự khác theo cách tương tự như được thể hiện trong một số sơ đồ nêu trên.

Sơ đồ 14



Điều chế các hợp chất ví dụ

Hợp chất 3 - Sơ đồ 1

Bổ sung TEA (2,362mL, 16,94mmol) vào huyền phù chứa 5-bromoquinolin-8-carbaldehyt 1 (1,00g, 4,24mmol) và hydroxylamin hydroclorua (1,177g, 16,94mmol) trong axetonitril (110mL), sau đó gia nhiệt đến điều kiện hồi lưu trong thời gian 3 giờ để thu được huyền phù màu vàng. Làm nguội hỗn hợp phản ứng hoàn toàn xuống nhiệt độ phòng, lọc phần kết tủa, và rửa bánh lọc bằng axetonitril (50mL). Tinh chế chất rắn thô bằng tấm silicagel ngắn (10g) rửa giải bằng EtOAc (300mL) để thu được aldoxim 2 ở dạng chất rắn màu vàng.

Khuấy aldoxim 2 (1,001g, 4,0mmol) và đồng (II) axetat monohydrat (84,6mg, 0,424mmol) trong axetonitril khan (180mL) ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Làm nguội phản ứng đã hoàn toàn xuống nhiệt độ phòng, lọc và rửa tấm lọc bằng H_2O để thu được chất rắn màu nâu. Tinh chế chất rắn thô bằng tấm silicagel ngắn (khoảng 10g) rửa giải bằng (DCM 100mL) để tạo ra 5-bromoquinolin-8-cacbonitril, 3 (0,783g, 3,4mmol, hiệu suất 79,3% trong 2 bước) ở dạng chất rắn màu trắng be sau khi cô và làm khô trong chân không sản phẩm đã rửa giải. Xem: Frédérieric de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, *Synthesis*, 2006, 293.

Hợp chất 3- Sơ đồ 2

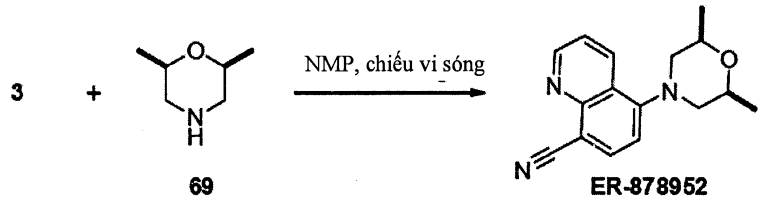
Bổ sung 5-bromoquinolin-8-carbaldehyt (49,84g, 0,211mol), sau đó là hydroxylamin hydroclorua (15,55g, 0,223mol) vào dung dịch được khuấy chứa natri axetat trihydrat (31,6g, 0,232mol) trong EtOH (0,498 L) ở nhiệt độ 15°C. Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến nhiệt độ 70°C trong thời gian 3 giờ, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 35°C và sau đó pha loãng với nước (250mL). Cô một phần hỗn hợp đến khoảng 250mL, sau đó bổ sung nước (250mL), 2-metoxy-2-metylpropan (120mL), và heptan (120mL) vào, sau đó cô lại hỗn hợp đến khoảng 250mL. Pha loãng huyền phù đặc tạo thành với nước (250mL) và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung NaOH 1M trong nước (211mL) vào và khuấy mạnh hỗn hợp cuối cùng trong thời gian 10 phút. Lọc huyền phù, rửa bằng nước (498mL) và làm khô bánh lọc ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 18 giờ để thu được aldoxim 2 (49,75g, 0,198mol, hiệu suất 93,9%) ở dạng bột màu nâu vàng.

Bổ sung đồng (II) axetat (0,523g, 2,9mmol), sau đó là axit axetic (13,1mL, 0,229mol) vào huyền phù đã khuấy chứa 2 (48,21g, 0,192mol) trong axetonitril (386mL) ở nhiệt độ 15°C. Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến điều kiện hồi lưu trong thời gian 21

giờ, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ 50°C. Bổ sung nước (0,39L) vào và cô một phần hỗn hợp này, sau đó pha loãng với nước (290mL) và làm lạnh xuống nhiệt độ 5°C. Bổ sung NaOH 1M trong nước (230mL) vào và tiếp tục khuấy mạnh trong thời gian 10 phút. Lọc huyền phù, rửa bánh lọc bằng nước (500mL) và làm khô để thu được hợp chất 3 (42,80g, 0,183mol, hiệu suất 95,6%) ở dạng bột màu xám đen.

Tổng hợp ER-878952 - Sơ đồ 3 và15 (phương pháp 1)

Sơ đồ 15



3 (200,2mg, 0,86mmol) trong NMP (1mL) và *cis*-2,6 dimetylmorpholin có bán sẵn 69 (133,4mg, 1,16mmol – điển hình cho hợp chất 4 trong sơ đồ 3) được chiếu vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng tạo thành và phân chia vào một vài lọ, pha loãng bằng NMP và tinh chế bằng HPLC (cột C18, građien 10/90-95/5 axetonitril/nước với TFA 0,1%, 15 phút vận hành, t = 8,5 - 9 phút) để thu được ER-878952 (180mg, 0,68mmol, hiệu suất 79,1%) sau khi cô và làm khô trong chân không các phần kết hợp mong muốn.

ER-880369 (8,2mg, 0,031mmol, hiệu suất 48,4%) được tạo ra theo cách tương tự với ER-878952 bằng cách sử dụng 3 (15mg, 0,064mmol) và 2-etylmorpholin (22,2mg, 0,191mmol). Quy trình tách chất đồng phân đối ảnh không được tiến hành.

ER-885618 (385,2mg, 1,032mmol, hiệu suất 60,7%) được tạo ra theo cách tương tự với ER-878952 bằng cách sử dụng 3 (400mg, 1,716mmol) và 11 (398,1mg, 1,799mmol) từ sơ đồ 4.

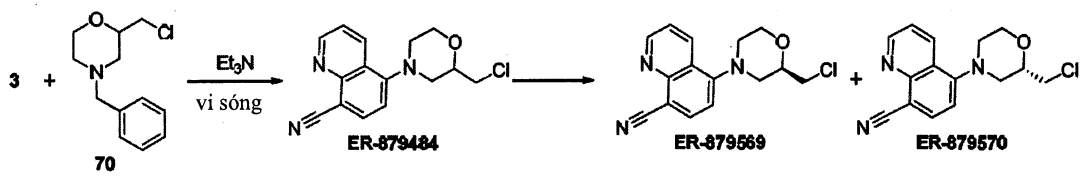
Tổng hợp hợp chất ER-878952 (phương pháp 2, sơ đồ 3 & 15)

Bổ sung 69 (14,8g, 0,129mol) vào huyền phù đã khuấy chứa hợp chất 3 (12,00g, 0,0515mol) trong NMP (30,0mL), sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đã hoàn toàn xuống nhiệt độ 50°C, pha loãng bằng IPA (30mL), heptan (60mL) và sau đó làm lạnh tiếp xuống nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút,

gom các chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp IPA (18,0mL)/heptan (36mL) đã được làm lạnh trước (ở nhiệt độ 0°C) và làm khô trong điều kiện N_2/chân không trong thời gian 2 giờ để thu được ER-878952 (11,00g) ở dạng bột màu vàng. Cô dịch lọc, phân chia giữa EtOAc (120mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (60mL). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước (60mL) và cho đi qua silicagel (heptan-EtOAc 1:1) đã được đặt trước điều kiện, rửa giải bằng EtOAc (120mL), sau đó cô đặc. Chất rắn màu nâu nhạt thu được từ đó được tạo huyền phù trong EtOAc (10mL), heptan (10mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 20°C. Gom các chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp của EtOAc (5,0mL) và heptan (5,0mL), sau đó làm khô trong điều kiện N_2/chân không trong thời gian 1 giờ, thu được ER-878952 bổ sung (0,649g) ở dạng bột màu vàng. Nói chung là, quy trình này tạo ra ER-878952(11,64g, 43,6mmol, hiệu suất 89,6%).

ER-879484 (phương pháp 3, sơ đồ 3 và 16)

Sơ đồ 16



Bổ sung TEA (0,27uL, 0,194mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 3 (15mg, 64,4mmol) và 4-benzyl-2-(clorometyl) morpholin, 70 (43,6 mg (0,193mmol) trong DMF (0,5mL). Hỗn hợp phản ứng được chiếu vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 1 giờ, sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng tạo thành trên cột HPLC điều chế pha đảo C-18 (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100mm; rửa giải bằng građien 0 – 40% của axetonitril trong nước với TFA 0,05%). Kết hợp các phần chứa sản phẩm mong muốn, cô và làm khô trong chân không để tạo ra ER-879484 (4,2mg, 0,015mmol, hiệu suất 22,7%). Tách các chất đồng phân đối ảnh của ER-879484 (3,0mg, 0,010mmol) bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng để tạo ra ER-879569 (1,0mg, 0,004mmol) và ER-879570 (1,0mg, 0,004mmol) sau khi cô các phần mong muốn và làm khô trong chân không. Hóa học lập thể tuyệt đối chưa được biết, mà được chỉ định tùy ý.

ER-879739 (12mg, 0,047mmol, hiệu suất 73,6%) được tạo ra theo cách tương tự với ER-879484 bắt đầu bằng cách sử dụng 3 (15mg, 0,064mmol) và 2-metylmorpholin

(19,5mg, 0,195mmol). Quy trình tách các chất đồng phân đối ảnh không được thực hiện.

ER-880191 (9,5mg, 0,036mmol, hiệu suất 23,7%) được tạo ra theo cách tương tự với ER-879484 bắt đầu bằng cách sử dụng 3 (35mg, 0,150mmol) và (2S,6S)-2,6-dimetylmorpholin (741mg, 6,434mmol). Chất đồng phân *cis* ER-878952 (15,2mg, 0,057mmol, hiệu suất 37,9%) cũng được phân lập. TEA không được sử dụng trong quy trình điều chế này.

Các ví dụ bổ sung thu được từ ER-878952:

ER-885160: Hòa tan ER-878952 (85,6mg, 0,320mmol) trong 1,2-etandiol (1mL), sau đó bổ sung kali hydroxit (60mg, 1,069mmol). Hỗn hợp phản ứng được chiếu vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 10 giờ, sau thời gian đó hỗn hợp phản ứng được lọc, sau đó bơm trực tiếp lên HPLC điều chế pha đảo C-18 để tinh chế (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm, rửa giải bằng 10-100% axetonitril trong nước với TFA 0,05%). Cô các phần mong muốn đến khô, hòa tan trong MeOH (3mL) và rửa giải trên cột silicagel đã thấm cacbonat (Biotage Isolute SPE, Si-CO_3, 1g), rửa bằng MeOH (3mL), cô và làm khô trong chân không để tạo ra ER-885160 (56,2mg, 0,197mmol, hiệu suất 61,6%).

Điều chế hợp chất ER-890963 để làm ví dụ về hợp chất 15, sơ đồ 4

Hợp chất 7: Thiết bị phản ứng 22L được nạp (*2R*)-benzyl 2-epoxypropyl ete (0,7692kg, 4,684mol) T-nội 18-19C. Alylamin (3800mL, 51mol) được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 19°C và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 50°C. Sau 20 giờ, cô hỗn hợp này, chưng cất đồng sôi với MTBE (4L x 3) để thu được (*R*)-1-(Alylamino)-3-(benzyloxy)propan-2-ol, 7 (khoảng 1037g, 4,684mol, giả sử hiệu suất 100%) ở dạng dầu không màu.

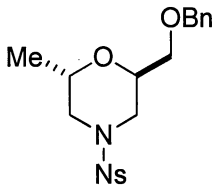
Hợp chất 8: Bổ sung dung dịch chứa *o*-nitrobenzensulfonyl clorua (1038g, 4,684mol) trong DCM (3100mL) vào huyền phù đã khuấy chứa natri bicacbonat (1180g, 14,0mol) trong nước (7,2L) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 11°C, sau đó làm ấm hỗn hợp hai pha thu được đến nhiệt độ 20°C. Dung dịch chứa 7 (giả định khoảng 1037g, 4,684mol) trong DCM (4100mL) được bổ sung trong thời gian 3 giờ trong khi duy trì T nội nằm trong khoảng nhiệt độ từ 20°C đến 23°C và tiếp tục khuấy mạnh qua đêm. Pha loãng hỗn hợp với nước (4100mL) trong khi khuấy, sau đó tách các lớp. Chiết lớp nước bằng MTBE (4100mL). Pha loãng các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng *n*-heptan

(4100mL), sau đó rửa bằng HCl 1,0M (4700mL), $NaHCO_3$ bão hòa (2,0kg), nước (4100mL), cô, và chưng cất đồng sôi với MTBE (5200mL x 3) đến khô để tạo ra (*R*)-*N*-allyl-*N*-(3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl)-2-nitrobenzensulfonamit, 8 (1,855kg, 4,56mol, hiệu suất 97%) ở dạng dầu màu xanh nâu sau khi làm khô trong 3 ngày trong môi trường chân không.

Hợp chất 9: Huyền phù đã khuấy chứa 8 (1,80kg, 4,429mol) trong DMA (5,40L) được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C để đạt được sự hòa tan hoàn toàn, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 25°C, sau đó bổ sung hỗn hợp này vào thiết bị phản ứng tách riêng chứa Cu(II) axetat (0,145kg, 0,797mol), sau đó rửa bình ban đầu bằng DMA (5,40L). Bổ sung paladi(II) clorua (0,063kg, 0,354mol) vào, sau đó thay thế môi trường bên trong bằng oxy (1bar) và làm ấm đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 28°C đến 32°C trong 3 ngày. Chia hỗn hợp phản ứng tạo thành 2 phần bằng nhau để tạo điều kiện cho việc vận hành. Mỗi phần được rót riêng vào hỗn hợp HCl 0,1M (23L) và MTBE (9,0L) trong khi kiểm soát T nội < 25°C. Tách các lớp này và chiết lớp nước bằng MTBE (9,0 L & 5,4L). Kết hợp tất cả các lớp hữu cơ, sau đó rửa bằng HCl 0,1M (5,5L), $NaHCO_3$ 8% (5,9kg), NaCl 29% (6,3kg). Bổ sung xelit 545 (270g) vào lớp hữu cơ, khuấy trong thời gian 30 phút, lọc, và rửa bánh lọc bằng MTBE (2,7L). Kết hợp tất cả các phần lọc và cô. Hòa tan lại dầu màu đỏ trong DCM (3,6L) và xử lý bằng 1,3,5-triazinan-2,4,6-trithion (79g kg, 0,44mol) ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng MTBE (18L) và lọc qua xelit 545 (270g). Rửa thiết bị phản ứng và bánh lọc bằng MTBE (3,6L) và cô phần lọc đã kết hợp để thu được (*R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metyl-4-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-1,4-oxazin, 9 (1748g, 4,322mol, hiệu suất 97,6%) ở dạng dầu màu vàng.

Hợp chất 10: Gia nhiệt huyền phù đã khuấy chứa 9 (1748g, 4,322mol) trong DCM (3,5L) đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 33°C đến 35°C cho đến khi thu được huyền phù chảy tự do, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến 20°C. Làm lạnh TFA thiết bị phản ứng riêng (1,67L, 21,6mol) trong DCM (2,62L) xuống nhiệt độ 5°C trong khi khuấy, sau đó bổ sung trietylsilan (1,04L, 6,48mol) vào để duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 6°C, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ - 5°C. Bổ sung từ từ huyền phù chứa 9 trong DCM vào thiết bị phản ứng chính trong thời gian 1,5 giờ trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến -3°C, sau đó khuấy liên tục trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến -3°C. Pha

loãng hỗn hợp phản ứng thu được bằng *n*-heptan đã được làm lạnh trước (8,74L ở nhiệt độ -10°C), sau đó rót vào dung dịch NaOH đã được làm lạnh trước (NaOH: 890g, 22,3mol trong nước: 8,7L ở nhiệt độ 5°C) trong khi kiểm soát T nội < 15°C (trong thời gian 1 giờ), sau đó rửa thiết bị phản ứng bằng MTBE (3,5L). Pha loãng hỗn hợp bằng MTBE (5,2L) và tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ này tuần tự bằng: nước (8,7L), NaCl 30% khối lượng (3,5kg) trong nước, nước (5,2L), xử lý bằng xelit 545 (175g) và lọc. Rửa bình vận hành và bánh lọc bằng MTBE (1,75L) và cô các phần lọc đã kết hợp trong điều kiện chân không đến khoảng 3,5L, chưng cất đồng sôi với *n*-heptan (8,7L) và cô đến khoảng 5L. Gom các chất kết tủa màu nâu vàng bằng cách lọc, rửa bằng *n*-heptan (3,5L) và làm khô trong N_2/chân không trong thời gian 1 giờ. 1,65kg chất rắn tạo thành được kết hợp với 353g chất rắn thu được từ mẻ riêng rẽ và được tạo huyền phù trong *n*-heptan/EtOAc 1:1 (8,0L). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 61°C đến 63°C để đạt được sự hòa tan hoàn toàn, làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 25°C trong thời gian 1 giờ, pha loãng bằng heptan (4L) và làm lạnh tiếp xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 12°C trong thời gian 30 phút. Khuấy liên tục ở nhiệt độ này trong thời gian 30 phút. Gom các chất kết tủa màu nâu vàng nhạt bằng cách lọc, rửa bằng *n*-heptan/ EtOAc 6:1 (2L) và sau đó *n*-heptan (4L), sau đó làm khô trong N_2/chân không qua đêm, và sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 35°C trong 2 ngày để thu được (*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metyl-4-((2-nitrophenyl) sulfonyl)morpholin, 10 (1616g, 3,98mol, hiệu suất 74% trong 2 bước từ 8) ở dạng chất rắn màu nâu vàng.



71

Sản phẩm phụ: (*2R,6S*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metyl-4-((2-nitrophenyl)-sulfonyl)morpholin, 71 (chất đồng phân không đối quang) được phân lập bằng cách tinh chế dung dịch cái 10.

Hợp chất 11: Dung dịch đã khuấy 1,0M chứa t-BuOK trong THF (0,650L, 0,650mol). Trong THF (0,310L) đã làm lạnh đến nhiệt độ 5°C được bổ sung benzenthiol (63,66mL, 0,620mol) trong khi duy trì nhiệt độ < 10°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 10°C

trong thời gian 30 phút, sau đó làm ấm đến nhiệt độ 15°C trong thời gian 1 giờ, sau đó bổ sung dung dịch 10 (240,00g, 590,5mmol) trong THF (0,60L) trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 20°C, sau đó khuấy trong thời gian 2 giờ. Phản ứng tạo thành được dừng từ từ bằng hỗn hợp HCl 1,0M (1,30L) trong *n*-heptan (3,60 L, trước đó đã được làm lạnh xuống nhiệt độ 10°C) trong khi duy trì hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ < 15°C. Khuấy mạnh hỗn hợp thu được trong thời gian 10 phút, sau đó tách các lớp. Chiết lớp hữu cơ bằng nước (0,24L) trong khi rửa bằng *n*-heptan (0,24L). Kết hợp tất cả các lớp hữu cơ và rửa bằng *n*-heptan (3,60L), sau đó bổ sung NaCl (240g) vào trong khi khuấy. Hỗn hợp nước có được bazơ hóa bằng NaOH 5,0M (165mL), sau đó chiết 2 lần với DCM (3,60L & 2,40L mỗi lần). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng NaCl 20% theo khối lượng trong nước (1400g), cô, chưng cất đồng sôi bằng MTBE (1400mL), pha loãng lại bằng MTBE (960mL) và lọc qua máy lọc thủy tinh. Cô phần lọc để thu được (*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholin, 11 ở dạng dầu trong màu nâu nhạt được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 12: Bổ sung DIPEA (308mL, 1,77mol), sau đó là dung dịch 11 (130,67g, 0,5905mol) trong DMA (260mL) rửa bằng DMA (130mL) vào dung dịch đã khuấy chứa 3 (137,6g, 0,591mol) trong DMA (260mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 125°C đến 130°C trong thời gian 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng thu được xuống nhiệt độ 30°C và pha loãng bằng EtOAc (1,96L) và nước (0,65L), sau đó rót hỗn hợp này vào nước (2,61L) trong khi khuấy mạnh. Lọc hỗn hợp tạo thành qua tấm Xelit 545 (260g) và các lớp được tách. Chiết lớp nước bằng EtOAc (1,31L), sau đó kết hợp các lớp hữu cơ rửa 2 lần với NaCl 5% (1,0kg, mỗi lần) và cô để thu được chất rắn màu đen. Hòa tan chất rắn này trong DCM (1L), pha loãng bằng *n*-heptan (520mL), sau đó bổ sung silicagel (196g) và $MgSO_4$ (130g) vào. Khuấy huyền phù đặc tạo thành ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 30 phút, lọc và rửa giải bằng isopropyl axetat (2,09L). Cô phần lọc đã kết hợp và tạo huyền phù chất rắn màu nâu nhạt thu được trong hỗn hợp của EtOAc (196mL) và *n*-heptan (523mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 70°C, sau đó làm nguội xuống đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Gom các chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp của EtOAc/*n*-heptan theo tỷ lệ 3:8 (220mL), và làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra 5-((*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril, 12 (178,44g, 0,478mol, hiệu suất 80%) ở dạng bột màu nâu vàng.

Hợp chất 13: Bổ sung trimetylsilyl iodua (82,9mL, 0,582mol) vào huyền phù đã khuấy chứa 12 (167,3g, 0,45mol) trong axetonitril (500mL) ở nhiệt độ phòng. Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ, sau đó làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ phòng, được dập tắt từ từ bằng nước (167g) và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 30°C trong thời gian 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 15°C, sau đó bổ sung dung dịch amoni hydroxit 28% (500g), sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng qua đêm. Cô một phần hỗn hợp và sau đó pha loãng với nước (0,5L), MTBE (0,04L) và *n*-heptan (0,3L), sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Gom các chất kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng nước đã được làm lạnh trước (500mL), sau đó bằng *n*-heptan/MTBE 7:1 (400mL), sau đó làm khô trong điều kiện chân không (40°C) qua đêm để thu được 5-((*2R,6R*)-2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril, 13 hoặc ER-885493 (127,2g, 0,45mol, hiệu suất 100%) ở dạng bột màu nâu vàng.

Hợp chất 14: Bổ sung từng phần *p*-toluensulfonyl clorua (17,95g, 94,17mmol), sau đó là TEA (24,60mL, 0,1765mol) vào dung dịch đã khuấy chứa 13 (24,8g, 0,0875mol) trong DCM (200mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 3 giờ, sau đó dừng phản ứng đã hoàn toàn bằng nước (200mL). Rửa lớp hữu cơ đã tách bằng nước muối (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô để thu được hắc ín màu nâu. Tinh chế sản phẩm thô trên silicagel (SNAP 340 x 2g, rửa giải bằng heptan/EtOAc = 5/1 đến 3/1, TLC heptan/EtOAc = 3/1, *rf* = 0,6) để tạo ra ((*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat, 14 (34,98g, 79,95mmol, hiệu suất 84,9%) ở dạng bột màu vàng sau khi cô các phần mong muốn và làm khô trong chân không.

Hợp chất 15 là ER-890963 được bảo vệ bằng Boc: bổ sung từng giọt (*S*)-*tert*-butyl 2-etylpiperazin-1-carboxylat có bán sẵn (7,49g, 34,95mmol) vào dung dịch chứa 14 (13,9g, 31,77mmol) và TEA (8,86mL, 63,541mmol) trong DMA (89mL) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 12 giờ để hoàn toàn, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng. Cô hỗn hợp phản ứng để loại bỏ DMA, sau đó pha loãng với DCM (30mL). Rửa hai lần dung dịch hữu cơ tạo thành bằng nước (30mL mỗi lần), nước muối (30mL), và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc sản phẩm thô, cô trong chân không, và tinh chế bằng silicagel (SNAP 340g rửa giải EtOAc 10% đến 30% trong hepten, TLC heptan/EtOAc = 3/1, nhiệt độ phòng

= 0,6) để thu được 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-4-(3,3-dimetylbutanoyl)-3-etylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril hoặc ER-890963 được bảo vệ Boc (12,27g, 24,15mmol, hiệu suất 76%) ở dạng bột màu vàng sau khi cô các phần mong muốn đã kết hợp và làm khô trong chân không.

ER-890963 hoặc hợp chất 15:

Hòa tan ER-890963 được bảo vệ bằng Boc (23,55g, 49,10mmol) trong khi khuấy trong DCM (50mL), sau đó là TFA (50mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó cô hỗn hợp phản ứng đã hoàn toàn trong chân không. Nguyên liệu thô màu cam sẫm được hòa tan trong khi khuấy trong DCM (50mL) và trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa ở nhiệt độ 20°C cho đến khi dung dịch có độ pH 5-6. Chiết lớp nước đã tách hai lần bằng DCM (50mL mỗi lần), sau đó rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối (20mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, cô đến khô. Kết tinh phần cặn thô từ DCM/*i*PrOH/heptan/Et_2O = 1/1/1/1 để tạo ra ER-890963 (17,89g, 47,14mmol, hiệu suất 96%) ở dạng bột màu vàng.

ER-886604 (7,8mg, 0,021mmol, hiệu suất 73%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-amino-4-metylbenzen (0,030mL, 0,290mmol) bằng cách sử dụng lò vi sóng ở nhiệt độ 180°C trong thời gian 15 phút. ER-886604 được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm, rửa giải bằng axetonitril 10% trong nước chứa TFA 0,05%). Kết hợp các phần sản phẩm và cô đến khô, sau đó pha loãng trong MeOH (1mL), cho đi qua nút silicagel bazơ (Biotage $SiCO_3$, 1g, rửa giải bằng MeOH (1mL)), cô và làm khô trong chân không. Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-886608 (8,2mg, 0,019mmol, hiệu suất 67%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 5-amino-1,2-dimetylbenzimidazol dihydroclorua (30mg, 0,128mmol) cùng với TEA (0,040mL, 0,290mmol).

ER-886609 (7,4mg, 0,017mmol, hiệu suất 59%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 5-amino-1-etyl-2-metylbenzimidazol (30mg, 0,171mmol).

ER-886611 (9,2mg, 0,027mmol, hiệu suất 88%) được điều chế bằng phương

pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-aminoxyclohexan (30mg, 0,171mmol).

ER-886787 (4,5mg, 0,012mmol, hiệu suất 43,9%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-aminopyrimidin (24,7mg, 0,263mmol).

ER-886788 (5,2mg, 0,014mmol, hiệu suất 51%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-aminopyridin (24,4mg, 0,263mmol).

ER-886789 (4,5mg, 0,012mmol, hiệu suất 42%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-6-metylpyridin (28,1mg, 0,263mmol).

ER-886790 (4,6mg, 0,012mmol, hiệu suất 43%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-5-metylpyridin (28,1mg, 0,263mmol).

ER-886814 (4,2mg, 0,012mmol, hiệu suất 40,4%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và D-prolinol (26,2mg, 0,263mmol).

ER-886815 (4,0mg, 0,011mmol, hiệu suất 38,2%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2,2-dimetylpyrolidin (14,2mg, 0,145mmol).

ER-886816 (6,0mg, 0,016mmol, hiệu suất 60%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-isopropylpyrolidin (29,4mg, 0,263mmol).

ER-886817 (4,2mg, 0,012mmol, hiệu suất 62%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*R*)-2-metylpyrolidin (22,1mg, 0,263mmol).

ER-886818 (4,2mg, 0,010mmol, hiệu suất 35,2%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*S*) 3-phenylpyrolidin (38,2mg, 0,263mmol).

ER-886819 (5,2mg, 0,015mmol, hiệu suất 52%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*R*)-3-metylpyrolidin (22,1mg, 0,263mmol).

ER-886820 (6,2mg, 0,018mmol, hiệu suất 62%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*S*)-3-hydroxypyrolidin (22,6mg, 0,263mmol).

ER-886853 (6,2mg, 0,017mmol, hiệu suất 58%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-4-metylpyridin (28,1mg, 0,263mmol).

ER-886854 (2,9mg, 0,007mmol, hiệu suất 25%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 3-phenylpyrolidin hydroclorua (47,7mg, 0,263mmol).

ER-886855 (4,9mg, 0,013mmol, hiệu suất 44%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-5-metoxypyridin (32,2mg, 0,263mmol).

ER-886856 (7,8mg, 0,022mmol, hiệu suất 78%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*S*)-2-metylpyrolidin (22,1mg, 0,263mmol).

ER-886857 (5,6mg, 0,015mmol, hiệu suất 54%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2,5-dimetylpyrolidin (25,7mg, 0,263mmol).

ER-886858 (3,6mg, 0,009mmol, hiệu suất 32%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-4-metoxypyridin (32,2mg, 0,263mmol).

ER-886859 (2mg, 0,005mmol, hiệu suất 20%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-6-metoxypyridin (32,2mg, 0,263mmol).

ER-886860 (2,5mg, 0,006mmol, hiệu suất 21%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 5-amino-1-phenylpyrazol (41,3mg, 0,263mmol).

ER-886866 (8,2mg, 0,022mmol, hiệu suất 78%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và L-prolinol (22,1mg, 0,263mmol).

ER-886867 (4,5mg, 0,013mmol, hiệu suất 45%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*R*)-3-hydroxypyrolidin (22,6mg, 0,263mmol).

ER-886868 (6,5mg, 0,019mmol, hiệu suất 65%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*S*)-3-metylpyrolidin (22,1mg, 0,263mmol).

ER-886869 (5,3mg, 0,015mmol, hiệu suất 51%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 3,3-dimetylpyrolidin (25,7mg, 0,263mmol).

ER-886948 (6,2mg, 0,016mmol, hiệu suất 56%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-3-metoxypyridin (32,2mg, 0,263mmol).

ER-886949 (4,8mg, 0,013mmol, hiệu suất 46%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*R*)-3-hydroxypiperidin (26,2mg, 0,263mmol).

ER-886950 (5,0mg, 0,013mmol, hiệu suất 46%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*R, S*)-2,6-dimetylpiperidin (29,4mg, 0,263mmol).

ER-886951 (3,2mg, 0,009mmol, hiệu suất 31%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*S*)-3-hydroxypiperidin (26,2mg, 0,263mmol).

ER-886953 (5,8mg, 0,016mmol, hiệu suất 55%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 4-hydroxypiperidin (26,2mg, 0,263mmol).

ER-886955 (7,5mg, 0,020mmol, hiệu suất 69%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-hydroxymetylpiperidin (29,9mg, 0,263mmol).

ER-887137 (4,5mg, 0,012mmol, hiệu suất 42%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2,3 dimetylpiperazin (29,6mg, 0,263mmol).

ER-887138 (5,9mg, 0,016mmol, hiệu suất 57%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 3-aminopyridin (24,4mg, 0,263mmol).

ER-887139 (6,5mg, 0,018mmol, hiệu suất 63%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 3-aminopyridin (24,4mg, 0,263mmol).

ER-887141 (5,2mg, 0,014mmol, hiệu suất 50%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 4-metylpiperidin (25,7mg, 0,263mmol).

ER-887142 (4,5mg, 0,012mmol, hiệu suất 41%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 4,4-difloropiperidin (31,4mg, 0,263mmol).

ER-887143 (4,7mg, 0,011mmol, hiệu suất 38%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 4-phenylpiperidin (41,8mg, 0,263mmol).

ER-887144 (6,2mg, 0,017mmol, hiệu suất 59%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 4-floropiperidin (26,8mg, 0,263mmol).

ER-887145 (6,5mg, 0,019mmol, hiệu suất 65%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-aminoxyclopentan (22,1mg, 0,263mmol).

ER-887146 (7mg, 0,018mmol, hiệu suất 60%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-amino-3-metylxyclohexan (29,4mg, 0,263mmol).

ER-887177 (5,3mg, 0,014mmol, hiệu suất 49%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-3-metylpyridin (20mg, 0,145mmol).

ER-887253 (10,2mg, 0,029mmol, hiệu suất 60%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (20mg, 0,046mmol) và piperazin (40mg, 0,460mmol).

ER-887442 (6,2mg, 0,016mmol, hiệu suất 59%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,2mg, 0,028mmol) và 1-amino-4-metylxyclohexan (30mg, 0,265mmol).

ER-887443 (4,5mg, 0,013mmol, hiệu suất 47%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-amino-xyclobutan (10mg, 0,141mmol).

ER-887444 (7,7mg, 0,020mmol, hiệu suất 70,7%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-amino-xycloheptan (20mg, 0,177mmol).

ER-887526 (6,2mg, 0,016mmol, hiệu suất 57%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-amino-4-hydroxyxyclohexan (30mg, 0,260mmol).

ER-887528 (5,4mg, 0,015mmol, hiệu suất 51,2%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-amino-2-hydroxyxyclopentan (30mg, 0,297mmol).

ER-887539(5,3mg, 0,014mmol, hiệu suất 49%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-amino-2-metylxyclohexan (30mg, 0,265mmol).

ER-887538 (6,5mg, 0,014mmol, hiệu suất 51,8%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-5-phenylpyridin (50mg, 0,294mmol).

ER-887540 (6,1mg, 0,014mmol, hiệu suất 49%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-3-phenylpyridin (50mg, 0,294mmol).

ER-887586 (6,2mg, 0,017mmol, hiệu suất 59%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và *(S,R)*-1-amino-2-hydroxypyrolidin (10mg, 0,099mmol).

ER-887587 (7,5mg, 0,019mmol, hiệu suất 65%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-3-etoxylpyridin (40mg, 0,290mmol).

ER-887588 (5,6mg, 0,013mmol, hiệu suất 45%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 4-amino-2-phenylpyridin (20mg, 0,118mmol).

ER-887589 (2,4mg, 0,006mmol, hiệu suất 19%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-6-phenylpyridin (20mg, 0,118mmol).

ER-887722 (3,5mg, 0,009mmol, hiệu suất 32%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 5-metylpiperazin-2-on (20mg, 0,175mmol).

ER-887723 (6,2mg, 0,017mmol, hiệu suất 59%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-*N*-metylpiperazin (10mg, 0,100mmol).

ER-887724 (6,2mg, 0,016mmol, hiệu suất 55%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-*N*-propylpiperazin (40mg, 0,138mmol).

ER-887725 (7,2mg, 0,018mmol, hiệu suất 64%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 4-(dimetylamino)-piperidin (20mg, 0,156mmol).

ER-887927 (10,2mg, 0,024mmol, hiệu suất 82,3%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1,4'-bipiperidin (20mg, 0,119mmol).

ER-887928(3,2mg, 0,009mmol, hiệu suất 31%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*R*)-*tert*-butyl piperidin-3-ylcarbamat (30mg, 0,150mmol).

ER-888070 (4,5mg, 0,012mmol, hiệu suất 43%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và *tert*-butyl piperidin-4-ylcarbamat (30mg, 0,150mmol).

ER-888202 (6,2mg, 0,018mmol, hiệu suất 62%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và piperidin (0,034mL, 0,348mmol).

ER-888203 (7,2mg, 0,020mmol, hiệu suất 58%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15,5mg, 0,035mmol) và morpholin (0,030mL, 0,350mmol).

ER-888204 (6,2mg, 0,016mmol, hiệu suất 57%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*2S,6R*)-2,6-dimetylmorpholin (0,070mL, 0,580mmol).

ER-888205 (4,6mg, 0,012mmol, hiệu suất 41%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và ((*2R,6R*)-6-metylmorpholin-2-yl)metanol hoặc ER-885491 (40mg, 0,305mmol).

ER-885491: bổ sung paladi 5% trên cacbon (270mg) vào huyền phù đã khuấy chứa 11 (890,2mg, 4,023mmol) trong MeOH (8mL), sau đó hỗn hợp được sục khí H_2 ba lần trong khi hút chân không giữa các lần nạp. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong môi trường H_2 ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 8 giờ. Khử khí phản ứng chưa hoàn toàn trong môi trường chân không kèm theo sục khí N_2, sau đó là paladi 5% trên cacbon (100mg) và 2 giọt HCl cô đặc, sau đó đặt hỗn hợp phản ứng trong khí quyển H_2 như nêu trên trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 40°C. Phản ứng đã hoàn toàn được sục khí N_2, sau đó là lọc trên Xelit 545, rửa giải bằng MeOH (5mL), cô và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô ER-885491 (378,2mg, 2,883mmol, hiệu suất 71,7%) được sử dụng trong bước trước đó mà không cần tinh chế thêm.

ER-888285 (8,6mg, 0,020mmol, hiệu suất 59%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và *N*-(2-pyridyl)piperazin (30mg, 0,184mmol).

ER-888286 (10,2mg, 0,020mmol, hiệu suất 71,3%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (14,6mg, 0,033mmol) và *N*-(4-pyridyl)piperazin (30mg, 0,184mmol).

ER-888288 (7,2mg, 0,016mmol, hiệu suất 52%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và *N*-

(piperidin-4-yl)axetamit (20mg, 0,141mmol). Muối HCl được tạo ra nhờ các quy trình nêu trên.

ER-888289 (16,2mg, 0,039mmol, hiệu suất 21,6%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (80mg, 0,183mmol) và 1,8-naphtyridin-2-amin (100mg, 0,689mmol).

ER-888320 (5,8mg, 0,015mmol, hiệu suất 42%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15,5mg, 0,035mmol) và piperidin-4-carboxamit (20mg, 0,156mmol).

ER-888321 (6,2mg, 0,013mmol, hiệu suất 37%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15,5mg, 0,035mmol) và *N*-(piperidin-4-yl)benzamit (40mg, 0,196mmol).

ER-888322 (10,5mg, 0,027mmol, hiệu suất 75,3%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15,5mg, 0,035mmol) và 1-isopropylpiperazin (20mg, 0,156mmol).

ER-888330 (4,2mg, 0,011mmol, hiệu suất 30%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15,5mg, 0,035mmol) và piperazin-1-carboxamit (20mg, 0,155mmol).

ER-888479 (7,6mg, 0,018mmol, hiệu suất 51%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và 4-xyclohexylpiperidin (30mg, 0,179mmol).

ER-888480 (8,3mg, 0,020mmol, hiệu suất 58%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và 4-(pyrolidin-1-yl)piperidin (30mg, 0,194mmol).

ER-888838 (6,2mg, 0,015mmol, hiệu suất 45%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và 3,5-dimetylpyridin-2,6-diamin (20mg, 0,146mmol).

ER-888977 (1,2mg, 0,003mmol, hiệu suất 11%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-amin (28,8mg, 0,259mmol).

ER-889448 (8,2mg, 0,022mmol, hiệu suất 63%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và 1-etylpiperazin (0,020mL, 0,136mmol).

ER-889469 (6,5mg, 0,018mmol, hiệu suất 52%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và 1-(azetidin-3-yl)pyrolidin (20mg, 0,158mmol).

ER-889470 (7,2mg, 0,017mmol, hiệu suất 48%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và 1-(azetidin-3-yl)piperidin (20mg, 0,158mmol).

ER-889557 (7,7mg, 0,020mmol, hiệu suất 58,6%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và piperidin-4-ylmetanol (20mg, 0,174mmol).

ER-889571 (3,2mg, 0,008mmol, hiệu suất 23%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và (*R*)-1,3'-bipyrolidin (20mg, 0,143mmol).

ER-889572 (1,1mg, 0,003mmol, hiệu suất 7,7%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và (*R*)-1-(pyrolidin-3-yl)piperidin (20mg, 0,130mmol).

ER-889601 (6,7mg, 0,018mmol, hiệu suất 51%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và 1-metyl-1,4-diazepan (20mg, 0,175mmol).

ER-889602 (10,2mg, 0,022mmol, hiệu suất 65,3%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (15mg,0,034mmol) và phenyl(piperazin-1-yl)metanon (30mg, 0,158mmol).

ER-891084 (7,2mg, 0,016mmol, hiệu suất 47%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886608 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và 1-(piperidin-4-yl)azepan (30mg, 0,165mmol).

ER-890108 (15,2mg, 0,036mmol, hiệu suất 58,6%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (27mg, 0,062mmol) và 1-

(azetidin-3-yl)-4-metylpiperazin (90,2mg, 0,581mmol). Trietylamin (0,008mL, 0,062mmol) cũng được bổ sung vào phản ứng.

ER-890112 (296,5mg, 0,683mmol, hiệu suất 74,7%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (400,6mg, 0,916mmol) và 4,4'-bipiperidin (290mg, 1,723mmol).

ER-894472 (53,9mg, 0,143mmol, hiệu suất 25%) và ER-894473 (51,2mg, 0,135mmol, hiệu suất 23,6%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (250mg, 0,571mmol) và 5-metylpiperazin-2-on (78,3mg, 0,686mmol). Hóa học lập thể của từng nhóm metyl đồng phân không đối quang là được quy định tùy ý.

ER-886507 (4,2mg, 0,013mmol, hiệu suất 51,9%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886604 bắt đầu bằng 14 (10,6mg, 0,024mmol) và pyrolidin (0,022mL, 0,257mmol) bằng cách sử dụng toluen (1mL) thay vì DMA để làm dung môi. Không yêu cầu phải loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-886508 (3,3mg, 0,010mmol, hiệu suất 38,9%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890507 bắt đầu bằng 14 (10,8mg, 0,025mmol) và *N,N*-dietylamin (0,027mL, 0,262mmol).

ER-886509 (4,8mg, 0,013mmol, hiệu suất 44,9%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và benzylamin (0,028mL, 0,263mmol).

ER-886601 (6,6mg, 0,018mmol, hiệu suất 64,2%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và phenylamin (0,008mL, 0,087mmol).

ER-886602 (6,4mg, 0,017mmol, hiệu suất 60,1%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-amino-3-metylbenzen (0,028mL, 0,263mmol).

ER-887104 (2,1mg, 0,005mmol, hiệu suất 17,9%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*S*)-2-(trifloromethyl)pyrolidin (36,1mg, 0,260mmol).

ER-886603 (7,6mg, 0,020mmol, hiệu suất 71%) được điều chế bằng phương

pháp tương tự được mô tả cho ER-890507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 1-amino-2-metylbenzen (0,030mL, 0,290mmol) sử dụng NMP(1mL) thay vì toluen để làm dung môi.

ER-886957 (4,7mg, 0,013mmol, hiệu suất 45%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-metylpiperidin (25,7mg, 0,263mmol).

ER-886958 (6,2mg, 0,016mmol, hiệu suất 57%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-etylpiperidin (29,3mg, 0,263mmol).

ER-887139 (2,1mg, 0,005mmol, hiệu suất 18%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*S*)-2-triflometypyrolidin (36,1mg, 0,263mmol).

ER-887252 (2,6mg, 0,006mmol, hiệu suất 21%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-amino-4-phenylpyridin (20mg, 0,145mmol).

ER-887258 (4,2mg, 0,010mmol, hiệu suất 34%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và *N*-phenyl piperazin (0,040mL, 0,290mmol) trong toluen (0,5mL).

ER-887259 (3,2mg, 0,009mmol, hiệu suất 30%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2,6-dimetylpyridin (30mg, 0,290mmol).

ER-887260 (3,3mg, 0,009mmol, hiệu suất 30,1%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và (*S,S*)-2,5-dimetylpiperazin (29,6mg, 0,263mmol).

ER-887261 (4,2mg, 0,011mmol, hiệu suất 39%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886507 bắt đầu bằng 14 (12mg, 0,027mmol) và *N*-axetyl piperazin (40mg, 0,274mmol).

ER-887262 (2,4mg, 0,006mmol, hiệu suất 22%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886507 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 4-(*R*)-hydroxy-2-(*S*)-hydroxymetylpyrolidin (30,4mg, 0,263mmol).

ER-887268 (9,3mg, 0,017mmol, hiệu suất 10%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886608 bắt đầu bằng 14 (50mg, 0,114mmol) và (*R*)-*tert*-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat (100mg, 0,570mmol) bằng cách sử dụng toluen (1mL). Cần phải loại nhóm bảo vệ Boc như được mô tả cho ER-890963 được bảo vệ bởi Boc nêu trên. ER-887268 được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm, rửa giải bằng axetonitril 10 – 40% trong nước với TFA 0,05%), sau đó trung hòa như được mô tả cho ER-886608.

ER-887269 (6,2mg, 0,025mmol, hiệu suất 21,4%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-887268 bắt đầu bằng 14 (51,8mg, 0,118mmol) và (*R*)-*tert*-butyl 2-metylpiperazin-1-carboxylat (100mg, 0,570mmol).

ER-887270 (12,2mg, 0,033mmol, hiệu suất 30%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-887268 bắt đầu bằng 14 (50mg, 0,114mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 2-metylpiperazin-1-carboxylat (200mg, 1,14mmol).

ER-887271 (2,3mg, 0,006mmol, hiệu suất 5,5%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-887268 bắt đầu bằng 14 (48,2mg, 0,110mmol) và (*R,R*)-*tert*-butyl 2,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat hydroclorua (100mg, 0,399mmol) và DIPEA (0,10mL, 0,55mmol).

ER-887272 (3,2mg, 0,008mmol, hiệu suất 7,1%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-887268 bắt đầu bằng 14 (52,7mg, 0,120mmol) và (*S,R*)-*tert*-butyl 2,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (100mg, 0,467mmol).

ER-890119 (256,2mg, 0,630mmol, hiệu suất 58,6%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890963 bắt đầu bằng 14 (450mg, 1,029mmol) và *tert*-butyl 4-(azetidin-3-yl)piperazin-1-carboxylat (314,2mg, 1,302mmol). Trietylamin (0,172mL, 1,23mmol) cũng được bổ sung vào phản ứng. Sử dụng dioxan (2mL) thay vì DMA. Cần phải loại nhóm bảo vệ Boc bằng TFA, sau đó trung hòa sản phẩm cuối cùng như nêu trên.

ER-892253 (152,3mg, 0,362mmol, tổng hiệu suất 4,0%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890119 bắt đầu bằng 14 (4,0g, 9,1mmol) và *tert*-butyl (1-(azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)carbamat (2,52g, 9,9mmol).

ER-888605 (7,6mg, 0,017mmol, hiệu suất 5,0%) được điều chế bằng phương

pháp tương tự được mô tả cho ER-890119 bắt đầu bằng 14 (150mg, 0,343mmol) và [1,4'-bipiperidin]-2-on hydroclorua (82,5mg, 0,377mmol). Không yêu cầu loại nhóm bảo vệ nhóm Boc.

ER-888605 (7,6mg, 0,017mmol, hiệu suất 5,0%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890119 bắt đầu bằng 14 (150mg, 0,343mmol) và [1,4'-bipiperidin]-2-on hydroclorua (82,5mg, 0,377mmol). Không yêu cầu loại nhóm bảo vệ nhóm Boc.

ER-890093 (15,2mg, 0,035mmol, hiệu suất 45,4%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890119 bắt đầu bằng 14 (33,6mg, 0,077mmol) và 4-(piperidin-4-yl)morpholin (52mg, 0,305mmol). Không yêu cầu loại nhóm bảo vệ nhóm Boc.

ER-890104 (569mg, 1,06mmol, hiệu suất 42,6%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890119 bắt đầu bằng 14 (1,08g, 2,5mmol) và *tert*-butyl 4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (1,00g, 3,7mmol). Tiến hành loại nhóm bảo vệ Boc của ER-890104 (21mg, 0,039mmol) như nêu trên để tạo ra ER-890106 (12,4mg, 0,029mmol, hiệu suất 73,2%).

ER-890105 (65mg, 0,122mmol, hiệu suất 11,3%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890119 bắt đầu bằng 14 (1,08g, 2,5mmol) và *tert*-butyl 4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (1,00g, 3,7mmol). DIPEA (0,65mL, 3,7mmol) cũng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Tiến hành loại nhóm bảo vệ Boc của ER-890105 (60mg, 0,112mmol) như nêu trên để tạo ra ER-890107 (11,3mg, 0,026mmol, hiệu suất 23,2%).

ER-890311 (4,5mg, 0,011mmol, hiệu suất 31%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-886608 bắt đầu bằng 14 (15mg, 0,034mmol) và (*S*)-1-(pyrolidin-3-yl)piperidin dihydroclorua (30mg, 0,108mmol) thay thế DMA bằng axetonitril (1mL). Trietylamin (0,014mL, 0,102mmol) cũng được bổ sung vào phản ứng. Muối dihydroclorua của sản phẩm được tạo ra theo các quy trình nêu trên.

ER-890342 (41,3mg, 0,101mmol, hiệu suất 11%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890311 bắt đầu bằng 14 (150,2mg, 0,916mmol) và 4-(azetidin-3-yl)morpholin (221,6mg, 1,030mmol).

ER-890343 (25,2mg, 0,062mmol, hiệu suất 77,2%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890311 bắt đầu bằng 14 (35,2mg, 0,080mmol) và 1-(azetidin-3-yl)-4-metylpiperazin (40,3mg, 0,0201mmol).

ER-890344 (21,4mg, 0,059mmol, 73,8%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890311 bắt đầu bằng 14 (35,2mg, 0,080mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat (28,2mg, 0,201mmol). Loại nhóm bảo vệ Boc bằng TFA, sau đó thực hiện bước trung hòa.

ER-890963 (685,2mg, 1,806mmol, 86%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890344 bắt đầu bằng 14 (919mg, 2,101mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 2-etylpiperazin-1-carboxylat (500mg, 2,333mmol). Muối dihydroclorua của sản phẩm được tạo ra theo các quy trình nêu trên.

ER-891090 (54,2mg, 0,133mmol, hiệu suất 46,8%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890311 bắt đầu bằng 14 (137,5mg, 0,314mmol) và (*S*)-1,3'-bipyrolidin dihydroclorua (30mg, 0,165mmol). Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-895204 (35,2mg, 0,084mmol, hiệu suất 73,1%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-890311 bắt đầu bằng 14 (50mg, 0,114mmol) và *N*-etylpiperidin-4-carboxamit (21,4mg, 0,137mmol). Muối hydroclorua của sản phẩm được tạo ra theo các quy trình nêu trên.

Điều chế ER-887612 là ví dụ cải biến của hợp chất 15 từ sơ đồ 4:

Gia nhiệt hỗn hợp chứa Hợp chất 3 (201mg, 0,862mmol) và (*R*)-2-hydroxymetyl morpholin hydroclorua (132, 0,856mmol) trong NMP (3mL) đến nhiệt độ 170°C trong thời gian 16 giờ. Phản ứng tạo thành được làm nguội, lọc, rửa giải bằng MeOH (2mL) sau đó tinh chế trực tiếp bằng HPLC bằng cách sử dụng cột C-18 rửa giải bằng axetonitril 10 – 100% trong nước chứa TFA 0,1%. Sản phẩm mong muốn được gom và cô đến khô. Sản phẩm thu được được hòa tan trong MeOH (2mL) và cho qua nút silic oxit bazơ (Biotage, 1g, $SiCO_3$) rửa giải bằng MeOH (5mL) để tạo ra (*R*)-5-(2-(hydroxymetyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril hoặc ER-886849 (108mg, 0,401mmol, hiệu suất 46,9%).

Bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (78,5mg, 0,412mmol) sau đó là DIPEA (0,13

mL, 0,746mmol) và DMAP (2,3mg, 0,019mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-886849 (101mg, 0,375mmol) trong DCM (2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó bổ sung thêm *p*-toluensulfonyl clorua (78,7mg, 0,413mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước (1,2mL) và DCM (5,9mL) vào phản ứng tạo thành trong khi khuấy, sau đó tách các lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1,2mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage SP4, Interchim 25g, rửa giải bằng EtOAc 20 - 100% trong heptan građien), các phần mong muốn được gom, cô và làm khô trong chân không để tạo ra (*R*)-(4-(8-xyanoquinolin-5-yl)morpholin-2-yl)metyl 4-metylbenzen sulfonat (85mg, 0,201mmol, hiệu suất 53,6%).

Chiếu vi sóng dung dịch chứa (*R*)-(4-(8-xyanoquinolin-5-yl)morpholin-2-yl)metyl 4-metylbenzen-sulfonat (27mg, 0,064mmol) và 2-aminopyridin (90mg, 0,956mmol) trong NMP (1mL) ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 15 phút. Phản ứng đã nguội được pha loãng bằng NMP (3mL) và tinh chế trực tiếp bằng HPLC bằng cách sử dụng cột C-18 rửa giải bằng axetonitril 10 – 100% trong nước chứa TFA 0,1%. Sản phẩm mong muốn được gom và cô đến khô. Sản phẩm thu được được hòa tan trong MeOH (2mL) và cho qua nút silic oxit bazơ (Biotage, 1g, $SiCO_3$) rửa giải bằng MeOH (5mL) để tạo ra ER-887612 (16mg, 0,046mmol, hiệu suất 71,9%).

ER-885211 (4mg, 0,016mmol, hiệu suất 24,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-886849 bắt đầu bằng hợp chất 3 (15mg, 0,064mmol) và (*R*)-2-metylmorpholin (22mg, 0,160mmol). TEA (0,05mL, 0,359mmol) được bổ sung vào phản ứng.

Phương pháp khác để tổng hợp hợp chất 10 – sơ đồ 5

Hợp chất 16: Bổ sung TFA (0,163mL, 2,12mmol) sau đó là NBS (1,385g, 7,78mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hợp chất 8 (2,869g, 7,06mmol) trong axetonitril (14,4mL) đã được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 6°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ, sau đó bổ sung $NaHCO_3$ 9% (6,6g, 7,1mmol) sau đó là natri sulfit (Na_2SO_3; 0,27g, 2,1mmol) vào và sau đó khuấy trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp được pha loãng với nước (5,7mL) và toluen (29mL), khuấy trong 5 phút nữa sau đó tách các lớp. Chiết lớp nước bằng toluen (14,4mL) sau đó rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng NaCl 20% (7,20mL), cô đến khoảng 5mL, và sau đó

pha loãng bằng MTBE (29mL). Bổ sung NaOH 2M (7,1mL) vào và khuấy mạnh hỗn hợp hai pha thu được trong thời gian 10 phút. Lớp hữu cơ được tách và sau đó rửa hai lần bằng NaCl 20% (14ml mỗi lần), nước (5,7mL), cô đến khoảng 5mL, và pha loãng bằng toluen (14,4mL). Dung dịch thu được chứa (2*R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-(bromometyl)-4-((2-nitrophenyl)-sulfonyl)morpholin, 16, được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Hợp chất 17: Bổ sung DBU (2,66mL, 17,648mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 16 (khoảng 3,43g, 7,06mmol từ phản ứng nêu trên) trong toluen, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Phản ứng tạo thành được làm nguội xuống nhiệt độ 15°C, sau đó bổ sung MTBE (60mL) và HCl 1M (21,2mL) vào trong khi khuấy. Tách các lớp, sau đó chiết lớp nước bằng MTBE (20mL). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước (10mL), $NaHCO_3$ 9% khối lượng trong nước (10g, 10,713mmol), NaCl 20% khối lượng (10mL), cô đến khô. Dầu thô màu vàng thu được với các muối được pha loãng bằng DCM (10mL), lọc và cô để thu được sản phẩm thô (*R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metylen-4-((2-nitrophenyl)sulfonyl)morpholin, 17 (3,2g) ở dạng dầu có màu cam.

Hợp chất 10: Bổ sung TFA (2,72mL, 35,3mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa trietylsilan (1,69mL, 10,6mmol) trong DCM (4mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ -15°C. Bổ sung sản phẩm thô 17 (khoảng 2,86g, 7,06mmol) trong DCM (4mL) vào trong khi duy trì nhiệt độ ở -5°C, sau đó bổ sung các cặn đã rửa cùng với DCM (4mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến -5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ từ 2 đến 3°C trong thời gian 1 giờ nữa. Phản ứng tạo thành được làm nguội xuống nhiệt độ -10°C, rót vào NaOH 2M đã được làm lạnh trước (2°C) (21,2mL, 42,4mmol), rửa thiết bị phản ứng bằng DCM (2mL). Hỗn hợp cuối cùng được chiết bằng MTBE (50mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (10mL), NaCl 20% khối lượng (10mL) và cô để thu được dầu có màu cam. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (*n*-heptan/MTBE 1:2) để tạo ra (*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metyl-4-((2-nitrophenyl)sulfonyl)morpholin, 10 (1,437g, 3,54mmol, hiệu suất 50% trong 3 bước từ 8) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt sau khi kết hợp và cô các phần mong muốn, sau đó làm khô trong chân không.

Phương pháp khác để tổng hợp hợp chất 11 – sơ đồ 6

Hợp chất 18 và 19: Bổ sung dung dịch NaOH 1M (1144mL, 1,114mol) vào huyền

phù đã khuấy chứa glyxin (85,86g, 1,144mol) trong 1,4-dioxan (660mL), sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C, sau đó bổ sung từ từ dung dịch chứa (2*R*)-benzyl 2-epoxypropyl ete 6 (93,90g, 0,5718mol) trong 1,4-dioxan (94mL) trong khi duy trì T nội nằm trong khoảng nhiệt độ từ 77°C đến 82°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nguội xuống nhiệt độ 18°C, sau đó bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (262,1g, 1,201mol) trong khi duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 21°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó rửa hỗn hợp tạo thành hai lần bằng heptan (2000mL). Lớp nước được axit hóa bằng axit xitric 20% theo khối lượng (270g) và chiết ba lần bằng EtOAc (2000mL & 2 x 1000mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa hai lần bằng NaCl 20% khối lượng (460g mỗi lần), cô, hòa tan trong EtOAc (560mL), lọc, cô và pha loãng bằng DCM (280mL) để thu được axit (*R*)-2-((3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl)(*tert*-butoxycacbonyl)amino)axetic, 18 trong dung dịch.

Bổ sung dung dịch 18 nêu trên vào dung dịch đã khuấy chứa EDC (120,6g, 0,6290mol) và DMAP (2,10g, 0,0172mol) đã được tạo huyền phù trong DCM (380mL) ở nhiệt độ 15°C trong thời gian 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ thấp hơn 20°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18 đến 20°C trong 3 giờ, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ 10°C và sau đó dập tắt bằng axit xitric 20% theo khối lượng (820g) trong khi khuấy. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng MTBE (1,4L). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (480g), NaCl 30% (470g) và cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được từ đó bằng silicagel (rửa giải bằng *n*-heptan/EtOAc 4:1 đến 3:1) để tạo ra (*R*)-*tert*-butyl 2-((benzyloxy)metyl)-6-oxomorpholin-4-carboxylat, 19 (96g, 0,298mol, hiệu suất 26,1% trong hai bước) ở dạng dầu trong màu vàng sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Hợp chất 22 và 23: Bổ sung từng giọt phức chất MeLi-LiBr 1,5M trong dietyl ete (334mL, 0,501mol)) vào dung dịch đã khuấy chứa 19 (134,29g, 0,418mol) trong THF (1100mL) đã được làm lạnh xuống nhiệt độ -75°C trong thời gian 1 giờ trong khi duy trì nhiệt độ < -65°C. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ -75°C và khuấy trong thời gian 1,5 giờ, sau đó dập tắt từ từ phản ứng trong thời gian 10 phút bằng dung dịch NH_4Cl 20% khối lượng (270g) trong khi duy trì nhiệt độ < -55°C. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, phân tách giữa nước (270g) và MTBE (1340mL). Chiết lớp nước bằng MTBE (1100mL) sau đó kết hợp các lớp hữu cơ và rửa chúng bằng NaCl

20% khối lượng (270g) và cô đến khô. Hòa tan phần cặn trong toluen (1100mL), lọc, cô, chưng cất đồng sôi đến khô bằng toluen (1100mL), và sau đó hòa tan trong DCM (1200mL). Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ -72°C và bổ sung trietylsilan (0,200L, 1,25mol) sau đó là trimetylsilyl triflometansulfonat (151mL, 0,836mol) vào trong thời gian 45 phút trong khi duy trì nhiệt độ < -68°C. Bổ sung TFA (129mL, 1,67mol) trong DCM (336mL, 5,24mol) trong thời gian 20 phút vào phản ứng tạo thành trong khi duy trì nhiệt độ < -65°C. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ -10°C sau đó bổ sung dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (0,70kg) trong khi khuấy. Tách các lớp và chiết lớp nước hai lần bằng DCM (940mL mỗi lần). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (0,70kg), cô, hòa tan trong axetonitril (400mL), xử lý bằng di-*tert*-butyl dicacbonat (91,2g, 0,418mol) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C, và khuấy trong thời gian 1 giờ. Chưng cất đồng sôi phản ứng tạo thành đến khô bằng toluen (800mL) và tinh chế bằng silicagel (rửa giải bằng *n*-heptan/EtOAc 9:1 đến 4:1) để tạo ra (*2R,6R*)-*tert*-butyl 2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat, 22 (61,90g, 0,193mol, hiệu suất 46% từ 19) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không. Chất đồng phân lập thể phụ (*2R,6S*)-*tert*-butyl 2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat, 23, có thể tách được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel.

Hợp chất 11: Bổ sung TFA (0,30mL, 0,0039mol) vào dung dịch đã khuấy chứa 22 (27mg, 0,084mol) trong DCM (0,60mL) ở nhiệt độ phòng sau đó khuấy trong thời gian 30 phút. Cô phản ứng tạo thành, chưng cất đồng sôi hai lần đến khô bằng toluen (1,8mL x 2) và hòa tan trong DCM (3,0mL). Rửa dung dịch hữu cơ bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (0,50g), cô, và làm khô trong chân không để tạo ra (*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholin, 11 (19mg, hiệu suất 100%) ở dạng màng không màu.

Phương pháp thứ hai khác để tổng hợp hợp chất 11 – sơ đồ 7

Hợp chất 23: bổ sung từ từ dung dịch chứa (*2R*)-benzyl 2-epoxypropyl ete, 6 (21,0g, 0,128mol) trong EtOH (100mL) vào dung dịch chứa amoniac 7,0M trong MeOH (100mL) và dung dịch amoni hydroxit 28% (210mL) ở nhiệt độ phòng. Đậy chặt nắp bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 23 giờ. Cô phản ứng tạo thành trong chân không, và chưng cất đồng sôi sản phẩm thô đến khô hai lần bằng toluen (100mL) để tạo ra (*R*)-1-amino-3-(benzyloxy)propan-2-ol, 23 (23g) ở dạng chất rắn sáp

chứa khoảng 15% dime. Sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 25: bổ sung metyl (*S*)-(-)-2-clopropionat có bán sẵn, 24 (6,69g, 54,6mol) vào dung dịch chứa 23 (12,0g, 49,7mmol) trong EtOH (15mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 70°C và khuấy trong thời gian 14 giờ sau đó cô phản ứng tạo thành trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô bằng EtOAc (50mL), rửa bằng HCl 1N (20mL), nước muối (20mL), và sau đó làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đến khô. Tinh chế trên silicagel (SNAP 10g, heptan/EtOAc = 5/1 đến 1/5, sau đó chỉ có EtOAc, TLC hep/EtOAc = 1/3, *rf* = 0,45) tạo ra siro không màu (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl)-2-clopropanamit, 25 (9,86g, 36,2mmol, hiệu suất 73%) sau khi cô các phần mong muốn đã gom được và làm khô trong chân không.

Hợp chất 26: bổ sung từng giọt 25 (9,89g, 36,4mmol) trong THF (100mL) vào huyền phù đã khuấy chứa natri hydrua 60% (5,82g, 0,0728mol) trong THF (440mL) đã được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút nữa, sau đó làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Làm lạnh phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ 0°C, trong khi đó bổ sung từ từ rượu isopropylic (100mL). Trung hòa dung dịch thô bằng Dowex H^+ sau đó lọc sạch nhựa, rửa bằng isopropanol hai lần (20mL mỗi lần) và cô phần lọc đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (SNAP 100g, hep/EtOAc = 1/1 đến chỉ có EtOAc, TLC hep/EtOAc = 1/3, *rf* = 0,4)) để tạo ra (*2R,6R*)-6-((benzyloxy)metyl)-2-metylmorpholin-3-on, 26 (6,42g, 27,3mmol, hiệu suất 75%) sau khi gom các phần mong muốn đã gom được, cô và làm khô trong chân không.

Hợp chất 11:

Bổ sung từng giọt lithi tetrahydroaluminat 1M trong THF (40,0mL) vào dung dịch đã khuấy chứa 26 (6,67g, 28,3mmol) trong dung dịch THF (20mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2,5 giờ, sau đó làm nguội phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung từ từ từng giọt nước (13mL), sau đó là NaOH 1M trong nước (0,8mL) vào. Khuấy phản ứng đã được dập tắt ở nhiệt độ phòng cho đến khi tạo ra chất kết tủa màu trắng chảy tự do. Lọc phần kết tủa trên tấm Xelit 545 và rửa bằng EtOAc, DCM, và Et_2O (10mL mỗi lần). Cô dịch lọc và tinh chế bằng silicagel (SNAP 100g, chỉ DCM đến DCM/MeOH = 97/3, TLC $CHCl_3$/MeOH=9/1,

rf_{trans} =0,5, rf_{cis} =0,4). Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang *cis/trans* thu được chứa 11 (4,42g, 20,0mmol, hiệu suất 70,6%) mà 11 tinh khiết (0,93g, 4,2mmol, hiệu suất 15%) thu được từ đó.

Phương pháp khác để điều chế hợp chất 12 – sơ đồ 8

Hợp chất 28: bổ sung dung dịch chứa1-amino-3,3-dietoxypropan (10,00mL, 61,81mmol) trong DCM (50mL) vào huyền phù chứa natri cacbonat (31g, 0,37mol) trong nước (50mL), sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung benzensulfonyl clorua (7,65mL, 60,0mmol) ở nhiệt độ 0°C trong khi khuấy mạnh, sau đó làm ấm đến nhiệt độ 20°C và tiếp tục khuấy trong thời gian 2 giờ, sau đó bổ sung MTBE (150mL) vào. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng HCl 1,0M (50mL), $NaHCO_3$ bão hòa (50g), nước (50g), cô và chưng cất đồng sôi đến khô 2 lần bằng MTBE (150 mL x 2) để tạo ra *N*-(3,3-dietoxypropyl)benzensulfonamit, 28 (17,34g, 60,34mmol, hiệu suất 97%) ở dạng dầu trong màu vàng nhạt.

Hợp chất 30: bổ sung kali cacbonat (37,8g, 0,274mol) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-flo-4-hydroxybenzonitril, 29 (15,00g, 0,1094mol) trong DMF (45,0mL) đã được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung benzyl bromua (13,7mL, 0,115mol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ < 5°C, khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ 20°C và khuấy trong 2,5 giờ nữa. Phân tách phản ứng đã hoàn toàn giữa nước (180mL) và MTBE (220mL), tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng nước (90mL), cô và chưng cất đồng sôi đến khô 2 lần bằng EtOAc (150mL mỗi lần) để tạo ra 4-(benzyloxy)-2-flobenzonitril, 30 (24,64g, 0,1084mol, hiệu suất 99%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 32: Bổ sung 30 (10,00g, 44,01mmol) ở nhiệt độ phòng, sau đó bổ sung Cs_2CO_3 (21,5g, 66,0mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 28 (13,28g, 46,21mmol) trong NMP (30,0mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 16 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Phân tách hỗn hợp giữa nước (120g) và MTBE (120mL) và chiết lớp nước bằng MTBE (120mL). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước (60g), cô và chưng cất đồng sôi đến khô 2 lần bằng EtOAc (100mL mỗi lần) để thu được *N*-(5-(benzyloxy)-2-xyanophenyl)-*N*-(3,3-dietoxypropyl)benzensulfonamit, 31, ở dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô được thủy phân với 10% theo khối lượng Pd-

C(1,40g) trong EtOAc (100mL) trong môi trường khí hydro (áp suất khí quyển) trong thời gian 3 giờ, sau đó lọc hỗn hợp phản ứng đã được sục khí qua tấm Xelit, rửa bằng EtOAc (100mL) và cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được từ đó bằng silicagel (rửa giải bằng *n*-heptan/MTBE 2:3) để tạo ra *N*-(2-xyano-5-hydroxyphenyl)-*N*-(3,3-dietoxy propyl)benzen-sulfonamit, 32 (16,38g, 40,50mmol, hiệu suất 92%) ở dạng dầu nhớt màu vàng.

Hợp chất 33: Bổ sung nước (5,4mL) sau đó là TFA (11mL, 0,14mol) vào dung dịch đã khuấy chứa 32 (5,45g, 13,5mmol) trong THF (40mL) đã được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Làm ấm hỗn hợp tạo thành đến nhiệt độ 20°C và khuấy qua đêm. Chưng cất đồng sôi phản ứng tạo thành đến khô 2 lần bằng toluen (54mL mỗi lần) để tạo ra *N*-(2-xyano-5-hydroxyphenyl)-N-(3-oxopropyl)benzensulfonamit, 33 (4,55g, 13,8mmol, hiệu suất 100% ở dạng dầu nhớt.

Hợp chất 34: Bổ sung axit D-(+)-10-camphorsulfonic (1,15g, 4,96mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 33 (1,64g, 4,96mmol) trong hỗn hợp chứatoluen (29,5mL) và NMP (1,2mL) đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 14 giờ. Làm nguội phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc (60mL), rửa bằng nước (6,3mL), và cô để thu được dầu màu nâu sẫm. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (rửa giải bằng *n*-heptan/EtOAc 1:1) để tạo ra 5-hydroxy-1-(phenylsulfonyl)-1,2-dihydroquinolin-8-cacbonitril, 34 (685mg, 2,19mmol, hiệu suất 44%) ở dạng dầu màu vàng.

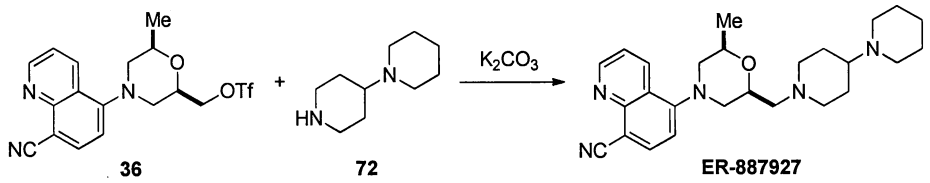
Hợp chất 35 và 12: Bổ sung 2,6-lutidin (0,437mL, 3,78mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 34 (0,393g, 1,26mmol) trong DCM (3,0mL) sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1°C đến 2°C. Bổ sung dung dịch chứa trifloromêtansulfonic anhydrit (0,275mL, 1,64mmol) trong DCM (1,0mL) vào trong khi duy trì nhiệt độ thấp hơn 4°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 3°C trong thời gian 1 giờ, được rót vào hỗn hợp chứa MTBE đã được làm lạnh trước (5°C) (20mL) và HCl 1M (6,3mL). Rửa lớp hữu cơ đã tách thu được bằng $NaHCO_3$ 9% khối lượng (3g), NaCl 20% khối lượng (5g), làm khô bằng Na_2SO_4 (2g) trong thời gian 1 giờ, lọc và cô để thu được sản phẩm thô 8-xyano-1-(phenylsulfonyl)-1,2-dihydroquinolin-5-yl triflometan-sulfonat, 35 ở dạng dầu màu vàng. Hòa tan 35 trong NMP (2,5mL) và DIPEA (1,75mL, 10,1mmol) sau đó là 11 (0,446g, 2,02mmol) và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 125°C qua đêm. Làm nguội phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ phòng

và phân tách giữa EtOAc (30mL) và nước (10mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (10mL), cô và tinh chế bằng cột nút silicagel (rửa giải bằng *n*-heptan/EtOAc 1:1) để tạo ra 5-((*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholino)-quinolin-8-cacbonitril, 12 (80,2mg, 0,215mmol, hiệu suất 17%) ở dạng chất rắn màu nâu.

Tổng hợp hợp chất 36 – sơ đồ 9: Bổ sung 2,6-lutidin (5,38mL, 46,5mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 13 (10,97g, 38,72mmol) trong DCM (44mL) sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch chứa trifloromêtansulfonic anhydrit (Tf_2O; 6,84mL, 40,7mmol) trong DCM (22mL) trong khi duy trì nhiệt độ < 5°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Dập tắt phản ứng hoàn toàn bằng natri bicacbonat bão hòa (65g) và làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ 15°C. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (55mL). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng NaCl 20% khối lượng (33g) và khuấy trên Florisil (11g) trong thời gian 1,5 giờ, sau đó lọc hỗn hợp, rửa giải bằng MTBE (55mL) và cô. Tạo huyền phù chất rắn màu nâu vàng trong DCM (11mL), pha loãng bằng *n*-heptan (110mL), lọc, rửa bằng *n*-heptan/DCM 10:1 (121mL), và làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra ((*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl triflometansulfonat, 36 (15,20g, 36,6mmol, hiệu suất 94%) ở dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt.

Tổng hợp ER-887927 bằng cách sử dụng sơ đồ 9 và 17:

Sơ đồ 17



Bổ sung kali cacbonat (1,33g, 9,65mmol), sau đó là 1,4'-bipiperidin có bán sẵn, 72 (609mg, 3,62mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 36 (1,002g, 2,412mmol) trong axetonitril (6,0mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 5 giờ, sau đó làm nguội phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ phòng, pha loãng với nước (12mL) và cô một phần. Bổ sung *N*-Heptan (10mL) và MTBE (10mL) vào và cô một phần hỗn hợp trong khi chất rắn màu nâu được tạo thành từ đó được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng: (1) nước (15mL) và (2) *n*-heptan (15mL), và làm khô trong điều kiện chân không qua đêm. Hòa tan chất rắn đã khô trong *n*-heptan (10mL, 0,2mol), pha loãng bằng

axetonitril (5,0mL, 0,096mol), sau đó xử lý bằng Florisil (0,50g) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút. Lọc hỗn hợp, rửa giải bằng axetonitril (10mL) và cô để thu được chất rắn màu nâu vàng đã được nghiền nhỏ bằng MTBE/*n*-heptan 1:2 (15mL), lọc, rửa bằng MTBE/*n*-heptan 1:3 (10mL) và làm khô trong điều kiện N_2/chân không để thu được ER-887927 ở dạng bột màu nâu vàng nhạt (1,001g, 2,31mmol, hiệu suất 95%).

ER-893881 (15,2mg, 0,037mmol, hiệu suất 51,6%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-887927 bắt đầu bằng 36 (30mg, 0,072mmol) và (*S*)-1,3'-bipyrolidin dihydroclorua (20,5mg, 0,144mmol) bằng cách sử dụng TEA (0,020mL, 0,141mmol) thay vì K_2CO_3.

ER-894483 (30mg, 0,079mmol, hiệu suất 32,8%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-893881 bắt đầu bằng 36 (100mg, 0,241mmol) và (*R*)-3-metylpiperazin-2-on (54,9mg, 0,481mmol).

ER-894484 (30mg, 0,079mmol, hiệu suất 32,8%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-893881 bắt đầu bằng 36 (100mg, 0,241mmol) và (*S*)-3-metylpiperazin-2-on (54,9mg, 0,481mmol).

ER-894504 (30mg, 0,076mmol, hiệu suất 31,5%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-893881 bắt đầu bằng 36 (100mg, 0,241mmol) và (*2S,5R*)-2,5-dimetylpiperazin (54,9mg, 0,481mmol).

ER-894505 (30mg, 0,076mmol, hiệu suất 31,5%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-893881 bắt đầu bằng 36 (100mg, 0,241mmol) và 2,3-dimetylpiperazin (54,9mg, 0,481mmol).

ER-894655 (140mg, 0,309mmol, hiệu suất 64,2%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-893881 bắt đầu bằng 36 (200mg, 0,482mmol) và *tert*-butyl 2,2-dimetylpiperazin-1-carboxylat (206mg, 0,961mmol). Nhóm bảo vệ Boc được thủy phân bằng cách sử dụng HCl dioxin 4N, sau đó phân lập sản phẩm mong muốn bằng cách chưng cất đồng sôi đến khô với toluen và làm khô trong chân không.

ER-894151 (1,066g, 3,16mmol, hiệu suất 65,4%) được điều chế bằng phương pháp tương tự được mô tả cho ER-893881 bắt đầu bằng 36 (2,0g, 4,81mmol) và *tert*-butyl azetidin-3-ylcarbamat (0,995g, 5,78mmol). Loại nhóm bảo vệ của hợp chất trung gian được bảo vệ Boc bằng cách sử dụng TFA (3mL) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn

hợp phản ứng trong thời gian 30 phút, sau đó cô hỗn hợp phản ứng đến khô bằng cách chưng cất đồng sôi ba lần với toluen (5mL mỗi lần). Pha loãng phần cặn bằng DCM (10mL), rửa hai lần bằng $NaHCO_3$ bão hòa (5mL), nước (5mL), nước muối (5mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, cô và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn.

ER-890250: Bổ sung phức chất metyl lithi-lithi bromua 1,6M trong etyl ete (0,15mL, 0,24mmol) vào dung dịch lạnh đã khuấy chứa ER-887927 (50mg, 0,115mmol) trong THF (1mL) ở nhiệt độ – 78°C khiến cho dung dịch màu vàng nhạt được chuyển thành màu đỏ/màu cam nhạt. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ – 78°C, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng bằng nước amoni hydroxit (2mL), sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Chiết hỗn hợp phản ứng ba lần bằng DCM (5mL) và làm khô các lớp hữu cơ đã kết hợp, lọc và cô đến khô.

Hòa tan hợp chất trung gian thô trong axeton (1mL), sau đó là dung dịch xeri amoni nitrat (300mg, 0,547mmol) trong nước (1,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút, sau đó cô hỗn hợp phản ứng thành chất rắn thô. Tạo huyền phù chất rắn này trong axeton 5mL, khuấy trong thời gian 5 phút, lọc và rửa giải tấm lọc rắn ba lần bằng axeton (5mL mỗi lần). Cô các phần lọc đã kết hợp, sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột X-Bridge® có các thông số C18 19 x 100 mm sử dụng građien axetonitril/nước chứa 0,1% axit formic). Kết hợp các phần mong muốn, cô, hòa tan trong MeOH (2mL), cho qua cột $SiCO_3$, rửa giải 2 lần với MeOH, cô và làm khô trong chân không để tạo ra ER-890250 (4,4mg, 0,010mmol, hiệu suất 8,5%).

Tổng hợp ER-884884 từ sơ đồ 10:

Hợp chất 37: Bổ sung Pd 5% trên cacbon (100mg) vào dung dịch đã khuấy chứa 22 từ sơ đồ 6 (1,003g, 3,121mmol) trong EtOH (5mL), sau đó nạp khí hydro vào bình vài lần. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 40°C duy trì khí quyển hydro (áp suất bóng bay) và khuấy qua đêm, sau đó phản ứng được sục khí nitơ vài lần trong khi hút chân không hệ thống với chân không trong nhà giữa các lần sục. Lọc hỗn hợp phản ứng tạo thành trên Xelit 545, rửa tấm lọc hai lần bằng EtOH (5mL mỗi lần), sau đó cô các phần lọc đã kết hợp và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô, (*3R,5S*)-*tert*-butyl 3-(hydroxymetyl)-5-metylpiperidin-1-carboxylat (0,720g, 3,114mmol, hiệu suất 99,8%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (0,968g, 5,078mmol) sau đó là DMAP (40mg,

0,33mmol) và DIPEA (1,18mL, 6,77mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*3R,5S*)-*tert*-butyl 3-(hydroxymetyl)-5-metylpiperidin-1-carboxylat (0,783g, 3,385mmol) trong DCM (5mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó bổ sung nước (5mL) vào, sau đó khuấy thêm 15 phút nữa. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng 0,1N HCl (5mL), nước muối (3mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage, rửa giải bằng heptan: EtOAc theo tỷ lệ 3:1) để tạo ra (*3S,5R*)-*tert*-butyl 3-metyl-5-((tosyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,8602g, 2,232mmol, hiệu suất 65,9%).

Bổ sung natri azit (0,218g, 3,347mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*3S,5R*)-*tert*-butyl 3-metyl-5-((tosyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,860g, 2,232mmol) trong DMF (7mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 80°C và khuấy thêm 3 giờ nữa. Làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc (25mL) và rửa ba lần với nước (5mL mỗi lần). Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng Na_2SO_4 khan, lọc, cô, sau đó tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage rửa giải bằng EtOAc 0 đến 15% trong heptan građien) để tạo ra (*2R,6R*)-*tert*-butyl 2-(azidometyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat, 37 (0,545g, 2,126mmol, hiệu suất 95,3%) ở dạng chất rắn tinh thể không màu sau khi cô các phần kết hợp mong muốn và làm khô trong chân không.

ER-884884: Bổ sung paladi 5% trên cacbon hoạt hóa (250mg) vào dung dịch đã khuấy chứa 37 (0,545g, 2,126mmol) trong MeOH (5mL), sau đó nạp khí hydro vào bình vài lần. Duy trì phản ứng trong khí quyển hydro (áp suất bóng bay) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 12 giờ, sau đó sục khí nitơ vào phản ứng vài lần trong khi hút chân không hệ thống với chân không trong nhà giữa các lần sục. Lọc hỗn hợp phản ứng tạo thành trên Xelit 545, rửa tấm lọc hai lần bằng EtOH (2mL mỗi lần), sau đó cô các phần lọc đã kết hợp và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô, (*2S,6R*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat (0,489g, 2,10mmol, hiệu suất 99,9%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung TFA (0,25mL, 3,4mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*2S,6R*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat (50,2mg, 0,218mmol) trong DCM (0,5mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ, sau đó cô nó và chưng cất đồng sôi đến khô 2 lần bằng toluen (2mL mỗi lần) và làm khô trong chân không. Hòa tan morpholin thô đã được loại nhóm bảo vệ trong khi khuấy trong

DMA (1mL) sau đó là TEA (2mL) và hợp chất 3 (50mg, 0,214mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 140°C và khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ phòng và phun trực tiếp lên trên cột HPLC điều chế pha đảo (sau khi lọc) để tạo ra ER-884884 (12,1mg, 0,043mmol, hiệu suất 19,7%) sau khi cô các phần kết hợp mong muốn và làm khô trong điều kiện chân không.

Hợp chất được thế 15, sơ đồ 10 hoặc ER-879713: Bổ sung TEA (30uL, 0,20mmol) sau đó là 2,2-dimetylpropanoyl clorua (20uL, 0,162mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-884884 (30,2mg, 0,107mmol) trong DCM (0,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó cô hỗn hợp phản ứng tạo thành, lọc, và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế pha đảo (cột Water's X-Bridge C18 19x100mm; được rửa giải bằng građien của axetonitril trong nước chứa TFA 0,05%) để tạo ra ER-879713 (20,5mg, 0,056mmol, hiệu suất 52,3%) sau khi cô các phần kết hợp mong muốn và làm khô trong điều kiện chân không.

ER-886432 (10,2mg, 0,023mmol, hiệu suất 52,7%) thu được bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ER-879713 bắt đầu bằng ER-884884 (50mg, 0,177mmol) và 1-phenylxyclobutancacbonyl clorua (8,5mg, 0,044mmol).

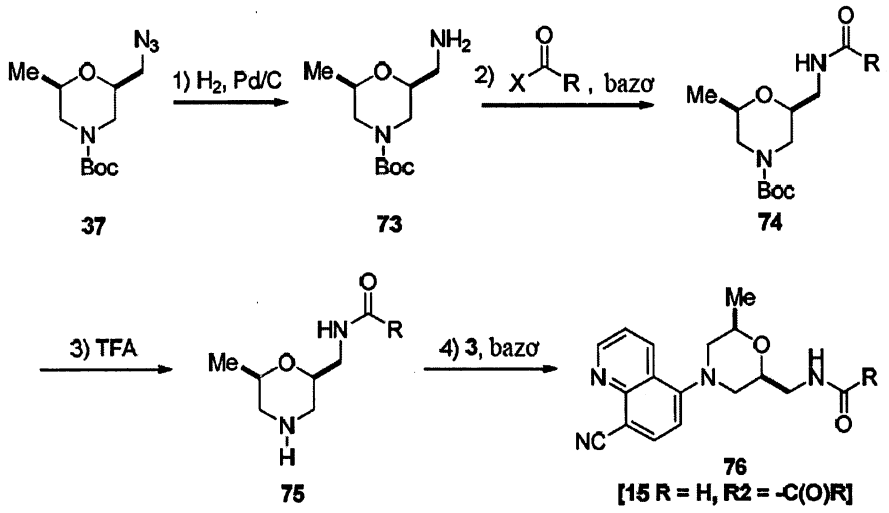
ER-886563 (3,6mg, 0,023mmol, hiệu suất 20,3%) thu được bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ER-879713 bắt đầu bằng ER-884884 (12,4mg, 0,044mmol) và benzenaxetyl clorua (0,007mL, 0,053mmol).

ER-888137: Bổ sung 2-clo-5-floropyrimidin (140mg, 1,056mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-884884 (30,2mg, 0,107mmol) trong NMP (0,5mL). Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 5 phút, sau đó tinh chế hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội bằng cột HPLC điều chế pha đảo C-18, rửa giải bằng axetonitril 10 đến 40% trong građien nước. Cô các phần mong muốn và làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra ER-888137 (6,5mg, 0,017mmol, hiệu suất 9,7%).

ER-888701 (12,2mg, 0,031mmol, hiệu suất 17,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-888137 bắt đầu bằng ER-884884 (50mg, 0,177mmol) và 2-clo-5-etylpyrimidin (150mg, 1,052mmol).

ER-888896 (3,0mg, 0,008mmol, hiệu suất 23,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-888137 bắt đầu bằng ER-884884 (10,1mg, 0,036mmol) và 2-clopyrazin (30mg, 0,261mmol).

Sơ đồ 18: Phương pháp khác cho hợp chất được thế 15:



ER-879713 hoặc hợp chất 76 bằng cách sử dụng sơ đồ 18:

Hợp chất 73: Bổ sung paladi 5% trên cacbon hoạt hóa (250mg) vào dung dịch đã khuấy chứa 37 (0,545g, 2,126mmol) trong MeOH (5mL), sau đó nạp khí hydro vào bình vài lần. Duy trì phản ứng trong khí quyển hydro (áp suất bóng bay) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 12 giờ, sau đó sục khí nitơ vào phản ứng vài lần trong khi hút chân không hệ thống với chân không trong nhà giữa các lần nạp. Lọc hỗn hợp phản ứng tạo thành trên Xelit 545, rửa tấm lọc hai lần bằng EtOH (2mL mỗi lần), sau đó cô các phần lọc đã kết hợp và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô, (*2S,6R*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat, 73 (0,489g, 2,10mmol, hiệu suất 99,9%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất 74: Bổ sung TEA (36,5uL, 0,268mmol) sau đó là 2,2-dimetylpropanoyl clorua (29,5uL, 0,235mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 73 (50,2mg, 0,218mmol) trong DCM (0,5mL)). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó rót hỗn hợp phản ứng tạo thành trên nước, chiết ba lần với DCM (3mL mỗi lần) và làm khô các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng $MgSO_4$, lọc, cô, và làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra sản phẩm thô (*2R,6S*)-*tert*-butyl 2-metyl-6-(pivalamidometyl)morpholin-4-carboxylat, 74 (R = tBu).

ER-879713: Bổ sung TFA (0,25mL, 3,4mmol) vào dung dịch thô đã khuấy chứa 74 trong DCM (5mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng tạo thành và chưng cất đồng sôi 2 lần với toluen và sau đó làm khô trong chân

không trong thời gian 30 phút, sau đó hòa tan hợp chất trung gian thô cao cấp 75, trong DMA (1mL) sau đó là TEA (2mL) và hợp chất 3 (50mg, 0,214mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 140°C và khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đã hoàn toàn xuống nhiệt độ phòng và phun trực tiếp lên trên cột HPLC điều chế pha đảo (sau khi lọc) để tạo ra ví dụ 76 hoặc ER-879713 (9,3mg, 0,025mmol, hiệu suất 11,6%, R = tBu) sau khi cô các phần kết hợp mong muốn và làm khô trong điều kiện chân không.

ER-879689 (4,3mg, 0,013mmol, hiệu suất 6,0%, R = Me) thu được bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ER-879713 bắt đầu bằng 73 (50,2mg, 0,218mmol, R = Me) và 3 (50mg, 0,215mmol).

ER-886360 (14,3mg, 0,035mmol, hiệu suất 15,8%, R = CH(Me)Ph) thu được bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ER-879713 bắt đầu bằng 73 (50,2mg, 0,218mmol, R = CH(Me)Ph) và 3 (50mg, 0,215mmol).

Ví dụ bổ sung về hợp chất được thế 15:

ER-888603: Bổ sung natri bicacbonat (2,5mg, 0,030mmol) sau đó là đồng(II) sulfat pentahydrat (2,5mg, 0,010mmol) và natri ascorbat (7,8mg, 0,039mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 37 (58,1mg, 0,227mmol) và xyclohexylaxetylen (0,026mL, 0,200mmol) trong rượu *tert*-butyl (0,08mL) và nước (0,07mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 14 giờ, sau đó bổ sung DCM (5mL) và natri bicacbonat bão hòa (5mL) vào và khuấy thêm 10 phút nữa. Tách các lớp và chiết lớp nước hai lần bằng DCM (3mL mỗi lần). Làm khô các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô đến khô. Hòa tan hợp chất trung gian thô được bảo vệ Boc trong khi khuấy trong DCM (3mL) sau đó là TFA (0,8mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó cô hỗn hợp phản ứng tạo thành và chưng cất đồng sôi đến khô bằng cách sử dụng toluen (2 lần @ 5mL mỗi lần). Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC (cột Water's X-Bridge® C18 19 x 100 mm; được rửa giải bằng građien của axetonitril trong nước chứa TFA 0,05%) để tạo ra (*2R,6R*)-2-((4-xyclohexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-6-metylmorpholin (8,9mg, 0,034mmol, hiệu suất 16,8%)

Bổ sung 3 (7,85mg, 0,034mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa *(2R,6R)*-2-((4-xyclohexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-6-metylmorpholin (8,9mg, 0,034mmol) trong DMA (0,3mL) và TEA (0,005mL, 0,036mmol). Chiếu vi sóng hỗn hợp ở nhiệt độ 150°C

trong thời gian 30 phút sau đó phun trực tiếp hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh này lên trên cột HPLC điều chế pha đảo C-18 (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; rửa giải bằng građien axetonitril 10 – 40% trong nước chứa TFA 0,05%). Cô các phần mong muốn đã gom được và làm khô trong chân không để tạo ra ER-888603 (3,3mg, 0,008mmol, hiệu suất 23,3% hoặc tổng hiệu suất 3,9%).

ER-888604 (5,2mg, 0,013mmol, tổng hiệu suất 6,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-888603 bắt đầu bằng 37 (58,1mg, 0,227mmol), phenylaxetylen (0,022mL, 0,200mmol) và 3 (7,85mg, 0,034mmol).

ER-889556: bổ sung formaldehyt (1mL) và axit formic (0,55mL) vào huyền phù đã khuấy chứa ER-887268 (140,3mg, 0,384mmol) trong nước (1,5mL), sau đó chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành và phun trực tiếp lên trên cột HPLC điều chế pha đảo C-18 rửa giải bằng građien của axetonitril 10 – 40% trong nước chứa TFA 0,1%. Cô các phần mong muốn đã gom được, hòa tan trong MeOH (5mL), cho qua nút $SiCO_3$ rửa giải bằng MeOH (10mL), cô và làm khô trong chân không để tạo ra ER-889556 (75mg, 0,197mmol, hiệu suất 51,5%).

ER-890114 (75,9mg, 0,170mmol, hiệu suất 40,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng ER-890112 (182mg, 0,420mmol).

ER-890108 (72,1mg, 0,171mmol, hiệu suất 40,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng ER-890119 (170,6mg, 0,420mmol).

ER-890345 (43,5mg, 0,115mmol, hiệu suất 38%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng ER-890344 (110,2mg, 0,302mmol).

ER-890346 (52,6mg, 0,139mmol, hiệu suất 73,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng ER-887269 (69mg, 0,189mmol).

ER-890831 (85,2mg, 0,225mmol, hiệu suất 74,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng ER-887270 (110,2mg, 0,302mmol).

ER-890964 (506,2mg, 1,286mmol, hiệu suất 71,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng ER-890963 (685,2mg, 1,806mmol).

ER-890186 (10,2mg, 0,023mmol, hiệu suất 20,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng ER-890107 (48mg, 0,111mmol).

ER-890223 (35mg, 0,078mmol, hiệu suất 42,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng ER-890106 (100mg, 0,182mmol) ở dạng muối TFA.

ER-894656 (31,7mg, 0,068mmol, hiệu suất 61,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng ER-894655 (50mg, 0,111mmol) ở dạng muối dihydroclorua.

ER-889728: bổ sung TEA (0,01mL, 0,072mmol) sau đó là nicotinoyl clorua (10mg, 0,071mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-888070 (12,5mg, 0,034mmol) trong DCM (0,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (5mL), rửa bằng nước (2mL), nước muối (2mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột HPLC điều chế pha đảo C-18 rửa giải bằng građien axetonitril 10 – 25% trong nước chứa TFA 0,1%. Cô các phần mong muốn đã gom được, hòa tan trong MeOH (5mL), cho qua nút $SiCO_3$ rửa giải bằng MeOH (10mL), cô và làm khô trong chân không để tạo ra ER-889728 (7,2mg, 0,015mmol, hiệu suất 45%).

ER-889729 (8,2mg, 0,017mmol, hiệu suất 51,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-888070 (12,5mg, 0,034mmol) và isonicotinoyl clorua (10mg, 0,071mmol).

ER-889734 (8,6mg, 0,018mmol, hiệu suất 52,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-888070 (12,5mg, 0,034mmol) và picolinoyl clorua (10mg, 0,071mmol).

ER-889744 (12mg, 0,028mmol, hiệu suất 80,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-888070 (12,5mg, 0,034mmol) và hexyanoyl clorua (9mg, 0,067mmol).

ER-889745 (8mg, 0,018mmol, hiệu suất 54%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-888070 (12,5mg, 0,034mmol) và isobutyryl clorua (7mg, 0,066mmol).

ER-889746 (7,6mg, 0,017mmol, hiệu suất 50%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-888070 (12,5mg, 0,034mmol) và 2,2-dimetylpropanoyl clorua (8mg, 0,066mmol).

ER-890113 (25,6mg, 0,054mmol, hiệu suất 66,7%) được điều chế theo cách

tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-890112 (35,2mg, 0,081mmol) và axetic anhydrit (0,093mL, 0,984mmol).

ER-890120 (20,3mg, 0,045mmol, hiệu suất 54,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-890119 (33,7mg, 0,083mmol) và axetic anhydrit (0,012mL, 0,127mmol).

ER-890122 (35,2mg, 0,069mmol, hiệu suất 43,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-890119 (65,2mg, 0,160mmol) và benzoyl clorua (0,037mL, 0,318mmol).

ER-890142 (45,2mg, 0,084mmol, hiệu suất 53,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-890112 (68,5mg, 0,158mmol) và benzoyl clorua (0,037mL, 0,318mmol).

ER-890187 (9,4mg, 0,020mmol, hiệu suất 18,0%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-890107 (48mg, 0,111mmol) và axetic anhydrit (0,125mL, 1,3mmol).

ER-890188 (8,9mg, 0,018mmol, hiệu suất 16,0%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-890107 (48mg, 0,111mmol) và isobutyryl clorua (0,051mL, 0,487mmol).

ER-890189 (10mg, 0,019mmol, hiệu suất 16,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-890107 (48mg, 0,111mmol) và benzoyl clorua (0,056mL, 0,482mmol).

ER-890190 (6,5mg, 0,014mmol, hiệu suất 36,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-890119 (15,6mg, 0,038mmol) và isobutyryl clorua (0,006mL, 0,058mmol).

ER-890219 (32,0mg, 0,067mmol, hiệu suất 91,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-890106 (40,2mg, 0,073mmol) ở dạng muối TFA, TEA (0,20mL, 1,43mmol) và axetic anhydrit (0,10mL, 1,06mmol).

ER-890221 (28,2mg, 0,056mmol, hiệu suất 76,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-890219 bắt đầu bằng ER-890106 (40,2mg, 0,073mmol) ở dạng muối TFA và isobutyryl clorua (0,080mL, 0,764mmol).

ER-890222 (30,1mg, 0,056mmol, hiệu suất 76,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-890219 bắt đầu bằng ER-890106 (40,5mg, 0,074mmol) ở dạng muối TFA và benzoyl clorua (0,20mL, 1,723mmol).

ER-892254 (24,2mg, 0,0,52mmol, hiệu suất 67,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-892253 (32,2mg, 0,077mmol) và axetic anhydrit (0,015mL, 0,151mmol). Axetonitril (0,5mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng.

ER-892256 (25,2mg, 0,052mmol, hiệu suất 41,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-890119 (50,2mg, 0,124mmol) và metansulfonyl clorua (0,011mL, 0,142mmol).

ER-893926 (124,2mg, 0,255mmol, hiệu suất 51,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-888070 (180,2mg, 0,493mmol) và 1,3-dimetyl-*1H*-pyrazol-4-cacbonyl clorua (93,8mg, 0,592mmol).

ER-893927 (45,2mg, 0,0,83mmol, hiệu suất 57,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-892253 (60,5mg, 0,144mmol) và 1,3-dimetyl-*1H*-pyrazol-4-cacbonyl clorua (27,4mg, 0,173mmol).

ER-893948 (65,3mg, 0,147mmol, hiệu suất 29,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-888070 (180,2mg, 0,493mmol) và metansulfonyl clorua (68mg, 0,593mmol).

ER-894149 (67,2mg, 0,133mmol, hiệu suất 80,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-888070 (60,2mg, 0,165mmol) và benzensulfonyl clorua (0,023mL, 0,180mmol).

ER-894150 (58,2mg, 0,111mmol, hiệu suất 69,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-888070 (58,2mg, 0,159mmol) và 4-flobenzensulfonyl clorua (0,025mL, 0,188mmol).

ER-894152 (36,2mg, 0,095mmol, hiệu suất 63,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-894151 (50,6mg, 0,150mmol) và axetic anhydrit (0,014mL, 0,135mmol).

ER-894153 (5,4mg, 0,012mmol, hiệu suất 7,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-894151 (52,2mg, 0,155mmol) và 4-flobenzenzoyl

clorua (25mg, 0,158mmol).

ER-894154 (38,5mg, 0,093mmol, hiệu suất 62,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-894151 (50,4mg, 0,149mmol) và metansulfonyl clorua (0,012mL, 0,146mmol).

ER-894155 (42,1mg, 0,085mmol, hiệu suất 57,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-894151 (50,3mg, 0,149mmol) và 4-flobenzensulfonyl clorua (29mg, 0,149mmol).

ER-894159 (20,4mg, 0,041mmol, hiệu suất 27,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-894151 (50,5mg, 0,150mmol) và 1,3-dimetyl-*1H*-pyrazol-4-sulfonyl clorua (29mg, 0,149mmol).

ER-894160 (47,2mg, 0,0,90mmol, hiệu suất 65,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-888070 (50,1mg, 0,137mmol) và 1,3-dimetyl-*1H*-pyrazol-4-sulfonyl clorua (27mg, 0,139mmol).

ER-894206 (11,3mg, 0,029mmol, hiệu suất 19%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-894151 (50,6mg, 0,150mmol) và isobutyryl clorua (16mg, 0,150mmol).

ER-894594 (215mg, 0,487mmol, hiệu suất 46,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889728 bắt đầu bằng ER-894151 (354mg, 1,049mmol) và benzoic anhydrit (407mg, 1,81mmol). Axetonitril (2mL) được sử dụng thay vì DCM.

Điều chế ER-890252: Bổ sung (*R*)-*tert*-butyl pyrolidin-2-ylcarbamat (1,10g, 5,9mmol) sau đó là TEA (1,6mL, 11,5mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 36 (2,0g, 4,8mmol) từ sơ đồ 9 trong axetonitril (15mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ sau đó cô hỗn hợp phản ứng tạo thành thành siro thô, pha loãng bằng DCM (20mL), rửa bằng nước (5mL), làm khô, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage SP4, 40+M, rửa giải bằng građien của MeOH 5% trong 1:1 EtOAc:DCM đến MeOH 10% trong 1:1 EtOAc:DCM trên chu kỳ thể tích 10 cột. Kết hợp các phần chứa sản phẩm, cô và làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra *tert*-butyl ((*R*)-1-(((*2S,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) pyrolidin -3-yl)carbamat (1,35g, 3,0mmol, hiệu suất 62%).

Bổ sung TFA (8,1mL) vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl ((*R*)-1-(((*2S,6R*)-

4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-pyrolidin-3-yl)carbamat (1,35g, 3,0mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng sau đó cô và chưng cất đồng sôi đến khô ba lần với toluen (10mL mỗi lần) và sau đó làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra sản phẩm thô 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril (1,39g, 3,0mmol, hiệu suất 100%) ở dạng muối TFA.

ER-890252 (120,3mg, 0,306mmol, hiệu suất 71,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-890222 bắt đầu bằng 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)-quinolin-8-cacbonitril (200mg, 0,430mmol) ở dạng muối TFA và axetic anhydrit (0,80mL, 8,46mmol).

ER-890253 (146,5mg, 0,348mmol, hiệu suất 80,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-890122 bắt đầu bằng 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)-quinolin-8-cacbonitril (200mg, 0,430mmol) ở dạng muối TFA và isobutyryl clorua (0,50mL, 4,77mmol).

ER-894544 (103,6mg, 0,227mmol, hiệu suất 52,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-890122 bắt đầu bằng 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)-quinolin-8-cacbonitril (200mg, 0,430mmol) ở dạng muối TFA và benzoyl clorua (0,50mL, 4,31mmol).

ER-894546 (96,7mg, 0,214mmol, hiệu suất 49,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-890222 bắt đầu bằng 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)-quinolin-8-cacbonitril (200mg, 0,430mmol) ở dạng muối TFA và axetic anhydrit (0,80mL, 8,46mmol). 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)-quinolin-8-cacbonitril được điều chế theo cách tương tự với 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril bằng cách sử dụng (*S*)-*tert*-butyl pyrolidin-2-ylcarbamat làm nguyên liệu ban đầu trong bước thứ nhất nêu trên để điều chế ER-890252.

ER-894547 (120,8mg, 0,287mmol, hiệu suất 66,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-894546 bắt đầu bằng 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)-quinolin-8-cacbonitril (200mg, 0,430mmol) ở dạng muối TFA và isobutyric anhydrit (0,70mL, 4,22mmol).

ER-894548 (110,4mg, 0,242mmol, hiệu suất 56,4%) được điều chế theo cách

tương tự với ER-894546 bắt đầu bằng 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)-quinolin-8-cacbonitril (200mg, 0,430mmol) ở dạng muối TFA và benzoic anhydrit (0,50g, 2,21mmol).

ER-894545 (32mg, 0,084mmol, hiệu suất 19,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng 5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)-quinolin-8-cacbonitril (200mg, 0,430mmol) ở dạng TFA.

ER-894549 (103,8mg, 0,274mmol, hiệu suất 63,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-889556 bắt đầu bằng 5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-aminopyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)-quinolin-8-cacbonitril (200mg, 0,430mmol) ở dạng TFA.

Điều chế 886355 bằng cách sử dụng các cải biến với sơ đồ 7 và sơ đồ 4: Bổ sung axit (S)-2-clobutanoic (5,0g, 40,8mmol) sau đó là TEA (10,5g, 103,8mmol), DMAP (0,4g, 3,3mmol) và cuối cùng là EDC (9,52g, 49,7mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*R*)-1-amino-3-(benzyloxy)propan-2-ol, Hợp chất 22 trong sơ đồ 7 (8,0g, 44,1mmol) trong DMF (60mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 ngày sau đó cô hỗn hợp phản ứng tạo thành thành siro thô. Tinh chế trên silicagel (Biotage, rửa giải bằng građien của EtOAc 20 - 100% trong heptan) sau đó gom các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không để thu được (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl)-2-clobutanamit (683,5mg, 2,392mmol, hiệu suất 5,9%).

Bổ sung từng giọt (*S*)-*N*-((*R*)-3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl)-2-clobutanamit (362,8mg, 1,270mmol) trong THF (3,8mL) vào huyền phù đã khuấy chứa natri hydrua (203,1mg, 5,1mmol dưới dạng hỗn dịch dầu 60%) trong THF (18mL) đã được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong thời gian 5 phút sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Dập tắt phản ứng tạo thành bằng cách bổ sung từ từ IPA (1mL), sau đó là bổ sung Dowex 50, dạng H+, cho đến khi quan sát được độ pH từ trung tính sang axit. Lọc huyền phù cuối cùng và rửa chất rắn 2 lần bằng EtOAc. Cô phần lọc đã kết hợp và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng silicagel (Biotage, rửa giải bằng 1:1 EtOAc:heptan). Kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không để tạo ra (*2R,6R*)-6-((benzyloxy)metyl)-2-etylmorpholin-3-on (314mg, 1,260mmol, hiệu suất 99,2%).

Bổ sung từng giọt lithi tetrahydroaluminat 1M trong THF (2mL, 2mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*2R,6R*)-6-((benzyloxy)metyl)-2-etylmorpholin-3-on

(362,2mg, 1,453mmol) trong THF (2mL) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2,5 giờ sau đó làm lạnh nó xuống nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung từng giọt nước (0,6mL) và sau đó là natri hydroxit 1M trong nước (0,04mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đã nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy cho đến khi tạo ra chất rắn dạng hạt và lọc trên tấm Xelit 545 rửa bằng EtOAc (5mL), DCM (5mL) và etyl ete (5mL). Cô phần lọc và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng silicagel (Biotage, rửa giải bằng građien của MeOH 5 – 10% trong DCM) sau đó là kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không để tạo ra (*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-etylmorpholin (50,2mg, 0,213mmol, hiệu suất 14,6%).

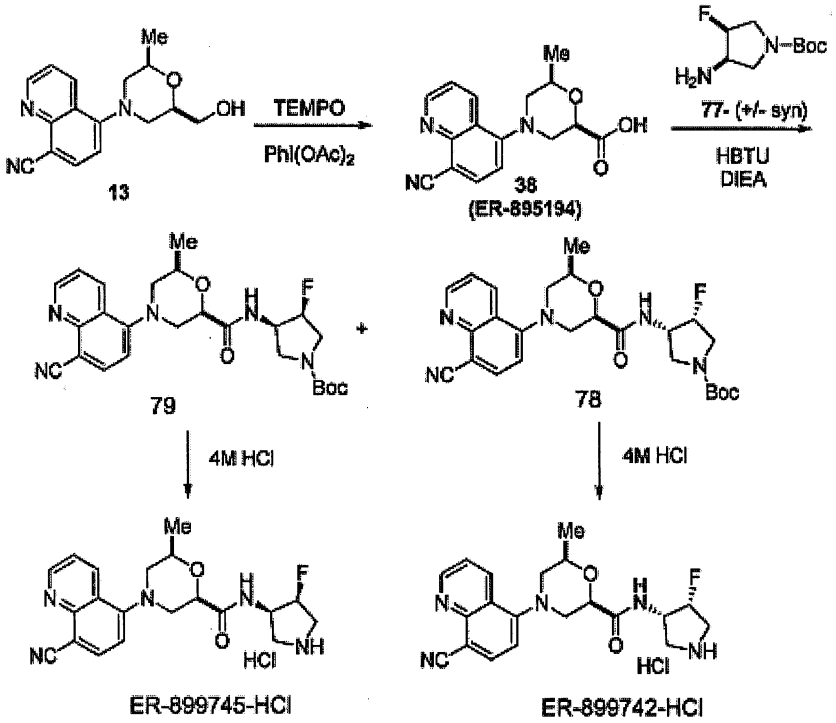
Bổ sung DIPEA (0,015mL, 0,086mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-etylmorpholin (12,4mg, 0,053mmol) và hợp chất 3 (10,2mg, 0,044mmol) trong DMA (2mL), sau đó chiếu vi sóng hỗn hợp này ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 7 giờ. Phun trực tiếp hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh tạo thành lên trên HPLC pha đảo C-18 (cột Water's X-Bridge C18, 19 x 100 mm, rửa giải bằng građien tuyến tính axetonitril 10% – 90% trong nước với axit formic 0,1%) và cô đỉnh mong muốn, sau đó là chân không cao đến khô để tạo ra ER-886355 (6,2mg, 0,016mmol, hiệu suất 36,4%).

Điều chế ER-887199: Cho dung dịch đã khuấy chứa (*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-etylmorpholin (552,2mg, 2,347mmol) trong MeOH (10mL) được tuần hoàn qua cột $Pd(OH)_2$10% với khí H_2 ở 1atm trong thời gian 16 giờ bằng cách sử dụng dụng cụ hydro hóa H-Qube. Cô dung dịch phản ứng tạo thành và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, ((2R,*6R*)-6-etylmorpholin-2-yl)metanol (320mg, 2,204mmol, hiệu suất 93,9%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chiếu vi sóng ((*2R,6R*)-6-etylmorpholin-2-yl)metanol (145,2mg, 1,00mmol) và Hợp chất 3 (266,4mg, 1,143mmol) trong 1-metylpyrolidin-2-on (2mL) ở nhiệt độ 180°C trong thời gian 15 phút, sau đó làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ phòng và phun trực tiếp lên trên HPLC pha đảo C-18 (cột Water's X-Bridge C18, 19 x 100 mm, rửa giải bằng građien tuyến tính axetonitril 10% – 90% trong nước với axit formic 0,1%) và cô đỉnh mong muốn sau đó là chân không cao đến khô để tạo ra ER-887199 (92,3mg, 0,313mmol, hiệu suất 31,3%).

Điều chế ER-899742 làm ví dụ bằng cách sử dụng sơ đồ 11 và 19

Sơ đồ 19



ER-895194 hoặc 38: Bổ sung iodobenzen diaxetat (525g, 1630,6mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 13 (231,0g, 815,3mmol) trong DCM (3,93L) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong khi duy trì nhiệt độ < 5°C. Bổ sung TEMPO (25,4g, 162,8mmol), sau đó là nước (151mL) vào, sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng thu được đến nhiệt độ 10°C, khuấy trong thời gian 30 phút và sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 15 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống < 15°C và làm dừng bằng cách bổ sung từ từ 1,34L dung dịch natri thiosulfat 10% (khối lượng/thể tích) trong nước trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ≤ 15°C, sau đó khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong thời gian 45 phút. Điều chỉnh độ pH của phản ứng đã dừng này đến giá trị pH 9 bằng cách bổ sung từ từ natri hydroxit 1M trong nước trong khi duy trì nhiệt độ ở ≤ 25°C. Tách các lớp khuấy và rửa lớp hữu cơ bằng nước (560mL). Bổ sung 1-Butanol (2,31L) vào các lớp nước đã kết hợp sau đó làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C, sau đó bổ sung từ từ axit sulfuric 5M (231mL) duy trì nhiệt độ ở ≤ 25°C để thu được độ pH = 5 thích hợp. Tách các lớp thu được và chiết lớp nước 3 lần bằng 1-butanol (2,31L) trong khi duy trì độ pH của lớp nước khoảng pH = 5 giữa các lần chiết. Cô các lớp nước đã kết hợp trong khi làm ấm

đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C, sau đó cô huyền phù đặc-rắn màu vàng thu được bằng cách chưng cất đồng sôi ba lần với *n*-heptan (693mL mỗi lần) đến thể tích là 1,5L, sau đó bổ sung DCM (2,31L) vào. Khuấy huyền phù rắn màu vàng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó lọc, rửa tấm lọc 2 lần với DCM (462mL). Làm khô bánh màu vàng đã gom trong điều kiện chân không) qua đêm ở nhiệt độ 40°C, sau đó tạo huyền phù trong toluen (1,16L) và cô đến khi khô hoàn toàn ở nhiệt độ 45°C trong chân không để tạo ra 38 hoặc ER-895194 (187g, 629mmol, hiệu suất 77%) ở dạng chất rắn màu vàng.

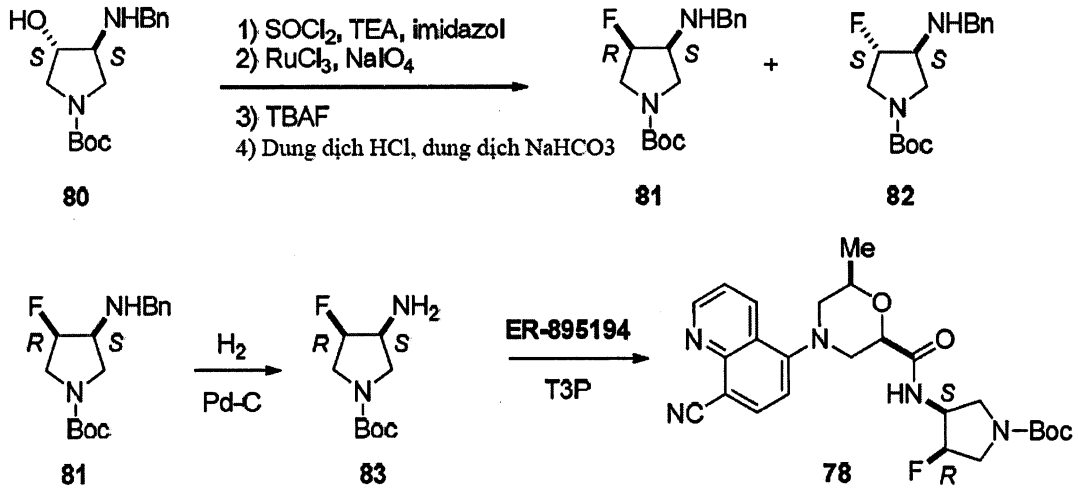
Bổ sung hỗn hợp của (*3S,4R*)-*tert*-butyl 3-amino-4-floropyrolidin-1-carboxylat và (*3R,4S*)-*tert*-butyl 3-amino-4-floropyrolidin-1-carboxylat, 77 (205,3mg, 1,005mmolmmol), HBTU (247mg, 1,211mmol) và DIEA (0,70mL, 4,04mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 38 (300mg, 1,01mmol) trong DCM (2mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Phản ứng được phát hiện là hoàn toàn và được cô đến khô sau đó hòa tan trong EtOAc (20mL), rửa 1 lần bằng nước (10mL), axit xitric 2N trong nước (10mL), $NaHCO_3$ bão hòa (10mL), và nước muối (10mL). Chiết các lớp nước đã kết hợp 3 lần bằng EtOAc (10mL mỗi lần), sau đó làm khô các phần hữu cơ đã kết hợp bằng MgSO4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột Biotage silicagel 25g rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM (tổng cộng 200mL) để tạo ra hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 78 và 79.

78 và 79 được tách bằng cách sử dụng cột không đối xứng Chiral Technologies' 5uM Chiralpak IA có kích cỡ kích hợp rửa giải bằng hệ dung môi Heptan:EtOH:MeOH:DEA (70:15:15:0,1). Thu được 78 (95mg, 0,196mmol, hiệu suất 19,5%) ở dạng phần được rửa giải thứ nhất sau khi cô và chuyển đến chất rắn khô thông qua chân không trong nhà; và 79 (75mg, 0,155mmol, hiệu suất 15,4%) ở dạng phần được rửa giải thứ hai.

Hòa tan 78 (95mg, 0,196mmol) trong khi khuấy trong dioxan (17uL), sau đó bổ sung từng giọt 4N HCl trong dioxan (0,49mL, 1,97mmol, 10 đương lượng) trong thời gian 3 phút ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 4 giờ nữa, sau đó cô hỗn hợp phản ứng tạo thành và chưng cất đồng sôi 3 lần bằng cách sử dụng toluen (10mL mỗi lần) đến khô và sau đó làm khô chân không cao để thu được ER-899742-HCl (69mg, 0,164mmol, hiệu suất 84%) ở dạng muối HCl mà không cần tinh chế thêm.

Xác định gián tiếp hóa học lập thể tuyệt đối của ER-899742

Sơ đồ 20



Phương pháp gián tiếp được sử dụng để xác định hóa học lập thể tuyệt đối của ER-899742 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu bất đối đã được xác nhận mà được mô tả bởi Tsuzuki, et. al., trong *Tetrahedron Asymmetry* 2001, *12*, 2989 để tạo ra hợp chất bất đối 81 trong sơ đồ 20.

Bổ sung trietylamin (4,42mL, 31,7mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*3S,4S*)-*tert*-butyl 3-(benzylamino)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat, 80 (3,091g, 10,57mmol) và imidazol (3,60g, 52,9mmol) trong DCM (185mL). Làm lạnh hỗn hợp tạo thành xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1 đến 2°C, và sau đó bổ sung từng giọt dung dịch thionyl clorua (1,16mL, 15,9mmol) trong DCM (46mL) trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1 đến 2°C trong thời gian 6 giờ, làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm, sau đó dập tắt phản ứng bằng nước (46mL). Tách lớp hữu cơ, cô để thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn/bọt màu trắng, mà được đưa vào sắc ký cột silicagel (*n*-heptan/EtOAc 2:1) để thu được (*3S,6S*)-*tert*-butyl 3-benzyltetrahydropyrolo[3,4-d][1,2,3]oxathiazol-5 (*3 giờ*) -carboxylat 2-oxit (2,10g, 6,21mmol, hiệu suất 58,7%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bổ sung ruteni(III) clorua hydrat (14mg) sau đó là natri periodat (1,39g, 6,50mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*3S,6S*)-*tert*-butyl 3-benzyltetrahydropyrolo[3,4-d][1,2,3]oxathiazol-5 (*3 giờ*) -carboxylat 2-oxit (2,10g, 6,21mmol) trong 1,2-dicloetan (10mL) được pha loãng bằng axetonitril (10mL) và nước

(10mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 3°C. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 3°C trong thời gian 1 giờ, làm ấm đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 17 đến 18°C trong thời gian 1 giờ, và khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 16 giờ. Bổ sung Na_2SO_4 20% khối lượng (5g) sau đó là EtOAc (30mL) vào, sau đó khuấy mạnh hỗn hợp tạo thành trong thời gian 10 phút và lọc qua tấm Xelit (2g). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng natri sulfit 20% khối lượng (5g), NaCl 20% khối lượng (5g) và cô để thu được dầu màu đỏ tía/xám nhạt. Cho dầu thô này đi qua nút silicagel (10g) rửa giải bằng EtOAc (120mL) và cô đến khô để tạo ra (*3S,6S*)-*tert*-butyl 3-benzyltetrahydropyrolo[3,4-d][1,2,3]oxathiazol-5 (*3 giờ*) -carboxylat 2,2-dioxit (1,54g, 4,35mmol, hiệu suất 70,0%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hòa tan (*3S,6S*)-*tert*-butyl 3-benzyltetrahydropyrolo[3,4-d][1,2,3]oxathiazol-5(*3 giờ*)-carboxylat 2,2-dioxit (20mg, 0,056mmol) trong TBAF (dung dịch 1M trong THF, 1,0mL) và gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu qua đêm, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng và axit hóa bằng HCl (dung dịch 1M, 2mL). Sau 2 giờ, trung hòa hỗn hợp bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước 9%, 2,5g) và chiết bằng EtOAc (10mL). Tách lớp hữu cơ, cô và kết hợp với hai mẻ bổ sung bằng cách sử dụng 100mg (0,282mmol mỗi mẻ) oxathiazol bắt đầu cho từng mẻ. Tinh chế các sản phẩm thô đã kết hợp bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (*n*-heptan/EtOAc 1:1) để tạo ra (*3S,4S*)-*tert*-butyl 3-(benzylamino)-4-floropyrolidin-1-carboxylat, 82 (29mg, 0,099mmol, hiệu suất 15,9%) ở dạng ở dạng dầu màu nâu nhạt và phân cực ít hơn thông qua TLC (silicagel), và (*3S,4R*)-*tert*-butyl 3-(benzylamino)-4-floropyrolidin-1-carboxylat, 81 (20mg, 0,068mmol, hiệu suất 11,0%) ở dạng ở dạng dầu màu nâu nhạt và phân cực nhiều hơn thông qua TLC (silicagel).

Tiến hành thủy phân (*3S,4R*)-*tert*-butyl 3-(benzylamino)-4-floropyrolidin-1-carboxylat, 81 (16mg, 0,054mmol) với 10% khối lượng Pd-C (10mg) trong etanol (3mL). Lọc hỗn hợp phản ứng tạo thành, cô và chưng cất đồng sôi bằng $CDCl_3$ để tạo ra (*3S,4R*)-*tert*-butyl 3-amino-4-floropyrolidin-1-carboxylat, 83 (8,3mg, 0,041mmol, hiệu suất 75,9%).

Bổ sung propylphosphonic anhydrit (0,2g dung dịch 50% trong EtOAc) vào dung dịch đã khuấy chứa (*3S,4R*)-*tert*-butyl 3-amino-4-floropyrolidin-1-carboxylat và 38 hoặc ER-895194 (15mg, 0,050mmol) trong DMF (0,2mL) ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ. Cho hỗn hợp phản ứng đi qua nút silicagel (3g, rửa giải bằng heptan-EtOAc

1:3), và sau đó tinh chế thêm bằng TLC điều chế (*n*-heptan/EtOAc 1:4) để thu được amit tương ứng, 78, ở dạng dầu màu vàng/xanh lục (11,2mg, 0,023mmol, hiệu suất 56% trong 2 bước). ^1H-NMR và HPLC thích hợp với hợp chất 78 như được mô tả trên đây, do đó hóa học lập thể tuyệt đối của ER-899742 được xác nhận gián tiếp.

Hóa học lập thể tuyệt đối của ER-899742 cũng được xác nhận bằng kỹ thuật nhiễu xạ tia X. Quy trình kết tinh: hòa tan 5,3mg ER-899742-01 (lô MC2-1130-120-1) trong 0,5mL IPA và 0,3mL H_2O. Đậy nắp lọ chứa dung dịch này và bảo quản ở nhiệt độ phòng trong thời gian một ngày. Vào ngày tiếp theo nắp này được mở và làm bay hơi từ từ IPA trong thời gian một ngày ở nhiệt độ phòng. Vào ngày tiếp theo nắp này được đóng và bảo quản lọ ở nhiệt độ phòng trong 2 tuần, sau đó xuất hiện các tinh thể hình kim không màu ER-899742-01 mà một tinh thể từ đó được chọn để phân tích tia X. Phân tích nhiễu xạ tia X: thiết bị: R-AXIS RAPID II (RIGAKU); nguồn tia X: CuKa (l = 1,54187A); nhiệt độ: 297 K; phép đo: phương pháp dao động dọc theo trục ω; kích cỡ tinh thể: 0,1 x 0,1 x 0,4 mm. Cấu trúc tinh thể được gỡ ra bằng yếu tố *R* cuối cùng là 0,0606 và thông số Flack là -0,01. Cấu trúc của ER-899742-01 được xác định là (2*R*, 6*R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-[(3*S*, 4*R*)-4-floropyrolidin-3-yl]-6-metylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua. Xem Fig. 8 thể hiện hình vẽ ORTEP.

Tiến hành thủy phân (*3S,4S*)-*tert*-butyl 3-(benzylamino)-4-floropyrolidin-1-carboxylat, 82 (24mg, 0,082mmol) với 10% khối lượng Pd-C (10mg) trong etanol (3mL). Lọc hỗn hợp phản ứng, cô và chưng cất đồng sôi đến khô bằng $CHCl_3$ để tạo ra (*3S,4S*)-*tert*-butyl 3-amino-4-floropyrolidin-1-carboxylat (16,6mg, 0,081mmol, hiệu suất 99,2%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Dung dịch đã khuấy chứa (*3S,4S*)-*tert*-butyl 3-amino-4-floropyrolidin-1-carboxylat (12,5mg, 0,061mmol) và 38, hoặc ER-895194 (18mg, 0,061mmol) trong DMF (0,2mL) được xử lý bằng propylphosphonic anhydrit (dung dịch 50% trong EtOAc; 0,2g,) ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ. Cho hỗn hợp phản ứng đi trên nút silicagel (3g, rửa giải bằng heptan-EtOAc 1:3), và sau đó tinh chế thêm bằng TLC điều chế (*n*-heptan/EtOAc 1:4) để tạo ra (*3S,4S*)-*tert*-butyl 3-((*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamido)-4-floropyrolidin-1-carboxylat, 85 (14,2mg, 0,029mmol, hiệu suất 47% trong 2 bước) ở dạng dầu màu vàng/xanh lục.

ER-899745-HCL (62,3mg, 0,148mmol, hiệu suất 96%) thu được bằng cách sử

dụng đương lượng các chất phản ứng giống như đối với ER-899742-HCl, bắt đầu bằng hợp chất 79 (75mg, 0,155mmol).

ER-894550 (5,3mg, 0,016mmol, hiệu suất 18,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742 bắt đầu bằng 38 (25,9mg, 0,087mmol) và etyl amin hydroclorua (206mg, 0,962mmol). Sử dụng DMF (0,5mL) thay vì DCM. Tinh chế ER-894550 bằng HPLC pha đảo (cột X-Bridge C18 19 x 100 mm; rửa giải bằng građien gia tăng của axetonitril trong nước chứa axit formic 0,1%), sau đó kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không. Kết hợp các phần sản phẩm và cô đến khô sau đó pha loãng trong MeOH (1mL), cho đi qua nút silicagel bazơ (Biotage $SiCO_3$, 1g, rửa giải bằng MeOH (1mL)), cô và làm khô trong chân không.

ER-895473 (103mg, 0,261mmol, hiệu suất 27,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742 bắt đầu bằng 38 (286mg, 0,962mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 2-etylpiperazin-1-carboxylat (206mg, 0,962mmol). DMF (3mL) được sử dụng thay vì DCM cho phản ứng hình thành amit và HCl 2,0M trong etyl ete (1,3mL, 2,6mmol) được sử dụng trong quy trình loại nhóm bảo vệ Boc bằng cách sử dụng axetonitril (1mL) ở dạng dung môi. ER-895473 được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột X-Bridge C18 19 x 100 mm; rửa giải bằng građien gia tăng của axetonitril trong nước chứa axit formic 0,1%). Kết hợp các phần sản phẩm và cô đến khô, sau đó pha loãng trong MeOH (1mL), cho đi qua nút silicagel bazơ (Biotage $SiCO_3$, 1g, rửa giải bằng MeOH (1mL)), cô và làm khô trong chân không.

ER-895474 (6,3mg, 0,015mmol, hiệu suất 19,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742 bắt đầu bằng 38 (22,5mg, 0,076mmol) và (3,4-diflorophenyl) metanamin (10,83mg, 0,076mmol). Không yêu cầu phải loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-895475 (16,2mg, 0,044mmol, hiệu suất 71,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (18,3mg, 0,062mmol) và (*R*)-*tert*-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat (11,46mg, 0,062mmol).

ER-895476 (14,0mg, 0,042mmol, hiệu suất 28,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (43,0mg, 0,145mmol) và azetidin hydroclorua (13,53mg, 0,145mmol).

ER-895477 (26,1mg, 0,058mmol, hiệu suất 32,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (54,0mg, 0,182mmol) và 1,4'-bipiperidin

(30,6mg, 0,182mmol).

ER-895478 (15,9mg, 0,047mmol, hiệu suất 29,0%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (48,4mg, 0,163mmol) và xyclopropanamin (11,42µl, 0,163mmol).

ER-895479 (14,9mg, 0,042mmol, hiệu suất 23,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (53,2mg, 0,179mmol) và *tert*-butyl azetidin-3-ylcarbamat (30,8mg, 0,179mmol).

ER-897922 (15,1mg, 0,041mmol, hiệu suất 48,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 1-aminobutan-2-ol (13,0mg, 0,146mmol).

ER-897923 (13,9mg, 0,038mmol, hiệu suất 44,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-etoxyetanamin (13,0mg, 0,146mmol).

ER-897924 (17,0mg, 0,046mmol, hiệu suất 54,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*R*)-2-aminobutan-1-ol (14,0mg, 0,157mmol).

ER-897925 (4,5mg, 0,012mmol, hiệu suất 14,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-aminopropan-1,3-diol (14,0mg, 0,154mmol).

ER-897926 (7,6mg, 0,021mmol, hiệu suất 24,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 3-aminopropan-1,2-diol (15,0mg, 0,165mmol).

ER-897927 (15,0mg, 0,039mmol, hiệu suất 46,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanamin (15,0mg, 0,148mmol).

ER-897928 (14,9mg, 0,039mmol, hiệu suất 46,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (tetrahydrofuran-2-yl)metanamin (16,0mg, 0,158mmol).

ER-897929 (10,3mg, 0,027mmol, hiệu suất 32,0%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-propoxyetanamin

(16,0mg, 0,155mmol).

ER-897930 (12,8mg, 0,033mmol, hiệu suất 39,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*R*)-2-aminopentan-1-ol (16,0mg, 0,155mmol).

ER-897931 (11,1mg, 0,029mmol, hiệu suất 34,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-isopropoxyetanamin (15,0mg, 0,145mmol).

ER-897932 (10,0mg, 0,026mmol, hiệu suất 31,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 1-metoxybutan-2-amin (0,0160g, 0,155mmol).

ER-897933 (9,0mg, 0,021mmol, hiệu suất 24,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-amino-1-(2-florophenyl) etanol (23,0mg, 0,148mmol).

ER-897934 (13,3mg, 0,035mmol, hiệu suất 41,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*S*)-2-amino-3-metylbutan-1-ol (15,0mg, 0,145mmol).

ER-897935 (15,7mg, 0,041mmol, hiệu suất 48,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2,2-dimetoxyetanamin (15,0mg, 0,143mmol).

ER-897936 (10,4mg, 0,027mmol, hiệu suất 32,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-(2-aminoetoxy)etanol (16,0mg, 0,152mmol).

ER-897937 (12,1mg, 0,031mmol, hiệu suất 36,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*1S,2S*)-2-aminoxyclohexyanol (23,0mg, 0,200mmol).

ER-897938 (8,5mg, 0,022mmol, hiệu suất 25,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-aminoxyclohexyanol (17,0mg, 0,148mmol).

ER-897939 (10,1mg, 0,025mmol, hiệu suất 30,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-aminohexan-1-ol

(18,3mg, 0,156mmol).

ER-897940 (10,3mg, 0,026mmol, hiệu suất 30,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*S*)-2-amino-3,3-dimetylbutan-1-ol (19,0mg, 0,162mmol).

ER-897941 (14,0mg, 0,035mmol, hiệu suất 42,0%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*S*)-2-aminohexan-1-ol (19,0mg, 0,162mmol).

ER-897942 (9,9mg, 0,025mmol, hiệu suất 29,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*2S,3S*)-2-amino-3-metylpentan-1-ol (18,0mg, 0,154mmol).

ER-897943 (11,1mg, 0,028mmol, hiệu suất 33,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*S*)-2-amino-4-metylpentan-1-ol (18,0mg, 0,154mmol).

ER-897944 (10,9mg, 0,027mmol, hiệu suất 32,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*R*)-2-amino-4-metylpentan-1-ol (18,0mg, 0,154mmol).

ER-897945 (13,2mg, 0,032mmol, hiệu suất 38,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (4-metylmorpholin-2-yl)metanamin (20,0mg, 0,154mmol).

ER-897946 (16,1mg, 0,035mmol, hiệu suất 42,0%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*S*)-2-amino-4-(metylthio)butan-1-ol (20,0mg, 0,148mmol).

ER-897947 (12,0mg, 0,029mmol, hiệu suất 34,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-phenoxyetanamin (21,0mg, 0,153mmol).

ER-897948 (12,0mg, 0,028mmol, hiệu suất 33,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*S*)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol (24,0mg, 0,159mmol).

ER-897949 (11,7mg, 0,027mmol, hiệu suất 32,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-phenoxypropan-1-

amin (29,0mg, 0,192mmol).

ER-897950 (11,7mg, 0,027mmol, hiệu suất 32,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 1-amino-3-phenylpropan-2-ol (23,0mg, 0,152mmol).

ER-897952 (14,0mg, 0,032mmol, hiệu suất 38,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-(pyridin-3-yloxy)propan-1-amin (24,0mg, 0,158mmol).

ER-897955 (8,2mg, 0,019mmol, hiệu suất 22,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-(4-flophenoxy)etanamin (23,0mg, 0,148mmol).

ER-897956 (11,2mg, 0,026mmol, hiệu suất 26%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 2-amino-1-(3-florophenyl) etanol (24,0mg, 0,155mmol).

ER-897957 (9,8mg, 0,022mmol, hiệu suất 26,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*S*)-2-amino-3-xyclohexyl propan-1-ol (30,0mg, 0,191mmol).

ER-897958 (13,6mg, 0,031mmol, hiệu suất 36,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và isocroman-1-ylmetanamin (24,0mg, 0,147mmol).

ER-897960 (13,0mg, 0,029mmol, hiệu suất 34,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 1-amino-3-phenoxypropan-2-ol (25,0mg, 0,150mmol).

ER-897961 (9,7mg, 0,022mmol, hiệu suất 25,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và 4-((*1S,2R*)-2-amino-1-hydroxypropyl)phenol (32,0mg, 0,191mmol).

ER-897962 (17,8mg, 0,040mmol, hiệu suất 47,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*1S,2S*)-2-amino-1-phenylpropan-1,3-diol (26,0mg, 0,155mmol).

ER-897963 (3,1mg, 0,007mmol, hiệu suất 8,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và *tert*-butyl 4-(3-amino-2-

hydroxypropyl)piperazin-1-carboxylat (40,0mg, 0,154mmol).

ER-897964 (12,7mg, 0,036mmol, hiệu suất 21,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và *tert*-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat (27,0mg, 0,157mmol).

ER-897965 (0,4mg, 0,001mmol, hiệu suất 1,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat (29,0mg, 0,156mmol).

ER-897966 (0,4mg, 0,001mmol, hiệu suất 1,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*R*)-*tert*-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat (29,0mg, 0,156mmol).

ER-897967 (0,3mg, 0,001mmol, hiệu suất 0,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (30,0mg, 0,150mmol).

ER-897968 (0,4mg, 0,001mmol, hiệu suất 1,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*R*)-*tert*-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (30,0mg, 0,150mmol).

ER-897969 (0,2mg, 0,001mmol, hiệu suất 0,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)pyrolidin-1-carboxylat (30,0mg, 0,150mmol).

ER-897970 (3,4mg, 0,008mmol, hiệu suất 9,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (25mg, 0,084mmol) và tert-butyl (2-aminoetyl)(benzyl)carbamat (38,0mg, 0,152mmol).

ER-898560 (11,2mg, 0,030mmol, hiệu suất 30,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (28,8mg, 0,097mmol) và pyridin-2-amin (9,12mg, 0,097mmol).

ER-898561 (12,8mg, 0,033mmol, hiệu suất 44,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (22,1mg, 0,074mmol) và 6-metylpyridin-2-amin (8,04mg, 0,074mmol).

ER-898562 (7,4mg, 0,020mmol, hiệu suất 18,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (31,2mg, 0,105mmol) và 5-metylisoxazol-3-amin

(10,30mg, 0,105mmol).

ER-898563 (6,5mg, 0,017mmol, hiệu suất 16,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30,7mg, 0,103mmol) và 2,2,2-trifloetanamin hydroclorua (13,99mg, 0,103mmol).

ER-898564 (1,4mg, 0,004mmol, hiệu suất 3,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và 2,2-difloetanamin (8,18mg, 0,101mmol).

ER-898565 (3,0mg, 0,008mmol, hiệu suất 7,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30,2mg, 0,102mmol) và 3,3,3-triflopropan-1-amin (11,49mg, 0,102mmol).

ER-898566 (14,6mg, 0,037mmol, hiệu suất 20,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (53,7mg, 0,181mmol) và *N2,N2*,2-trimetylpropan-1,2-diamin (20,99mg, 0,181mmol).

ER-898914 (31,6mg, 0,092mmol, hiệu suất 28,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (95,2mg, 0,320mmol) và 2-floetanamin hydroclorua (31,9mg, 0,32mmol).

ER-898915 (19,1mg, 0,054mmol, hiệu suất 19,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (82,3mg, 0,277mmol) và 3-flopropan-1-amin hydroclorua (31,4mg, 0,277mmol).

ER-898916 (14,6mg, 0,037mmol, hiệu suất 21,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (51,4mg, 0,173mmol) và (*R*)-1,1,1-triflopropan-2-amin (20mg, 0,177mmol).

ER-898917 (27,6mg, 0,066mmol, hiệu suất 20,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (95,7mg, 0,322mmol) và (*R*)-1,1,1-triflo-3-metylbutan-2-amin (45,4mg, 0,322mmol).

ER-898918 (15,0mg, 0,038mmol, hiệu suất 19,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (59,2mg, 0,199mmol) và 1,3-dimetyl-*1H*-pyrazol-5-amin (22,13mg, 0,199mmol).

ER-898919 (13,1mg, 0,035mmol, hiệu suất10,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (98,1mg, 0,33mmol) và 1-metyl-*1H*-pyrazol-

5-amin (32,0mg, 0,33mmol).

ER-898920 (20,1mg, 0,060mmol, hiệu suất 21,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (83,3mg, 0,280mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (25,9mg, 0,28mmol).

ER-898921 (11,4mg, 0,032mmol, hiệu suất 12,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (73,1mg, 0,246mmol) và xyclopropancacbonitril hydroclorua (25,5mg, 0,246mmol).

ER-898922 (25,4mg, 0,067mmol, hiệu suất 33,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (59,0mg, 0,198mmol) và 1,2,4-thiadiazol-5-amin (20,07mg, 0,198mmol).

ER-898923 (12,6mg, 0,032mmol, hiệu suất 16,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (57,6mg, 0,194mmol) và 3-metyl-1,2,4-thiadiazol-5-amin (22,31mg, 0,194mmol).

ER-899017-HCl (328mg, 0,769mmol, hiệu suất 65,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (350mg, 1,177mmol) và *tert*-butyl 2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-carboxylat (250mg, 1,177mmol).

ER-899019-HCl (26mg, 0,059mmol, hiệu suất 58,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl 4-(aminometyl)-4-flopiperidin-1-carboxylat (23,4mg, 0,101mmol).

ER-899020-HCl (25mg, 0,062mmol, hiệu suất 61,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) *tert*-butyl 3-(aminometyl)azetidin-1-carboxylat (18,8mg, 0,101mmol).

ER-899023-HCl (25,5mg, 0,060mmol, hiệu suất 59,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl 1,6-diazaspiro[3,4]octan-6-carboxylat (21,4mg, 0,101mmol).

ER-899024-HCl (30,1mg, 0,068mmol, hiệu suất 67,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl 1,7-diazaspiro[4,4]nonan-1-carboxylat (22,8mg, 0,101mmol).

ER-899025-HCl (32,1mg, 0,077mmol, hiệu suất 76%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và 4-amino-1-metyl-

1H-pyrazol-3-carboxamit (14,1mg, 0,101mmol). Không yêu cầu phải loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-899031-HCl (30,1mg, 0,079mmol, hiệu suất 78%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và (3-metyloxetan-3-yl)metanamin (10,2mg, 0,101mmol). Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-899032-HCl (28,7mg, 0,079mmol, hiệu suất 78%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và 2-oxo-6-azasprio[3,3]helptan (10,0mg, 0,101mmol). Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-899033-HCl (32,8mg, 0,093mmol, hiệu suất 92%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và oxetan-3-amin (7,4mg, 0,101mmol). Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-899034-HCl (26,4mg, 0,067mmol, hiệu suất 66,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và oxetan-3,3-diyldimetanamin dihydroclorua (19,1mg, 0,101mmol). Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-899035-HCl (25,9mg, 0,071mmol, hiệu suất 70,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và oxetan-2-ylmetanamin (8,8mg, 0,101mmol). Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-899036-HCl (33,1mg, 0,082mmol, hiệu suất 82%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (18,8mg, 0,101mmol).

ER-899191-HCl (30,7mg, 0,081mmol, hiệu suất 80%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và azetidin-3-carboxamit (10,1mg, 0,101mmol). Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-899192-HCl (34,4mg, 0,078mmol, hiệu suất 77%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-carboxylat (22,8mg, 0,101mmol).

ER-899193-HCl (38,1mg, 0,081mmol, hiệu suất 80%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl 3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-carboxylat (25,7mg, 0,101mmol).

ER-899196-HCl (23,7mg, 0,057mmol, hiệu suất 56,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và 4-aminonicotinamit (13,84mg, 0,101mmol). Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-899282-HCl (29,6mg, 0,079mmol, hiệu suất 79%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và pyridin-4-amin (9,5mg, 0,101mmol). Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-899283-HCl (31,1mg, 0,083mmol, hiệu suất 83%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và pyridin-3-amin (9,5mg, 0,101mmol). Không cần loại nhóm bảo vệ Boc.

ER-899285-HCl(28,5mg, 0,059mmol, hiệu suất 58,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl 4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (26,9mg, 0,101mmol).

ER-899286-HCl(31,7mg, 0,070mmol, hiệu suất 69,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl 3-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (24,0mg, 0,101mmol).

ER-899287 (29,7mg, 0,079mmol, hiệu suất 78%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và (*1H*-pyrazol-5-yl)metanamin (9,80mg, 0,101mmol).

ER-899288 (20,7mg, 0,057mmol, hiệu suất 56,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *1H*-pyrazol-4-amin (8,38mg, 0,101mmol).

ER-899289 (35,5mg, 0,078mmol, hiệu suất 77%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và (3-(trifloromety1)pyridin-2-yl)metanamin (17,77mg, 0,101mmol).

ER-899290 (15,0mg, 0,034mmol, hiệu suất 33,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và 1-(pyridin-2-yl)etanamin (12,33mg, 0,101mmol).

ER-899291 (26,1mg, 0,067mmol, hiệu suất 66,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và pyridin-2-ylmetanamin (10,91mg, 0,101mmol).

ER-899292 (31,0mg, 0,077,2mmol, hiệu suất 76,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và (6-metylpyridin-2-yl)metanamin (12,3mg, 0,101mmol).

ER-899293 (32,0mg, 0,079mmol, hiệu suất 77,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và (1-metylpiperidin-2-yl)metanamin (12,9mg, 0,101mmol).

ER-899294 (32,2mg, 0,080mmol, hiệu suất 79%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và (3-metylpyridin-2-yl)metanamin (12,3mg, 0,101mmol).

ER-899334 (51,3mg, 0,140mmol, hiệu suất 11,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895473 bắt đầu bằng 38 (357,2mg, 1,201mmol) và (*R*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)pyrolidin-1-carboxylat (224mg, 1,201mmol).

ER-899414-HCl (31,1mg, 0,075mmol, hiệu suất 74,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và (*R*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)pyrolidin-1-carboxylat (20,2mg, 0,101mmol).

ER-899415-HCl (30,5mg, 0,071mmol, hiệu suất 70,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)piperidin-1-carboxylat (21,6mg, 0,101mmol).

ER-899416-HCl (24,2mg, 0,055mmol, hiệu suất 54,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl 3-amino-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat (22,84mg, 0,101mmol).

ER-899417-HCl (32,8mg, 0,076mmol, hiệu suất 76%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl 4-aminoazepan-1-carboxylat (21,62mg, 0,101mmol).

ER-899418-HCl (29,6mg, 0,072mmol, hiệu suất70,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và (*1R,5S,6S*)-*tert*-butyl 6-amino-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-carboxylat (20,0mg, 0,101mmol).

ER-899476-HCl (31,0mg, 0,068mmol, hiệu suất 67,4%) hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang ER-899742 và ER-899745 được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và hỗn hợp 1:1 của (*3R,4S*)-*tert*-

butyl 3-amino-4-floropyrolidin-1-carboxylat và (*3S,4R*)-*tert*-butyl 3-amino-4-floropyrolidin-1-carboxylat (20,6mg, 0,101mmol).

ER-899477-HCl (25,5mg, 0,059mmol, hiệu suất 58,2%) ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HClbắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và hỗn hợp 1:1 của (*3R,4S*)-*tert*-butyl 3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat và (*3S,4R*)-*tert*-butyl 3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat (22,02mg, 0,101mmol).

ER-899479-HCl (30,5mg, 0,071mmol, hiệu suất 70,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899742-HCl bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và *tert*-butyl 6-amino-2-azaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat (21,42mg, 0,101mmol).

ER-897383 (14,2mg, 0,017mmol, hiệu suất 14,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (35,2mg, 0,118mmol) và 2-aminoetanol (10,9mg, 0,178mmol). DMF (1mL) được sử dụng thay vì DMAC.

ER-897385 (14,2mg, 0,017mmol, hiệu suất 14,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-897383 bắt đầu bằng 38 (35mg, 0,118mmol) và 2-metoxyetanamin (13,7mg, 0,178mmol).

ER-897445 (87mg, 0,245mmol, tổng hiệu suất 72,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-897383 bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và (*R*)-2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-1-amin (158mg, 0,505mmol), sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ *tert*-butyldiphenylsilyl bằng cách sử dụng TBAF 1M trong THF (0,43mL, 0,43mmol) trong DCM (1,1mL) khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sản phẩm mong muốn được tinh chế bằng silicagel (được rửa giải bằng EtOAc 80 – 100% trong heptan).

ER-897446 (67mg, 0,189mmol, tổng hiệu suất 75%) được điều chế theo cách tương tự với ER-897445 bắt đầu bằng 38 (75mg, 0,252mmol) và (*S*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-amin (103mg, 0,329mmol).

ER-897447 (78mg, 0,220mmol, tổng hiệu suất 65,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-897445 bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và (*R*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)propan-2-amin (158mg, 0,505mmol).

ER-897827 (48,2mg, 0,131mmol, tổng hiệu suất 64,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-897445 bắt đầu bằng 38 (60mg, 0,202mmol) và (*S*)-1-((*tert*-butyldi

phenylsilyl)oxy)butan-2-amin (90mg, 0,303mmol).

ER-897828 (49,4mg, 0,129mmol, tổng hiệu suất 64%) được điều chế theo cách tương tự với ER-897445 bắt đầu bằng 38 (60mg, 0,202mmol) và (*S*)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-metylbutan-2-amin (103mg, 0,303mmol).

ER-897829 (65,2mg, 0,157mmol, tổng hiệu suất 77,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-897445 bắt đầu bằng 38 (60mg, 0,202mmol) và (*S*)-2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-phenyletanamin (114mg, 0,303mmol).

ER-897830 (60,2mg, 0,145mmol, tổng hiệu suất 71,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-897445 bắt đầu bằng 38 (60mg, 0,202mmol) và (*R*)-2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-phenyletanamin (114mg, 0,303mmol).

ER-899722 (79mg, 0,215mmol, hiệu suất 25,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895474 bắt đầu bằng 38 (250mg, 0,841mmol) và 2-metylpropan-1,2-diamin (0,09mL, 0,841mmol). DCM (2mL) được sử dụng thay vì DMAC.

ER-899295 (27,5mg, 0,71mmol, hiệu suất 70,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899722 bắt đầu bằng 38 (30mg, 0,101mmol) và 3-amino-*1H*-pyrazol-4-cacbonitril (10,9mg, 0,101mmol).

ER-898946: Hòa tan 38 (50mg, 0,168mmol), HATU (128mg, 0,336mmol) và DIEA (0,176mL, 1,009mmol) trong DCM:DMF (5 mL : 2mL) sau đó là *tert*-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (67,4mg, 0,336mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ sau đó bổ sung HATU (128mg, 0,336mmol) vào, và bổ sung *tert*-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (67,4mg, 0,336mmol) sau đó khuấy trong 3 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng tạo thành đến khô và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký (25g Silicagel) rửa giải bằng axetonitril 10% trong DCM để thu được sản phẩm được bảo vệ Boc tinh khiết. Hòa tan sản phẩm được bảo vệ bằng Boc trong DCM(4mL)/TFA (0,5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan phần cặn trong MeOH (10mL) và bổ sung 0,3g MP-cacbonat vào (pH>7). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, sau đó lọc các hạt polyme, rửa bằng MeOH (10mL) và cô dung môi và chân không cao đến khô để thu được ER-898946 (12mg, 0,027mmol, hiệu suất 16,0%).

ER-898694-2 HCl(67mg, 0,155mmol, hiệu suất 46,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-898946 bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat (95mg, 0,437mmol), sau đó bổ sung 3N HCl trong dioxan (31uL) để tạo ra muối dihydroclorua sau khi cô và chân không cao đến khô.

Phương pháp khác để điều chế ER-899742 và ER-899745: Bổ sung 77 (2,000g, 9,792mmol) và HOBT (2,65g, 19,59mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 38 (2,91g, 9,79mmol và TEA (1,706mL, 12,24mmol) trong DCM (50,0mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung từng phần EDC (3,75g, 19,59mmol) sau đó làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ 40°C và khuấy trong 3 giờ. Bổ sung DCM (50mL) vào, tách các lớp, sau đó rửa lớp hữu cơ bằng amoni clorua bão hòa (20mL), $NaHCO_3$ bão hòa (20mL), nước muối (20mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage SP4, rửa giải bằng 10% MeOH:DCM). Tách các chất đồng phân không đối quang như nêu trên để thu được 78 (1,65g, 3,41mmol, hiệu suất 34,8%) và 79 (1,49g, 3,08mmol, hiệu suất 31,5%).

Hòa tan 78 (470mg, 0,97mmol) trong dung dịch khuấy DCM (5,0mL), sau đó bổ sung TFA (2,5mL, 32,45mmol) vào, sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 49°C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Chưng cất đồng sôi hỗn hợp phản ứng tạo thành đến khô ba lần với toluen (2mL mỗi lần) và sau đó làm khô trong chân không để tạo ra ER-899742-TFA (543mg, 0,97mmol, hiệu suất100% -sản phẩm chứa 1,5 phân tử TFA với một phân tử ER-899742 thông qua phổ khối) ở dạng chất rắn màu cam.

Bazơ tự do ER-899742 có thể thu được bằng cách hòa tan muối TFA trong MeOH và bổ sung dạng hydroxit Amberlite IRA 400 và khuấy trong thời gian 10 phút hoặc mỗi khi đạt được độ pH trung hòa. Lọc huyền phù thu được, rửa bằng MeOH 2 lần bằng MeOH có thể tích bằng nhau, và cô các phần lọc đã kết hợp thành hồ nhão. Chưng chất đồng sôi hồ nhão này 2 lần với toluen để tạo ra ER-899742 ở dạng bazơ tự do với hiệu suất định lượng. Dạng muối HCl sau đó có thể được tạo ra như nêu trên.

Muối ER-899742 –HCl có thể được tạo ra trực tiếp từ 78 bằng cách xử lý với 5,5N HCL trong isopropanol để tạo ra sản phẩm mong muốn với hiệu suất định lượng sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó chưng cất đồng sôi đến khô

3 lần bằng toluen và sấy chân không cao ở dạng 1,5 phân tử HCl với một phân tử ER-899742 được thể hiện bằng các phân tích phổ khối.

ER-899464 – HCl: Bổ sung TEA (29,3mL, 210,2mmol) sau đó là 4-amino-1-metylpiperidin (28,8g, 252,3mmol) và HOBT (45,4g, 336,4mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 38 (50g, 168,2mmol) trong DMF (250mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung từng phần EDC (64,5g, 336,4mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 40°C và khuấy trong 6 giờ nữa. Rót từ từ hỗn hợp phản ứng tạo thành vào bình chứa nước (1,5L) trong khi khuấy, sau đó bổ sung DCM (1,5L), khuấy trong 10 phút nữa. Tách hai lớp và chiết lớp nước ba lần với DCM (600mL mỗi lần). Cô các lớp hữu cơ đã kết hợp thành dung dịch DMF, sau đó cô ở nhiệt độ 50°C trong môi trường chân không. Pha loãng huyền phù đặc màu vàng thu được bằng etyl ete (1L) và khuấy trong thời gian 15 phút, sau đó gom chất rắn bằng cách lọc, sau đó rửa tấm lọc bằng etyl ete (0,5L) và làm khô trong chân không để tạo ra ER-899464 (44,9g, 114mmol, hiệu suất 67,9%). Muối HCl thu được bằng cách hòa tan ER-899464 (22,8g, 57,9mmol) trong 10 phần thể tích isopropanol và 1 phần thể tích nước, sau đó bổ sung 1 đương lượng HCl 5,5N trong isopropanol để tạo ra chất kết tủa màu trắng. Lọc chất rắn và rửa bằng isopropanol (2 phần thể tích), sau đó làm khô trong môi trường chân không để tạo ra ER-899464.HCl (20,3g, 47,2mmol, 81,5%).

ER-899477 (78mg, 0,196mmol, hiệu suất 58,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464 bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và (*3S,4R*)-*tert*-butyl 3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat (220mg, 1,009mmol).

ER-897968 (475mg, 1,252mmol, hiệu suất 37,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464 bắt đầu bằng 38 (1,00g, 3,364mmol) và (*R*)-*tert*-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (2,021g, 10,091mmol).

ER-899018 (370mg, 0,975mmol, hiệu suất 58,0%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464 bắt đầu bằng 38 (500mg, 1,682mmol) và *tert*-butyl (azetidin-3-ylmetyl)(metyl)carbamat (500mg, 2,497mmol).

ER-899819 (62mg, 0,158mmol, hiệu suất 31,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464 bắt đầu bằng 38 (150mg, 0,505mmol) và *tert*-butyl 3-aminoazepan-1-carboxylat (324mg, 1,514mmol).

ER-899416-HCl (53mg, 0,120mmol, hiệu suất 35,7%) được điều chế theo cách

tương tự với ER-899464-HCl bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và (*1R,3S,5S*)-*tert*-butyl 3-amino-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat (76mg, 0,336mmol).

ER-899417-HCl (56mg, 0,130mmol, hiệu suất 38,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464-HCl bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và *tert*-butyl 4-aminoazepan-1-carboxylat (144mg, 0,673mmol).

ER-899285-HCl (52mg, 0,108mmol, hiệu suất 32,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464-HCl bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và *tert*-butyl 4-(4-amino-*1H*-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (179mg, 0,673mmol)

ER-899021-HCl (62mg, 0,140mmol, hiệu suất 41,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464-HCl bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và *tert*-butyl 2,6-diazaspiro[3,5]nonan-6-carboxylat (152mg, 0,673mmol).

ER-899619-HCl (36mg, 0,084mmol,hiệu suất %) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464-HCl bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và (*S*)-*tert*-butyl 3-(metylamino)piperidin-1-carboxylat (216mg, 1,009mmol).

ER-899616-HCl (21mg, 0,049mmol, hiệu suất %) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464-HCl bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và (*R*)-*tert*-butyl 3-(metylamino)piperidin-1-carboxylat (216mg, 1,009mmol).

ER-898566-HCl (272mg, 0,630mmol, hiệu suất 37,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464-HCl bắt đầu bằng 38 (500mg, 1,682mmol) và *N2,N2*,2-trimetylpropan-1,2-diamin (586mg, 5,045mmol).

ER-899618-HCl (4,8mg, 0,011mmol, hiệu suất 3,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464-HCl bắt đầu bằng 38 (500mg, 1,682mmol) và 4-aminopicolinamit (138mg, 1,009mmol).

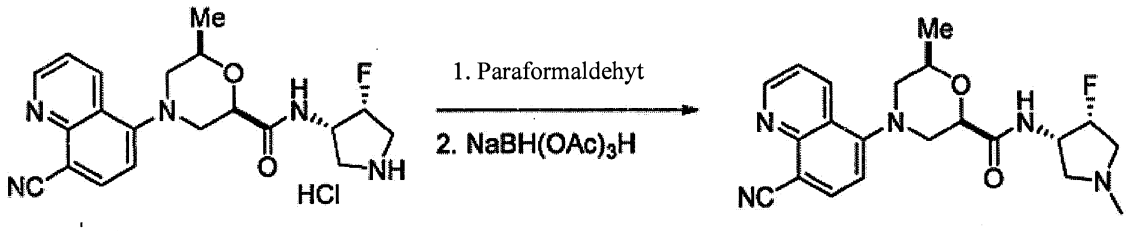
ER-899477 (78mg, 0,196mmol, hiệu suất 58,3% ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) được điều chế theo cách tương tự với ER-899464 bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và hỗn hợp triệt quang (*3S,4R*)-*tert*-butyl 3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat và (*3R,4S*)-*tert*-butyl 3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat (220mg, 1,009mmol).

ER-895415 là một ví dụ về Hợp chất 41 trong sơ đồ 11: Bổ sung từng giọt oxalyl clorua (1,0mL, 11,42mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 38 (1,10g, 3,70mmol) trong

DCM (5mL) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó cô hỗn hợp phản ứng và làm khô trong chân không. Làm lạnh siro khô xuống nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung từ từ MeOH (5mL) vào trong khi khuấy. Cô hỗn hợp phản ứng tạo thành đến khô, pha loãng bằng DCM (10mL), rửa bằng natri sulfit bão hòa (3mL), nước muối (3mL) và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (rửa giải bằng EtOAc 0 – 50% trong heptan građien) để tạo ra ER-895415 (894mg, 2,81mmol, hiệu suất 76%) sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Điều chế ví dụ ER-899332 theo sơ đồ 21:

Sơ đồ 21



ER-899742 ER-899332

Khuấy dung dịch ER-89972-HCl (49,8mg, 0,119mmol) và paraformaldehyt (8,90mg, 0,297mmol) trong DCM (0,5mL) ở trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (62,8mg, 0,297mmol) vào và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Sau khi loại bỏ các dung môi, sắc ký sản phẩm thô trên silic oxit (MeOH 15% trong DCM) để thu được ER-899332 (8,16mg, 0,021mmol, hiệu suất 18,3%).

ER-899457 (50mg, 0,117mmol, hiệu suất 97%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899332 bắt đầu bằng ER-899336 (50mg, 0,122 mmol).

ER-899836: Làm ấm dung dịch đã khuấy chứa ER-899477 (76mg, 0,191mmol) trong dung dịch formaldehyt 37% trong nước (0,5g, 16,652mmol) và axit formic (0,5mL, 13,036mmol) đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành đến nhiệt độ phòng. Chưng cất đồng sôi hỗn hợp đến khô bốn lần với toluen (2mL mỗi lần) và hòa tan phần cặn thu được trong MeOH (5mL), sau đó bổ sung dạng hydroxit Amberlite IRA400 (2g) và khuấy trong thời gian 10 phút. Bổ sung thêm Amberlite IRA400 vào trong khi khuấy cho đến khi đạt được độ pH trung

hòa, sau đó lọc huyền phù, cô, và chưng cất đồng sôi 2 lần với toluen (2mL mỗi lần). Sau đó tinh chế nguyên liệu thô bằng silicagel (Biotage SNAPuLtra, 25g, rửa giải bằng MeOH 1- 40% trong DCM) để tạo ra ER-899836 (55mg, 0,134mmol, hiệu suất 69,9%) sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Hòa tan ER-899836 (50mg, 0,124mmol) trong axetonitril (1mL), sau đó bổ sung HCl 2M trong dietyl ete (0,062mL, 0,124mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Cô dung dịch màu cam thu được đến khô và đặt dưới điều kiện chân không cao qua đêm để tạo ra ER-899836-HCl với hiệu suất định lượng.

ER-899688-HCl (381mg, 0,886mmol, hiệu suất 88,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899836-HCl bắt đầu bằng ER-897968 (600mg, 1,58mmol).

ER-899820-HCl (45mg, 0,110mmol, hiệu suất 69,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899836-HCl bắt đầu bằng ER-899819 (62mg, 0,158mmol).

ER-899337 (35,6mg, 0,087mmol, hiệu suất 24%) được điều chế tương tự theo cách tương tự với ER-899836 bắt đầu bằng ER-897968 (142mg, 0,361mmol) ở dạng bazơ tự do.

ER-899835 (29mg, 0,071mmol, hiệu suất 81%) được điều chế tương tự theo cách tương tự với ER-899836 bắt đầu bằng ER-899718 (34mg, 0,086mmol) ở dạng bazơ tự do.

ER-899837 (35,6mg, 0,087mmol, hiệu suất24,2%) được điều chế tương tự theo cách tương tự với ER-899836 bắt đầu bằng ER-899417 (142mg, 0,361mmol) ở dạng bazơ tự do.

ER-898707-format(17mg, 0,36mmol, hiệu suất 78%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899836 bắt đầu bằng ER-898694 (20mg, 0,046mmol) vẫn ở dạng muối format thay vì chuyển hóa thành muối HCl như trên.

Các ví dụ khác được mô tả bằng cấu trúc chung 39 hoặc 40 trong sơ đồ 11

ER-895472: Bổ sung etyl cloformat (8,1µl, 0,084mmol) vào dung dịch lạnh chứa 38 (22,7mg, 0,076mmol) và TEA (12,8µl, 0,092mmol) trong THF ở nhiệt độ - 15°C. Sau khi khuấy 1,5 giờ, bổ sung amoni hydroxit (6,0µl, 0,153mmol) vào, sau đó khuấy tiếp trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ -10°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy 2 giờ nữa. Dập tắt phản ứng tạo thành bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa (5mL),

sau đó chiết pha nước 3 lần với EtOAc (5mL mỗi lần). Làm khô các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được dầu màu vàng nhạt. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng HPLC pha đảo C-18 (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; građien sử dụng axetonitril/nước chứa axit formic 0,1%) để tạo ra ER-895472 (6,2mg, 0,021mmol, hiệu suất 27,5%).

ER-899122: Bổ sung isopropyl cloformat (38µl, 0,084mmol) vào dung dịch lạnh chứa 38 (80mg, 0,24mmol) và 4-metylmorpholin (32µl,0,288mmol) trong THF (4mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy 30 phút, bổ sung Tetrahydro-pyran-4-ylamin (29,1mg, 0,288mmol), sau đó khuấy tiếp trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ -10°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy 16 giờ nữa. Dừng phản ứng tạo thành bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa (5mL), sau đó chiết pha nước 3 lần bằng EtOAc (5mL mỗi lần). Làm khô các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được dầu màu vàng nhạt. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (25g) rửa giải bằng građien tuyến tính EtOAc 80 – 100% trong heptan để tạo ra ER-899122 (40mg, 0,100mmol, hiệu suất 41,7%) sau khi cô các phần mong muốn đến khô và đặt sản phẩm dưới chân không cao.

ER-899121 (40mg, 0,104mmol, hiệu suất 43,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (80mg, 0,24mmol) và 3-aminometyl-oxetan (25,06mg, 0,288mmol).

ER-899123 (40mg, 0,109mmol, hiệu suất 45,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (80mg, 0,24mmol) và 3-aminotetrahydrofuran (25,06mg, 0,288mmol).

ER-899140 (20mg, 0,051mmol, hiệu suất 21,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (80mg, 0,24mmol) và *tert*-butyl (2-aminoetyl) (metyl)carbamat (50,1mg, 0,288mmol) sau khi loại bỏ nhóm Boc bằng cách sử dụng TFA và trung hòa bằng MP-cacbonat như được mô tả.

ER-899151 (15mg, 0,035mmol, hiệu suất 14,6%) và ER-899152 (15mg, 0,035mmol, hiệu suất 14,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (80mg, 0,24mmol) và 3-Amino-1,1,1-triflo-2-propanol (37,1mg, 0,288mmol) ở dạng hỗn hợp chất đồng phân lập thể. Tách hai sản phẩm bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký được mô tả đối với ER-899122. Các tâm lập thể được chỉ định tùy ý và chưa được xác định rõ ràng.

ER-899153 (32mg, 0,083mmol, hiệu suất 34,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (80mg, 0,24mmol) và glyxin metyl este hydroclorua (36,1mg, 0,288mmol).

ER-899154 (16mg, 0,041mmol, hiệu suất 17,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (80mg, 0,24mmol) và dimetyletylendiamin (31,6µl, 0,288mmol).

ER-899159 (14mg, 0,033mmol, hiệu suất 13,8%) và ER-899160 (13mg, 0,031mmol, hiệu suất 12,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (80mg, 0,24mmol) và 4-amino-1,1,1-triflorobutan-2-ol hydroclorua (51,6mg, 0,288mmol) ở dạng hỗn hợp chất đồng phân lập thể. Tách hai sản phẩm bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký được mô tả đối với ER-899122. Các tâm lập thể được quy định tùy ý và chưa được xác định rõ ràng.

ER-899161 (13mg, 0,031mmol, hiệu suất 12,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (80mg, 0,24mmol) và 4,4,4-triflobutan-1,3-diamin dihydroclorua (61,9mg, 0,288mmol) ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang.

ER-899152 (9mg, 0,024mmol, hiệu suất 37,0%) được điều chế bằng cách hòa tan ER-899153 (24mg, 0,65mmol) trong MeOH (2mL) và nước (0,5mL) sau đó bổ sung lithi hydroxit (3,12mg, 13,0mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng sau đó axit hóa hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 3N đến độ pH = 3, sau đó chiết 3 lần bằng EtOAc (10mL mỗi lần), kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột HPLC pha đảo C-18 rửa giải bằng građien tuyến tính axetonitril 10% – 90% trong nước với axit formic 0,1% và cô đỉnh mong muốn sau đó là chân không cao đến khô.

ER-899278 (20mg, 0,051mmol, hiệu suất 33,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899140 bắt đầu bằng 38 (50mg, 0,15mmol) và (*R*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat (48,6mg, 0,225mmol).

ER-899366 (70mg, 0,171mmol, hiệu suất 42,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899140 bắt đầu bằng 38 (120mg, 0,404mmol) và (*2S,6R*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat (112mg, 0,484mmol).

ER-899367 (40mg, 0,102mmol, hiệu suất 38%) được điều chế theo cách tương

tự với ER-899140 bắt đầu bằng 38 (80mg, 0,269mmol) và *tert*-butyl hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(*1H*)-carboxylat (68,5mg, 0,373mmol).

ER-899459 (30mg, 0,074mmol, hiệu suất 31,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (70mg, 0,235mmol) và *N,N*-dimetylpiperidin-4-amin (36,2mg, 0,283mmol).

ER-899464 (20mg, 0,051mmol, hiệu suất 18,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (80mg, 0,269mmol) và 1-metylpiperidin-4-amin (36,9mg, 0,323mmol).

ER-899588 (40mg, 0,105mmol, hiệu suất 44,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899140 bắt đầu bằng 38 (70mg, 0,235mmol) và *tert*-butyl piperidin-4-ylcarbamat (56,6mg, 0,283mmol).

ER-899608 (40mg, 0,102 mmol, hiệu suất 37,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899140 bắt đầu bằng 38 (70mg, 0,235mmol) và *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (63,4mg, 0,296mmol).

ER-899680 (40mg, 0,098mmol, hiệu suất 19,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (100mg, 0,336mmol) và 1-etylpiperidin-3-amin (43,1mg, 0,336mmol).

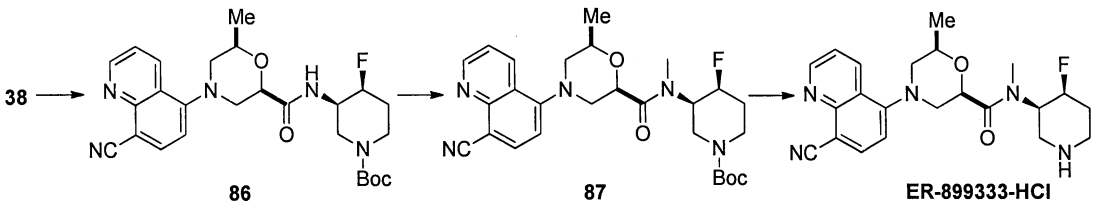
ER-899431 (53mg, 0,103mmol, hiệu suất 51,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (99mg, 0,333mmol) và metylamin (2M trong THF) (1,50mL, 3,00mmol).

ER-899626 (29mg, 0,071mmol, hiệu suất 35,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899122 bắt đầu bằng 38 (60mg, 0,202mmol) và 4-amino-1-etyl piperidin (25,9mg, 0,202mmol).

ER-899718 (32mg, 0,081mmol, hiệu suất 40,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-899140 bắt đầu bằng 38 (60mg, 0,202mmol) và *tert*-butyl 4-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat (47,6mg, 0,222mmol).

Các ví dụ bổ sung: cải biến cấu trúc chung 39, sơ đồ 11:

Sơ đồ 22

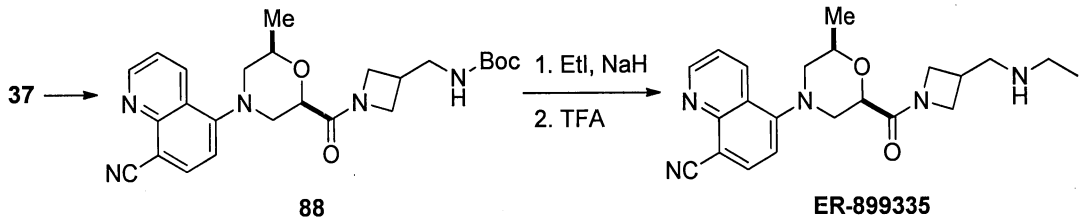


ER-899333-HCl: Bổ sung DIEA (137µl, 0,783mmol) sau đó là (*3R,4S*)-*tert*-butyl 3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat (42,7mg, 0,196mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 38 (58,2mg, 0,196mmol) và HBTU (89mg, 0,235mmol) trong DCM (1,94mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm sau đó cô hỗn hợp phản ứng tạo thành và pha loãng bằng EtOAc (10mL). Rửa dung dịch hữu cơ bằng dung dịch axit xitric 2N, $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (50g, rửa giải bằng EtOAc 40 -100% trong heptan, 20 thể tích cột) để tạo ra 86 (58,5mg, 0,118mmol, hiệu suất 56,2%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bổ sung NaH (5,20mg, 0,13mmol, thể phân tán dầu) vào dung dịch đã khuấy chứa 86 (58,8mg, 0,118mmol) và metyl iodua (7,39µl, 0,118mmol) trong DMF (1mL) đã được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 3,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng bể đá/nước và làm dừng bằng cách bổ sung từ từ amoni clorua bão hòa (5mL) sau đó là nước (5mL) và chiết hai lần bằng EtOAc (10mL mỗi lần). Làm khô các pha hữu cơ đã kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (25g, rửa giải bằng građien 40 - 100% của EtOAc trong heptan, 20 phần thể tích cột) để tạo ra 87 (42,9mg, 0,084mmol, 71,0%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bổ sung HCl 4,0N trong 1,4-Dioxan (0,419mL, 1,677mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 87 (42,9mg, 0,084mmol) trong EtOAc (1mL) sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó cô hỗn hợp phản ứng tạo thành và làm khô trong chân không để tạo ra ER-89933-HCL (23,4mg, 0,054mmol, 62,3%).

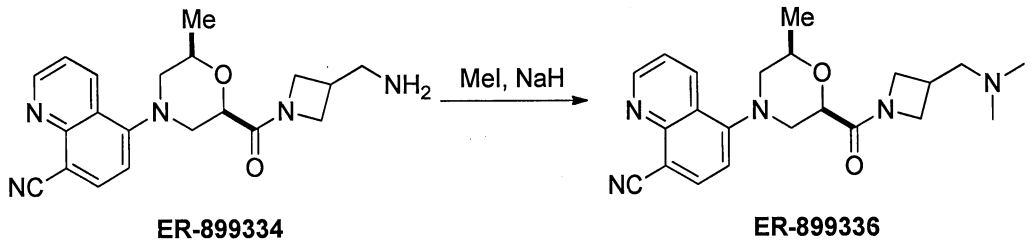
Sơ đồ 23



ER-8999335: Bổ sung DIEA (0,84mL, 4,806mmol) và *tert*-butyl(azetidin-3-ylmetyl)carbamat (224mg, 1,201mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 38 (357,2mg, 1,201mmol) và HBTU (547mg, 1,442mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 3 giờ sau đó cô hỗn hợp phản ứng tạo thành, hòa tan trong EtOAc (25mL) và rửa bằng dung dịch axit xitric 2N (20mL), $NaHCO_3$ bão hòa (20mL), và làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (40g, rửa giải bằng EtOAc50-100%/heptan, 20 phần thể tích cột) để tạo ra 88 (181,6mg, 0,390mmol, hiệu suất 32,5%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bổ sung natri hydrua 60% (5,87mg, 0,147mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 88 (52,6mg, 0,113mmol) và etyl iodua (10,50µl, 0,13mmol) trong DMF (1,0mL, 12,915mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 6 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ 0°C và dừng bằng cách bổ sung từ từ NH_4Cl bão hòa (5mL) sau đó pha loãng với nước (5mL) và chiết hai lần bằng EtOAc (10mL mỗi lần). Làm khô các pha hữu cơ đã kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (25g, rửa giải bằng EtOAc 70 -100% trong heptan, 20 phần thể tích cột) để tạo ra hợp chất trung gian được bảo vệ Boc được sử dụng trong bước tiếp theo. Loại bỏ Boc bằng cách hòa tan hợp chất trung gian trong EtOAc (1mL) và bổ sung TFA (0,5mL) sau đó khuấy trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng tạo thành đến khô, hòa tan trong DCM (10mL), rửa 2 lần bằng $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, cô, và chân không cao đến khô để tạo ra ER-899335 (4,1mg, 0,010, mmol, 9,3%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

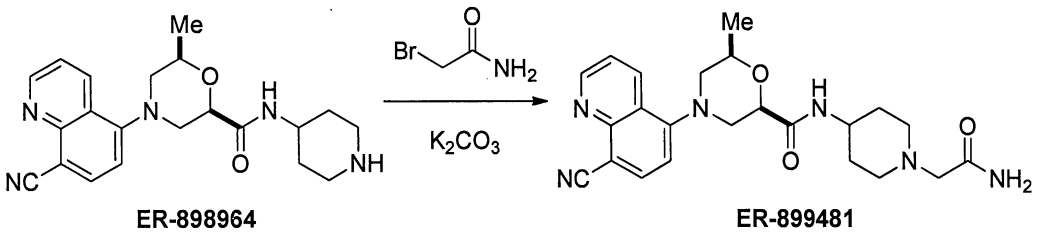
Sơ đồ 24



ER-899336: Bổ sung natri hydrua 60% (9,69mg, 0,242mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-899334 (35,4mg, 0,097mmol) và iodometan (0,013mL, 0,213mmol) trong DMF (1mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ 0°C và dừng bằng cách bổ sung từ từ NH_4Cl bão hòa (5mL) sau đó pha loãng với nước (5mL) và

chiết hai lần bằng EtOAc (10mL mỗi lần). Làm khô các pha hữu cơ đã kết hợp bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (25g, rửa giải bằng EtOAc 70 -100% trong heptan, 20 phần thể tích cột) để tạo ra ER-899336 (5,2mg, 0,013mmol, hiệu suất 13,6%) sau khi gom nguyên liệu mong muốn, cô và chân không cao.

Sơ đồ 25



ER-899481: Bổ sung K_2CO_3 (87mg, 0,632mmol) và 2-bromoaxetamit (43,6mg, 0,316mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-898946 (60mg, 0,158mmol) trong axetonitril (10mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 60°C và khuấy trong thời gian 16 giờ, sau đó lọc hỗn hợp phản ứng tạo thành. Cô dung dịch thu được và tinh chế sản phẩm thô bằng cột HPLC C-18 (rửa giải bằng axetonitril 10% đến 50% trong nước bằng axit formic 0,1%) để tạo ra ER-899481 (43mg, 0,099mmol, hiệu suất 62,3%) sau khi gom nguyên liệu mong muốn, cô và chân không cao.

ER-885612 làm ví dụ về hợp chất 42, sơ đồ 12: Bổ sung NaH (3,5mg, 0,088mmol, 60% thể phân tán dầu) sau đó là metyl iodua (16,5uL, 0,265mmol) vào dung dịch lạnh đã khuấy chứa 13 (25mg, 0,088mmol) trong DMF (0,5mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 20 phút nữa, sau đó bổ sung từ từ nước (1mL) vào. Chiết hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội hai lần bằng DCM (2mL mỗi lần), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Tinh chế trên cột HPLC điều chế pha đảo (cột X-Bridge C18 19 x 100 mm; rửa giải bằng axetonitril 0-50% trong nước chứa TFA 0,05%) tạo ra ER-885612 (16,9mg, 0,057mmol, hiệu suất 64,6%) sau khi kết hợp các phần được gom mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

ER-885807 (15,2mg, 0,049mmol, hiệu suất 55,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-885612 bắt đầu bằng 13 (25mg, 0,088mmol) và iodoetan (20,6mg, 0,132mmol).

ER-885808 (8,2mg, 0,025mmol, hiệu suất 28,6%) được điều chế theo cách tương

tự với ER-885612 bắt đầu bằng 13 (25mg, 0,088mmol) và isopropyl iodua (22,5mg, 0,132mmol).

ER-885892 (3,1mg, 0,009mmol, hiệu suất 10,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-885612 bắt đầu bằng 13 (25mg, 0,088mmol) và 1-iodo-2-metylpropan (15,2uL, 0,132mmol).

ER-885929 (17,5mg, 0,048mmol, hiệu suất 54,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-885612 bắt đầu bằng 13 (25mg, 0,088mmol) và 1-iodohexan (37,4mg, 0,176mmol).

ER-885930 (7,9mg, 0,021mmol, hiệu suất 23,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-885612 bắt đầu bằng 13 (25mg, 0,088mmol) và xyclohexylmetyl bromua (31,3mg, 0,177mmol).

ER-895324 (35,2mg, 0,098mmol, hiệu suất 54,7%) được điều chế theo cách tương tự với ER-885612 bắt đầu bằng 13 (50,6mg, 0,179mmol) và 2-bromopyridin (20,4uL,0,214mmol). THF (1mL) được sử dụng thay vì DMF.

ER-895325 (54,2mg, 0,150mmol, hiệu suất 83,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-893324 bắt đầu bằng 13 (50,6mg, 0,179mmol) và 2-bromopyrimidin (57mg, 0,359mmol).

ER-894552 (5mg, 0,014mmol, hiệu suất 19,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-893324 bắt đầu bằng 13 (20,4mg, 0,072mmol) và 2-clopyrazin (8,3mg, 0,072mmol).

ER-886137: Bổ sung xeri cacbonat (172,5mg, 0,529mmol), đồng (I) iodua (33,6mg, 0,176mmol), 1,1'-binaphtyl-2,2'-diamin (50,2mg, 0,177mmol, 2-iodo-1,3-dimetylbenzen (123mg, 0,53mmol) trong DMSO (0,3mL) sau đó là 13 (50mg, 0,177mmol) trong bình phản ứng vi sóng khô. Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 12 giờ, sau đó phun trực tiếp hỗn hợp lên cột HPLC điều chế pha đảo (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; građien sử dụng 0-50% axetonitril trong nước chứa TFA 0,05%) để tinh chế rửa giải, tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage rửa giải bằng građien từ EtOAc 25% trong heptan đến EtOAc 100%) để tạo ra ER-886137 (12,1mg, 0,031mmol, hiệu suất 17,6%) sau khi kết hợp các phần được gom mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

ER-886514: Bổ sung phenol (24,4mg, 0,259mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 14 (10,5mg, 0,024mmol) và kali cacbonat (30mg, 0,217mmol) trong toluen (1mL). Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 5 giờ, sau đó lọc hỗn hợp thô và phun trực tiếp trên cột HPLC điều chế pha đảo (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; građien sử dụng axetonitril 0-50% trong nước chứa TFA 0,05%) để tạo ra ER-886514 (4,5mg, 0,013mmol, hiệu suất 54,1%) sau khi kết hợp các phần được gom mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

ER-886515 (3,2mg, 0,009mmol, hiệu suất 37,6%) được điều chế theo cách tương tự với ER-886514 bắt đầu bằng 14 (10,6mg, 0,024mmol) và 3-metylphenol (28,1mg, 0,260mmol).

ER-886516 (4,7mg, 0,013mmol, hiệu suất 52,4%) được điều chế theo cách tương tự với ER-886514 bắt đầu bằng 14 (10,6mg, 0,024mmol) và 4-metylphenol (28,1mg, 0,260mmol).

ER-886605 (7,9mg, 0,020mmol, hiệu suất 85,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-886514 bắt đầu bằng 14 (10,3mg, 0,024mmol) và 3,4-diflurorphenol (20mg, 0,154mmol). 1-Metylpyrolidinon (1mL) được sử dụng thay vì toluen trong quy trình điều chế này.

ER-886606 (7,2mg, 0,019mmol, hiệu suất 81,2%) được điều chế theo cách tương tự với ER-886605 bắt đầu bằng 14 (10,3mg, 0,024mmol) và 3-flurorphenol (13,2mg, 0,118mmol).

ER-886624 (5,1mg, 0,014mmol, hiệu suất 59%) được điều chế theo cách tương tự với ER-886605 bắt đầu bằng 14 (10mg, 0,023mmol) và 2-florophenol (10mg, 0,089mmol).

ER-886786 (8,2mg, 0,022mmol, hiệu suất 76,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-886605 bắt đầu bằng 14 (12,5mg, 0,029mmol) và 2-metylphenol (28,1mg, 0,260mmol).

Các ví dụ khác sử dụng hợp chất 13 hoặc ER-885493 làm nguyên liệu ban đầu:

ER-885621: Bổ sung 13 (25mg, 0,088mmol) trong DCM (0,1mL) vào dung dịch đã khuấy chứa bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (24,4uL, 0,132mmol) trong DCM (0,1mL) đã được làm lạnh đến nhiệt độ – 78°C trong môi trường N_2. Làm ấm hỗn hợp

phản ứng đến nhiệt độ – 50°C và khuấy trong thời gian 0,5 giờ, làm ấm đến nhiệt độ 0°C, và khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 5°C và khuấy trong thời gian 2 giờ, sau đó bổ sung từng giọt $NaHCO_3$ bão hòa trong nước cho đến khi độ pH đạt đến 10. Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ hai lần bằng nước (1mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Tinh chế trên cột HPLC điều chế pha đảo rửa giải bằng axetonitril 0-50% trong nước, tạo ra ER-885621 (12,5mg, 0,044mmol, hiệu suất 49,8%) sau khi kết hợp các phần được gom mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

ER-885906: Làm ấm dung dịch đã khuấy chứa 13 (85,5mg, 0,302mmol) trong thionyl clorua (2mL) đến nhiệt độ 85°C trong thời gian 24 giờ, sau đó loại bỏ thionyl clorua dư thừa và tinh chế sản phẩm thô trên cột HPLC điều chế pha đảo rửa giải bằng axetonitril 0-50% trong nước, tạo ra ER-885906 (4,3mg, 0,014mmol, hiệu suất 4,7%) sau khi kết hợp các phần được gom mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Điều chế ER-886431 & ER-886480 làm ví dụ về hợp chất 44, sơ đồ 13

Hợp chất 43 hoặc ER-886250: Bổ sung Dess-Martin periodinan (359mg, 0,846 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 13 (200mg, 0,706mmol) trong DCM (5mL) và pyridin (0,114mL, 1,4mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được phát hiện là không hoàn toàn, do đó bổ sung thêm Dess-Martin periodinan (359mg, 0,846mmol) và bổ sung pyridin (0,114mL, 1,4mmol) vào, sau đó khuấy trong 30 phút nữa. Rót hỗn hợp phản ứng tạo thành trên dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (4mL) với dung dịch natri thiosulfat 10% (2mL). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút, sau đó chiết hỗn hợp ba lần với DCM (4mL mỗi lần). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối (4mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage SP4, 25g, rửa giải bằng EtOAc 10 – 100% trong heptan) để tạo ra 5-((*2R,6R*)-2-formyl-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril, 43 hoặc ER-886250 (110mg, 0,391mmol, hiệu suất 55,4%) ở dạng siro màu vàng sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Bổ sung từng giọt vinyl magie bromua 1M (0,098mL, 0,098mmol) trong THF vào dung dịch đã khuấy chứa 43 (25mg, 0,089mmol) trong THF (0,5mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ trong thời gian 2 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C

trong thời gian 2 giờ, sau đó bổ sung từ từ amoni clorua bão hòa (0,5mL) sau đó là nước (0,25mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đã nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy thêm 10 phút nữa, và chiết 2 lần với EtOAc (2mL mỗi lần). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối (1mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô trên các đĩa TLC điều chế (Đĩa Merck Silicagel 60 F254, 2 20 x 20 cm, rửa giải bằng EtOAc) để tạo ra ER-886431 (3mg, 0,010mmol, hiệu suất 11,2%, Rf = 0,75, EtOAc) và ER-886480 (3mg, 0,10mmol, hiệu suất 11,2%, *Rf* = 0,80. EtOAc) ở dạng siro màu vàng sau khi rửa giải riêng các phần mong muốn từ silicagel, cô và làm khô trong chân không. Hóa học lập thể cho chức rượu tự do đối với cả hai ví dụ được chỉ định tùy ý.

ER-886530 (11mg, 0,032mmol, hiệu suất 36,4%, *Rf* = 0,80, EtOAc) và ER-886531 (3mg, 0,10mmol, hiệu suất 11,2%, Rf = 0,75, EtOAc) được điều chế theo cách tương tự với ER-886431 và ER-886480 bắt đầu bằng 43 (25mg, 0,089mmol) và butylmagie clorua 2M trong THF (0,131mL, 0,262mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage SP4, 25g, rửa giải bằng EtOAc 20 – 100% trong heptan. Hóa học lập thể cho chức rượu tự do đối với cả hai ví dụ được quy định tùy ý.

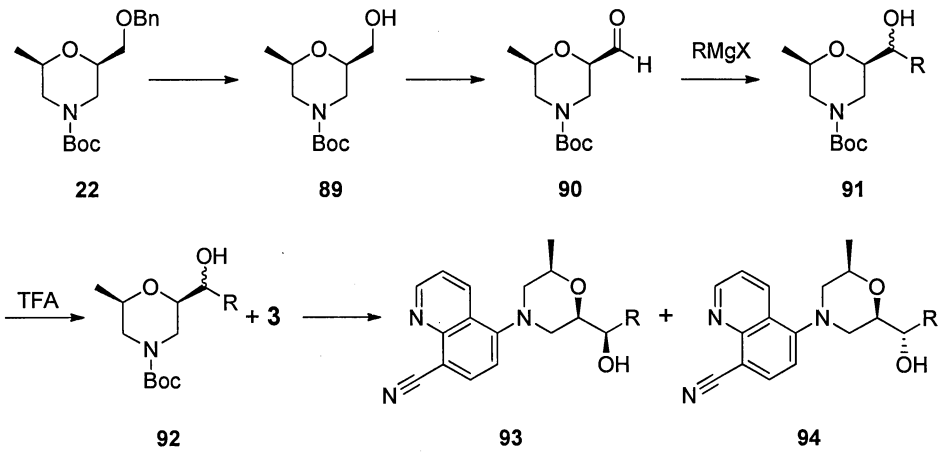
ER-886532 (4mg, 0,011mmol, hiệu suất 6,3%, *Rf* = 0,80, EtOAc) và ER-886533 (4mg, 0,011mmol, hiệu suất 6,3%, Rf = 0,75, EtOAc) được điều chế theo cách tương tự với ER-886530 và ER-886531 bắt đầu bằng 43 (49mg, 0,174mmol) và xyclohexylmagie clorua 1,3M trong THF (0,20mL, 0,260mmol). Hóa học lập thể cho chức rượu tự do đối với cả hai ví dụ được quy định tùy ý.

ER-886567 (3,6mg, 0,009mmol, hiệu suất 5,3%, *Rf* = 0,80, EtOAc) và ER-886568 (8,6mg, 0,022mmol, hiệu suất 12,8%, Rf = 0,75, EtOAc) được điều chế theo cách tương tự với ER-886530 và ER-886531 bắt đầu bằng 43 (49mg, 0,174mmol) và phenetylmagie clorua 1M trong THF (0,26mL, 0,260mmol). Hóa học lập thể cho chức rượu tự do đối với cả hai ví dụ được quy định tùy ý.

ER-886520 (26mg, 0,084mmol, hiệu suất 49,1%, *Rf* = 0,80, EtOAc) được điều chế theo cách tương tự với ER-886530 và ER-886531 bắt đầu bằng 43 (48mg, 0,171mmol) và etylmagie clorua 2M trong THF (0,128mL, 0,256mmol). Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang được sử dụng cho các nghiên cứu khác.

ER-886564 và ER-886565 thông qua sơ đồ 26

Sơ đồ 26



Bổ sung paladi 10% trên cacbon hoạt hóa trong nước 50% (1,66g) vào dung dịch đã khuấy chứa 22 (2,51g, 7,8mmol) trong EtOH (40mL), sau đó nạp khí hydro vào bình vài lần. Duy trì phản ứng trong khí quyển hydro (áp suất bóng bay) ở nhiệt độ 40°C và khuấy trong thời gian 16 giờ, sau đó sục khí nitơ vào phản ứng vài lần trong khi hút chân không hệ thống với chân không trong nhà giữa các lần nạp. Lọc hỗn hợp phản ứng tạo thành trên Xelit 545, rửa tấm lọc hai lần bằng EtOH (85mL mỗi lần), sau đó cô các phần lọc đã kết hợp và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô, (*2R,6R*)-*tert*-butyl 2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat, 89 (1,56g, 6,7mmol, hiệu suất 86,5%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung Dess-Martin periodinan (3,3g, 7,8mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 89 (1,501g, 6,5mmol) trong DCM (30mL) và pyridin (1,05mL, 13,0mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ, sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được phát hiện là không hoàn toàn, do đó bổ sung thêm Dess-Martin periodinan (1,4g, 3,3mmol) và bổ sung pyridin (0,52mL, 6,4mmol) vào, sau đó khuấy trong 2 giờ nữa. Rót hỗn hợp phản ứng tạo thành trên dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (37mL) với dung dịch natri thiosulfat 10% (18mL). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút sau đó chiết hỗn hợp ba lần với DCM (40mL mỗi lần). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối (37mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage 40+S, 40g, rửa giải bằng EtOAc 10 – 100% trong heptan) để tạo ra (*2R,6R*)-*tert*-butyl 2-formyl-6-metylmorpholin-4-carboxylat, 90 (1,285g, 5,6mmol, hiệu suất 86,2%) ở dạng siro không màu sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Bổ sung từng giọt benzylmagie bromua 1M (2,3mL, 2,3mmol) trong THF vào

dung dịch đã khuấy chứa 90 (208mg, 0,907 mmol) trong THF (5mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ trong thời gian 2 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2,5 giờ, sau đó bổ sung từ từ amoni clorua bão hòa (4,8mL) sau đó là nước (2,5mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đã nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy thêm 10 phút nữa, và chiết 2 lần với EtOAc (20mL mỗi lần). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối (9,5mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô trên silicagel (Biotage SP4, 25g, rửa giải bằng EtOAc 25 – 100% trong heptan) để tạo ra (*2R,6R*)-*tert*-butyl 2-((*R,S*)-1-hydroxy-2-phenyletyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat, 91 (172mg, 0,539mmol, hiệu suất 59,4%, R = $-CH_2C_6H_5$) ở dạng dầu không màu sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Bổ sung TFA (1,2mL) vào dung dịch đã khuấy chứa 91 (172mg, 0,539mmol) trong DCM (1,2mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được bằng toluen (4,6mL), cô và chưng cất đồng sôi đến khô 2 lần với toluen (4,6mL mỗi lần) đến khô để tạo ra 1-((*2R,6R*)-6-metylmorpholin-2-yl)-2-phenyletanol, 92 (179mg, 0,534mmol, hiệu suất 99,0%, R = $-CH_2C_6H_5$) ở dạng muối TFA mà không cần tinh chế thêm.

Hòa tan sản phẩm thô 92 (179mg, 0,534mmol) trong *N*-metylpyrolidon (3mL) sau đó là 3 (187mg, 0,802mmol) và DIPEA (0,2mL, 1,1mmol). Chiếu vi sóng hỗn hợp ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 5 giờ, sau đó phun trực tiếp hỗn hợp lạnh lên trên cột HPLC điều chế pha đảo C-18 rửa giải bằng axetonitril 10-60% trong nước với TFA 0,1%. Cô riêng rẽ hai phần đã rửa giải đến khô, chưng cất đồng sôi 2 lần với MeOH (5mL mỗi lần). Hòa tan từng chất đồng phân trong MeOH (2mL) và cho qua nút bazơ của silicagel (silicagel-CO_2) rửa giải 2 lần với MeOH (2mL mỗi lần) sau đó cô và làm khô trong chân không để tạo ra 93 hoặc ER-886564 riêng rẽ (19mg, 0,051mmol, hiệu suất 9,5%, phần thứ nhất, R = $-CH_2C_6H_5$) và 94 hoặc ER-886565 (23mg, 0,062mmol, hiệu suất 11,5%, phần thứ hai, R = $-CH_2C_6H_5$). Hóa học lập thể của vị trí rượu được chỉ định tùy ý.

ER-895200 (22,2mg, 0,075mmol, hiệu suất 32,1%, phần thứ nhất) và ER-895310 (15,2mg, 0,051mmol, hiệu suất 21,8%, phần thứ hai) được điều chế theo cách tương tự với ER-886564 và ER-886564 bắt đầu bằng 3 (54,6mg, 0,234mmol) và 1-((*2R,6R*)-6-metylmorpholin-2-yl)etanol (68,2mg, 0,470mmol). Hóa học lập thể của vị trí rượu được quy định tùy ý.

ER-895326: Bổ sung natri hydrua (4,8mg, 0,120mmol, 60% thể phân tán dầu) sau đó là 2-bromopyrimidin (19mg, 0,120mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-895200 (17,9mg, 0,060mmol) trong THF (0,3mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 60°C và khuấy trong thời gian 30 phút sau đó được làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ phòng và dập tắt từ từ bằng cách bổ sung từng giọt nước (0,5mL). Chiết hỗn hợp ba lần với DCM (3mL mỗi lần) và rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối (3mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage, rửa giải bằng građien của EtOAc 0 – 10% trong heptan) để tạo ra ER-895326 (20,3mg, 0,054mmol, hiệu suất 90,1%) sau khi gom các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

ER-895327 (6,4mg, 0,017mmol, hiệu suất 63%) được điều chế theo cách tương tự với ER-895326 bắt đầu bằng ER-895310 (7,9mg, 0,027mmol) và 2-bromopyrimidin (8mg, 0,50mmol).

ER-895412: Bổ sung từng giọt 2-bromopyridin (0,21mL, 2,20mmol) trong dietylete (2mL) vào dung dịch đã khuấy chứa *n*-butyl lithi 1,6M trong THF (1,36mL, 2,18mmol) ở nhiệt độ – 40°C, sau đó khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ – 40°C. Bổ sung từng giọt 90 (500mg, 2,18mmol) trong THF (2mL) trong thời gian 3 phút, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ – 40°C trong thời gian 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Làm nguội từ từ phản ứng tạo thành bằng amoni clorua bão hòa trong nước (2mL) sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng, tách các lớp và chiết lớp nước 2 lần với EtOAc (2mL mỗi lần). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối (2mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Trước tiên, tinh chế sản phẩm thô bằng cách cho qua silicagel (Biotage, rửa giải bằng EtOAc 30% trong heptan, sau đó kết tinh từ DCM:MeOH theo tỷ lệ 3:1 để tạo ra (*2R,6R*)-*tert*-butyl 2-((*S*)-hydroxy(pyridin-2-yl)metyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat (150mg, 0,486mmol, hiệu suất 22,3%) sau khi lọc và làm khô trong chân không.

Bổ sung TFA (1mL) vào dung dịch đã khuấy chứa (*2R,6R*)-*tert*-butyl 2-((*S*)-hydroxy(pyridin-2-yl)metyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat (150mg, 0,486mmol) trong DCM (5mL) sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng tạo thành và chưng cất đồng sôi đến khô ba lần với toluen (5mL mỗi lần) sau đó pha loãng với DCM (10mL), rửa 2 lần với $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (2mL), nước muối (2mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô và làm khô trong chân không để tạo ra sản

phẩm thô (*S*)-((*2R,6R*)-6-metylmorpholin-2-yl)(pyridin-2-yl)metanol (97,8mg, 0,469, hiệu suất 96,4%).

Bổ sung TEA (0,132mL, 0,947mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*S*)-((*2R,6R*)-6-metylmorpholin-2-yl)(pyridin-2-yl)metanol (97,8mg, 0,469mmol) và hợp chất 3 (54,6mg, 0,234mmol) trong DMAC (1mL). Chiếu vi sóng phản ứng ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 3 giờ sau đó tinh chế hỗn hợp phản ứng đã được làm nguội trực tiếp trên cột HPLC điều chế pha đảo (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; građien sử dụng axetonitril 0-50% trong nước chứa axit formic 0,1%) để tạo ra ER-895296 (15,2mg, 0,042mmol, hiệu suất 18,0%, R = 2-pyridyl) sau khi kết hợp các phần được gom mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Điều chế ER-886625 làm ví dụ về hợp chất 45, sơ đồ 13

Bổ sung Dess-Martin periodinan (31,1mg, 0,073mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-886520 (19mg, 0,061mmol) trong DCM (0,5mL) và pyridin (0,010mL, 0124mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ, sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được phát hiện là không hoàn toàn, do đó bổ sung thêm Dess-Martin periodinan (31,1mg, 0,073mmol) và bổ sung pyridin (0,010mL, 0124mmol) vào sau đó khuấy thêm 30 phút nữa. Rót hỗn hợp phản ứng tạo thành trên dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (0,4mL) với dung dịch natri thiosulfat 10% (0,2mL). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút sau đó chiết hỗn hợp ba lần với DCM (0,3mL mỗi lần). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối (0,35mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage SP4, 25g, rửa giải bằng EtOAc 10 – 80% trong heptan) để tạo ra 45 hoặc ER-886625 (7mg, 0,023mmol, hiệu suất 37,1%) ở dạng chất rắn màu vàng sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

ER-886626 (10,8mg, 0,030mmol, hiệu suất 90,9%) được điều chế theo cách tương tự với ER-886625 bắt đầu bằng hỗn hợp của ER-886532 và ER-886533 (12mg, 0,033mmol).

ER-886629 (6,6mg, 0,017mmol, hiệu suất 81%) được điều chế theo cách tương tự với ER-886625 bắt đầu bằng hỗn hợp của ER-886567 và ER-886568 (8mg, 0,021mmol).

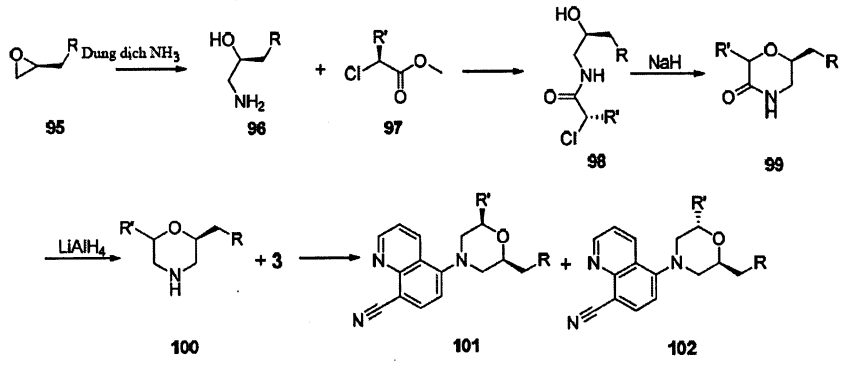
Điều chế ER-886912 và ER-886913:

Bổ sung metansulfonyl clorua (37uL, 0,478mmol) sau đó là DMAP (7,8mg, 0,064mmol) và DIPEA (0,17mL, 0,959mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-886568 (124mg, 0,32mmol) trong DCM (1,3mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó bổ sung nước (1mL) và DCM (5mL) vào, sau đó khuấy thêm 5 phút nữa và tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (1mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage SP4, 25g, rửa giải bằng EtOAc 20 – 100% trong heptan) để tạo ra(*R*)-1-((*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)-3-phenylpropylmetan-sulfonat(136mg, 0,292mmol, hiệu suất 93,5%) ở dạng chất rắn màu vàng sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Chiếu vi sóng dung dịch (*R*)-1-((*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl morpholin-2-yl)-3-phenylpropyl metansulfonat(38mg, 0,082mmol) trong NMP (2mL) và pyrolidin (0,10mL, 1,21mmol) ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 15 phút sau đó làm nguội, lọc và phun trực tiếp lên trên HPLC C-18 (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; građien sử dụng axetonitril 0-50% trong nước chứa TFA 0,05%). Cô riêng rẽ phần ER-886912 và ER-886913 đến khô, hòa tan trong MeOH (3mL) và rửa giải bằng cột silicagel đã thấm cacbonat (Biotage Isolute SPE, Si-CO_3, 1g), rửa bằng MeOH (3mL), cô và làm khô trong chân không để tạo ra ER-886912 (1,4mg, 0,003mmol, hiệu suất 3,9%) làm đỉnh rửa giải thứ nhất và ER-886913 (0,6mg, 0,001mmol, hiệu suất 1,5%) làm đỉnh rửa giải thứ hai. Hóa học lập thể cho chức amin đối với cả hai ví dụ được quy định tùy ý.

Điều chế ER-886131: Sự cải biến của sơ đồ 7 thông qua sơ đồ 27:

Sơ đồ 27



Đậy kín dung dịch đã khuấy chứa (*S*)-2-propyloxiran có bán sẵn, 95 (3,0g, 34,8mmol, R = etyl) trong amoni hydroxit (100mL) và khuấy trong thời gian 24 giờ, sau đó chưng cất đồng sôi đến khô ba lần với toluen (100mL mỗi lần). Sản phẩm thô không màu (*S*)-1-aminopentan-2-ol, 96 (R = etyl), được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bổ sung (*S*)-metyl 2-clopropanoat, 97 (1,568g, 11,5mmol, R' = metyl) vào dung dịch đã khuấy chứa sản phẩm thô 96 (0,987mg, 9,57 mmol) trong EtOH (20mL), sau đó làm ấm đến nhiệt độ 70°C và khuấy trong thời gian 24 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ phòng, cô đến khô và hòa tan phần cặn trong EtOAc (20mL). Rửa dung dịch hữu cơ ba lần với dung dịch HCL 1N (5mL mỗi lần), nước muối (5mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage, rửa giải bằng građien của EtOAc 20 – 100% trong heptan) để tạo ra (*S*)-2-clo-*N*-((*S*)-2-hydroxypentyl)propanamit, 98 (0,356g, 1,839mmol, hiệu suất 19,2%, R = etyl; R' = metyl).

Bổ sung natri hydrua (294,2mg, 7,277mmol, hỗn dịch dầu 60%) vào dung dịch đã khuấy chứa 98 (0,356g, 1,839mmol) trong THF (22mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy thêm 5 giờ. Làm nguội từ từ phản ứng tạo thành bằng IPA (1mL) sau đó bổ sung Dowex 50, dạng H+ cho đến khi thể hiện độ pH trung hòa. Lọc huyền phù và rửa hai lần bằng IPA (5mL mỗi lần). Cô phần lọc, sau đó tinh chế trên silicagel (Biotage 25g, rửa giải bằng EtOAc). Thu được hỗn hợp (*2S,6S*)-2-metyl-6-propylmorpholin-3-on và (*2R,6S*)-2-metyl-6-propylmorpholin-3-on, 99 (168,2mg, 1,07mmol, hiệu suất 58,2%, R = etyl; R' = metyl) theo tỷ lệ 2:1, *cis* đối với *trans*, sau khi gom các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Bổ sung từng giọt lithi tetrhydroaluminat 1M (1mL, 1mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 99 (168,2mg, 1,07mmol) trong THF (0,8mL) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 2,5 giờ sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung nước (0,43mL) và natri hydroxit 1M trong nước (0,03mL) và sau đó khuấy trong thời gian 30 phút. Lọc chất kết tủa thu được trên Xelit 454 và rửa giải bằng EtOAc (2mL), DCM (2mL), và dietyl ete (2mL). Cô các phần lọc đã kết hợp và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (*2R,S;6S*)-2-metyl-

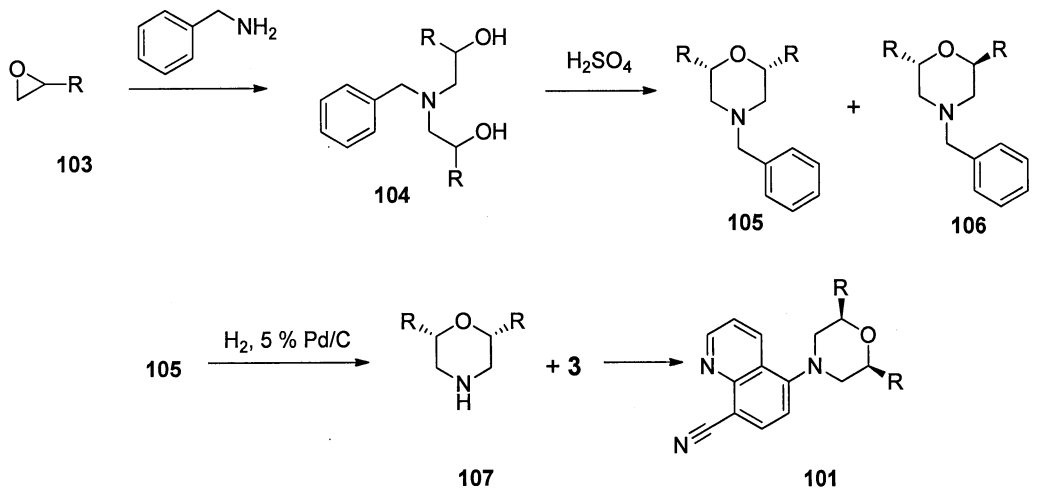
6-propylmorpholin, 100 (R = etyl; R' = metyl) mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Hòa tan sản phẩm thô 100 trong NMP (5mL) sau đó là 3 (150mg, 0,636mmol) và DIPEA (0,2mL, 1,1mmol). Chiếu vi sóng hỗn hợp ở nhiệt độ 145°C trong thời gian 7 giờ, sau đó phun trực tiếp hỗn hợp lạnh lên trên cột HPLC điều chế pha đảo C-18 rửa giải bằng axetonitril 10-60% trong nước với TFA 0,1%. Cô riêng rẽ hai phần đã rửa giải đến khô, chưng cất đồng sôi 2 lần với MeOH (5mL mỗi lần). Hòa tan từng chất đồng phân trong MeOH (2mL) và cho qua nút bazơ của silicagel (silicagel-CO_2) rửa giải 2 lần với MeOH (2mL mỗi lần) sau đó cô và làm khô trong chân không để riêng rẽ tạo ra ER-886131, 101 (64,2mg, 0,217mmol, hiệu suất 34,2%, chất đồng phân cis, R = etyl; R' = metyl), và ER-886132, 102 (25,2mg, 0,85mmol, hiệu suất 13,4%, chất đồng phân trans, R = etyl; R' = metyl).

ER-886212 (315,2mg, 0,975mmol, tổng hiệu suất 8,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-886131 bắt đầu bằng (*S*)-1-aminoheptan-2-ol, 90 có bán sẵn (3,08g, 23,5mmol, R = n-butyl) và (S)-metyl 2-clopropanoat, 97 (1,568g, 11,5mmol, R' = metyl).

Ví dụ thay thế về 101 bằng cách sử dụng sơ đồ 28:

Sơ đồ 28



Điều chế ER-886211:

Bổ sung benzylamin (996mg, 9,30mmol) sau đó là scanđi triflat (341mg, 0,693mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-etyloxiran, 103 (621mg, 8,61 mmol, R =

etyl) trong DCM (60mL) trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 giờ, sau đó làm dừng phản ứng tạo thành bằng $NaHCO_3$ bão hòa (20mL), chiết ba lần với DCM (10mL mỗi lần), và làm khô các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage 25g, rửa giải bằng heptan:EtOAc:TEA theo tỷ lệ 10:10:0,1) để tạo ra 1,1'-(benzylazanediyl)bis(butan-2-ol), 104 (658mg, 2,628mmol, hiệu suất 30,4%, R = etyl) sau khi cô các phần mong muốn đã kết hợp và làm khô trong chân không.

Bổ sung từ từ axit sulfuric cô đặc (2mL) vào dung dịch đã khuấy chứa 104 (584mg, 2,323mmol) trong nước (0,3mL) trong thời gian 5 phút sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ phòng và rót từ từ lên trên $NaHCO_3$ bão hòa (20mL) trong khi khuấy. Chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM (10mL mỗi lần) và rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước (5mL), nước muối (5mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage 25g, rửa giải bằng heptan:EtOAc theo tỷ lệ 2:1) để tạo ra (*3S,5R*)-1-benzyl-3,5-dietylpiperidin, 105 (234,2mg, 1,003mmol, hiệu suất 43,2%, R = etyl) và (*3R,5R*)-1-benzyl-3,5-dietylpiperidin, 106 (190,2mg, 0,815mmol, hiệu suất 35,1%, R = etyl) sau khi cô riêng rẽ các phần mong muốn đã kết hợp và làm khô trong chân không.

Bổ sung paladi 5% trên cacbon hoạt hóa (250mg) vào dung dịch đã khuấy chứa 105 (107,1mg, 0,462mmol) trong MeOH (5mL) sau đó nạp khí hydro vào bình vài lần. Duy trì phản ứng trong khí quyển hydro (áp suất bóng bay) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 12 giờ, sau đó sục khí nitơ vào phản ứng vài lần trong khi hút chân không hệ thống với chân không trong nhà giữa các lần nạp. Lọc hỗn hợp phản ứng tạo thành trên Xelit 545, rửa tấm lọc hai lần bằng MeOH (2mL mỗi lần), sau đó cô các phần lọc đã kết hợp và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô, (*3S,5R*)-3,5-dietylpiperidin, 107 (0,066g, 0,462mmol, hiệu suất 99,9%, R = etyl) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung DIPEA (0,13mL, 0,728mmol) và 3 (86,3mg, 0,370mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 107 (0,066g, 0,462mmol, R = etyl) trong NMP (2mL). Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 1 giờ, sau đó tinh chế trực tiếp nó trên cột HPLC điều chế pha đảo (cột Water's X-Bridge C18 19 x 100 mm; građien sử dụng 0-50% axetonitril trong nước chứa TFA 0,05%) để tạo ra chất tương tự của 101 hoặc

ER-886211 (45,2mg, 0,153mmol, hiệu suất 41,4%, R = etyl) sau khi kết hợp các phần được gom mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Các ví dụ khác:

ER-885113: Bổ sung 5-bromo-8-metoxyquinolin có bán sẵn (201mg, 0,844mmol), natri t-butoxit (122mg, 1,27mmol) và *cis*-2,6-dimetylmorpholin (125mg, 1,085mmol) ở nhiệt độ phòng sau đó là toluen (0,8mL) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphenyl (20mg, 0,067mmol) và tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (20mg, 0,022mmol) trong toluen (0,8mL) trong môi trường nitơ. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến điều kiện hồi lưu và khuấy trong thời gian 3 giờ, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ phòng sau đó bổ sung nước (5mL). Chiết hỗn hợp tạo thành hai lần bằng EtOAc(5mL mỗi lần) và rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối (2mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel hai lần (Biotage SP4, 25+S rửa giải bằng EtOAc 12-100% trong heptan) để tạo ra ER-885113 (49mg, 0,180mmol, hiệu suất 21,3%) sau khi gom các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

ER-887960 (13,7mg, 0,049mmol, hiệu suất 23,5%) được điều chế theo cách tương tự với ER-885113 bắt đầu bằng 5-bromo-8-clo-1,7-naphtyridin (51mg, 0,210mmol) và *cis*-2,6-dimetylmorpholin (31,4mg, 0,273mmol)

ER-886133 và ER-886134: Khuấy dung dịch (S)-2-((benzyloxy)metyl)oxiran (65g, 0,396mol) và NH_4OH 28% trong nước ở nhiệt độ phòng trong thời gian 14 giờ, sau đó cô hỗn hợp phản ứng tạo thành và chưng cất đồng sôi 2 lần với toluen (150mL mỗi lần) để thu được (*S*)-1-amino-3-(benzyloxy)propan-2-ol (70,6g, 0,390mol, hiệu suất 98%) ở dạng chất rắn thô màu trắng.

Bổ sung từng giọt metyl (*R*)-(+)-2-clopropionat (40,44g, 0,330mol) vào dung dịch đã khuấy chứa sản phẩm thô (*S*)-1-amino-3-(benzyloxy)propan-2-ol (54,4g, 0,300mol) trong etanol (400mL) trong thời gian 30 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 75°C và khuấy trong thời gian 16 giờ, sau đó cô hỗn hợp phản ứng đã hoàn toàn đến khô. Pha loãng hỗn hợp thô bằng EtOAc (200mL), rửa bằng dung dịch 1N HCl (100mL), nước muối (100mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage, rửa giải bằng građien tuyến tính EtOAc 30 – 80% trong heptan) để tạo ra (*R*)-*N*-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-2-clopropanamit (65,7g,

0,239mol, hiệu suất 79,7%) sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Bổ sung từng phần NaH (5,181g, 0,130mol, ở dạng thể phân tán dầu 60%) vào dung dịch lạnh đã khuấy chứa (*R*)-*N*-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-2-clopropanamit (8,8g, 0,032mol) trong THF (440mL) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C, sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy 6 giờ nữa. Làm nguội từ từ hỗn hợp phản ứng tạo thành với IPA (20mL) sau đó là Dowex 50, nhựa H+ (30g) sau đó là khuấy cho đến khi đạt được độ pH axit. Lọc huyền phù đã nguội, rửa bằng EtOAc (50mL) và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (200g, rửa giải bằng građien 30 – 50% của EtOAc trong heptan) để tạo ra (*2S,6S*)-6-((benzyloxy)metyl)-2-metylmorpholin-3-on (6,12g, 0,026mol, hiệu suất 81,3%) sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Bổ sung từng giọt tetrahydroaluminat 1M trong THF (30mL, 0,030mol) trong thời gian 15 phút vào dung dịch đã khuấy chứa (*2S,6S*)-6-((benzyloxy)metyl)-2-metylmorpholin-3-on (6,12g, 0,026mol) trong THF (20mL) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2,5 giờ sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung từ từ nước (13mL) và sau đó là dung dịch NaOH 1N (0,9mL). Khuấy phản ứng đã dừng cho đến khi kết tủa thành dạng hạt, sau đó bổ sung Xelit 545 (10g) vào sau đó lọc trên tấm Xelit và rửa ba lần bằng DCM (30mL) và etyl ete (30mL). Cô phần lọc đã kết hợp và tinh chế bằng silicagel (Biotage, rửa giải bằng građien MeOH 0 – 5% trong DCM) để tạo ra (*2S,6S*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholin (2,7g, 0,012mol, hiệu suất 46,2%) sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Bổ sung di-*tert*-butyldicaarbonat (6,807g, 0,031mol) sau đó là TEA (4,35mL, 0,031mol) và DMAP (100mg, 0,82mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*2S,6S*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholin (2,7g, 0,012mol) trong DCM (50mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ sau đó rửa hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng 0,1N HCl (50mL) và nước muối (50mL). Cô pha hữu cơ, sau đó tinh chế trên silicagel (Biotage, rửa giải bằng građien 10 – 20% của EtOAc trong heptan) để tạo ra (*2S,6S*)-*tert*-butyl 2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat (3,68g, 11,4mmol, hiệu suất 95,4%) sau khi kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không.

Bổ sung Pd 5% trên cacbon (300mg) vào dung dịch đã khuấy chứa (*2S,6S*)-*tert*-butyl 2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat (3,102g, 9,7mmol) trong etanol (15mL), sau đó hút chân không và nạp khí hydro vào bình phản ứng ba lần. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 40°C duy trì trong khí quyển hydro (áp suất bóng bay) và khuấy qua đêm, sau đó sục khí nitơ vào phản ứng vài lần trong khi hút chân không hệ thống với chân không trong nhà giữa các lần nạp. Lọc hỗn hợp phản ứng tạo thành trên Xelit 545, rửa tấm lọc hai lần bằng etanol (10mL mỗi lần), sau đó cô các phần lọc đã kết hợp và làm khô trong chân không. Sản phẩm thô, (*2S,6S*)-*tert*-butyl 2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat (2,15g, 9,3mmol, hiệu suất 95,8%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung TFA (0,5mL, 6,7mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (*2S,6S*)-*tert*-butyl 2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholin-4-carboxylat (200mg, 0,865mmol) trong DCM (5mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ sau đó cô và chưng cất đồng sôi đến khô 2 lần với toluen (5mL mỗi lần) và làm khô trong chân không. Hòa tan morpholin thô được loại nhóm bảo vệ trong khi khuấy trong DMAC (1mL) sau đó là DIPEA (0,23mL, 1,3mmol) và hợp chất 3 (152,4mg, 0,654mmol). Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 140°C và khuấy trong thời gian 3 giờ, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ phòng, cô và được tinh chế bằng silicagel (Biotage, rửa giải bằng EtOAc 30 – 80% trong heptan) để tạo ra 5-((*2S,6S*)-2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril hoặc ER-885477(165,2mg, 0,583mmol, hiệu suất 89,2%) sau khi cô các phần kết hợp mong muốn và làm khô trong điều kiện chân không.

Bổ sung từng giọt ER-885477 (50,4mg, 0,178mmol) trong DCM (2mL) vào dung dịch lạnh đã khuấy chứa bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (Deoxo-Fluor®) (0,044mL, 0,239mmol) trong DCM (2mL) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ – 78°C trong thời gian 3 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ – 50°C và khuấy trong thời gian 30 phút sau đó làm ấm đến nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Làm nguội từ từ phản ứng tạo thành bằng cách bổ sung từng giọt $NaHCO_3$ bão hòa cho đến khi quan sát được độ pH bazơ (~ 5mL). Pha loãng hỗn hợp bằng DCM (10mL), tách các lớp, sau đó rửa lớp hữu cơ hai lần bằng nước (5mL mỗi lần), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột HPLC pha đảo (cột X-Bridge C18 19 x 100 mm; rửa giải bằng građien tuyến tính axetonitril 10% – 90% trong nước với axit formic 0,1%)

và cô đỉnh mong muốn, sau đó chân không cao đến khô để tạo ra ER-886133 (35,2mg, 0,123mmol, hiệu suất 69,3%).

Bổ sung thionyl clorua (2mL) vào ER-885477 (25,2mg, 0,089mmol) sau đó làm ấm đến nhiệt độ 85°C và khuấy trong thời gian 24 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng tạo thành đến khô trong khi chưng cất đồng sôi 2 lần với toluen (5mL mỗi lần). Tinh chế sản phẩm thô bằng cột HPLC pha đảo (cột X-Bridge C18 19 x 100 mm; rửa giải bằng građien tuyến tính axetonitril 10% – 90% trong nước với axit formic 0,1%) và cô đỉnh mong muốn, sau đó chân không cao đến khô để tạo ra ER-886134 (2,1mg, 0,007mmol, hiệu suất 7,8%).

Điều chế ER-889363 bằng cách sử dụng sơ đồ 14: Bổ sung $NaHCO_3$ (110g) sau đó là *o*-nitrobenzensulfonyl clorua (13,5g, 60,8mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 3-butenylamin hydroclorua, 62 (5,45g, 50,6mmol) trong DCM (33mL). Khuấy mạnh hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó bổ sung phenylhydrazin hydroclorua (2,9g, 20mmol) vào và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ nữa. Chiết hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng MTBE (70mL) và sau đó rửa bằng dung dịch axit xitric 20% (35mL), nước (35mL) và cô. Hòa tan chất rắn màu đỏ tía thu được (13,32g) trong NMP (70mL) và bổ sung kali cacbonat (21g, 0,15mol) sau đó là (*R*)-glyxidol-benzyl ete, 6 (9,98g, 60,8mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 50°C và khuấy trong thời gian 22 giờ sau đó pha loãng hỗn hợp này với nước (300mL) và chiết 2 lần với MTBE (200mL mỗi lần). Kết hợp tất cả các lớp hữu cơ và cô để thu được dầu có màu cam, mà được đưa vào sắc ký cột silicagel (*n*-heptan/MTBE 1:1) để thu được 64, (7,90g, 18,8mmol, hiệu suất 37% trong 2 bước) ở dạng dầu có màu cam.

Bổ sung đồng (II) axetat (0,853g, 4,70mmol) sau đó là $PdCl_2$ (0,416g, 2,35mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 64 (7,90g, 18,8mmol) trong DMAC (94,8mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp thu được trong điều kiện O_2 (khí cầu) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ sau đó bổ sung thêm $PdCl_2$ (0,200g, 1,13mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 40°C và khuấy trong thời gian 6 giờ. Dừng phản ứng tạo thành bằng pyridin (4,5mL, 56mmol), khuấy trong thời gian 5 phút, sau đó pha loãng với MTBE (400mL). Rửa hỗn hợp bằng nước (250mL) và tách lớp hữu cơ, cô đặc. Tinh chế dầu thô màu vàng bằng sắc ký cột silicagel (*n*-heptan/MTBE 1:1) để thu được 65 (0,740g, 1,77mmol, hiệu suất 9,4%, hiệu suất 31% dựa trên chất nền được thu hồi).

Bổ sung trietylsilan (2,96mL, 18,6mmol) sau đó là TFA (4,44mL, 57,6mmol) vào dung dịch lạnh đã khuấy chứa 65 (1,480g, 3,54mmol) trong DCM (14,8mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ sau đó làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ phòng và khuấy thêm 1 giờ. Chưng cất đồng sôi hỗn hợp phản ứng tạo thành 2 lần với toluen (60mL mỗi lần) và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (*n*-heptan/MTBE 1:1) để thu được 66 (1,382g, 3,29mmol, hiệu suất 92%) ở dạng dầu màu vàng.

Bổ sung kali cacbonat (1,45g, 10,5mmol) sau đó là benzenthiol (0,360mL, 3,50mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 66 (1,382g, 3,29mmol) trong DMF (8,3mL, 0,11mol). Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được với nước (12mL). Bổ sung Di-*tert*-butyl dicacbonat (0,897g, 4,11mmol) vào, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được với nước (29mL) và chiết 2 lần với MTBE (40mL mỗi lần) và cô các lớp hữu cơ đã kết hợp để thu được dầu màu vàng. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel (*n*-heptan/MTBE 4:1) để tạo ra 67 (847mg, 2,52mmol, hiệu suất 77%) ở dạng dầu không màu và chất đồng phân lập thể của nó (8,3mg, 0,25mmol, hiệu suất 7,5%) ở dạng dầu không màu.

Bổ sung TFA (4,2mL, 0,055mol) vào dung dịch đã khuấy chứa 67 (0,847g, 2,52mmol) trong DCM (4,2mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng tạo thành, chưng cất đồng sôi bằng toluen (20mL) và phân chia giữa $NaHCO_3$ bão hòa (8,5mL) và DCM (20mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô bằng $MgSO_4$ (2,0g), lọc, và cô đến khô. Hòa tan hợp chất trung gian thô trong NMP (2,12mL) sau đó là DIPEA (0,66mL, 3,8mmol) và sau đó là 3 (0,706g, 3,03mmol). Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến nhiệt độ 140°C và khuấy trong thời gian 2 giờ sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống nhiệt độ phòng và phân chia giữa EtOAc (40mL) và nước (20mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (20mL) và rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước (10mL) và cô để thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn/dầu màu nâu. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (rửa giải bằng *n*-heptan/EtOAc1:1) để thu được hỗn hợp của hợp chất trung gian mong muốn:3 (0,684mg) theo tỷ lệ 4:1.

Tạo huyền phù hỗn hợp hợp chất trung gian thô (0,684mg) trong axetonitril (6,0mL) sau đó là iodotrimetylsilan (0,377mL, 2,65mmol), sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành xuống

nhiệt độ 40°C, sau đó bổ sung nước (3,0mL) và làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng trong khi khuấy trong thời gian 1 giờ nữa. Bổ sung dung dịch amoni hydroxit 28% (1,0mL) vào và chiết hỗn hợp tạo thành hai lần bằng EtOAc(20mL mỗi lần) sau đó cô các lớp hữu cơ đã kết hợp, sau đó tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc100%) để thu được 68 hoặc ER-889363 (404mg, 1,36mmol, hiệu suất 53%) ở dạng dầu màu vàng.

Bổ sung p-toluensulfonyl clorua (350mg, 1,836mmol) sau đó là DIPEA (0,32mL, 1,837mmol) và DMAP (10mg, 0,082mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-889363 (355mg, 1,194mmol) trong DCM (4mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ, sau đó rửa hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng nước (2mL) và nước muối (2mL) sau đó làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage, SP4, 25+M rửa giải bằng EtOAc 10 – 60% trong heptan trên 20 phần thể tích cột. Kết hợp các phần mong muốn, cô và làm khô trong chân không để tạo ra ((*2R,7R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-7-metyl-1,4-oxazepan-2-yl)metyl 4-metylbenzen sulfonat (476,6mg, 1,056mmol, hiệu suất 88,4%)

Hòa tan ((*2R,7R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-7-metyl-1,4-oxazepan-2-yl)metyl-4-metyl-benzensulfonat (19,4mg, 0,043mmol) và 1,4'-bipiperidin (30mg, 0,178mmol) trong DMAC (0,5mL) và sau đó chiếu vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng đã nguội bằng axetonitril (0,5mL), lọc và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột Xbridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril 10 – 40% trong nước chứa axit formic 0,1%). Cô các phần mong muốn đã kết hợp, pha loãng bằng MeOH (1mL) và cho qua cột $SiCO_3$ bazơ rửa giải bằng MeOH (2mL) sau đó cô và làm khô trong chân không để tạo ra ER-889822 (11mg, 0,025mmol, hiệu suất 57,2%).

Các ví dụ khác:

ER-890094: Chiếu vi sóng dung dịch axit (3-(bromometyl)phenyl)boric (129,5mg, 0,603mmol) và 1,4'-bipiperidin (190mg, 1,129mmol) trong DMAC (1mL) ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 10 phút, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng và cô đến khô để sử dụng trong bước tiếp theo ở dạng sản phẩm thô axit (3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)phenyl)boric.

Gia nhiệt dung dịch đã khuấy chứa 3 (44,5mg, 0,191mmol), sản phẩm thô axit (3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)phenyl)boric (86,5mg, 0,286mmol), paladi(II) axetat

(6mg, 0,027mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (12mg, 0,029mmol) và natri cacbonat 1M trong nước (0,029mL, 0,029mmol) trong EtOH (0,6mL) và toluen (0,6mL) đến nhiệt độ 70°C trong thời gian 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành, pha loãng bằng DCM (10mL), rửa bằng nước (3mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Pha loãng sản phẩm thô bằng 1:1 DMSO:axetonitril (2mL) và tinh chế trực tiếp bằng HPLC (Xbridge C18, rửa giải bằng axetonitril 10 – 40% trong nước chứa axit formic 0,1%). Gom sản phẩm mong muốn và cô đến khô. Hòa tan sản phẩm thu được trong MeOH (2mL) và cho qua nút silic oxit bazơ (Biotage, 1g, $SiCO_3$) rửa giải bằng MeOH (5mL) để tạo ra ER-890094 (5mg, 0,012mmol, hiệu suất 6,3%) sau khi cô và làm khô trong chân không.

ER-890244 (63,2mg, 0,153mmol, tổng hiệu suất 27,3%) được điều chế theo cách tương tự với ER-890094 bắt đầu bằng axit (4-(bromometyl)phenyl)boric (134,2mg, 0,625mmol) và 1,4'-bipiperidin (125mg, 0,564mmol).

ER-888200: gia nhiệt dung dịch đã khuấy chứa 3 (251mg, 1,077mmol), axit (3-formyl-5-metylphenyl)boric (350mg, 2,135mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (150mg, 0,214mmol), lithi clorua (91mg, 2,147mmol), natri cacbonat (230mg, 2,17mmol) và natri cacbonat 10% trong nước (2,3mL) trong DMF (11mL) đến nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng đã nguội bằng EtOAc (48mL) và nước (12mL) trong khi khuấy, sau đó lọc qua xelit 545 (1,2g) rửa giải bằng EtOAc (10mL). Chiết lớp nước đã tách hai lần bằng EtOAc (12mL mỗi lần) và rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước (24mL) và nước muối (24mL) sau đó làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage SP4, Interchim 25g, rửa giải bằng EtOAc 20 – 100% trong heptan) sau đó kết hợp các phần sản phẩm mong muốn, cô và làm khô trong chân không để tạo ra ER-888200 (163mg, 0,599mmol, hiệu suất 55,6%).

ER-888201: Bổ sung natri tetrahydroborat (3,2mg, 0,085mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-888200 (21mg, 0,077mmol) trong MeOH (2,1mL) đã được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ sau đó bổ sung nước (2,1mL) vào, cô hỗn hợp đến một nửa thể tích, sau đó chiết bằng EtOAc (19mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (3,9mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đến khô để tạo ra ER-888201 (17,4mg, 0,63mmol, hiệu suất 82,4%).

ER-888644: Bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (101mg, 0,530mmol) sau đó là DMAP (2mg, 0,016mmol) và DIPEA (1,8mL, 1,03mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ER-888201 (91mg, 0,332mmol) trong DCM (1,8mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ sau đó bổ sung thêm *p*-toluensulfonyl clorua (101mg, 0,530mmol), sau đó khuấy trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được trong khi khuấy với nước (1mL) và DCM (5,2mL). Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (1mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng silicagel (Biotage SP4, Interchim 25g, rửa giải bằng EtOAc 20 – 100% trong heptan) sau đó kết hợp các phần sản phẩm mong muốn, cô và làm khô trong chân không để tạo ra ER-888644 (63mg, 0,212mmol, hiệu suất 65%).

ER-888645: Chiếu vi sóng dung dịch ER-888644 (20mg, 0,068mmol) và 4-hydroxypiperidin (70mg, 0,692mmol) trong *N*-metylpyrolidon (2mL) ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng đã nguội bằng NMP (4mL) và tinh chế trực tiếp bằng HPLC sử dụng cột C-18 (Xbridge C18, rửa giải bằng axetonitril 10 – 40% trong nước chứa TFA 0,1%). Gom sản phẩm mong muốn và cô đến khô. Hòa tan sản phẩm thu được trong MeOH (2mL) và cho qua nút silic oxit bazơ (Biotage, 1g, $SiCO_3$) rửa giải bằng MeOH (5mL) để tạo ra ER-888645 (19,9mg, 0,056mmol, hiệu suất 81,5%) sau khi cô và làm khô trong chân không.

ER-888646 (17,9mg, 0,047mmol, hiệu suất 68,1%) được điều chế theo cách tương tự với ER-888645 bắt đầu bằng ER-888644 (20mg, 0,068mmol) và 4-dimetylaminopiperidin (87,6mg, 0,683mmol).

ER-888647 (15,3mg, 0,043mmol, hiệu suất 62,8%) được điều chế theo cách tương tự với ER-888645 bắt đầu bằng ER-888644 (20mg, 0,068mmol) và 1-metylpiperazin (68,4mg, 0,683mmol).

ER-889504 (46mg, 0,108mmol, hiệu suất 62%) được điều chế theo cách tương tự với ER-888645 bắt đầu bằng ER-888644 (51mg, 0,174mmol) và 1,4'-bipiperidin (102mg, 0,606mmol).

Thử nghiệm sàng lọc và quy trình dược lý tổng quát.

Để xác định hợp chất công hiệu và có tính chọn lọc với TLR7/8, chất tương tự ban đầu được sàng lọc qua bảng trên cơ sở tế bào của các dòng gen chỉ thị TLR4, TLR7, và TLR9 của người (chi tiết xem phần nguyên liệu làm thuốc và phương pháp). Tập con

của hợp chất có công hiệu và chọn lọc với TLR7 cũng được thử nghiệm hoạt tính TLR8 (xem bảng 3 dưới đây) và công hiệu TLR7/8 trong thử nghiệm PBMC ở người ban đầu (xem phần nguyên liệu làm thuốc và phương pháp). Các hợp chất được tiến hành thử nghiệm in vivo thời gian ngắn (STIV) để xác định hoạt tính phụ thuộc liều và thời gian tác động đối với TLR7 chuột nhắt (xem phần nguyên liệu làm thuốc và phương pháp). Sau đó hợp chất được chọn được đánh giá tác động lên một hoặc nhiều mẫu bệnh luput trên chuột nhắt sau đây: BXSB-Yaa, NZBxNZW, và Pristan DBA/1.

Nhiều hợp chất được báo cáo dưới dạng các phương án trong bản mô tả này chứng tỏ công hiệu ở mức nanomol đối với cả TLR7 người và chuột nhắt và TLR8 người khi các thụ thể này, biểu hiện trên các dòng tế bào hoặc tế bào nguyên thủy, được kích thích bằng phân tử nhỏ, tổng hợp (CL097, R848) hoặc phối tử axit nucleic (ARN). Ngược lại, hầu hết các hợp chất được báo cáo dưới dạng các phương án trong bản mô tả này không có hoạt tính đối với con đường TLR9.

Các thuốc tiêu chuẩn chăm sóc bệnh luput hiện nay bao gồm thuốc chống sốt rét như cloroquin và hydroxycloroquin (HCQ) được thể hiện là ức chế sự hoạt hóa TLR7/9 in vitro. Điều này có thể ít nhất là giải thích phần nào sự hữu hiệu của chúng trong việc kiểm soát sự bùng phát của bệnh luput. Tuy nhiên, các phương án của sáng chế, đã thể hiện là tạo ra khả năng ức chế công hiệu hơn đáng kể. Ví dụ, hợp chất ER-899742 (được thể hiện và được thảo luận ở trên) được phát hiện là có công hiệu lớn hơn khoảng 1000 lần đối với tác nhân kích thích ARN-Ig TLR7/8 với HCQ (IC_{50} = 0,0009 uM, HCQ IC_{50} ~1,5uM). Kết quả này đề xuất rằng ER-899742 sẽ tạo ra sự ức chế con đường TLR7/8 hữu hiệu hơn nhiều so với các phương pháp điều trị bệnh luput hiện nay. Kết luận này được chứng tỏ bằng kết quả được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Công hiệu và tính chọn lọc của hợp chất ER-899742 so với hydroxycloroquin (Plaquenil).

Dạng tế bào	Phối tử	Thụ thể	Chất phân tích	ER-899742 IC50 (uM)	HCQ[2] IC50 (uM)
HEK-293	LPS	TLR4 Người	NFkB-luciferaza	>10	*N.D.*
HEK-293	CL097	TLR7 Người	NFkB-luciferaza	0,006	*N.D.*
HEK-293	CpG-ODN	TLR9 Người	NFkB-luciferaza	>10	*N.D.*

Hu PBMC	[1]ARN-Ig	TLR7/8 Người	IL-6	0,0009	1-2
Hu PBMC	LPS	TLR4 Người	IL-6		>10
Hu PBMC	CpG-ODN	TLR9 Người	IL-6		0,15-0,30
Chữ viết tắt trong bảng: [1]ARN-Ig = ssARN có nguồn gốc từ trình tự số IV vòng lặp gốc U1snARN trong phức hợp với kháng thể (chi tiết xem phần vật liệu và phương pháp) [2]HCQ = hydroxycloroquin					

Công hiệu so sánh được của ER-899742 so với hydroxycloroquin cũng được phát hiện bằng cách sử dụng TLR7 và 8 được tách dòng trong dòng tế bào HEK 293 như được mô tả dưới đây trong phần Dược lý in vitro. Tác dụng trên TLR7 chuột nhắt cũng được so sánh. Tế bào được kích thích qua đêm bằng CL097 chất chủ vận TLR7/8 ở liều định trước ED_{70-80}: 3 ug/ml đối với HEK-hTLR7, 1,5 ug/ml cho HEK-mTLR7 và 12 ug/ml cho HEK-hTLR8, trước khi đọc cường độ phát huỳnh quang. Ba thử nghiệm được thực hiện và giá trị IC50 được xác định bằng cách sử dụng khớp hàm đường cong hồi quy phi tuyến tính Graphpad Prism 6. Kết quả của các thử nghiệm riêng rẽ và trung bình của chúng được thể hiện trong bảng 2. Số liệu thể hiện rằng trong thử nghiệm này, ER-899742 có IC50 trung bình bằng 0,024 uM trong dòng tế bào HEK/TLR7, và IC50 trung bình bằng 0,0024 uM trong dòng tế bào HEK/TLR8.

Bảng 2: Hiệu quả của ER-899742 trên sự đáp ứng của TLR7 và TLR8 so với hydroxycloroquin.

		IC50 (uM)	
Dạng tế bào:	Thử nghiệm	ER-899742	HCQ
HEK-mTLR7[1]	1	0,066	13,85
	2	0,071	13,53
	3	0,076	15
	trung bình	0,071	14,13
HEK-hTLR7	1	0,024	6,8
	2	0,023	14,55
	3	0,026	5,95
	trung bình	0,024	9,10
HEK-hTLR8	1	0,002	>>10
	2	0,0025	>>10
	3	0,0026	>>10
	trung bình	0,0024	>>10

[1]mTLR7, TLR7 chuột nhắt; hTLR7, TLR7 người; hTLR8, TLR8 người

Bảng 3: Hiệu lực của các hợp chất chọn lọc kháng lại TLR8 người trong thử nghiệm HEK-293 (chi tiết xem phần nguyên liệu và phương pháp).

Số hợp chất	HEK/ hTLR8 IC50 (μM)	Số hợp chất	HEK/ hTLR8 IC50 (μM)
ER-878952	0,0060	ER-886858	0,0020
ER-878952	0,0195	ER-886869	0,1610
ER-879484	0,0180	ER-886949	0,0780
ER-879713	0,0800	ER-886953	0,0660
ER-880191	0,0100	ER-886955	0,0830
ER-880639	0,0500	ER-887138	0,0130
ER-885047	0,0940	ER-887139	0,0080
ER-885113	0,0110	ER-887142	0,1150
ER-885493	0,1007	ER-887143	0,1480
ER-885612	0,0550	ER-887144	0,0480
ER-885618	0,0050	ER-887145	0,1050
ER-885621	0,0250	ER-887199	0,0770
ER-885892	0,0370	ER-887253	0,0020
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

Thử nghiệm in vivo thời gian ngắn (STIV): Để đánh giá công hiệu của hợp chất in vivo kháng TLR7 chuột nhắt, thử nghiệm in vivo thời gian ngắn (STIV) được thực hiện. Ngắn gọn, chuột được dùng theo liều hợp chất qua đường miệng và tại các thời

điểm khác nhau sau đó được tiêm dưới da chất chủ vận R848 để kích thích TLR7. Nồng độ IL-6 huyết tương sau khi kích thích R848 được đo bằng ELISA để đánh giá hiệu quả của hợp chất và thời gian tác động. Quan trọng là sự sản xuất xytokin sau khi kích thích *in vitro* hoặc *in vivo* bằng R848 được thể hiện là phụ thuộc TLR7 hoàn toàn bằng cách sử dụng chuột thiếu hụt TLR7. Vì thế, hoạt tính của hợp chất trong thử nghiệm STIV có thể được cho là do sự điều biến con đường TLR7 của chúng. Một liều đơn dùng qua đường miệng của ER-899742 ở 300 mg/kg ức chế hoàn toàn con đường R848/TLR7/IL-6 *in vivo* trong ít nhất 24 giờ (xem Fig. 1A và Fig. 1B). Tóm tắt công hiệu của thử nghiệm STIV với nhóm hợp chất trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4: Tóm tắt số liệu thử nghiệm in vivo thời gian ngắn (STIV) cho hợp chất được chọn.

		% ức chế với tá dược lỏng															
Thời gian	Liều lượng (mg/kg)	ER-878419	ER-878629	ER-878952	ER-885493	ER-886611	ER-886788	ER-886814	ER-886820	ER-886948	ER-886953	ER-887137	ER-887145	ER-887259	ER-887268	ER-887269	ER-887270
3	11					53							67 [6]				
	22				39 [3]												
	33					90	0	93	93	46	99 [9]	100 [10	97 [9]				
	67				86 [8]												
	100					10	0	100 [10	100 [10	89	99 [9]	100 [10	99 [9]				
	200				88 [8]												
	300	90	60			X	24 [2]	100 [10	100 [10	100 [10	99 [9]	100 [10	X				
5h	22				26 [2]												
	67				99 [9]												
	200				94 [9]												
6	11					0							32 [3]		80 [8]		
	33					90	0	57	68	35	99 [9]	99	91 [9]	84	98 [9]	95	98

	100					10	27 [2]	100 [10	96	44	99 [9]	100 [10	99 [9]	99	99 [9]	10	
	300	60 [6]	54 [5]			X	26 [2]	100 [10	100	81	99 [9]	100 [10	X	99		98	
12h	200			93 [9]													
	400				76												
	600			95 [9]													
13	33																37
	100																81
	300																99
18h	22				0												
	67				5												
	200			90 [9]	29 [2]												
	600			96 [9]													
19	11					19							0		25 [2]		
	33					0	0	14	43	0	23 [2]	38	0	15	63 [6]	9	
	100					10	17	19	35	5	45 [4]	63	96	62	95 [9]	58	
	300	30 [3]	14 [1]			X	28 [2]	100 [10	39	49	99 [9]	100 [10	X	99		95	
24 giờ	33																25
	100																26
	300																100 [10

X = Chuột không dung nạp được liều này.

Thời gian	Liều lượng (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 giờ	33			99	99 [9]				78 [7]	100		98			100
	100			99	99 [9]				92 [9]	98	100 [10]	100 [10]			100

	200														
	300			99	99 [9]										
6 giờ	11													85	
	33	62	100 [10]	99	99 [9]	100	88	35 [3]	45 [4]	78	78	86	99	100	100
	100	99	100 [10]	99	99 [9]	100	100 [10]	50 [5]	75 [7]	99	94	100 [10]	100	100	100
	300	100 [10]	100 [10]	99	99 [9]	100	100 [10]	40 [4]		97			100 [10]		
13 giờ	11														
	33										9	87			
	100										31	100 [10]			
	300														
19 giờ	1,22					56									
	3,67					70									
	11					94								63	
	33	15	77	83	90 [9]	98	70	45 [4]	0	50		59	24	89	
	100	45	97	91	91 [9]	100	90	71 [7]	61	53		59	82	98	73
	300	95	100 [10]	99* [99]	99 [9]	100	99	79 [7]					100 [10]		
24 giờ	11														
	33									14					
	100									0					
	300									55					

*4/12 chuột đã phát hiện hợp chất không tương thích

Thời gian	Liều lượng (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 giờ	33	100	100 [10]				93	88 [8]	100 [10]	99 [9]	100 [10]	90	96	95	96 [9]	

	67															
	100	98	100 [10]	96	93	92	99									
6 giờ	11															
	33	96	100 [10]	95	94	92	82					98		82	85 [8]	98
	100	100 [10]	100 [10]	90	84	95	99					99		99	98 [9]	
	300											100				
13 giờ	33				0	98						31		0	42 [4]	72
	100				99	100 [10]						80		19	77 [7]	97
	300				95							100				99
19 giờ	1,22		44													
	3,67		89					0								
	11		29					0	48	0	0					
	33		47		0			0	52	20 [2]	53	45	0			
	100	78	98	96	52		88									
24 giờ	33				0											48
	100				64							50				71
	300				100 [10]							100 [10]				99

Thời gian	Liều lượng (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 giờ	11	98									98		
	33		98	81	0	100 [10]	93 [9]	61	34 [3]				
	100					99				73		43 [4]	75
	300												

13 giờ	11	52									37		
	33	56	22	3	29	73	2	2	0		90		
	100	98	43	35	54	86	36 [3]	16	0	12	100	52	0
	300	X	99	85	71	98	53 [5]	55	10		X		
24 giờ	11										0		
	33	53	39	0	0	0	0	28			15		
	100	91	39	8	4	30	0	0	0		89		
	300	X	78	80	29	100 [10]	35	34	0		X		

X = Chuột không dung nạp được liều này

Thời gian	Liều lượng (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 giờ	100	95	99	98	71	19	100	99 9	99	96	54 5	79
13 giờ	100	70	30	62	0	10	74	96 [9]	65	68	5	27

Thời gian	Liều lượng (mg/kg)	ER-899619	ER-899688	ER-899718	ER-899722	ER-899742	ER-899745	ER-899820	ER-899835	ER-899836
6 giờ	100	79	100	74	89	100	100 10	97 9	99	99 9
13 giờ	100	35	96	51	33	61	5	20 [2]	79	88 [8]

Mẫu bệnh luput trên chuột nhắt. Hai mẫu bệnh luput khác nhau (NZB/W và Pristan) được chọn để đánh giá hợp chất POC do (1) chủng NZB/W phát triển bệnh tự phát với nguyên nhân đa gen, chứng tỏ nhiều điểm nổi bật của bệnh luput ở người như tự phản ứng liên quan đến ADN, protein niệu, và viêm thận được điều tiết bởi phức hợp miễn dịch, và (2) kết quả xác nhận đích TLR7 và/hoặc TLR9 dương tính đã được báo cáo cho các mẫu bệnh này.

Những phát hiện chính về ER-899742 trong mẫu bệnh SLE như sau (xem Fig.

2A-Fig. 2C, Fig.3A-3E, và Fig. 7A-7G, và bảng 7):

1) ER-899742 ở một số liều trong khoảng từ 33 đến 300 mg/kg đạt được hiệu quả sống sót rõ rệt trong mẫu NZB/W, tương ứng với protein niệu và các dấu hiệu mô học của viêm cầu thận được giảm đáng kể.

2) ER-899742 ức chế các đặc trưng tự kháng thể khác nhau trong mẫu Pristan, với tác động đặc biệt mạnh mẽ trên khả năng phản ứng liên quan đến ARN như hiệu giá kháng RiboP. Sự biểu hiện giảm của một số gen được điều biến IFN trong máu toàn phần kết quả từ việc điều trị với ER-899742 trong mẫu này. Kiểm soát bệnh viêm khớp bằng ER-899742 trong mẫu này cũng được quan sát.

Những phát hiện chính về ER-899464 trong mẫu bệnh SLE như sau (xem Fig. 4-5):

1) ER-899464 ở một vài liều nằm trong khoảng từ 33 đến 300 mg/kg đạt được tác dụng sống sót đáng kể trong mẫu NZB/W, kèm theo protein niệu được giảm đáng kể.

2) ER-899464 ức chế các đặc trưng tự kháng thể khác nhau trong mẫu Pristan, với tác động đặc biệt mạnh mẽ trên khả năng phản ứng liên quan đến ARN như hiệu giá kháng RiboP.

Nguyên liệu làm thuốc và phương pháp

Dược lý *in vitro*:

Tế bào HEK-293 (ATCC) được thiết kế để biểu hiện ổn định yếu tố phiên mã NF-kappaB cảm ứng gen chỉ thị E-selectin (ELAM-1) luciferaza có nguồn gốc từ pGL3 plasmit (Promega) chứa các cặp bazơ từ -2241bp đến -254bp từ trình tự khởi động của gen E-selectin người (số truy cập NM_000450). Các tế bào này sau đó được thiết kế để biểu hiện ổn định và riêng rẽ cADN khung đọc mở chiều dài đầy đủ của TLR4, TLR7 hoặc TLR9 người. cADN của TLR4 người (Số truy cập NM_138554) được tách dòng vào trong vectơ biểu hiện pcADN 3.0 (Invitrogen). Tế bào được chuyển nhiễm TLR4 cũng được thiết kế để biểu hiện đồng thụ thể MD-2 người [MD-2 cADN (Số truy cập NM_015364) được tách dòng vào trong vector pEF-BOS] và được bổ sung 10nM CD14 hòa tan (R&D Systems) trong môi trường để tối ưu hóa sự đáp ứng LP. cADN của TLR9 người (Số truy cập NM_017442) được tách dòng vào trong vector pBluescript II KS

(Agilent). cADN TLR7 người (Số truy cập NM_016562) thu được từ oriGene. Tế bào HEK-293 biểu hiện ổn định TLR8 người (Số truy cập NM_138636) hoặc TLR7 chuột nhắt (Số truy cập NM_133211) được mua từ InvivoGen sau đó được chuyển nhiễm ổn định với plasmit thông báo pNiFty2(NF-kappaB)-luciferaza (InvivoGen). Mỗi loại tế bào được cấy trong môi trường Dulbecco được cải biến từ môi trường Eagle (DMEM) chứa huyết thanh thai bò 10% (FBS) ở mật độ $2,22x10^5$ tế bào/ml vào trong đĩa 384 giếng và được ủ trong 2 ngày ở 37°C, CO_2 5%. Sau đó các nồng độ khác nhau của hợp chất đối kháng được bổ sung. Sau đó tế bào được ủ trong 30 phút nữa trước khi bổ sung chất chủ vận TLR thích hợp như sau (nồng độ cuối cùng được chỉ định): lipopolysacarit (LPS; Sigma) ở 10ng/ml cho TLR4, CL097 (InvivoGen) ở 3 ug/ml cho TLR7 và TLR8 của người và TLR7, và CpG-2006-2A của chuột nhắt [trình tự: TCGTCGTTAAGTCGTTAAGTCGTT (SEQ ID NO: 1) với khung phosphorothioat, được tổng hợp bằng Sigma-Aldrich] ở 0,6uM cho TLR9. Tế bào sau đó được ủ qua đêm, và hoạt hóa gen chỉ thị luciferaza phụ thuộc NF-kappaB được định lượng bằng cách đo cường độ ánh sáng huỳnh quang bằng chất phản ứng SteadyGlo® (Promega) hoặc Steadylite™ (Perkin Elmer) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào PBMC của người. Tế bào máu đơn nhân ngoại vi (PBMC) của người được phân lập từ máu toàn phần mới lấy từ người cho khỏe mạnh được heparin hóa (10 USP đơn vị/ml, Hospira, Lakeforest, IL) bởi građient tỷ trọng (Histopaque® 1077, Sigma, Inc., St. Louis, MO). Tóm tắt, 25 ml máu được pha loãng bằng 15 ml PBS (không chứa Ca^{2+}, Mg^{2+}) trong ống hình nón 50 ml, và 12 ml Histopaque được đệm bằng cách sử dụng kim chọc tủy sống. Các ống được ly tâm trong 45 phút ở 1200 vòng/phút (350xg), và PBMC được thu gom từ tiểu cầu và bạch cầu trong lớp đệm (buffy coat). Sau đó tế bào được rửa hai lần trong PBS, và tế bào hồng cầu được dung giải bằng cách tạo huyền phù trong 5 ml dung dịch amoni clorua (Chất đệm dung giải hồng cầu 1X, eBioscience) trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi rửa lần cuối trong PBS, PBMC được tạo huyền phù lại ở nồng độ cuối là $2X10^6$/ml trong môi trường RPMI-1640 với L-glutamin (Invitrogen) và được bổ sung 25mM HEPES (Mediatech, Inc, Manassas VA), huyết thanh thai bò 10% (HyClone, Logan, UT), và Penixilin-Streptomyxin-Glutamin (Mediatech) được cấy trên đĩa ở 100 ul/giếng ($2X10^5$ tế bào/giếng) trong đĩa 96 giếng được xử lý môi trường nuôi cấy mô (Falcon).

Hợp chất đối kháng được hòa tan và pha loãng theo chuỗi trong DMSO 100%

được bổ sung trong ba lần giống nhau vào tế bào để thu được nồng độ cuối là DMSO 0,1 % (theo thể tích). Hydroxycloroquin (Acros Organics) được hòa tan và pha loãng theo chuỗi trong PBS được bổ sung trong ba lần giống nhau vào tế bào. PBMC được ủ với hợp chất đối kháng hoặc HCQ trong 30 phút ở 37°C, CO_2 5% trước khi bổ sung chất phản ứng chủ vận TLR trong 100 ul môi trường hoàn chỉnh cho mỗi giếng như sau (nồng độ cuối cùng được chỉ định): R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) ở 1uM cho TLR7 và TLR8, LPS (Sigma) ở 10 ng/ml cho TLR4, và CpG-2216 (InvivoGen) ở 5ug/ml cho TLR9. Để tạo ra chất chủ vận TLR7/8 mô phỏng ARN chứa phức hợp miễn dịch tự kháng thể ở bệnh nhân bị bệnh luput, 26-mer ARN với trình tự có nguồn gốc từ cấu trúc thân vòng U1 snARN số IV của người [(trình tự: GGGGGACUGCGU-UCGCGCUUUCCC (SEQ ID NO: 2) với khung phosphothioat] được tổng hợp (Dharmacon, Inc., Lafayette, CO), trước đây đã thể hiện là chất chủ vận TLR7 và TLR8 có hiệu lực. Phân tử ARN này được pha loãng đến 2,5 μM trong huyết thanh không chứa RPMI, và kháng thể đơn dòng ADN mạch đơn của chuột nhắt kháng người (MAB3034, Millipore, Inc., Billerica, MA), cũng phản ứng chéo với ARN, được bổ sung ở tỷ lệ pha loãng 1:25 hoặc ở nồng độ 1ug/ml. Tác nhân kích thích "ARN-Ig" được ủ ở nhiệt độ phòng trong 15-30 phút trước khi bổ sung vào tế bào. PBMC được ủ với các chất chủ vận TLR khác nhau trong 20 giờ ở 37°C, CO_2 5%. Dịch nổi môi trường nuôi cấy tế bào được thu gom, và các mức xytokin người khác nhau được đánh giá khi được chỉ ra bởi quy trình ELISA theo hướng dẫn của nhà sản xuất (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). Kết quả được thể hiện trong bảng 5. Trong thử nghiệm tiếp theo (bảng 6) kiểm tra khả năng của ER-899742 phong bế sự kích thích của PBMC bình thường bằng các phối tử TLR7/8 khác nhau, nhưng không hoạt hóa TLR9 qua trung gian ADN. Trong thử nghiệm này tế bào được dàn mỏng trên đĩa ở mật độ $1X10^5$ tế bào/giếng trong 100 ul trong đĩa 96 giếng.

Bảng 5 – Tổng hợp số liệu thử nghiệm PBMC với các hợp chất được chọn

Số hợp chất	IC_{50} (μM) của PBMC người	Số hợp chất	IC_{50} (μM) của PBMC người
ER-878952	0,151	ER-886858	0,015
ER-878952	0,151	ER-886859	0,107
ER-879570	0,113	ER-886860	0,240
ER-879689	1,240	ER-886866	0,050
ER-880639	0,169	ER-886867	0,034
ER-884884	0,204	ER-886868	0,050

ER-885493	0,180	ER-886869	0,112
ER-885612	0,614	ER-886912	0,383
ER-885618	0,023	ER-886913	0,520
ER-885807	0,331	ER-886949	0,032
ER-885906	0,033	ER-886950	0,114
ER-886131	0,098	ER-886951	0,079
ER-886133	0,127	ER-886953	0,026
ER-886134	0,277	ER-886955	0,129
ER-886211	0,175	ER-886957	0,017
ER-886355	0,177	ER-886958	0,034
ER-886360	0,486	ER-887137	0,002
ER-886516	0,056	ER-887138	0,004
ER-886564	0,108	ER-887139	0,005
ER-886565	0,095	ER-887140	0,110
ER-886567	0,022	ER-887141	0,049
ER-886568	0,079	ER-887142	0,147
ER-886605	0,021	ER-887143	0,013
ER-886606	0,015	ER-887144	0,063
ER-886608	0,001	ER-887145	0,015
ER-886609	0,004	ER-887146	0,038
ER-886624	0,023	ER-887177	0,000
ER-886625	0,091	ER-887199	0,117
ER-886626	0,080	ER-887252	0,002
ER-886787	0,076	ER-887253	0,001
ER-886820	0,062	ER-887258	0,055
ER-886853	0,004	ER-887259	0,001
ER-886854	0,020	ER-887260	0,004
ER-886855	0,034	ER-887261	0,120
ER-886856	0,111	ER-887262	0,103
ER-886857	0,098	ER-887268	0,005
ER-887270	0,001	ER-887269	0,001
ER-887271	0,002	ER-888603	0,007
ER-887272	0,002	ER-888604	0,006
ER-887442	0,047	ER-888644	0,019
ER-887443	0,032	ER-888645	0,047
ER-887526	0,050	ER-888646	0,003
ER-887528	0,056	ER-888647	0,012
ER-887538	0,048	ER-888701	0,018
ER-887539	0,000	ER-888896	0,050
ER-887540	0,001	ER-888977	0,217
ER-887586	0,098	ER-889469	0,013
ER-887587	0,001	ER-889470	0,012
ER-887588	0,001	ER-889504	0,002
ER-887589	0,036	ER-889556	0,010

ER-887612	0,053	ER-889557	0,085
ER-887722	0,065	ER-889571	1,000
ER-887723	0,007	ER-889728	0,021
ER-887724	0,006	ER-889744	0,008
ER-887725	0,002	ER-889745	0,046
ER-887927	0,000	ER-889745	0,046
ER-887960	0,041	ER-889746	0,073
ER-888070	0,003	ER-889822	0,025
ER-888200	0,016	ER-890093	0,022
ER-888201	0,004	ER-890108	0,009
ER-888202	0,008	ER-890113	0,022
ER-888203	0,105	ER-890119	0,008
ER-888204	0,022	ER-890120	0,005
ER-888205	0,040	ER-890121	0,011
ER-888285	0,014	ER-890186	0,001
ER-888286	0,223	ER-890187	0,079
ER-888288	0,015	ER-890188	0,087
ER-888288	0,015	ER-890189	0,114
ER-888289	0,011	ER-890250	0,116
ER-888321	0,022	ER-890252	0,042
ER-888322	0,018	ER-890253	0,064
ER-888330	0,154	ER-890342	0,121
ER-888479	0,091	ER-890344	0,002
ER-888480	0,001	ER-895472	0,161
ER-890345	0,001	ER-895477	0,013
ER-890346	0,006	ER-897385	0,142
ER-890831	0,001	ER-897445	0,104
ER-890963	0,002	ER-897446	0,053
ER-890964	0,001	ER-897447	0,100
ER-892253	0,066	ER-897827	0,039
ER-893881	0,009	ER-897828	0,021
ER-893926	0,008	ER-897922	0,064
ER-893948	0,150	ER-897938	0,016
ER-894149	0,031	ER-897940	0,021
ER-894150	0,004	ER-897945	0,002
ER-894152	0,175	ER-897964	0,020
ER-894154	0,143	ER-897965	0,010
ER-894155	0,042	ER-897967	0,013
ER-894159	0,042	ER-897968	0,001
ER-894160	0,011	ER-897969	0,007
ER-894483	0,209	ER-7982	0,009
ER-894484	0,174	ER-899285	0,007
ER-894504	0,005	ER-899287	0,120
ER-894545	0,005	ER-899293	0,013

ER-894546	0,069	ER-899295	0,032
ER-894547	0,012	ER-899332	0,014
ER-894548	0,028	ER-899337	0,002
ER-894549	0,014	ER-899366	0,001
ER-894550	0,097	ER-899367	0,012
ER-894551	0,003	ER-899414	0,025
ER-894552	0,017	ER-899415	0,013
ER-894594	0,087	ER-899416	0,431
ER-894655	0,005	ER-899417	0,001
ER-894656	0,007	ER-899418	0,005
ER-895200	0,026	ER-899431	0,347
ER-895204	0,023	ER-899457	0,003
ER-895310	0,034	ER-899459	0,016
ER-895324	0,001	ER-899464	0,001
ER-895325	0,026	ER-899476	0,003
ER-895326	0,002	ER-899477	0,006
ER-895327	0,026	ER-899479	0,002
ER-898563	0,122	ER-899481	0,008
ER-898565	0,198	ER-899588	0,007
ER-898566	0,011	ER-899688	0,011
ER-898694	0,002	ER-899742	0,001
ER-898707	0,002	ER-899745	0,004
ER-898914	0,168	ER-899134	0,010
ER-898919	0,055	ER-899140	0,011
ER-898921	0,302	ER-899152	0,036
ER-898922	>1,00	ER-899154	0,014
ER-898923	0,631	ER-899160	0,252
ER-898946	0,002	ER-899161	0,125
ER-899017	0,004	ER-899193	0,009
ER-899018	0,009	ER-899278	0,001
ER-899019	0,014	ER-899282	0,034
ER-899020	0,035	ER-899616	0,054
ER-899021	0,005	ER-899619	0,033
ER-899121	0,142	ER-899626	0,001
ER-899122	0,080		

Bảng 6. Phong bế IL-6 và IFN-α bởi ER-899742 trong PBMC người trên nhiều phối tử so với hydroxycloroquin

Hợp chất	Số thứ tự Nguồn cho	IC50 (μM)									
		SL4-Ig		ARN40-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
	Trung bình	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
	Trung bình	4,10	0,3915	12,07	0,598	>10	1,95	1,72	3,02	2,38	0,29

[1] NA, số liệu không được thể hiện do giá trị nằm dưới giới hạn phát hiện, hoặc các bản sao thể hiện sự biến động lớn

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào lách chuột nhắt. Lách được lấy từ chuột BALB/c cái (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) bị gây chết không đau bằng CO_2, huyền phù tế bào đơn thu được bằng cách cho lách qua thiết bị lọc tế bào lưới nylon 40 µm. Tế bào được rửa hai lần bằng 50 ml PBS (Mediatech, Inc., Manassas, VA) và tế bào hồng cầu được dung giải trong 5 ml chất đệm dung giải RBC (eBioscience, Inc., San Diego, CA) trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Tế bào được rửa hai lần nữa trong PBS và cuối cùng được tạo huyền phù lại trong RPMI-1640 bổ sung ở nồng độ $2,5x10^6$ tế bào/ml. Tế bào được dàn mỏng trên đĩa ở 100 µl/giếng ($2,5X10^5$ tế bào/giếng) trong đĩa 96 giếng được xử lý môi trường nuôi cấy mô (Falcon). Chuỗi pha loãng của hợp chất được hòa tan trong DMSO 100 % được bổ sung trong ba lần giống nhau vào tế bào để thu được nồng độ cuối là DMSO 0,1%. Tế bào được ủ với hợp chất trong 30 phút ở 37°C, CO_2 5% trước khi bổ sung R848 740nM với nồng độ 100 µl/giếng (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) trong môi trường hoàn chỉnh cho nồng độ cuối là R848 370nM. Tế bào được ủ trong 20 giờ ở 37°C, CO_2 5%. Dịch nuôi cấy nổi được thu gom, và lượng IL-6 được

đánh giá bằng quy trình ELISA chuẩn theo hướng dẫn của nhà sản xuất (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). Số liệu được trình bày trong bảng 7.

Bảng 7 – Kết quả tế bào lách đơn nhân chuột nhắt

Hợp chất số	Tế bào lách đơn nhân chuột nhắt IC_{50} (μM)	Hợp chất số	Tế bào lách đơn nhân chuột nhắt IC_{50} (μM)
ER-878952	1,611	ER-889601	0,179
ER-885493	0,517	ER-889745	0,090
ER-887253	0,049	ER-890093	0,088
ER-887268	2,124	ER-890311	0,428
ER-887722	0,463	ER-890831	0,170
ER-887723	0,047	ER-890963	0,250
ER-887724	0,070	ER-893881	0,270
ER-887927	0,026	ER-893948	0,420
ER-888070	0,076	ER-894152	0,660
ER-888288	0,135	ER-894655	0,084
ER-888480	0,087	ER-894656	0,023
ER-889469	0,097	ER-895204	0,051
ER-889470	0,152	ER-895325	0,120
ER-889556	0,432	ER-895326	0,090

Dược lý *in vivo*:

Thử nghiệm *in vivo* thời gian ngắn (STIV). Chuộtcái BALB/c 6 đến 8 tuần tuổi (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) được dùng liều bằng ống đưa qua đường miệng với thể tích 200ul hợp chất đối kháng được bào chế trong dung dịch metyl-xenluloza 0,5% (Sigma, St. Louis, MO). Tại các thời điểm khác nhau sau đó, chuột được tiêm dưới da (s.c.) với thể tích 100ul với 15ug R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) để kích thích TLR7. Huyết thanh được thu gom bằng cách chọc thủng tim, và sau đó lượng IL-6 ở 1,5 giờ sau khi kích thích TLR7 được đánh giá bằng quy trình ELISA chuẩn theo hướng dẫn của nhà sản xuất (R&D Systems).

Các chủng chuột nhắt làm mẫu bệnh luput. Chuộtcái NZBWF1/J được mua từ Jackson Labs (Bar Harbor, ME), đều có biểu hiện của bệnh luput tự phát. Chuột cái DBA/1 được mua từ Harlan Laboratories (Indianapolis, IN) và ở các độ tuổi cho biết được tiêm phúc mạc 0,5ml pristan (2,6,10,14-Tetrametylpentadecan; Sigma, St. Louis, MO) để cảm ứng hóa học bệnh luput hoặc 0,5ml PBS để tạo ra chuột đối chứng không có bệnh, có độ tuổi tương đương.

Thử nghiệm thêm một phương án được thể hiện trong Fig. 2A đến Fig. 2C, chứng tỏ thử nghiệm ER-899742 trong mẫu bệnh luput chủng NZBxNZW (sau đây được viết tắt là NZBWF1/J hoặc NZB/W). Chuột cái NZBWF1/J được tiếp nhận lúc 5 tuần tuổi, việc lấy máu cơ sở được thực hiện, và chuột được theo dõi sự tiến triển bệnh bằng hiệu giá kháng ADN sợi kép sau đây. Ở 27 tuần tuổi, chuột được ngẫu nhiên chia thành các nhóm với hiệu giá kháng ADN sợi kép trung bình tương đương và được điều trị ở 29 tuần tuổi bằng tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza0,5%) một mình hoặc 33, 100, hoặc 300mg/kg mỗi ngày một lần qua đường miệng (QD PO). Ở 46 tuần tuổi sau 17 tuần điều trị, chuột được lấy máu và xét nghiệm hiệu giá kháng ADN sợi kép. Toàn bộ chuột bị gây chết ở 50 tuần tuổi (21 tuần điều trị hợp chất). Fig. 2(A) thể hiện rằng ngay trước khi chấm dứt tại 50 tuần tuổi (sau 21 tuần điều trị), nước tiểu được thu gom từ mỗi con chuột, và tỷ lệ albumin creatinin niệu (the UrinaryAlbumin Creatinin Ratio (UACR, protein niệu) được xác định cho mỗi con chuột như tiêu chuẩn gián tiếp của chức năng thận. Fig. 2(B) thể hiện thời gian tử vong quan sát được trong nghiên cứu này với nhóm dùng liều cao nhất và thấp nhất. Không quan sát thấy hiện tượng tử vong khi điều trị bằng hợp chất. Hơn nữa, không quan sát thấy hiện tượng tử vong ở nhóm dùng liều trung bình (không được thể hiện). Fig. 2(C) thể hiện tác động của việc điều trị trên hiệu giá kháng ADN sợi kép sau 17 tuần dùng liều, ở 46 tuần tuổi. Không quan sát thấy có tác dụng đáng kể về mặt thống kê.

Tại thời điểm kết thúc thử nghiệm thận được thu gom từ các chuột đã thử nghiệm trong Fig. 2A đến 2C, được cố định trong formalin 10% trong 24 giờ, được nhúng trong parafin, và các lát được nhuộm H&E được đánh giá mô bệnh học theo phương pháp khảo sát mù (cấp 0/1+: WNL đến tối thiểu; cấp 2: nhẹ; cấp 3: trung bình đến rõ rệt; cấp 4: nghiêm trọng). Kết quả được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8.

		Tá dược lỏng	ER-899742, 33 mg/kg	ER-899742, 100 mg/kg	ER-899742, 300 mg/kg
Tổng số lượng chuột được thí nghiệm		19	18	17	18
	Điểm số GN				
	0	0	11	15	9
	2+	1	5	1	7
	3+	4	1	1	0
	4+	14	1	0	2

% mắc bệnh kết hợp của cấp 3 và 4	74%	11%	6%	11%

Đánh giá hiệu giá tự kháng thể bằng ELISA. Hiệu giá kháng ADN sợi kép, -Sm/nRNP, -RiboP, và -Histon được đánh giá bằng phương pháp ELISA chuẩn. Tóm tắt, đĩa 96 giếng EIA/RIA ELISA (Corning) được phủ bằng 100ul kháng nguyên đã pha loãng trong PBS trong 90 phút ở nhiệt độ phòng như sau (nồng độ cuối cùng cho biết): 10 U/ml phức hợp Sm/nRNP (Immunovision), 10 ug/ml ADN sợi kép tuyến ức bê (Sigma), 5 U/ml RiboP (Immunovision), và 5 ug/ml Histon (Immunovision). Các đĩa được rửa bằng PBS/Tween20 0,05 % (chất đệm rửa) và được phong bế qua đêm bằng PBS/BSA 1% (chất đệm phong bế) ở 4°C. Các đĩa được rửa, các mẫu huyết thanh chuột nhắt được pha loãng trong chất đệm phong bế (trong khoảng từ 1:25 – 1:10.000 phụ thuộc vào mẫu và kháng nguyên) được bổ sung vào các giếng với thể tích 100ul mỗi giếng, và các đĩa được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó các đĩa được rửa, 100ul IgG-HRPO kháng chuột nhắt (Southern Biotech) được pha loãng theo tỷ lệ 1:50.000 trong PBS/BSA1%/Tween 0,05%được bổ sung vào mỗi giếng, và các đĩa được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ phòng. Các đĩa được rửa, và 100 ul hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của các thành phần nền từ kit nền OptEIA TMB (BD Biosciences) được bổ sung vào các giếng. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ phòng, và sau khi tạo màu thích hợp phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung 100 ul dung dịch axit sulfuric 0,18M. Các đĩa được đọc bằng quang phổ ở 450 nm.

Đánh giá protein niệu. Nước tiểu được thu gom bằng tay từ cá thể chuột hoặc bằng cách nhốt 1-2 chuột trong mỗi lồng ghi chuyển hóa trong 18 giờ, và tỷ lệ albumin creatinin niệu (UACR) được xác định cho mỗi con là tiêu chuẩn gián tiếp của chức năng thận (UACR được tính là tỷ lệ của mg albumin/g creatinin trong mỗi dL nước tiểu). Nồng độ albumin trong mẫu nước tiểu được xác định bằng cách sử dụng quy trình ELISA thểkẹp được đặt hàng bằng cách sử dụng bộ albumin kháng thể kháng chuột nhắt (Bethyl Labs), bao gồm kháng thể phủ và kháng thể thứ hai được gắn thể tiếp hợp HRP để phát hiện. Nồng độ creatinin được xác định bằng cách sử dụng kit thử nghiệm creatinin thương mại (Cayman).

Đánh giá mô học của viêm thận. Thận được thu gom từ cá thể chuột, được cố định trong formalin 10% trong 24 giờ, được nhúng trong parafin, và các lát được nhuộm H&E được tạo ra để đánh giá mô bệnh học theo kiểu mù. Các dấu hiệu của Các điểm

đánh giá bệnh viêm thận như sau: cấp 0 - giới hạn bình thường; cấp 1 - độ dày thành mao quản như ruy bằng; cấp 2 - tăng sinh tế bào, phân khúc, tạo thành hình lưỡi liềm; cấp 3 - xem cấp 2, tăng độ nghiêm trọng và mức độ (% tiểu cầu bị ảnh hưởng) của tổn thương cầu thận; cấp 4 - xơ cứng; bệnh cầu thận nặng (cơ quan không còn chức năng).

Đánh giá sự biểu hiện gen interferon trong máu toàn phần. Sự biểu hiện của gen được điều hòa bởi IFN trong máu toàn phần được xác định bằng qPCR. Tóm tắt, chuột bị gây chết, máu được thu gom qua tĩnh mạch chủ, và 100 ul được bảo quản trong các ống chứa RNAlater (Ambion, Austin TX). Toàn bộ ARN được phân lập bằng cách sử dụng kit phân lập ARN trong máu chuột nhắt RiboPure (Ambion). Nồng độ ARN được xác định bằng cách sử dụng quang phổ kế NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, Waltham MA). Mạch cADN thứ nhất được tổng hợp từ 100 ng tổng ARN bằng cách sử dụng SuperScript® VILO™ Master Mix (Life Technologies, Grand Island, NY). Sau khi phiên mã ngược, cADN được pha loãng bằng nucleaza-không chứa nước và được trộn với hỗn hợp TaqMan® Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems). Sau đó, hỗn hợp được sử dụng TaqMan® Low Density Array (TLDA) đặt hàng được sản xuất bởi Applied Biosystems, và qPCR được thực hiện trên hệ thống PCR thời gian thực nhanh ABI 7900HT (Applied Biosystems). Số liệu thô được thu thập bằng cách sử dụng RQ Manager 1.2.1 (Applied Biosystems) và được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm GeneData Analyst 2.2 (GeneData).

Bảng TLDA chứa nhiều đến 45 gen mục tiêu được chọn từ Bảng 9 dưới đây, và 3 gen "quản gia" để bình thường hóa. Gen "quản gia" Hprt1 được chọn để bình thường hóa dựa trên hệ số biến thiên. Lượng tương đối được xác định cho gen mục tiêu được dùng để tính sự thay đổi về cấu trúc gen cho mỗi chuột nhắt bị bệnh so với nhóm đối chứng không bị bệnh chỉ tiêm PBS trong màng bụng. Kiểm định t Student tiêu chuẩn được thực hiện để xác định gen mục tiêu được tăng đáng kể giữa nhóm không bị bệnh (được điều trị bằng PBS) và nhóm bị bệnh được điều trị tá dược lỏng (được điều trị bằng pristan), nhờ đó trình bày bộ gen được điều chỉnh bởi bệnh. Với FIG. 7G thể hiện sự điều chỉnh tỷ lệ phát hiện sai (FDR) được thực hiện bằng cách sử dụng lệnh "p.adjust" trong gói "cơ bản" với tùy chọn mặc định. Holm, S. *A simple sequentially rejective multiple test procedure*. Scandinavian Journal of Statistics, 1979, 6(2): p. 65–70. "Điểm số IFN" sau đó được tính cho mỗi chuột nhắt là sự thay đổi về cấu trúc gen trung bình của tất cả các gen được điều chỉnh bởi bệnh được xác định trong kiểm định t.

Bảng 9

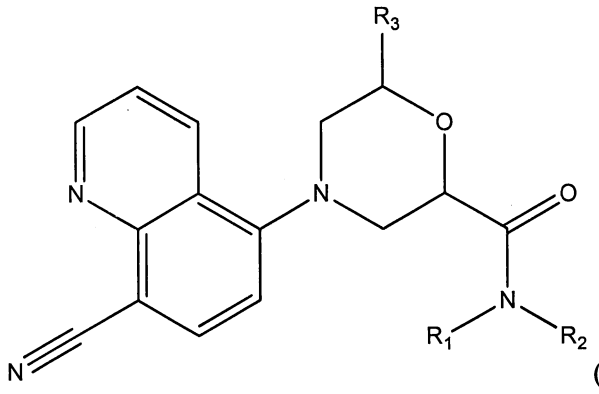
Ký hiệu gen	Taqman ID	Tên gen
18S	Hs99999901_s1	18S rARN nhân chuẩn
Bst2	Mm01609165_g1	kháng nguyên tế bào đệm tủy xương 2
C1qa	Mm00432142_m1	thành phần bổ thể 1, thành phần phụ q, alpha polypeptit
C3	Mm00437858_m1	thành phần bổ thể 3
C3ar1	Mm02620006_s1	thụ thể 1 của thành phần bổ thể 3a
Ccl2	Mm00441243_g1	phối tử chemokin (C-C motif) 2
Ccl5	Mm01302427_m1	phối tử chemokin (C-C motif) 5
Ccr2	Mm00438270_m1	thụ thể chemokin (C-C motif) 2
Cd274	Mm00452054_m1	kháng nguyên CD274
Cd300e	Mm00468131_m1	kháng nguyên CD300e
Cd38	Mm01220906_m1	kháng nguyên CD38
Cd40	Mm00441891_m1	kháng nguyên CD40
Cdkn2c	Mm00483243_m1	chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin 2C (p18, ức chế CDK4)
Cmpk2	Mm00469582_m1	xytidinmonophosphat (UMP-CMP) kinaza 2
Cxcl10	Mm00445235_m1	phối tử chemokin (C-X-C motif) 10
Cxcl11	Mm00444662_m1	phối tử chemokin (C-X-C motif) 11
Ddx60	Mm00460708_m1	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) cột polypeptit 60
Elane	Mm00469310_m1	elastaza, bạch cầu trung tính được biểu hiện
Epsti1	Mm00712734_m1	tương tác lớp đệm biểu mô 1 (vú)
Fcgr1	Mm00438874_m1	thụ thể Fc, IgG, ái lực cao I
Fpr1	Mm00442803_s1	thụ thể formyl peptit 1
Gapdh	Mm99999915_g1	glyxeraldehyt-3-phosphat dehydrogenaza
Herc6	Mm01341950_m1	Miền hect và RLD 6
Hprt	Mm00446968_m1	hypoxanthin guanin phosphoribosyl transferaza
Ifi202b	Mm00839397_m1	gen được hoạt hóa bởi interferon 202B
Ifi204	Mm00492602_m1	gen được hoạt hóa bởi interferon 204
Ifi27l2a	Mm01329883_gH	interferon, protein cảm ứng alpha 27 như 2A

Ifi35	Mm00510329_m1	protein được cảm ứng bởi interferon 35
Ifi44	Mm00505670_m1	protein được cảm ứng bởi interferon 44
Ifih1	Mm00459183_m1	interferon được cảm ứng với miền helicaza C số 1
Ifit1	Mm00515153_m1	protein được cảm ứng bởi interferonvới đoạn lặp tetratricopeptit 1
Ifit2	Mm00492606_m1	protein được cảm ứng bởi interferonvới đoạn lặp tetratricopeptit 2
Ifit3	Mm01704846_s1	protein được cảm ứng bởi interferon với đoạn lặp tetratricopeptit 3
Il3ra	Mm00434273_m1	thụ thể interleukin 3, chuỗi alpha
Il6	Mm00446190_m1	interleukin 6
Il6ra	Mm00439653_m1	thụ thể interleukin 6, alpha
Irf5	Mm00496477_m1	yếu tố điều hòa interferon 5
Irf7	Mm00516788_m1	yếu tố điều hòa interferon 7
Isg15	Mm01705338_s1	Chất biến đổi như ISG15 ubiquitin
Isg20	Mm00469585_m1	Protein được kích thích bởi interferon
Lta	Mm00440228_gH	lymphotoxin A
Ly6e	Mm01200460_g1	Phức hợp tế bào lympho kháng nguyên 6, locus E
Mmp8	Mm00439509_m1	metallopeptidaza chất nền 8
Mmp9	Mm00442991_m1	metallopeptidaza chất nền 9
Mpo	Mm00447886_m1	myeloperoxidaza
Ms4a6c	Mm00459296_m1	Miền kéo dài màng 4, phân họ A, thành viên 6C
Mx1	Mm00487796_m1	Kháng myxovirut (virut cúm) 1
Oas3	Mm00460944_m1	2-5 oligoadenylat synthetaza 3
Oasl2	Mm00496187_m1	2-5 oligoadenylat synthetaza-như 2
Ppia	Mm02342430_g1	peptidylprolyl isomeraza A (xyclophilin A)
Prf1	Mm00812512_m1	perforin 1 (protein tạo lõi)
Rsad2	Mm00491265_m1	Miền S-adenosyl methionin gốc chứa 2
Siglec1	Mm00488332_m1	Axit sialic gắn kết Ig-như lectin 1, sialoadhesin
Stat1	Mm00439531_m1	Chất truyền tín hiệu và chất hoạt hóa phiên mã 1

Tlr7	Mm00446590_m1	thụ thể giống Toll 7
Tlr9	Mm00446193_m1	thụ thể giống Toll 9
Tnf	Mm00443258_m1	yếu tố hoại tử khối u
Tnfsf10	Mm01283606_m1	siêu họ yếu tố hoại tử khối u (phối tử), thành viên 10
Tnfsf13b	Mm00446347_m1	siêu họ yếu tố hoại tử khối u (phối tử), thành viên 13b
Treml4	Mm00553947_m1	thụ thể tương tự thụ thể khởi động được biểu hiện trên tế bào tủy như 4
Trex1	Mm00810120_s1	Exonucleaza sửa chữa đầu 3' số 1
Usp18	Mm00449455_m1	peptidaza 18 đặc hiệu ubiquitin
Xaf1	Mm01248390_m1	Yếu tố liên quan XIAP số 1

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



(I),

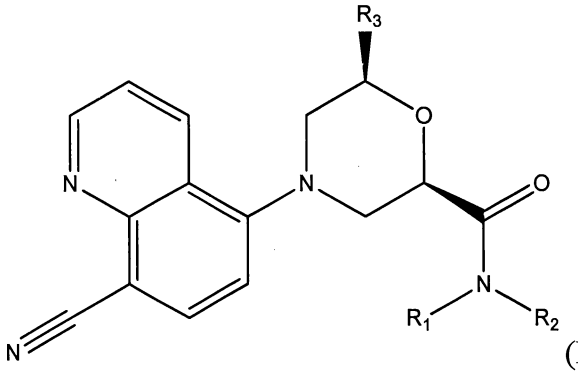
trong đó ít nhất một trong số R_1 và R_2 là –H, metyl, hoặc etyl, và nhóm còn lại là -H; hoặc nhóm còn lại là C_1-C_6 alkyl được thế tùy ý bằng:

–OH, metoxy, etoxy, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2CH_3$, phenyl, furanyl, $-O(CH_2)_2OH$, phenoxy, metylthio, -F, $-N(CH_3)_2$, xyano, pyridinyloxy, flophenoxy, isochromanyl, phenol, benzylamino, $-NHCH_3$, oxo-, amino, carboxyl, spiroaminyl có 7 cạnh, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, no hoặc không no và tùy ý bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, và được thế tùy ý ở một hoặc nhiều nguyên tử C hoặc N bằng metyl, xyano, flo, metylamino, hoặc trifloromety; hoặc nhóm còn lại là

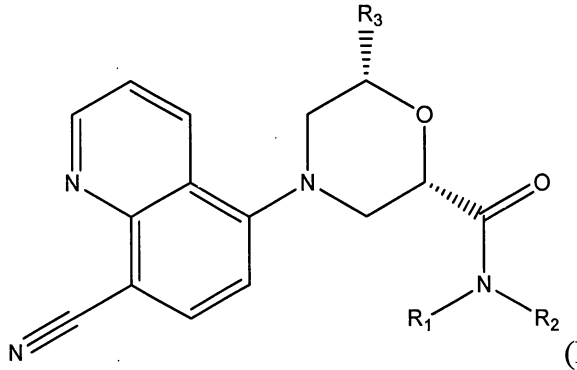
C_3-C_7 xycloalkan, no hoặc không no, tùy ý được tạo cầu nối, tùy ý bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N, và được thế tùy ý ở một hoặc nhiều nguyên tử C hoặc N bằng metyl, etyl, pyridinyl, azetidinyl, axetamidyl, carboxamidyl, xyano, flo, metylamino, hoặc trifloromety; hoặc

R_1 và R_2, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành spirodiamin có từ 8 đến 11 cạnh, bixyclodiamin có 8 cạnh, spiroxamin có 7 cạnh, piperidinyl được thế tùy ý bằng etyl, hoặc xycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, được thế tùy ý bằng ít nhất một trong số carboxamidyl, aminometyl, metyl, (etylamino)metyl, (dimetylamino)metyl, dimetylamino, (metylamino)metyl, và amino; và trong đó R_3 là –H hoặc metyl.

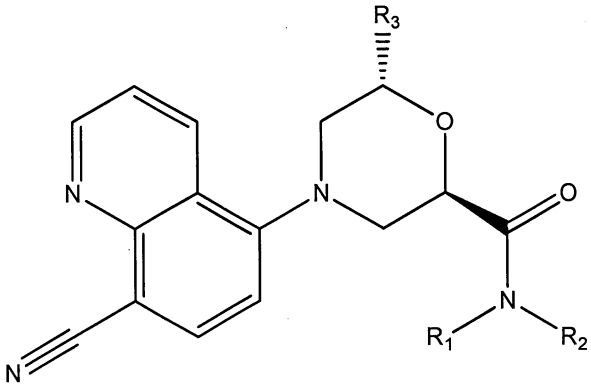
2. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất hoặc muối này có cấu trúc hóa học lập thể được chọn từ một trong số các cấu trúc được thể hiện trong nhóm bao gồm công thức (Ia), công thức (Ib), công thức (Ic), và công thức (Id):



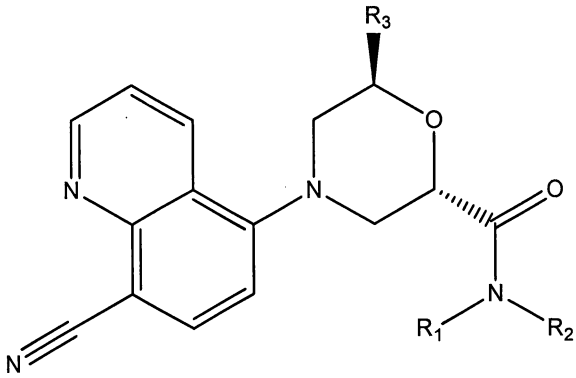
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id).

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất hoặc muối này được chọn từ nhóm bao gồm:

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-etyl-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-isopropyl-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-3-etylpiperazin-1-cacbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(3,4-diflorobenzyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-((*S*)-3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(azetidin-1-cacbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-cacbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-xyclopropyl-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-(3-aminoazetidin-1-cacbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-hydroxyetyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-metoxyetyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*R*)-2-hydroxypropyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*R*)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*S*)-1-hydroxybutan-2-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*S*)-2-hydroxy-1-phenyletyl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*R*)-2-hydroxy-1-phenyletyl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-hydroxybutyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-etoxyetyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*R*)-1-hydroxybutan-2-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2,3-dihydroxypropyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(((*R*)-tetrahydrofuran-2-yl)metyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(2-propoxyetyl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*R*)-1-hydroxypentan-2-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-isopropoxyetyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(1-metoxybutan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-(2-florophenyl)-2-hydroxyetyl)-6-metyl

morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*R*)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2,2-dimetoxyetyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*1S,2S*)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-hydroxyxyclohexyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(1-hydroxyhexan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3,3-dimetylbutan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*S*)-1-hydroxyhexan-2-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*2S,3S*)-1-hydroxy-3-metylpentan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*R*)-1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((4-metylmorpholin-2-yl)metyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-4-(metylthio)butan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(2-phenoxyetyl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(2-phenoxypropyl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-hydroxy-3-phenylpropyl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(2-(pyridin-3-yloxy)propyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-(4-florophenoxy)etyl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-(3-florophenyl)-2-hydroxyetyl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(*(S)*-1-xyclohexyl-3-hydroxypropan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(isochroman-1-ylmetyl)-6-metylmorpholin -2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*1S,2R*)-1-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl) propan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*1S*)-1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-hydroxy-3-(piperazin-1-yl)propyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-*N*-(azetidin-3-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((*S*)-pyrolidin-3-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((*R*)-pyrolidin-3-yl)morpholin-2-

carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((*S*)-piperidin-3-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((*R*)-piperidin-3-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((*S*)-pyrolidin-2-ylmetyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-*N*-(2-(benzylamino)etyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(pyridin-2-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(6-metylpyridin-2-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(5-metylisoxazol-3-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(2,2,2-trifloroetyl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2,2-difloroetyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(3,3,3-trifloropropyl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-(dimetylamino)-2-metylpropyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((*S*)-morpholin-2-ylmetyl) morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(((*S*)-4-metylmorpholin-2-yl)metyl)morpholin-2-carboxamit axetic axetat;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-floroetyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(3-floropropyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-yl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((*R*)-1,1,1-trifloropropan-2-yl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-*N*-(xyanometyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-*N*-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(3-metyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-4-yl)morpholin-2-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-cacbonyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril hydroclorua;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(3-((metylamino)metyl)azetidin-1-cacbonyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((4-flopiperidin-4-yl)metyl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-(azetidin-3-ylmetyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacbonyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril hydroclorua;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-cacbonyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril hydroclorua;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(1,7-diazaspiro[4.4]nonan-7-cacbonyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-(3-carbamoyl-1-metyl-*1H*-pyrazol-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(oxetan-3-ylmetyl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((3-metyloxetan-3-yl)metyl) morpholin-2-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-cacbonyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(oxetan-3-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-*N*-((3-(aminometyl)oxetan-3-yl)metyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(oxetan-2-ylmetyl)morpholin-2-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(piperazin-1-cacbonyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(2-(metylamino)etyl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(*(S)*-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)

morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(*(R)*-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl) morpholin-2-carboxamit;

Metyl 2-((*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamido) axetat;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(*(S)*-4,4,4-triflo-3-hydroxybutyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(*(R)*-4,4,4-triflo-3-hydroxybutyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-*N*-(3-amino-4,4,4-triflorobutyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

axit 2-((*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamido) axetic;

1-((*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-cacbonyl)azetidin-3-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-cacbonyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril hydroclorua;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-cacbonyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-(3-carbamoylpyridin-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(*(R)*-morpholin-2-ylmetyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(pyridin-4-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(pyridin-3-yl)morpholin-2-

carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(1-(piperidin-4-yl)-*1H*-pyrazol-4-yl)morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-(1-(azetidin-3-yl)-*1H*-pyrazol-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-((1H-pyrazol-5-yl)metyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-*N*-((1H-pyrazol-4-yl)metyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((3-(trifloromethyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(1-(pyridin-2-yl)etyl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(pyridin-2-ylmetyl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((6-metylpyridin-2-yl)metyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((1-metylpiperidin-2-yl)metyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-((3-metylpyridin-2-yl)metyl) morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-*N*-(4-xyano-*1H*-pyrazol-3-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*3S,4R*)-4-flo-1-metylpyrolidin-3-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*3S,4R*)-4-floropiperidin-3-yl)-N,6-dimetylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua;

5-((*2R,6R*)-2-(3-(aminometyl)azetidin-1-cacbonyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(3-((etylamino)metyl)azetidin-1-cacbonyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(3-((dimetylamino)metyl)azetidin-1-cacbonyl)-6-metyl morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(1-metylazepan-4-yl)morpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(((*2R,6R*)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)morpholin-2-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(octahydropyrolo[3,4-c]pyrrole-2-cacbonyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(*(R)*-pyrolidin-2-ylmetyl) morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(*(S)*-piperidin-2-ylmetyl) morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-((*1R,3R,5S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-(azepan-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-((*1R,5S,6S*)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-6-dimetylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(((*2S,6R*)-4,6-dimetylmorpholin-2-yl)metyl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-(4-(dimetylamino)piperidin-1-cacbonyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(1-metylpiperidin-4-yl)morpholin -2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*3S,4R*)-4-floropyrolidin-3-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*3S,4R*)-4-floropiperidin-3-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl) morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-(1-(2-amino-2-oxoetyl)piperidin-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-(4-aminopiperidin-1-cacbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(4-amino-4-metylpiperidin-1-cacbonyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N,6-dimetyl-*N*-(*(R)*-piperidin-3-yl)morpholin -2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-(2-carbamoylpyridin-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-6-dimetyl-*N*-(*(S)*-piperidin-3-yl)morpholin -2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(1-etylpiperidin-4-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(1-etylpiperidin-3-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(*(R)*-1-metylpiperidin-3-yl) morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(4-metylpiperidin-4-yl)morpholin -2-carboxamit;

(*2R,6R*)-*N*-(2-amino-2-metylpropyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit;

rel-(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*3R,4S*)-4-floropyrolidin-3-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua;

rel-(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*3S,4R*)-4-floropyrolidin-3-yl)-6-

metylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-*N*-(azepan-3-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua;

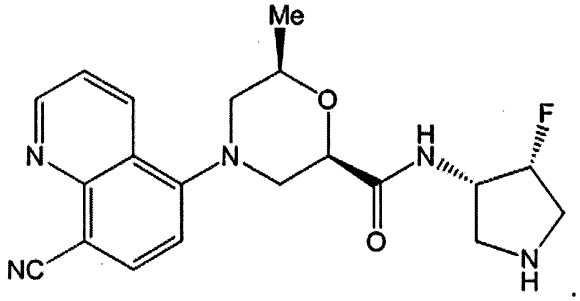
(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(1-metylazepan-3-yl)morpholin-2-carboxamit hydroclorua;

(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(1,4-dimetylpiperidin-4-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit; và

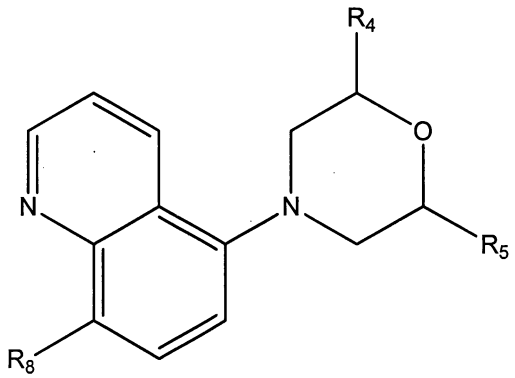
(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-(4-flo-1-metylpiperidin-3-yl)-6-metyl morpholin-2-carboxamit hydroclorua.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 3, trong đó hợp chất hoặc muối này được chọn từ nhóm bao gồm rel-(*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*3R,4S*)-4-floropyrolidin-3-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxamit hydroclorua và (*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-*N*-(1-metylpiperidin-4-yl)morpholin-2-carboxamit.

5. Hợp chất như được thể hiện dưới đây hoặc muối dược dụng của nó, có công thức hóa học lập thể tương ứng như sau:



6. Hợp chất có công thức (II) hoặc muối dược dụng của nó:



(II),

trong đó:

R_4 là metyl;

R_5 là C_1-C_5 alkyl no hoặc không no, và được thế tùy ý bằng:

-H, -Cl, -F, -OH, $-NH_2$, oxo-, $-N(CH_2CH_3)_2$, phenyl, xyclohexyl, phenyltriazolyl, xyclohexyltriazolyl, pyridinyl, pyrolidinyl,

morpholinyl được thế tùy ý bằng metyl hoặc hydroxymetyl,

-O-, được thế bằng:

C_1-C_6 alkyl, metylphenyl, metylxyclohexyl, pyridinyl, diazinyl, hoặc phenyl được thế tùy ý bằng –F hoặc metyl,

-NH-, được thế bằng:

C_2-C_7 alkyl là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, no hoặc không no, và được thế tùy ý bằng oxo-, phenyl, metyl, hoặc –OH,

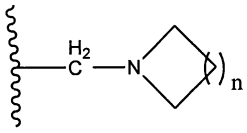
pyridinyl được thế tùy ý bằng metyl, metoxy, phenyl, hoặc amino,

diazinyl được thế tùy ý bằng etyl,

benzoimidazolyl, metylphenyl, phenylpyrazolyl, naphtyridyl,

phenyl được thế tùy ý bằng –F, metyl, etyl, hoặc etoxy,

imidazolidinyl được thế tùy ý bằng metyl

hoặc R_5 là 

, trong đó n là 1-3, và trong đó amin vòng được thế tùy ý bằng

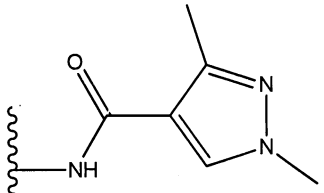
C_1-C_3 alkyl được thế tùy ý bằng

-OH, -F, phenyl, $-NH_2$, xyclohexyl, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, metylsulfonamidyl, benzensulfonamidyl, metylbenzensulfonamidyl, hoặc

pyrolidinyl được thế tùy ý bằng metyl hoặc hydroxyl, hoặc

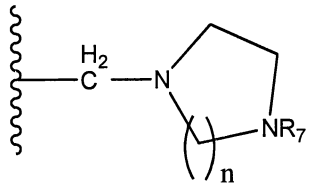
$-NHC(O)R_6$, trong đó R_6 là C_1-C_5 alkyl, phenyl, pyridinyl, florophenyl, metylsulfonyl, florobenzensulfonyl, dimetyl pyrazol sulfonyl, hoặc

pyrazolyl được thế tùy ý bằng metyl;

piperidinyl được thế tùy ý bằng –C(O)CH_3, -C(O)CH_2CH_3, metyl, oxo-, C(O)Ph, -NH_2, -NH-C(O)CH_3, hoặc 

,

piperazinyl được thế tùy ý bằng –C(O)OC(CH_3)$_3$, metyl, -C(O)CH_3, -C(O)Ph, C(O)CH(CH_3)$_2$, -C(O)CH_3, hoặc metylsulfonyl; hoặc

R_5 là 

, trong đó n là 1 hoặc 2, và trong đó diamin vòng được thế tùy ý trên ít nhất một nguyên tử cacbon bằng

metyl, oxo-, -N(CH_3)$_2$, amino, -CH_2CH_3, hoặc

piperidinyl được thế tùy ý bằng metyl, -C(O)CH_3, -C(O)CH(CH_3)$_2$, -C(O)Ph, hoặc –C(O)OC(CH_3)$_3$, và

trong đó R_7 là –H, phenyl, -C(O)CH_3, C_1-C_3 alkyl, -C(O)NH_2, hoặc –C(O)Ph; và

R_8 là metoxy hoặc xyano.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 6, trong đó hợp chất hoặc muối này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6R*)-metyl 4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-carboxylat;

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril dihydroclorua;

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril metansulfonat;

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril bis(2,2,2-triflo-axetat);

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril bis(sulfonat);

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril sulfonat;

5-(*(2S,6R)*-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril 2,3-dihydroxy-suxinat;

5-(*(2S,6R)*-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril dimetansulfonat;

N-((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)axetamit;

N-((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)pivalamit;

5-(*(2S,6S)*-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(aminometyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6S*)-4-(8-metoxyquinolin-5-yl)-2,6-dimetylmorpholin;

5-((*2R,6S*)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(metoxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(flometyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(etoxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(isopropoxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(isobutoxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(clometyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-((hexyloxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-((xyclohexylmetoxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-propylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6S)*-2-(flometyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6S)*-2-(clometyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-((2,6-dimetylphenoxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-pentylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-formyl-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

N-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-2-phenyl propanamit;

5-((*2R,6R*)-2-(1-hydroxyallyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-1-hydroxyallyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

N-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-1-phenyl xyclobutancarboxamit;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-1-hydroxyallyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(pyrolidin-1-ylmetyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((dietylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((benzylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(phenoxymetyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-((m-tolyloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-((p-tolyloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(1-hydroxypropyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-1-hydroxypentyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-1-hydroxypentyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-xyclohexyl(hydroxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-xyclohexyl(hydroxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

N-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-2-phenyl axetamit;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-1-hydroxy-2-phenyletyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-1-hydroxy-2-phenyletyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-

cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-1-hydroxy-3-phenylpropyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-1-hydroxy-3-phenylpropyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((phenylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((m-tolylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((o-tolylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((p-tolylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-((3,4-diflorophenoxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-((3-florophenoxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((1,2-dimetyl-*1H*-benzo[d]imidazol-5-yl)amino)metyl)-6-metyl morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((1-etyl-2-metyl-*1H*-benzo[d]imidazol-5-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((xyclohexylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-((2-florophenoxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-propionylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-(xyclohexanecacbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(3-phenylpropanoyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-((o-tolyloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((pyrimidin-2-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((pyridin-2-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((6-metylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((5-metylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-((2,2-dimetylpyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((2-isopropylpyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((*(S)*-2-metylpyrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((*(S)*-3-phenylpyrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((*(R)*-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((4-metylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((3-phenylpyrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((6-metoxypyridin-3-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((*(R)*-2-metylpyrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((2,5-dimetylpyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((4-metoxypyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((6-metoxypyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((1-phenyl-*1H*-pyrazol-5-yl)amino)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((*(S)*-3-metylpyrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(*(R)*-3-phenyl-1-(pyrolidin-1-yl)propyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(*(S)*-3-phenyl-1-(pyrolidin-1-yl)propyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((3-metoxypyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-3-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((*2R,6S*)-2,6-dimetylpiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(S)*-3-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin -8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-

cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((2-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((2-metylpiperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((2-etylpiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((2,3-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((pyridin-3-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((pyridin-4-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((*S*)-2-(trifloromety)pyrolidin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4,4-difloropiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-phenylpiperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-floropiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((xyclopentylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((3-metylxyclohexyl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((3-metylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin

-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-etyl-6-(hydroxymetyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((4-phenylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(piperazin-1-ylmetyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-phenylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((6-aminopyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin -8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((2S,4R)-4-hydroxy-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((*(R)*-2-metylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((*(R)*-3-metylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((*(S)*-3-metylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((2R,5R)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((4-metylxyclohexyl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((xyclobutylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-

cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((xycloheptylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((2-hydroxyxyclopentyl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((2-metylxyclohexyl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((5-phenylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((3-phenylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((((1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)amino)metyl)-6-metyl-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((3-etoxypyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((2-phenylpyridin-4-yl)amino)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((6-phenylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((2-metyl-5-oxopiperazin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-propylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril dihydroclorua;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(R)*-3-aminopiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

(*2R,6S*)-4-(8-clo-1,7-naphtyridin-5-yl)-2,6-dimetylmorpholin;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-aminopiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((5-floropyrimidin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(piperidin-1-ylmetyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(morpholinometyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((*(2S,6R)*-2,6-dimetylmorpholino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((*2R,6R*)-2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

*N-(*1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)axetamit;

*N-(*1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)axetamit hydroclorua;

5-(*(2S,6R)*-2-(((1,8-naphtyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-

4-carboxamit;

*N-(*1-(((*2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)benzamit;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

4-(((*2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxamit;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-xyclohexylpiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-((4-xyclohexyl-*1H*-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-((4-phenyl-*1H*-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((2-oxo-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((5-etylpyrimidin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((6-amino-3,5-dimetylpyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metyl-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((pyrazin-2-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((1,3-dimetyl-*1H*-pyrazol-5-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((3-(pyrolidin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((3-(piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(((*R*)-2,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-(*(R)*-[1,3'-bipyrolidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((*R*)-3-(piperidin-1-yl)pyrolidin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-benzoylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)nicotinamit;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)isonicotinamit;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)picolinamit;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)hexanamit;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)isobutyramit;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)isobutyramit hydroclorua;

N-(1-(((*2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)pivalamit;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-morpholinopiperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin -8-cacbonitril;

tert-butyl 4-(1-(((*2S,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl) metyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat;

tert-butyl 4-(4-(((*2S,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl) metyl)piperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl) morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-([4,4'-bipiperidin]-1-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-((1'-axetyl-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((1'-metyl-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((3-(piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-((3-(4-axetylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metyl-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-((1'-isobutyryl-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-((3-(4-benzoylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metyl morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-((1'-benzoyl-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-(1-metylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)-

morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(1-axetylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)-6-metyl-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)-6-metyl-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(1-benzoylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)-6-metyl-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((3-(4-isobutyrylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metyl-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(4-axetylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metyl-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(4-isobutyrylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metyl morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((4-(4-benzoylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metyl-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-morpholino)quinolin-8-cacbonitril trihydroclorua;

5-(*(2S,6R)*-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)-2-metyl-quinolin-8-cacbonitril;

N-(*(R)*-1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-pyrolidin-3-yl)axetamit;

N-(*(R)*-1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-pyrolidin-3-yl)isobutyramit;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((*(S)*-3-(piperidin-1-yl)pyrolidin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((*(S)*-3-(piperidin-1-yl)pyrolidin-1-yl)metyl)morpholino)-

quinolin-8-cacbonitril dihydroclorua;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((3-morpholinoazetidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((3-((*S*)-2-metylpyrolidin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((*S*)-2-metylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-2,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-etylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-etylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril dihydroclorua;

5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-etyl-4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-((4-(azepan-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-((*S*)-[1,3'-bipyrolidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2S,6R*)-2-((3-(4-aminopiperidin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metyl morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

N-(1-(1-(((*2S,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)axetamit;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((3-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-(*(2S,6R)*-2-((3-(*(S)*-3-hydroxypyrolidin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metyl-morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)-1,3-dimetyl-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(1-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dimetyl-*1H*-pyrazol-4-carboxamit;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)metansulfonamit;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)benzensulfonamit;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)-4-flobenzensulfonamit;

5-(*(2S,6R)*-2-((3-aminoazetidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) azetidin-3-yl)axetamit;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) azetidin-3-yl)-4-florobenzamit;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) azetidin-3-yl)metansulfonamit;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) azetidin-3-yl)-4-florobenzensulfonamit;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) azetidin-3-yl)-1,3-dimetyl-*1H*-pyrazol-4-sulfonamit;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) piperidin-4-yl)-1,3-dimetyl-*1H*-pyrazol-4-sulfonamit;

N-(1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) azetidin-3-yl)isobutyramit;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((*(S)*-2-metyl-5-oxopiperazin-1-yl)metyl)morpholino)

quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((*R*)-2-metyl-5-oxopiperazin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((*R*)-2-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-(((*S*)-2-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((2,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((2,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril;

N-((*R*)-1-(((*2S,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) pyrolidin-3-yl)benzamit;

5-((*2S,6R*)-2-(((*R*)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

N-((*S*)-1-(((*2S,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-pyrolidin-3-yl)axetamit;

N-((*S*)-1-(((*2S,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-pyrolidin-3-yl)isobutyramit;

N-((*S*)-1-(((*2S,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-pyrolidin-3-yl)benzamit;

5-((*2S,6R*)-2-(((*S*)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino) quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-((pyrazin-2-yloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

N-(1-(((*2S,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl) azetidin-3-yl)benzamit;

5-((*2S,6R*)-2-((3,3-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-

8-cacbonitril dihydroclorua;

5-((*2R,6S*)-2-metyl-6-((3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino) quinolin-8-cacbonitril dihydroclorua;

5-((*2R,6R*)-2-(*(R)*-1-hydroxyetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-*N*-etyl piperidin-4-carboxamit;

1-((*(2S,6R)*-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-*N*-etyl piperidin-4-carboxamit hydroclorua;

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-1-hydroxyetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-((pyridin-2-yloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-((pyrimidin-2-yloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

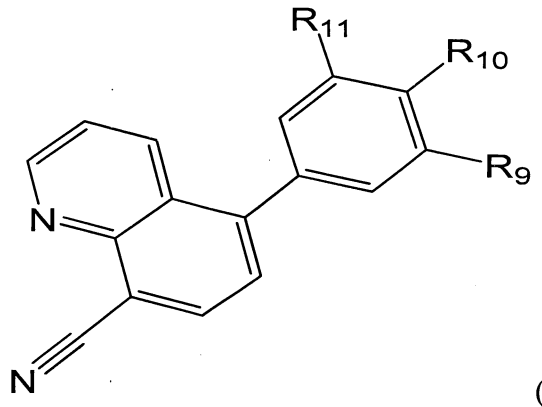
5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(*(R)*-1-(pyrimidin-2-yloxy)etyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril;

5-((*2R,6R*)-2-metyl-6-(*(S)*-1-(pyrimidin-2-yloxy)etyl)morpholino)quinolin-8-cacbonitril; và

5-((*2R,6R*)-2-(*(S)*-hydroxy(pyridin-2-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril.

8. Hợp chất hoặc muối dược dụng được chọn từ nhóm bao gồm 5-(3-metyl-5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)quinolin-8-cacbonitril, 5-(3-(clorometyl)-5-metylphenyl)quinolin-8-cacbonitril, 5-((*2S,7R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-7-metyl-1,4-oxazepan-4-yl)quinolin-8-cacbonitril, 5-((*2R,6S*)-2,6-dietylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril, 5-((*2R,6R*)-2-((benzyloxy)metyl)-6-etylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril, 5-((*2S,6R*)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-cacbonitril và 5-((*2R,7R*)-2-(hydroxymetyl)-7-metyl-1,4-oxazepan-4-yl)quinolin-8-cacbonitril, hoặc muối dược dụng của nó.

9. Hợp chất có công thức (III) hoặc muối dược dụng của nó:



(III),

trong đó:

R_{11} là H hoặc metyl;

R_{10} là H hoặc, khi R_{11} và R_9 đều là H, là metyl-1,4'-bipiperidinyl;

R_9 là –H hoặc là $–CH_2$- được thế bằng 1,4'-bipiperidinyl, oxo-, hydroxyl, metylpyridinyl, hoặc piperidinyl được thế tùy ý bằng hydroxyl, $-N(CH_3)_2$, hoặc piperidinyl.

10. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 9, trong đó hợp chất hoặc muối này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)phenyl)quinolin-8-cacbonitril;

5-(4-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)phenyl)quinolin-8-cacbonitril;

5-(3-formyl-5-metylphenyl)quinolin-8-cacbonitril;

5-(3-(hydroxymetyl)-5-metylphenyl)quinolin-8-cacbonitril;

5-(3-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-5-metylphenyl)quinolin-8-cacbonitril;

5-(3-((4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)metyl)-5-metylphenyl)quinolin-8-cacbonitril; và

5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-5-metylphenyl)quinolin-8-cacbonitril.

11. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và ít nhất một chất mang dược dụng.

12. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 5, trong đó muối dược dụng này là (*2R,6R*)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-*N*-((*3S,4R*)-4-floropyrolidin-3-yl)-6-metylmorpholin -2-carboxamit hydroclorua.

13. Dược phẩm chứa muối dược dụng theo điểm 12 và ít nhất một chất mang dược dụng.

14. Dược phẩm chứa muối dược dụng theo điểm 5 và ít nhất một chất mang dược dụng.

FIG. 1A

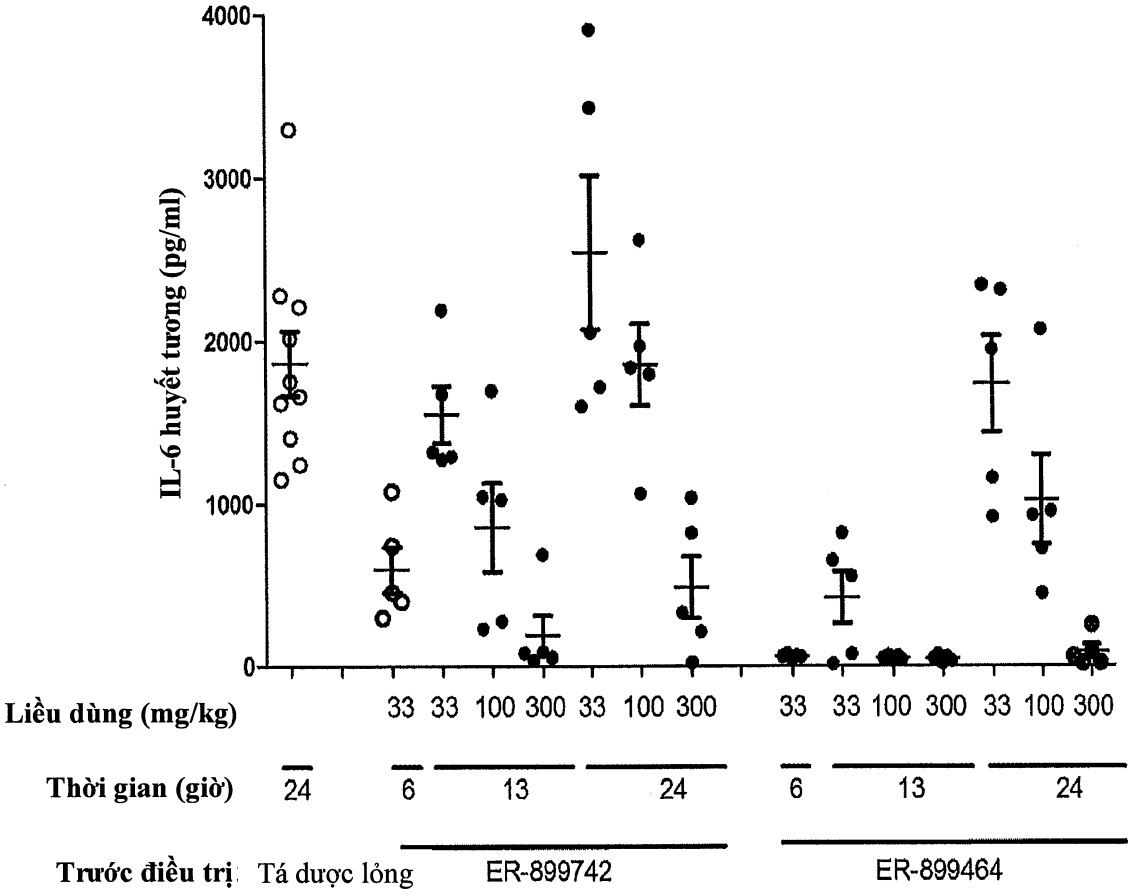

IL-6 huyết tương (pg/ml)
4000
3000
2000
1000
0
Liều dùng (mg/kg)
33 33 100 300 33 100 300
33 33 100 300 33 100 300
Thời gian (giờ)
24
6
13
24
6
13
24
Trước điều trị
Tá dược lỏng
ER-899742
ER-899464

FIG. 1B

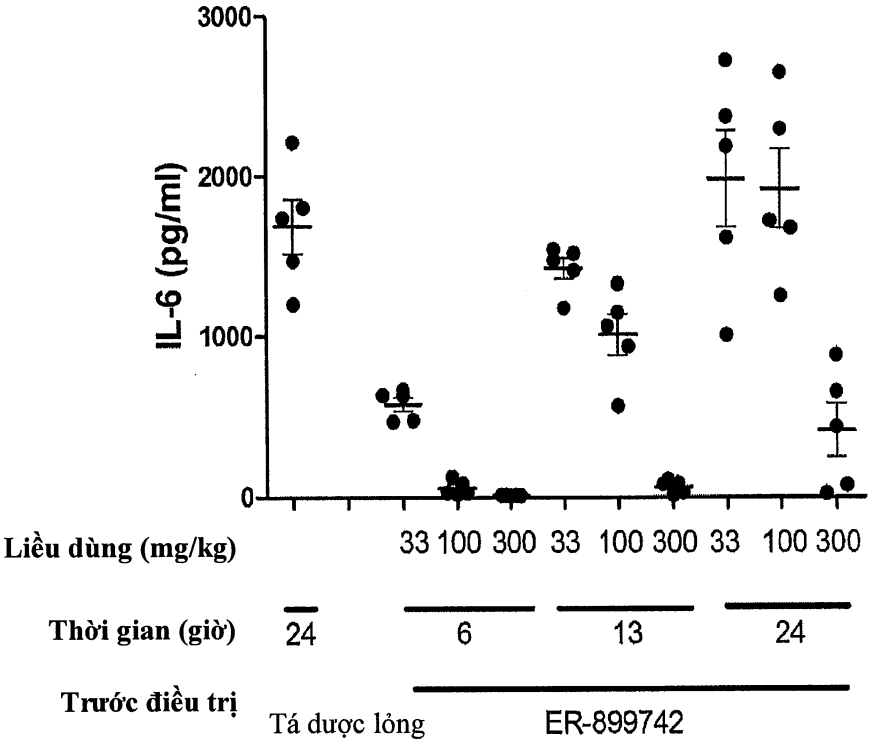
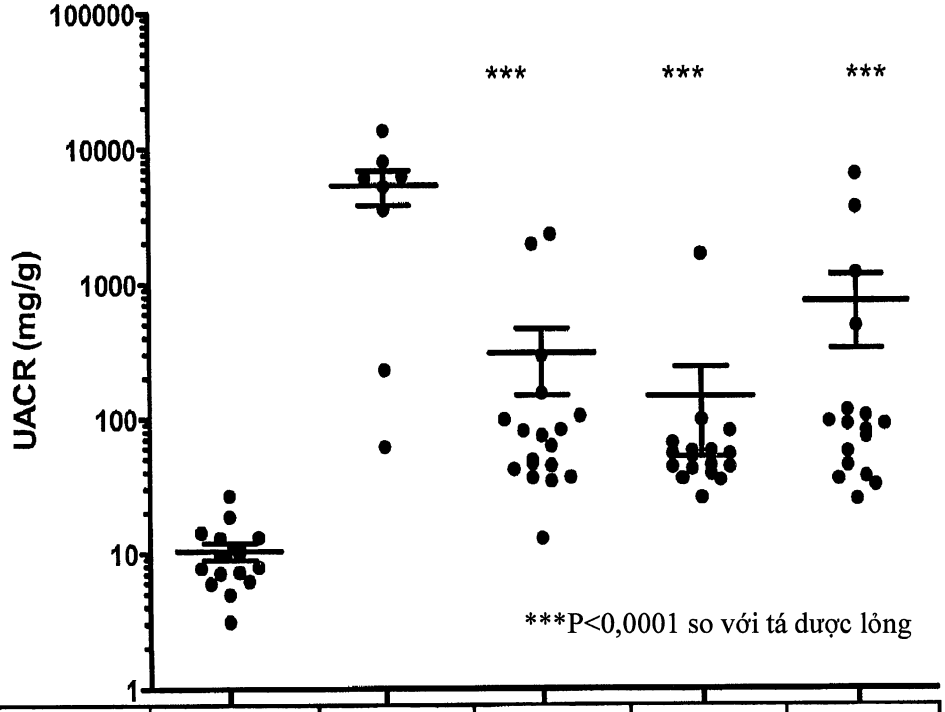
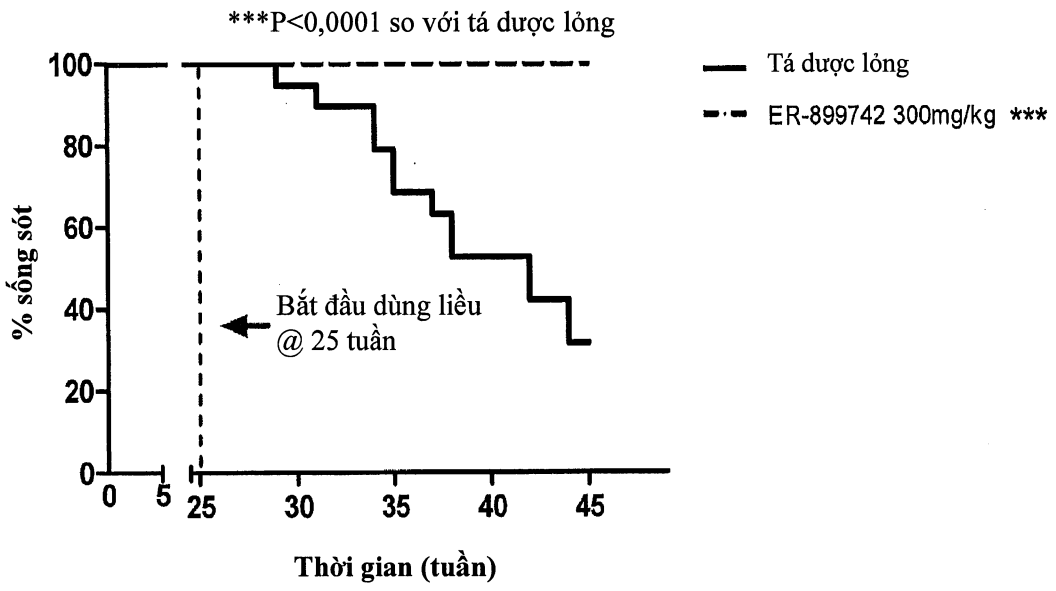

3000
2000
1000
0
IL-6 (pg/ml)
Liều dùng (mg/kg)
33 100 300 33 100 300 33 100 300
Thời gian (giờ)
24
6
13
24
Trước điều trị
Tá dược lỏng
ER-899742

FIG. 2A



Điều trị	Trước khi bị bệnh	Tá dược lỏng	-742	-742	-742
Liều dùng (mpk)	---	---	33	100	300
Thời gian (tuần)	---	21	21	21	21
Tuổi (tuần)	9	50	50	50	50

FIG. 2B


***P<0,0001 so với tá dược lỏng
100
80
60
40
20
0
% sống sót
Bắt đầu dùng liều
@ 25 tuần
0
5
25
30
35
40
45
Thời gian (tuần)
Tá dược lỏng
ER-899742 300mg/kg ***

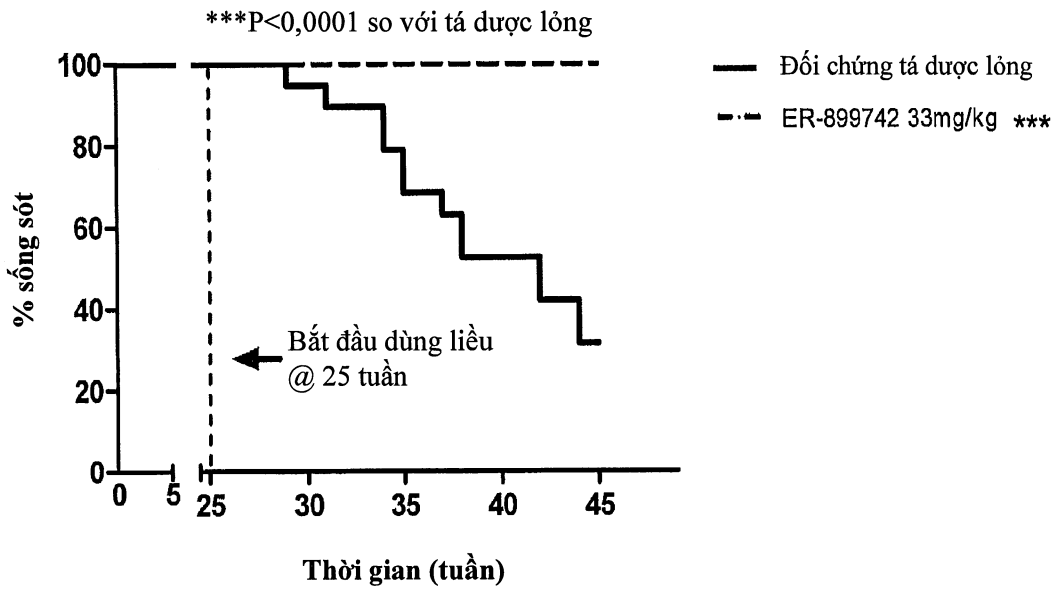
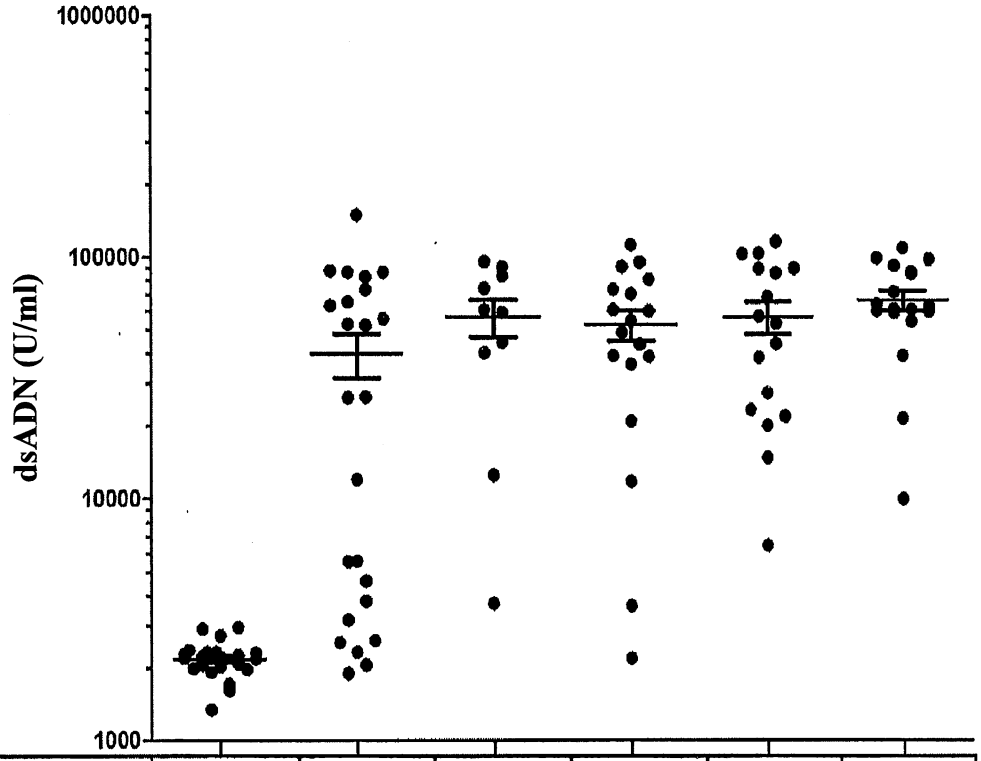
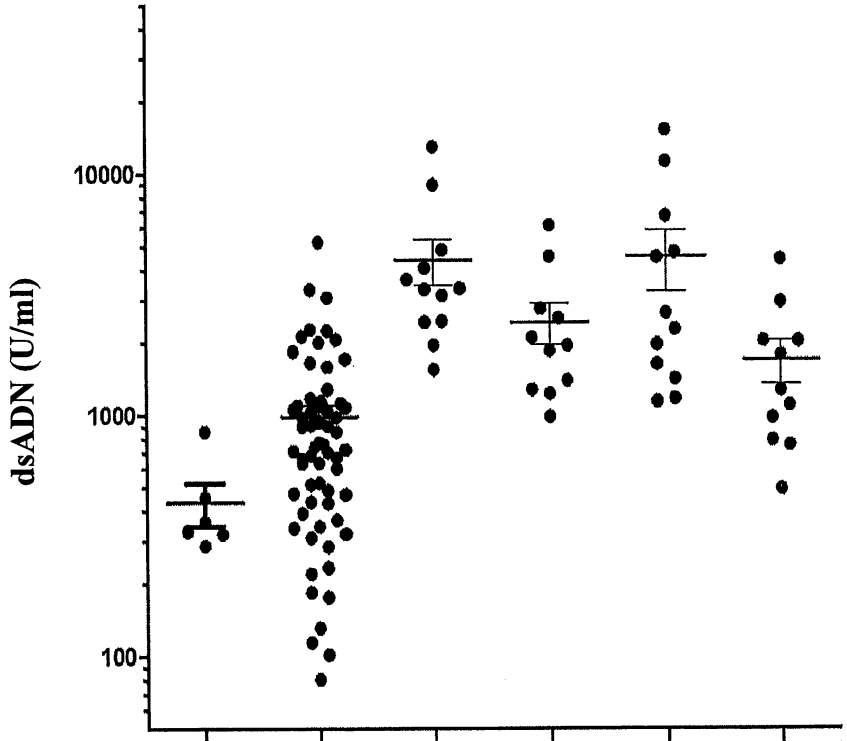

***P<0,0001 so với tá dược lỏng
100
80
60
40
20
0
% sống sót
Bắt đầu dùng liều
@ 25 tuần
0
5
25
30
35
40
45
Thời gian (tuần)
Đối chứng tá dược lỏng
ER-899742 33mg/kg ***

FIG. 2C



Điều trị	Trước khi bị bệnh	Trước khi dùng liều	Tá dược lỏng	-742	-742	-742
Liều dùng (mpk)	---	---	---	33	100	300
Thời gian (tuần)	---	--	17	17	17	17
Tuổi (tuần)	9	27	46	46	46	46

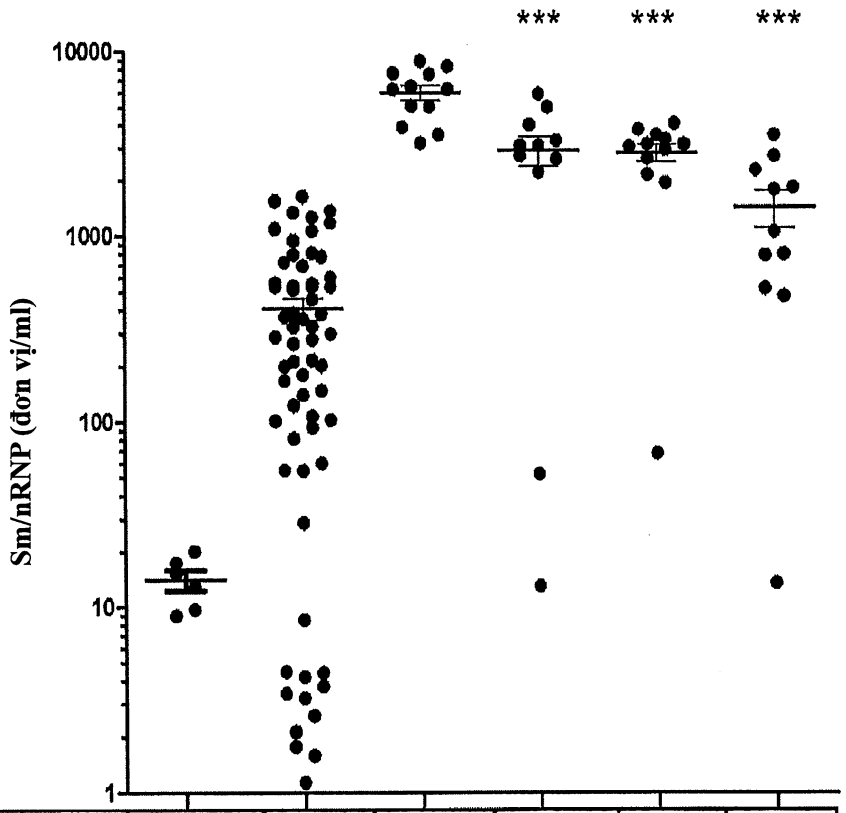
FIG. 3A



Điều trị	Bình thường	Trước khi dùng liều	Pris + tá dược lỏng	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Liều dùng (mpk)	---	--	--	33	100	300
Thời gian sau khi dùng pristan (tuần)	--	9	23	23	23	23
Thời gian dùng liều	--	--	13	13	13	13
Tuổi (tuần)	18	18	32	32	32	32

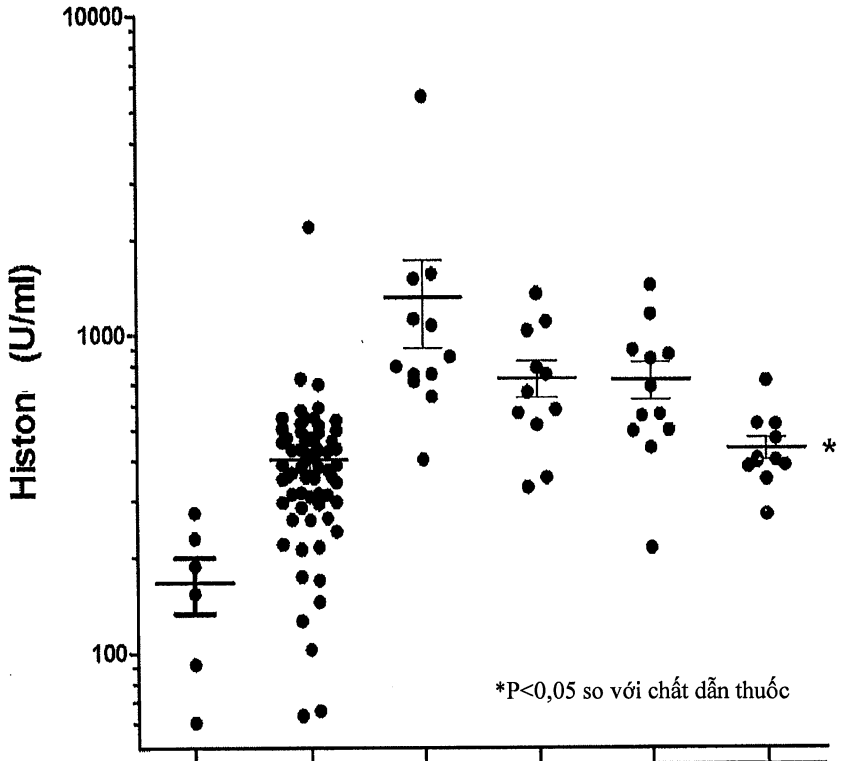
FIG. 3B

***P<0,0001 so với tá dược lỏng



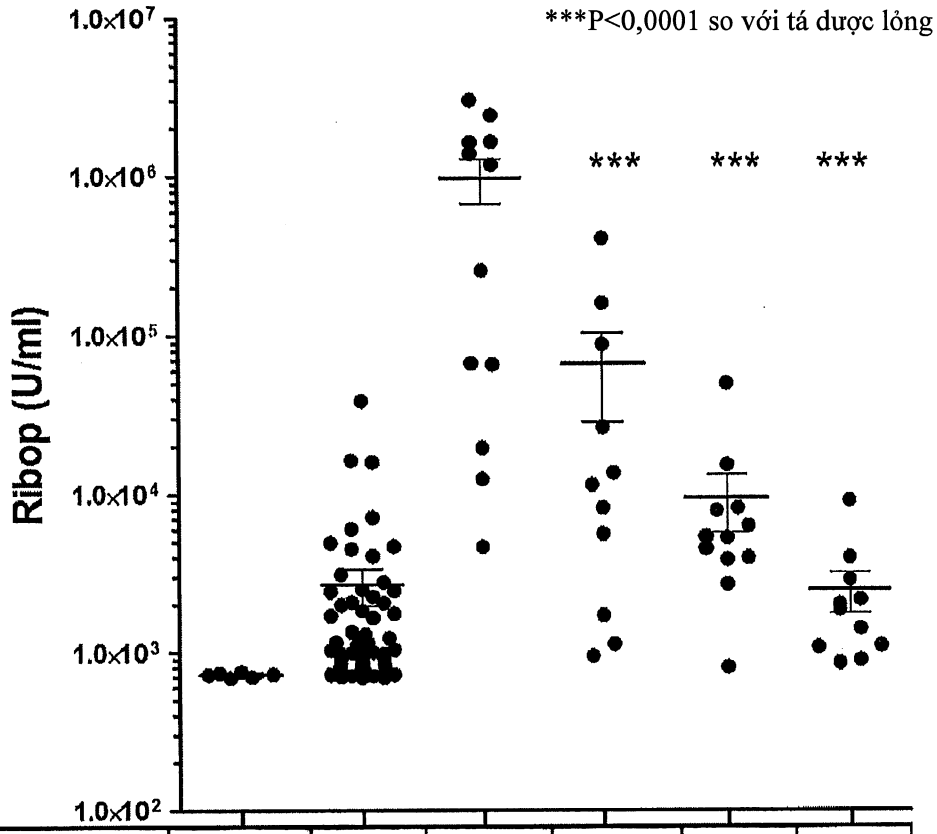
Điều trị	Bình thường	Trước khi dùng liều	Pris + tá dược lỏng	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Liều dùng (mpk)	---	--	--	33	100	300
Thời gian sau khi dùng pristan (tuần)	--	9	23	23	23	23
Thời gian dùng liều	--	--	13	13	13	13
Tuổi (tuần)	18	18	32	32	32	32

FIG. 3C



Điều trị	Bình thường	Trước khi dùng liều	Pris + tá dược lỏng	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Liều dùng (mpk)	---	--	--	33	100	300
Thời gian sau khi dùng pristan (tuần)	--	9	23	23	23	23
Thời gian dùng liều	--	--	13	13	13	13
Tuổi (tuần)	18	18	32	32	32	32

FIG. 3D

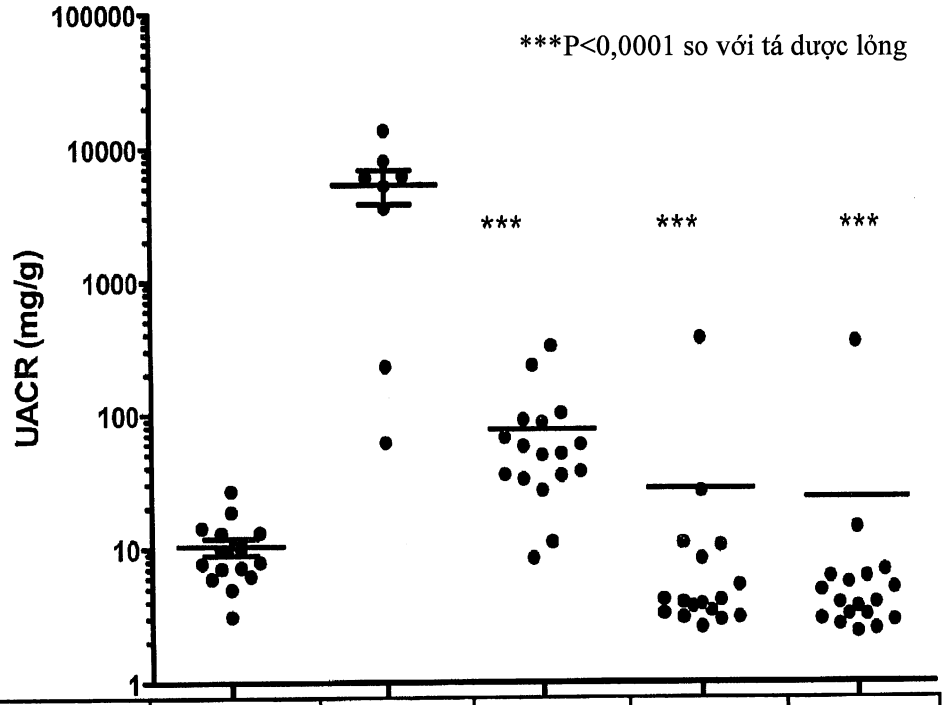


Điều trị	Bình thường	Trước khi dùng liều	Pris + tá dược lỏng	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
Liều dùng (mpk)	---	--	--	33	100	300
Thời gian sau khi dùng pristan (tuần)	--	9	23	23	23	23
Thời gian dùng liều	--	--	13	13	13	13
Tuổi (tuần)	18	18	32	32	32	32

FIG. 3E

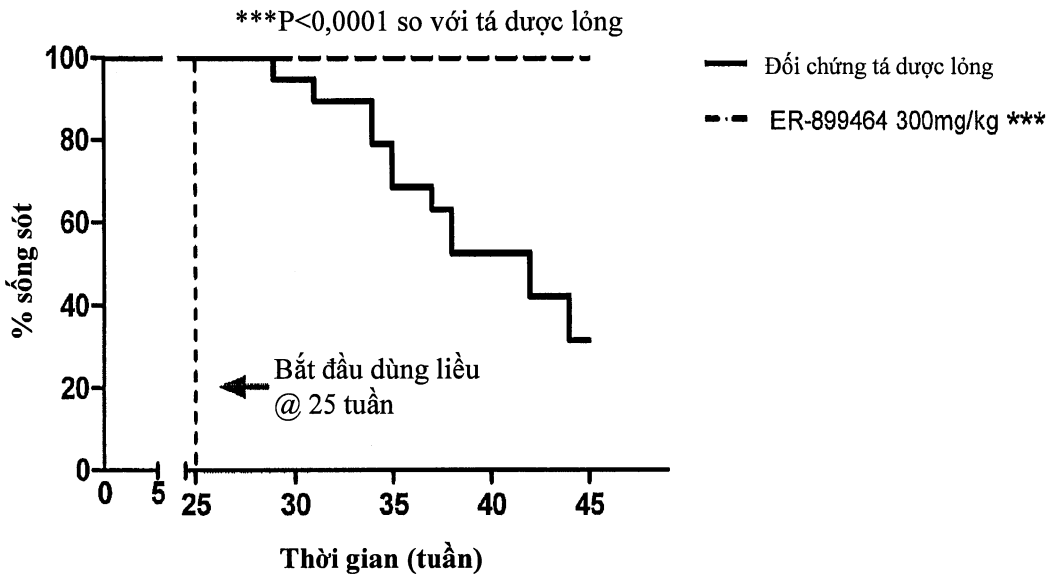
Gen số	Tên gen
1	Oas3
2	Ifi27l2a
3	**Ifi44 ***
4	Oasl2
5	**Irf7 ***
6	**Ifit1 ***
7	Cmpk2
8	Xaf1
9	Mx1
10	Fcgr1
11	Mmp8
12	Ddx60
13	Ifi204
14	**Usp18 ***
15	Ifi202b
16	**Siglec1 ***
17	**Isg15 ***
18	Herc6
19	Ifit3
20	Fpr1
21	Bst2
22	Cxcl10
23	Ms4a6c
24	Mmp9
25	Ccr2
26	Cd38
27	Tlr7
28	Prf1
29	C1qa
Hai mươi chín (29) gen thay đổi đáng kể giữa Pristan + tá dược lỏng so với đối chứng PBS không được gây cảm ứng (P<0,05, thay đổi ít nhất 1,5 lần)	
Giảm đáng kể bởi ER-899742 so với chuột được gây cảm ứng bởi pristan được xử lý bằng tá dược lỏng (P<0,05, thay đổi ít nhất 1,5 lần)	

FIG. 4A



Điều trị	Trước khi bị bệnh	Tá dược lỏng	-464	-464	-464
Liều dùng (mpk)	---	---	33	100	300
Thời gian (tuần)	---	21	21	21	21
Tuổi (tuần)	9	50	50	50	50

FIG. 4B


***P<0,0001 so với tá dược lỏng
100
80
60
40
20
0
% sống sót
Bắt đầu dùng liều
@ 25 tuần
0
5
25
30
35
40
45
Thời gian (tuần)
Đối chứng tá dược lỏng
ER-899464 300mg/kg ***

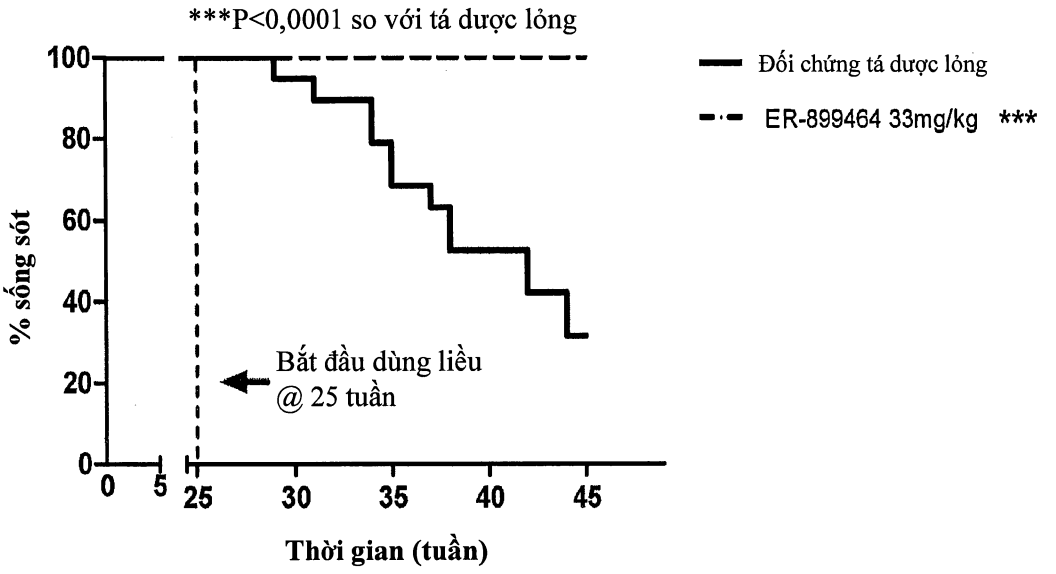
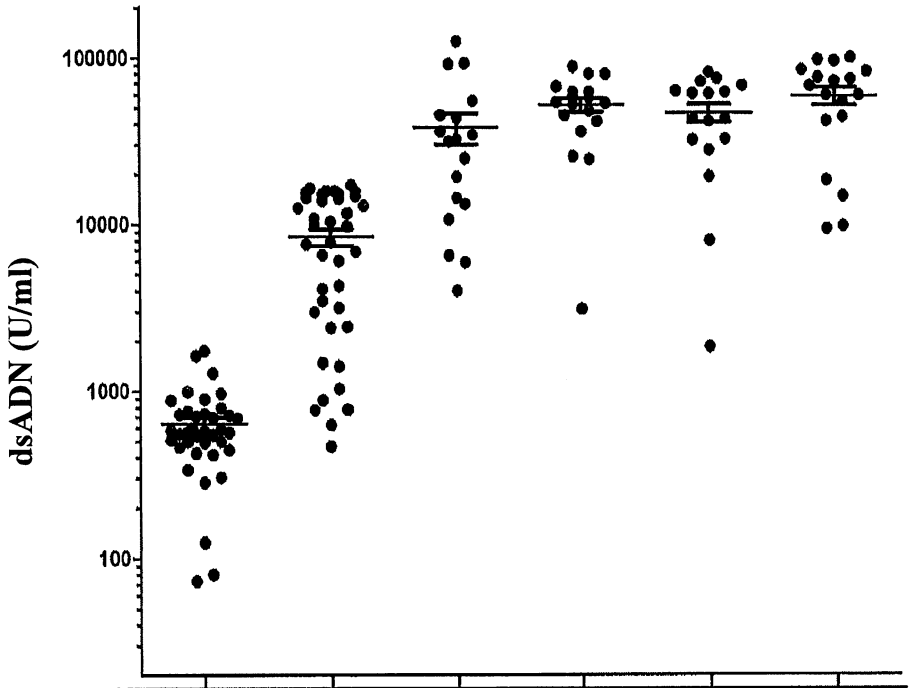
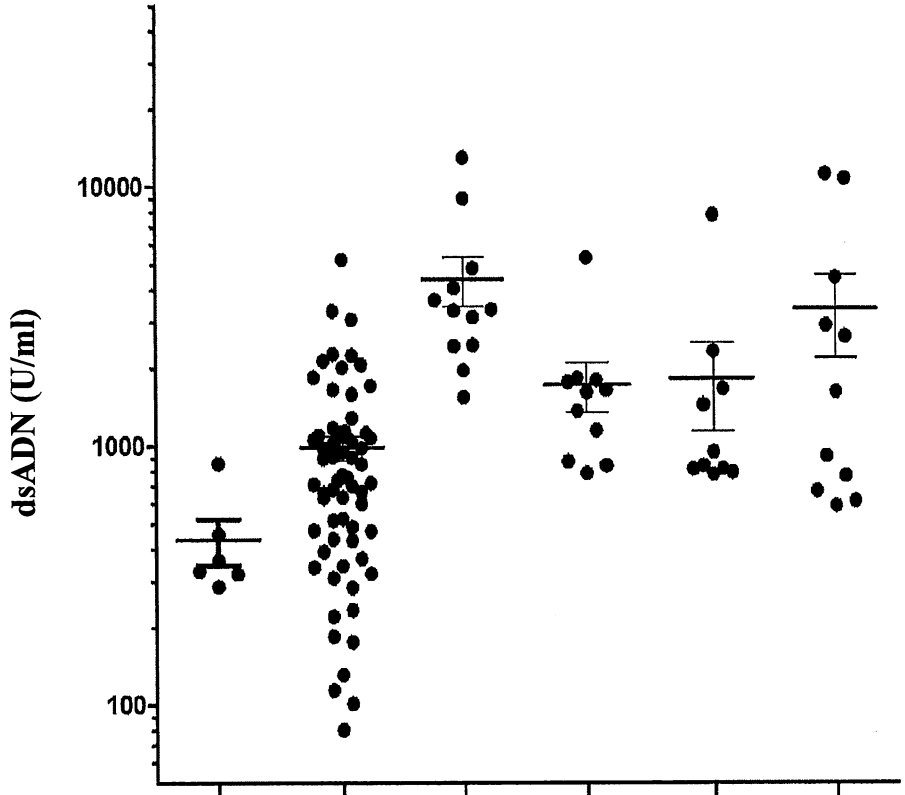

***P<0,0001 so với tá dược lỏng
100
80
60
40
20
0
% sống sót
Bắt đầu dùng liều
@ 25 tuần
0
5
25
30
35
40
45
Thời gian (tuần)
Đối chứng tá dược lỏng
ER-899464 33mg/kg ***

FIG. 4C



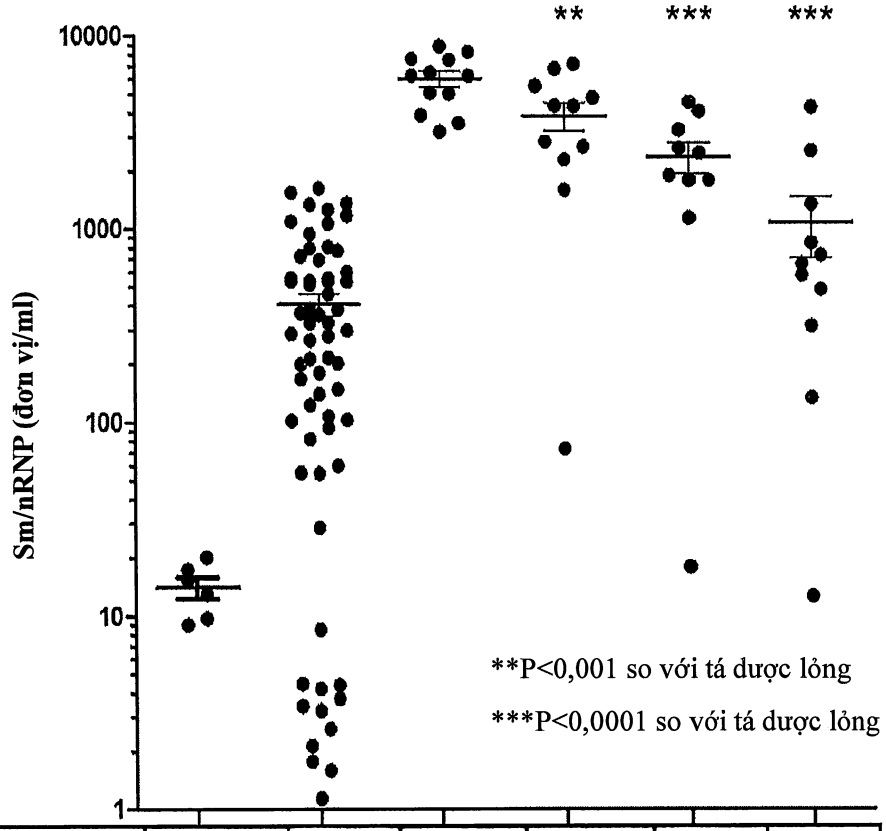
Điều trị	Trước khi bị bệnh	Trước khi dùng liều	Tá dược lỏng	-464	-464	-464
Liều dùng (mpk)	---	---	---	33	100	300
Thời gian (tuần)	---	--	17	17	17	17
Tuổi (tuần)	9	27	46	46	46	46

FIG. 5A



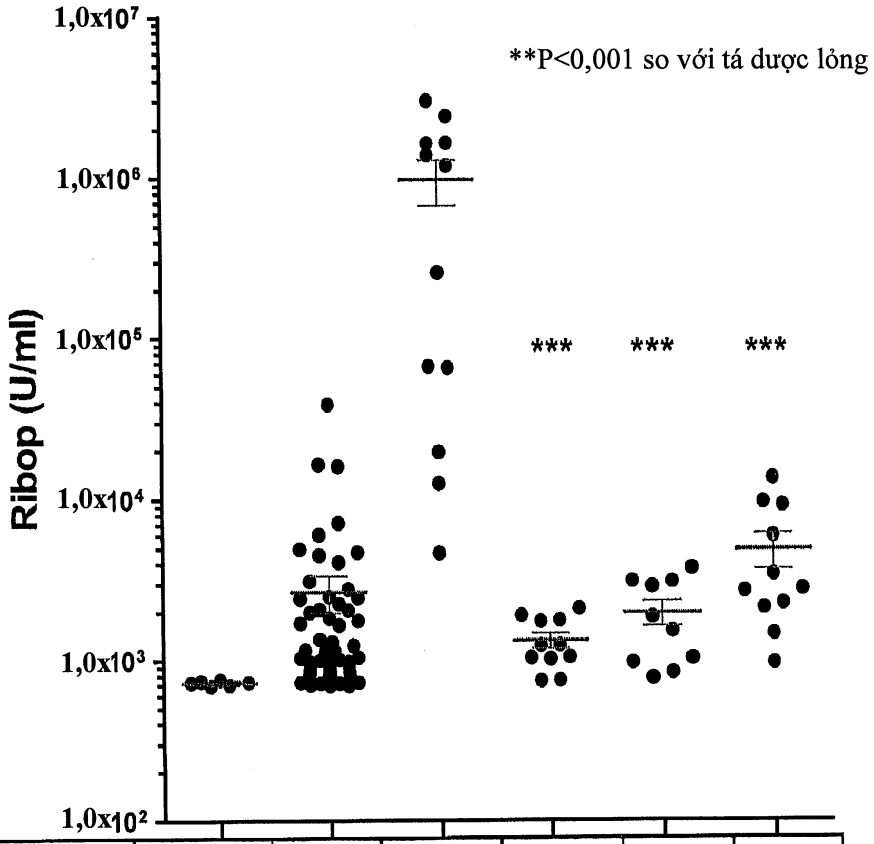
Điều trị	Bình thường	Trước khi dùng liều	Pris + tá dược lỏng	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Liều dùng (mpk)	---	--	--	33	100	300
Thời gian sau khi dùng pristan (tuần)	--	9	23	23	23	23
Thời gian dùng liều	--	--	13	13	13	13
Tuổi (tuần)	18	18	32	32	32	32

FIG. 5B



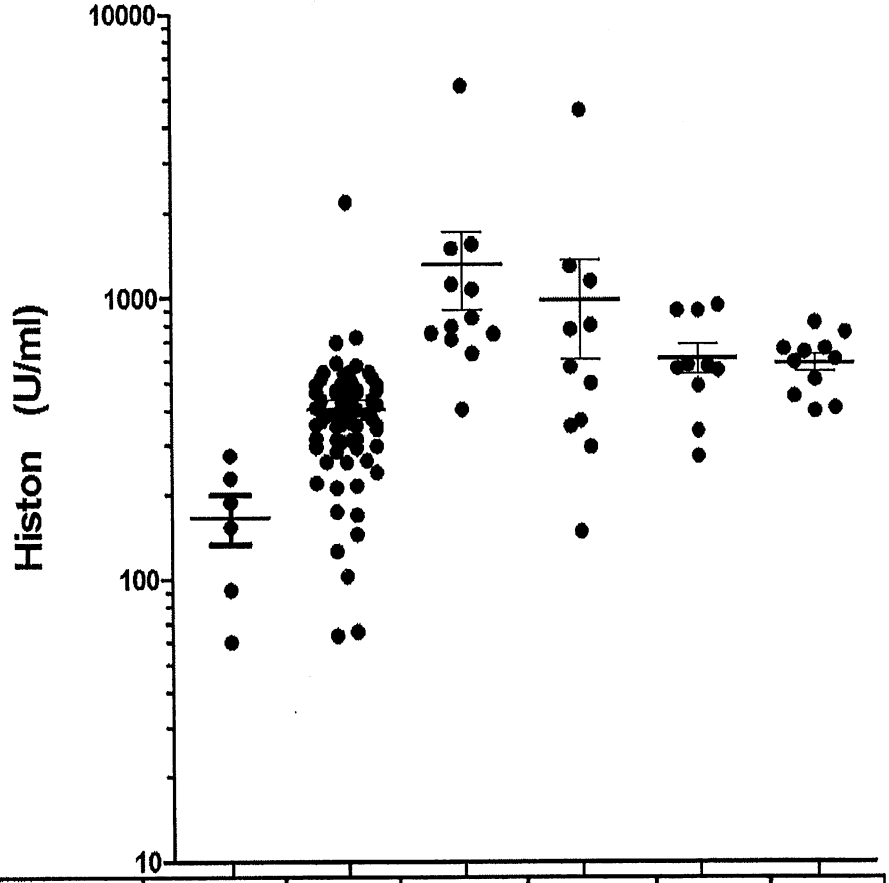
Điều trị	Bình thường	Trước khi dùng liều	Pris + tá dược lỏng	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Liều dùng (mpk)	---	--	--	33	100	300
Thời gian sau khi dùng pristan (tuần)	--	9	23	23	23	23
Thời gian dùng liều	--	--	13	13	13	13
Tuổi (tuần)	18	18	32	32	32	32

FIG. 5C



Điều trị	Bình thường	Trước khi dùng liều	Pris + tá dược lỏng	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Liều dùng (mpk)	---	--	--	33	100	300
Thời gian sau khi dùng pristan (tuần)	--	9	23	23	23	23
Thời gian dùng liều	--	--	13	13	13	13
Tuổi (tuần)	18	18	32	32	32	32

FIG. 5D



Điều trị	Bình thường	Trước khi dùng liều	Pris + tá dược lỏng	Pris + -464	Pris + -464	Pris + -464
Liều dùng (mpk)	---	--	--	33	100	300
Thời gian sau khi dùng pristan (tuần)	--	9	23	23	23	23
Thời gian dùng liều	--	--	13	13	13	13
Tuổi (tuần)	18	18	32	32	32	32

Số	Cấu trúc	Trọng lượng phân tử	HEK /hTLR7 IC50 (uM)	HEK/ hTLR9 IC50 (uM)	Tên hóa học	1H-NMR	MS
ER-878952	$C_{16}H_{17}N_3O$	267,3	0,1136	>30	5-((2R,6S)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,93 (6 H, d) 1,97 - 2,12 (2 H, m) 2,31 - 2,45 (2 H, m) 3,35 - 3,47 (2 H, m) 7,09 - 7,22 (1 H, m) 7,53 - 7,62 (1 H, m) 8,01 - 8,10 (1 H, m) 8,46 - 8,56 (1 H, m) 8,86 - 8,95 (1 H, m),	LCMS (ESI+) được tính toán cho C16H17N3O (M+H+) 268,3, phát hiện 268,1
ER-878952-02	$C_{16}H_{19}Cl_2N_3O$	340,3	0,0738	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carbonitril dihydroclorua	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,93 (6 H, d) 1,97 - 2,12 (2 H, m) 2,31 - 2,45 (2 H, m) 3,35 - 3,47 (2 H, m) 7,09 - 7,22 (1 H, m) 7,53 - 7,62 (1 H, m) 8,01 - 8,10 (1 H, m) 8,46 - 8,56 (1 H, m) 8,86 - 8,95 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C16 H17 N3 O (M+H+) 268,3, phát hiện 268,1
ER-878952-13	$C_{17}H_{21}N_3O_4S$	363,4	0,1410	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carbonitril methanesulfonat	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,26 (d, J=6,34 Hz, 7 H) 2,84 - 2,98 (m, 14 H) 3,40 - 3,54 (m, 2 H) 4,02 - 4,13 (m, 2 H) 7,42 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,22 - 8,35 (m, 2 H) 9,27 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 9,44 (d, J=4,64 Hz, 1 H) 12,42 (br. s., 2 H)	
ER-878952-24	$C_{20}H_{19}F_6N_3O_5$	495,4	0,0490	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carbonitril bis(2,2,2-trifluoroacetate)	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,94 (d, J=6,45 Hz, 9 H) 1,91 (br. s., 1 H) 2,02 (dd, J=7,32, 3,81 Hz, 3 H) 2,39 (t, J=11,57 Hz, 3 H) 3,38 - 3,43 (m, 3 H) 7,16 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,52 (dd, J=8,64, 1,61 Hz, 1 H) 8,91 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-878952-25	$C_{16}H_{21}N_3O_7S_2$	431,5	0,1200	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carbonitril bis(sulfonat)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,09 (d, J=6,15 Hz, 8 H) 2,52 (t, J=11,13 Hz, 3 H) 3,26 - 3,30 (m, 5 H) 3,86 - 3,95 (m, 3 H) 7,16 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,62 (ddd, J=8,50, 4,10, 1,17 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J=7,91, 1,17 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J=8,64, 1,32 Hz, 1 H) 8,99 (dt, J=2,71, 1,43 Hz, 1 H)	

Fig.6A

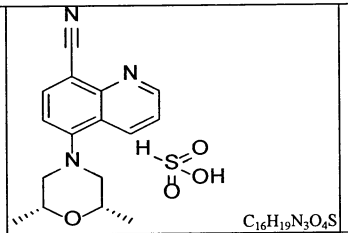
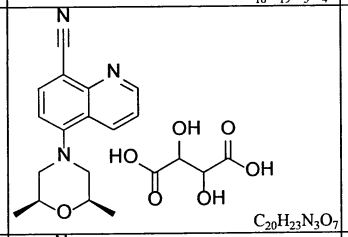
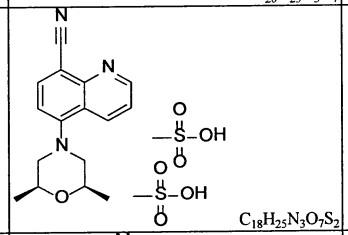
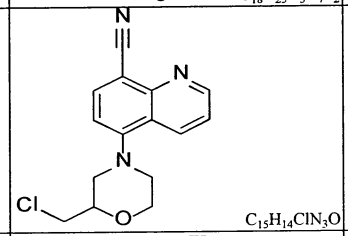
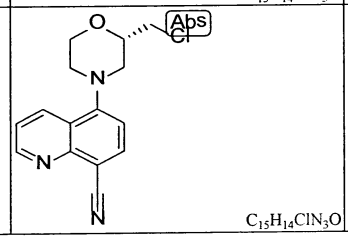
ER-878952-26	 $C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,4	0,0880	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carbonitril sulfonat	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,04 - 1,25 (m, 17 H) 2,44 - 2,67 (m, 8 H) 3,30 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 3,82 - 4,09 (m, 7 H) 7,12 - 7,31 (m, 3 H) 7,56 - 7,75 (m, 3 H) 8,09 - 8,33 (m, 3 H) 8,49 - 8,74 (m, 4 H) 8,98 (ddd, J=4,32, 3,00, 1,76 Hz, 20 H) 9,09 (m, 1 H)	
ER-87895227	 $C_{20}H_{23}N_3O_7$	417,4	0,1250	>20	5-((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carbonitril 2,3-dihydroxysuccinate		
ER-878952-28	 $C_{18}H_{25}N_3O_7S_2$	459,5	0,1040	>20	5-((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carbonitril dimethanesulfonat		
ER-879484	 $C_{15}H_{14}ClN_3O$	287,7	0,3435	>20	5-(2-(clometyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 (d, J=6,15 Hz, 1 H) 3,31 (s, 1 H) 3,64 (dd, J=5,57, 0,88 Hz, 2 H) 4,00 - 4,08 (m, 3 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,09 - 8,14 (m, 2 H)	
ER-879570	 $C_{15}H_{14}ClN_3O$	287,7	0,2230	>20	(S)-5-(2-(clometyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		

Fig.6B

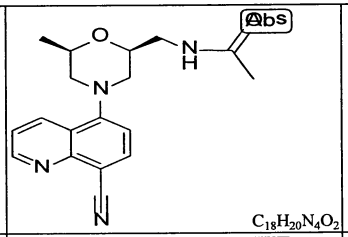
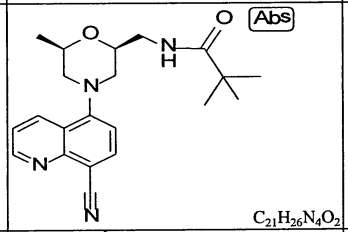
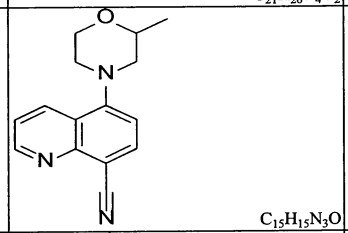
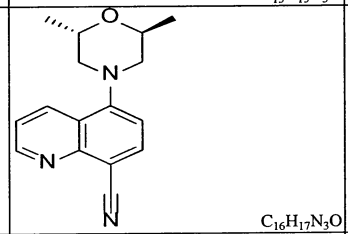
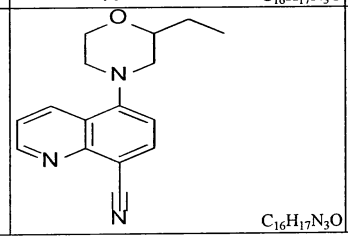
ER-879689	 $C_{18}H_{20}N_4O_2$	324,4	0,3400	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)acetamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,81 (br. s., 1 H) 1,23 - 1,28 (m, 5 H) 1,54 (s, 4 H) 2,02 - 2,06 (m, 4 H) 2,61 (s, 1 H) 2,63 (s, 1 H) 2,66 (s, 1 H) 2,69 (s, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 3,26 - 3,28 (m, 1 H) 3,30 (s, 1 H) 3,60 - 3,66 (m, 1 H) 3,96 - 4,04 (m, 2 H) 5,89 (br. s., 1 H) 7,05 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=0,59 Hz, 4 H) 7,50 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,41 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,05 - 9,07 (m, 1 H)	
ER-879713	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,0920	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)pivalamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,21 - 1,28 (m, 13 H) 2,03 - 2,11 (m, 1 H) 2,49 - 2,54 (m, 1 H) 2,60 - 2,67 (m, 2 H) 2,87 - 2,91 (m, 2 H) 3,19 - 3,33 (m, 3 H) 3,43 - 3,47 (m, 1 H) 3,60 - 3,67 (m, 1 H) 3,98 - 4,05 (m, 2 H) 6,27 (br. s., 1 H) 7,05 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,23 - 7,26 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,44 (dd, J=8,50, 1,46 Hz, 1 H) 9,07 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-879739	 $C_{15}H_{15}N_3O$	253,3	0,2750	>20	5-(2-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,16 - 1,21 (m, 4 H) 2,67 (dd, J=12,01, 9,96 Hz, 1 H) 2,94 - 3,02 (m, 1 H) 3,29 - 3,36 (m, 2 H) 3,93 - 4,01 (m, 4 H) 7,21 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=8,64, 1,61 Hz, 1 H) 8,94 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-880191	 $C_{16}H_{17}N_3O$	267,3	0,3095	>20	5-((2S,6S)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 (d, J=6,15 Hz, 8 H) 1,38 (d, J=6,45 Hz, 1 H) 2,55 - 2,64 (m, 3 H) 3,29 - 3,36 (m, 3 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 7,18 - 7,22 (m, 1 H) 7,62 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,09 - 8,13 (m, 1 H) 8,64 (dd, J=8,64, 1,61 Hz, 1 H) 8,94 (dd, J=4,39, 1,46 Hz, 1 H)	
ER-880639	 $C_{16}H_{17}N_3O$	276,3	0,3490	>20	5-(2-etylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,00 (t, J=7,47 Hz, 3 H) 1,46 - 1,67 (m, 2 H) 2,05 (br. s., 4 H) 2,70 - 2,74 (m, 1 H) 3,03 (td, J=11,57, 3,22 Hz, 1 H) 3,21 - 3,31 (m, 2 H) 3,69 - 3,76 (m, 1 H) 3,96 (td, J=11,35, 2,49 Hz, 1 H) 4,04 - 4,09 (m, 1 H) 7,07 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,06 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	

Fig.6C

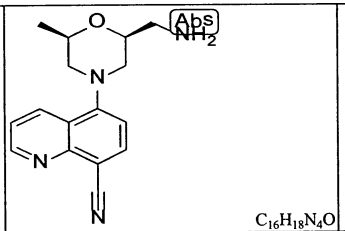
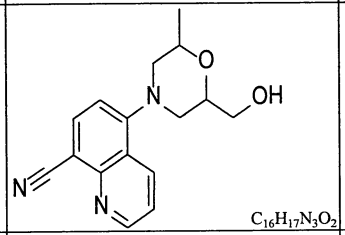
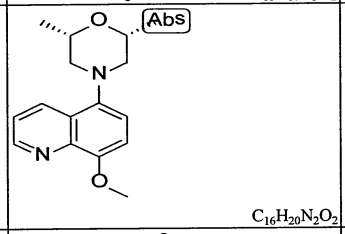
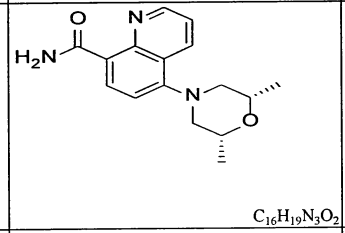
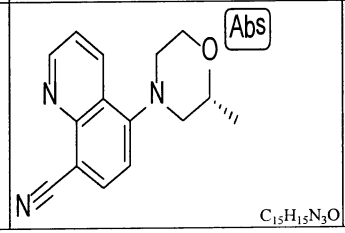
ER-884884	 $C_{16}H_{18}N_4O$	282,3	0,3060	>20	5-((2S,6R)-2-(aminometyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, J=6,15 Hz, 11 H) 2,63 - 2,67 (m, 2 H) 2,69 - 2,74 (m, 2 H) 2,97 (d, J=13,48 Hz, 1 H) 3,15 (s, 1 H) 3,18 (s, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 4,81 - 4,85 (m, 53 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 3 H) 7,60 - 7,63 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,60 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 8,62 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 8,96 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 2 H)	
ER-885047	 $C_{16}H_{17}N_3O_2$	283,3	0,9558	>20	5-(2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-885113	 $C_{16}H_{20}N_2O_2$	272,4	0,5285	>20	(2R,6S)-4-(8-metoxyquinolin-5-yl)-2,6-dimetylmorpholine		
ER-885160	 $C_{16}H_{19}N_3O_2$	285,3	2,1600	>20	5-((2R,6S)-2,6-dimetylmorpholino)quinolin-8-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 (6 H, d) 2,63 - 2,81 (2 H, m) 3,34 - 3,48 (2 H, m) 3,95 - 4,12 (2 H, m) 7,34 - 7,48 (1 H, m) 7,91 - 8,02 (1 H, m) 8,49 - 8,67 (1 H, m) 9,08 - 9,18 (1 H, m) 9,18 - 9,27 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C16 H19 N3 O2 (M+H+) 286,3, phát hiện 286,3
ER-885211	 $C_{15}H_{15}N_3O$	253,3	0,0420	>20	(R)-5-(2-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		

Fig.6D

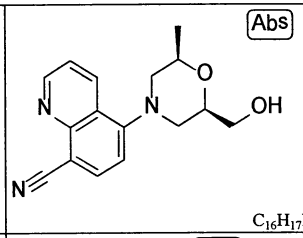
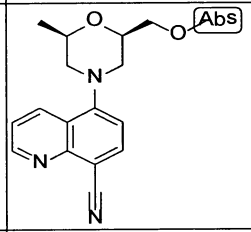
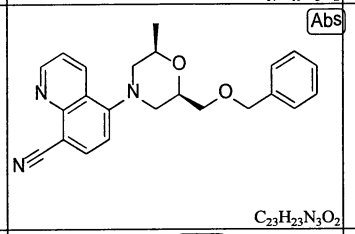
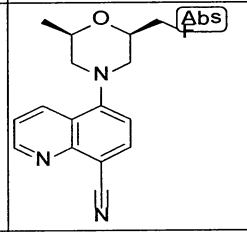
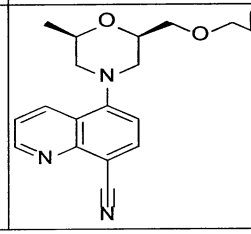
ER-885493	 $C_{16}H_{17}N_3O_2$	283,3	0,1043	>20	5-((2R,6R)-2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 (3 H, d) 2,58 - 2,66 (1 H, m) 2,67 - 2,75 (1 H, m) 3,30 - 3,37 (1 H, m) 3,38 - 3,44 (1 H, m) 3,53 (1 H, dd) 3,63 (1 H, dd) 3,91 - 3,98 (1 H, m) 4,00 - 4,08 (1 H, m) 7,15 - 7,25 (1 H, m) 7,56 - 7,65 (1 H, m) 8,07 - 8,15 (1 H, m) 8,56 - 8,68 (1 H, m) 8,88 - 8,96 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C16 H17 N3 O2 (M+H+) 284,3, phát hiện 284,3
ER-885612	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	373,5	0,2750	>20	5-((2R,6R)-2-(metoxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 (3 H, d) 2,62 (1 H, t) 2,82 (1 H, t) 3,30 - 3,41 (2 H, m) 3,99 - 4,27 (2 H, m) 4,41 (1 H, d) 4,53 (1 H, d) 7,18 - 7,32 (1 H, m) 7,62 (1 H, dd) 8,12 (1 H, d) 8,64 (1 H, dd) 8,89 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C16 H16 F N3 O (M+H+) 286,3, phát hiện 286,3
ER-885618	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,0270	>20	5-((2R,6R)-2-((benzyloxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 (d, J=6,45 Hz, 4 H) 2,59 - 2,63 (m, 1 H) 2,65 (s, 1 H) 2,70 - 2,76 (m, 1 H) 3,30 - 3,43 (m, 3 H) 3,50 - 3,54 (m, 1 H) 3,58 - 3,63 (m, 1 H) 4,01 - 4,06 (m, 1 H) 4,08 - 4,13 (m, 1 H) 4,54 (s, 2 H) 4,82 - 4,87 (m, 7 H) 7,18 - 7,32 (m, 5 H) 7,57 - 7,61 (m, 1 H) 8,11 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,58 - 8,62 (m, 1 H) 8,92 - 8,94 (m, 1 H)	
ER-885621	 $C_{16}H_{16}FN_3O$	285,3	0,1800	>20	5-((2R,6R)-2-(flometyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-885807	 $C_{18}H_{21}N_3O_2$	311,4	0,1560	>20	5-((2R,6R)-2-(etoxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,20 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 1,26 (d, J=6,45 Hz, 3 H) 2,00 (s, 1 H) 2,68 (s, 1 H) 2,71 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 2,74 (s, 1 H) 2,78 (s, 1 H) 2,81 (s, 1 H) 2,84 (s, 1 H) 3,27 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 3,38 (d, J=11,72 Hz, 1 H) 3,49 - 3,64 (m, 4 H) 4,02 - 4,14 (m, 2 H) 5,77 (br. s., 1 H) 7,14 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,24 - 7,25 (m, 2 H) 7,64 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=8,50, 1,46 Hz, 1 H) 9,13 - 9,15 (m, 1 H)	

Fig.6E

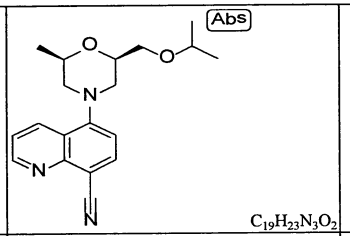
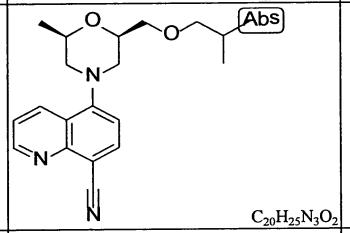
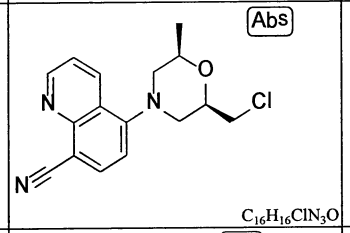
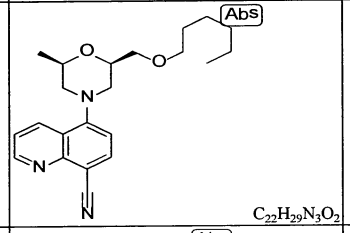
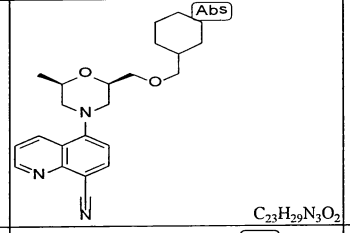
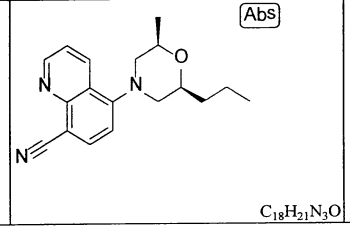
ER-885808	 $C_{19}H_{23}N_3O_2$	325,4	0,0880	>20	5-((2R,6R)-2-(isopropoxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,15 (dd, J=7,91, 6,15 Hz, 6 H) 1,25 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 2,65 (s, 1 H) 2,68 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 2,70 - 2,73 (m, 1 H) 2,76 (s, 1 H) 3,25 (s, 1 H) 3,28 (s, 1 H) 3,41 - 3,47 (m, 2 H) 3,59 - 3,66 (m, 3 H) 4,01 - 4,08 (m, 1 H) 7,10 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,24 - 7,24 (m, 4 H) 7,54 - 7,57 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,52 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,09 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-885892	 $C_{20}H_{25}N_3O_2$	339,4	0,0740	>20	5-((2R,6R)-2-(isobutoxymetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,87 (d, J=6,74 Hz, 7 H) 1,25 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,68 (s, 21 H) 1,81 - 1,88 (m, 1 H) 2,63 - 2,66 (m, 1 H) 2,69 - 2,74 (m, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 4 H) 3,41 - 3,48 (m, 3 H) 3,59 (dd, J=9,96, 4,98 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,24 (s, 6 H) 7,48 - 7,51 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,45 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 9,06 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-885906	 $C_{16}H_{16}ClN_3O$	301,8	0,1980	>20	5-((2R,6R)-2-(clometyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,27 (d, J=6,15 Hz, 7 H) 1,60 (s, 83 H) 2,67 - 2,75 (m, 2 H) 3,48 (s, 1 H) 3,51 - 3,53 (m, 2 H) 3,64 (d, J=4,69 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,24 - 7,24 (m, 31 H) 7,50 - 7,54 (m, 1 H) 8,04 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=7,03 Hz, 1 H)	
ER-885929	 $C_{22}H_{29}N_3O_2$	367,5	0,2190	>20	5-((2R,6R)-2-((hexyloxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,81 - 0,87 (m, 3 H) 1,21 - 1,33 (m, 11 H) 1,51 - 1,64 (m, 3 H) 2,62 - 2,76 (m, 3 H) 3,26 (dt, J=11,72, 2,05 Hz, 1 H) 3,38 - 3,50 (m, 5 H) 3,58 (dd, J=9,96, 5,27 Hz, 1 H) 3,99 - 4,11 (m, 2 H) 7,06 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 8,01 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,45 (dd, J=8,50, 1,46 Hz, 1 H) 9,05 (dd, J=4,10, 1,47 Hz, 1 H)	
ER-885930	 $C_{23}H_{29}N_3O_2$	379,5	0,0710	>20	5-((2R,6R)-2-((xyclohexylmetoxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,83 - 0,93 (m, 2 H) 1,10 - 1,27 (m, 6 H) 1,55 - 1,73 (m, 5 H) 2,66 - 2,70 (m, 1 H) 2,73 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 2,76 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 2,79 (s, 1 H) 3,24 - 3,32 (m, 3 H) 3,39 - 3,52 (m, 2 H) 3,59 (dd, J=9,96, 4,98 Hz, 1 H) 3,80 (br. s., 7 H) 4,01 - 4,12 (m, 2 H) 7,11 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,24 - 7,25 (m, 2 H) 7,58 (dd, J=8,79, 4,39 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,54 - 8,57 (m, 1 H) 9,11 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886131	 $C_{18}H_{21}N_3O$	295,4	0,1240	>20	5-((2R,6S)-2-metyl-6-propylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 0,93 (3 H, t) 1,25 (3 H, d) 1,35 - 1,66 (4 H, m) 2,57 - 2,74 (2 H, m) 3,26 (2 H, d) 3,79 - 3,91 (1 H, m) 3,92 - 4,05 (1 H, m) 6,99 - 7,14 (1 H, m) 7,49 - 7,59 (1 H, m) 7,98 - 8,12 (1 H, m) 8,43 - 8,53 (1 H, m) 9,02 - 9,14 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18 H21 N3 O (M+H+) 296,3, phát hiện 296,1

Fig.6F

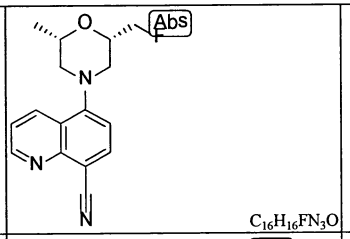
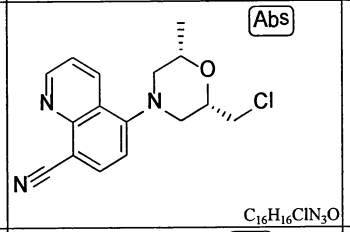
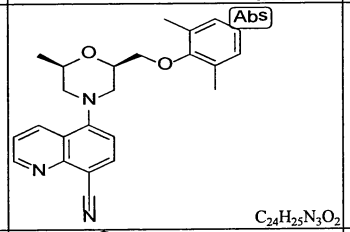
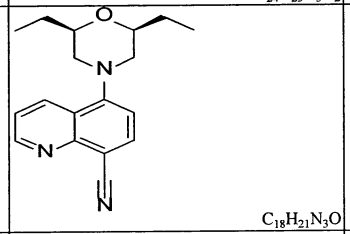
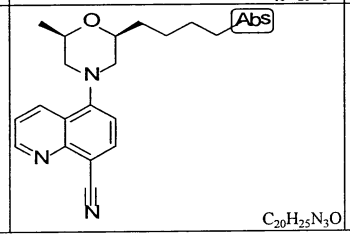
ER-886133	 $C_{16}H_{16}FN_3O$	285,3	0,3410	>20	5-((2S,6S)-2-(flometyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886134	 $C_{16}H_{16}ClN_3O$	301,8	0,2700	>20	5-((2S,6S)-2-(clometyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,27 (d, J=6,45 Hz, 4 H) 1,67 (br. s., 9 H) 2,64 (s, 1 H) 2,67 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 2,69 (s, 1 H) 2,72 (s, 1 H) 2,75 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 2,78 (s, 1 H) 3,26 (t, J=2,05 Hz, 1 H) 3,29 (t, J=2,05 Hz, 1 H) 3,48 - 3,55 (m, 3 H) 3,65 (dd, J=11,43, 4,98 Hz, 1 H) 4,04 - 4,14 (m, 2 H) 7,09 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,24 (s, 4 H) 7,50 - 7,54 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,44 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,07 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886137	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387,5	0,2500	>20	5-((2R,6R)-2-((2,6-dimetylphenoxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,23 - 1,29 (m, 6 H) 1,55 (s, 9 H) 2,26 (s, 7 H) 2,68 (d, J=11,13 Hz, 1 H) 2,72 (s, 1 H) 2,82 (d, J=11,43 Hz, 1 H) 2,86 (s, 1 H) 3,29 (s, 1 H) 3,32 (s, 1 H) 3,47 - 3,53 (m, 1 H) 3,55 (s, 1 H) 3,91 - 3,95 (m, 1 H) 4,07 - 4,16 (m, 2 H) 4,25 - 4,29 (m, 1 H) 6,52 (s, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,24 (d, J=0,88 Hz, 5 H) 7,49 - 7,53 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,45 - 8,48 (m, 1 H) 9,07 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886211	 $C_{18}H_{21}N_3O$	295,4	2,7795	>20	5-((2R,6S)-2,6-dietylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,99 - 1,03 (m, 7 H) 1,47 - 1,57 (m, 2 H) 1,59 - 1,66 (m, 2 H) 2,61 (s, 1 H) 2,64 (s, 1 H) 2,67 (s, 1 H) 3,27 (s, 1 H) 3,30 (s, 1 H) 3,71 - 3,77 (m, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,24 - 7,24 (m, 6 H) 7,51 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,45 - 8,48 (m, 1 H) 9,07 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886212	 $C_{20}H_{25}N_3O$	323,4	0,2410	>20	5-((2R,6S)-2-metyl-6-pentylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 0,88 (3 H, t) 1,25 (3 H, d) 1,28 - 1,35 (3 H, m) 1,39 - 1,53 (2 H, m) 1,54 - 1,65 (1 H, m) 2,60 - 2,69 (2 H, m) 2,73 - 2,83 (2 H, m) 3,19 - 3,33 (2 H, m) 3,76 - 3,88 (1 H, m) 3,93 - 4,06 (1 H, m) 7,00 - 7,14 (1 H, m) 7,48 - 7,61 (1 H, m) 7,98 - 8,10 (1 H, m) 8,38 - 8,56 (1 H, m) 9,00 - 9,13 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20 H25 N3 O (M+H+) 324,4, phát hiện 324,5

Fig.6G

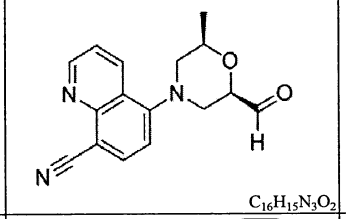
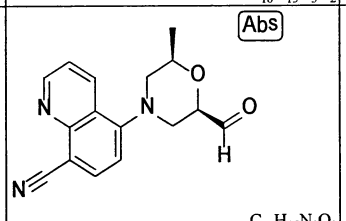
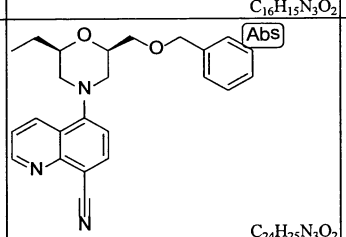
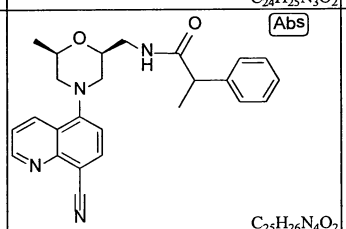
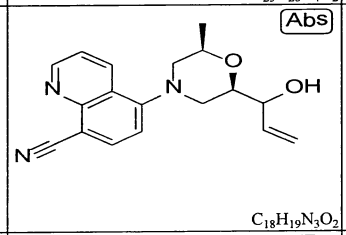
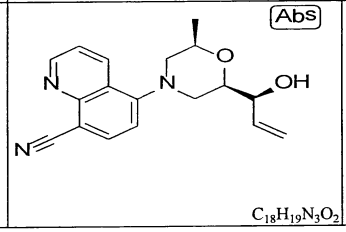
ER-886250	 $C_{16}H_{15}N_3O_2$	281,3	0,1860	>10,0	5-((2R,6R)-2-formyl-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) 1,35 (3 H, d) 2,65 - 2,85 (2 H, m) 3,24 (1H, d) 3,58 (1 H, d) 4,09 -4,014 (1 H, m) 4,50 (1 H, d) 7,11 (1 H, d) 7,53 (1 H, d) 8,05 (1 H, d) 8,53 (1 H, d) 9,08 (1 H, s) 9,75 (1 H, s)	
ER-886250	 $C_{16}H_{15}N_3O_2$	309,4	0,1670	>20	5-((2R,6R)-2-formyl-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,37(d, 3 H) 2,64 - 2,88 (m, 2 H) 3,33 (dt, J=11,96, 2,14 Hz, 1 H) 3,56 (dt, J=11,96, 2,46 Hz, 1 H) 4,06 - 4,22 (m, 1 H) 4,40 (dd, J=10,79, 2,88 Hz, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 1 H) 8,00 - 8,14 (m, 1 H) 8,46 (dd, J=8,65, 1,82 Hz, 1 H) 9,05 - 9,15 (m, 1 H) 9,73 (s, 1 H)	
ER-886355	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387,5	0,0250	>20	5-((2R,6R)-2-((benzyloxy)metyl)-6-etylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,97 - 1,01 (m, 8 H) 1,52 - 1,65 (m, 20 H) 2,62 - 2,66 (m, 1 H) 2,68 - 2,76 (m, 1 H) 3,27 (s, 1 H) 3,30 (s, 1 H) 3,39 (s, 1 H) 3,42 (s, 1 H) 3,51 (dd, J=9,96, 5,86 Hz, 2 H) 3,64 (dd, J=10,25, 4,98 Hz, 2 H) 4,57 (s, 5 H) 5,28 (s, 3 H) 7,05 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,23 - 7,27 (m, 19 H) 7,29 - 7,33 (m, 8 H) 7,49 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,44 (dd, J=8,79, 1,76 Hz, 2 H) 9,05 - 9,06 (m, 1 H)	
ER-886360	 $C_{25}H_{26}N_4O_2$	414,5	0,3710	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-2-phenylpropanamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,15 - 1,18 (m, 4 H) 1,43 (dd, J=7,03, 3,81 Hz, 1 H) 1,51 - 1,57 (m, 5 H) 2,42 (s, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 2,55 (s, 1 H) 2,58 (s, 1 H) 3,16 - 3,23 (m, 2 H) 3,62 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 12 H) 7,50 - 7,53 (m, 1 H) 8,02 - 8,05 (m, 1 H) 8,39 - 8,42 (m, 1 H) 9,07 - 9,09 (m, 1 H)	
ER-886418	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	387,5	0,2770	>20	5-((2R,6R)-2-(1-hydroxyallyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886431	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	387,5	0,2070	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hydroxyallyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,30 (d, 3 H) 2,57 - 2,72 (m, 1 H) 2,80 (t, J=11,32 Hz, 1 H) 3,30 (d, 2 H) 3,77 - 3,90 (m, 1 H) 4,02 - 4,19 (m, 2 H) 5,23 - 5,34 (m, 1 H) 5,35 - 5,47 (m, 1 H) 5,83 - 5,99 (m, 1 H) 7,09 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 1 H) 8,00 - 8,12 (m, 1 H) 8,43 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,09 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H19N3O2 (M+H+): 310,15, phát hiện: 310,16

Fig.6H

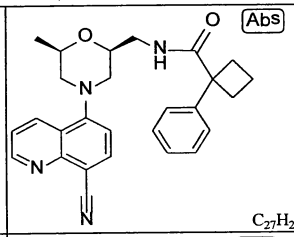
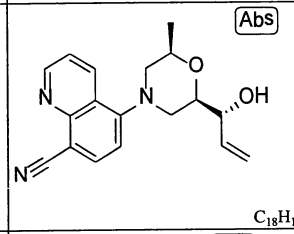
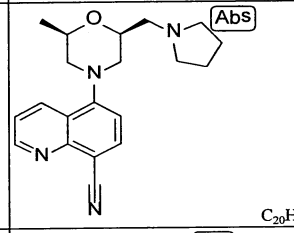
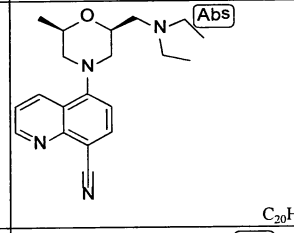
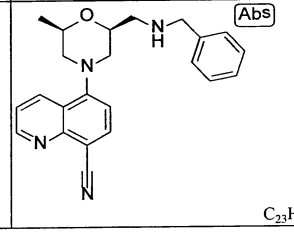
ER-886432	 $C_{27}H_{28}N_4O_2$	440,5	0,3050	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-1-phenylxyclobutanecarboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,81 - 0,88 (m, 1 H) 1,10 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,22 - 1,29 (m, 2 H) 1,62 (br. s., 1 H) 1,84 - 1,93 (m, 1 H) 2,08 - 2,16 (m, 1 H) 2,31 - 2,38 (m, 2 H) 2,40 - 2,56 (m, 2 H) 2,72 - 2,80 (m, 1 H) 2,83 - 2,90 (m, 1 H) 3,07 - 3,14 (m, 2 H) 3,22 - 3,29 (m, 1 H) 3,37 - 3,44 (m, 1 H) 3,80 - 3,88 (m, 2 H) 5,57 - 5,62 (m, 1 H) 6,90 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 4 H) 7,47 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,35 (dd, J=8,50, 1,46 Hz, 1 H) 9,04 (dd, J=4,10, 1,46 Hz, 1 H)	
ER-886480	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	309,4	0,2070	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hydroxyallyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,29 (d, 3 H) 2,23 (d, J=3,85 Hz, 1 H) 2,65 (dd, J=11,75, 10,25 Hz, 1 H) 2,91 (dd, J=11,96, 10,47 Hz, 1 H) 3,23 - 3,39 (m, 2 H) 3,94 (ddd, J=10,47, 4,27, 2,35 Hz, 1 H) 4,02 - 4,13 (m, 1 H) 4,28 - 4,41 (m, 1 H) 5,27 (dt, J=10,68, 1,50 Hz, 1 H) 5,41 (dt, J=17,09, 1,50 Hz, 1 H) 5,95 (ddd, J=17,30, 10,68, 5,77 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 1 H) 8,05 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,44 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H19N3O2 (M+H+): 310,15, phát hiện: 310,14
ER-886507	 $C_{20}H_{24}N_4O$	336,4	0,0750	13,287	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(pyrrolidin-1-ylmetyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,99 - 2,07 (m, 2 H) 2,15 (d, J=4,10 Hz, 2 H) 2,65 - 2,79 (m, 2 H) 3,12 - 3,25 (m, 3 H) 3,30 - 3,42 (m, 5 H) 3,67 - 3,74 (m, 2 H) 4,11 - 4,17 (m, 1 H) 4,29 - 4,35 (m, 1 H) 4,83 - 4,86 (m, 6 H) 7,24 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,96 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886508	 $C_{20}H_{26}N_4O$	338,5	0,1200	14,481	5-((2S,6R)-2-((dietylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 - 1,36 (m, 21 H) 2,65 - 2,75 (m, 3 H) 3,29 - 3,41 (m, 14 H) 4,81 - 4,85 (m, 12 H) 7,25 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,62 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,62 - 8,65 (m, 1 H) 8,93 - 8,97 (m, 2 H)	
ER-886509	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,0440	3,94	5-((2S,6R)-2-((benzylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, J=6,45 Hz, 4 H) 2,64 - 2,72 (m, 2 H) 2,74 - 2,79 (m, 1 H) 3,07 - 3,13 (m, 1 H) 3,22 (d, J=2,93 Hz, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 4,09 - 4,13 (m, 1 H) 4,22 - 4,30 (m, 3 H) 4,82 - 4,85 (m, 9 H) 7,23 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 5 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,57 - 8,61 (m, 1 H) 8,94 - 8,96 (m, 1 H)	

Fig.6I

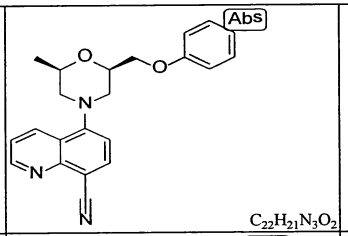
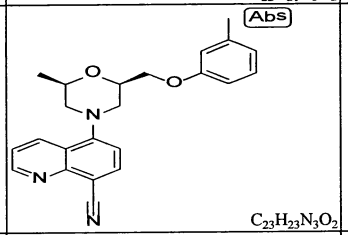
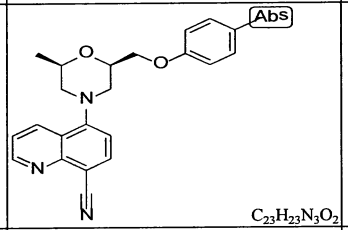
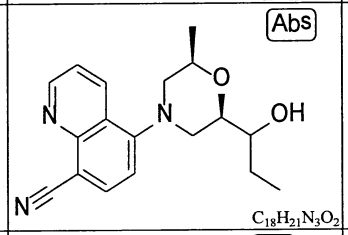
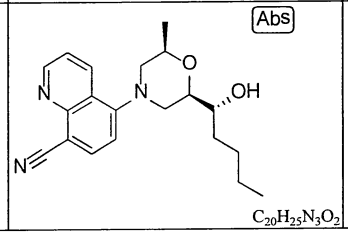
ER-886514	 $C_{22}H_{21}N_3O_2$	359,4	0,0030	>20	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(phenoxymetyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,29 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,96 (br. s., 9 H) 2,68 (s, 1 H) 2,71 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 2,74 (s, 1 H) 2,84 - 2,90 (m, 1 H) 3,29 - 3,30 (m, 1 H) 3,33 (t, J=2,05 Hz, 1 H) 3,52 - 3,54 (m, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 3,98 (dd, J=9,67, 6,74 Hz, 1 H) 4,10 (ddd, J=10,25, 6,45, 2,34 Hz, 1 H) 4,17 (dd, J=9,67, 4,69 Hz, 1 H) 4,28 - 4,32 (m, 1 H) 6,88 - 6,91 (m, 2 H) 6,93 - 6,98 (m, 1 H) 7,10 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 6 H) 7,53 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,49 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886515	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,0360	>20	5-((2R,6R)-2-metyl-6-((m-tolyloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,29 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,90 (br. s., 9 H) 2,30 (s, 3 H) 2,68 (s, 1 H) 2,70 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 2,73 (s, 1 H) 2,82 - 2,86 (m, 1 H) 2,88 (s, 1 H) 3,29 (t, J=2,05 Hz, 1 H) 3,32 (s, 1 H) 3,48 - 3,53 (m, 1 H) 3,55 - 3,56 (m, 1 H) 3,93 - 3,98 (m, 1 H) 4,07 - 4,12 (m, 1 H) 4,16 (dd, J=9,67, 4,69 Hz, 1 H) 4,27 - 4,31 (m, 1 H) 6,68 - 6,73 (m, 2 H) 6,77 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,10 - 7,13 (m, 1 H) 7,15 - 7,17 (m, 1 H) 7,24 (s, 4 H) 7,52 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,48 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886516	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,0180	>20	5-((2R,6R)-2-metyl-6-((p-tolyloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,31 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,58 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 2,70 (s, 1 H) 2,73 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 2,75 (s, 1 H) 2,85 (s, 1 H) 2,87 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 2,90 (s, 1 H) 3,31 - 3,33 (m, 1 H) 3,34 - 3,35 (m, 1 H) 3,50 (s, 1 H) 3,55 (t, J=2,05 Hz, 1 H) 3,57 - 3,59 (m, 1 H) 3,97 (dd, J=9,67, 6,74 Hz, 1 H) 4,18 (d, J=4,69 Hz, 1 H) 4,16 (d, J=4,69 Hz, 1 H) 4,30 (s, 1 H) 6,80 - 6,83 (m, 2 H) 7,07 - 7,11 (m, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,54 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,48 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 9,09 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886520	 $C_{18}H_{21}N_3O_2$	311,4	0,2150	>20	5-((2R,6R)-2-(1-hydroxypropyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,04 (t, J=7,37 Hz, 3 H) 1,23 - 1,33 (m, 3 H) 1,44 - 1,72 (m, 2 H) 2,02 (d, 1 H) 2,64 (dd, J=11,96, 10,25 Hz, 1 H) 2,83 - 3,01 (m, 1 H) 3,24 - 3,43 (m, 2 H) 3,73 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 3,76 - 3,90 (m, 1 H) 3,97 - 4,15 (m, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 1 H) 8,00 - 8,11 (m, 1 H) 8,46 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,01 - 9,14 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H21N3O2 (M+H+): 312.17, phát hiện: 312.2
ER-886530	 $C_{20}H_{25}N_3O_2$	339,4	0,0440	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hydroxypentyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,83 - 1,01 (m, 3 H) 1,20 - 1,30 (m, 3 H) 1,30 - 1,42 (m, 3 H) 1,44 - 1,60 (m, 3 H) 2,09 (d, J=3,42 Hz, 1 H) 2,63 (dd, J=11,75, 10,25 Hz, 1 H) 2,94 (dd, J=11,86, 10,15 Hz, 1 H) 3,20 - 3,44 (m, 2 H) 3,71 - 3,89 (m, 2 H) 3,99 - 4,14 (m, 1 H) 7,10 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=8,65, 1,82 Hz, 1 H) 9,07 (dd, J=4,06, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H25N3O2 (M+H+): 340,20, phát hiện: 340,18

Fig.6J

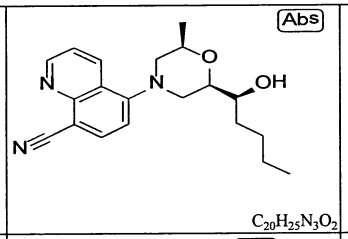
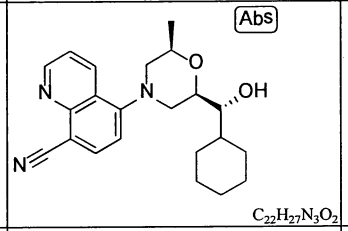
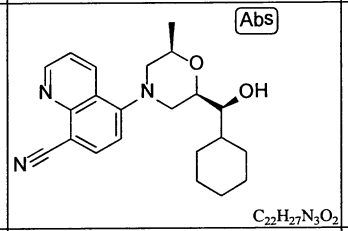
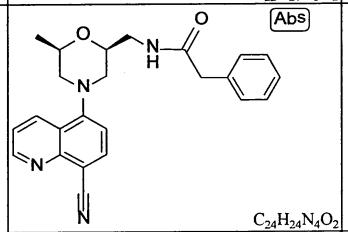
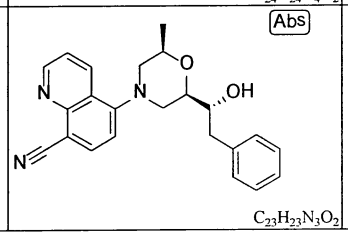
ER-886531	 $C_{20}H_{25}N_3O_2$	339,4	0,1930	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hydroxypentyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,82 - 0,97 (m, 3 H) 1,21 - 1,28 (m, 3 H) 1,29 - 1,48 (m, 3 H) 1,50 - 1,55 (m, 3 H) 2,59 - 2,70 (m, 1 H) 2,89 (dd, J=11,75, 10,47 Hz, 1 H) 3,21 - 3,34 (m, 2 H) 3,57 (m, 1 H) 3,72 - 3,86 (m, 1 H) 4,00 - 4,13 (m, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 1 H) 7,45 - 7,57 (m, 1 H) 7,99 - 8,10 (m, 1 H) 8,46 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,04 - 9,17 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H25N3O2 (M+H+): 340,20, phát hiện: 340,26
ER-886532	 $C_{22}H_{27}N_3O_2$	365,5	0,0690	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-xyclohexyl(hydroxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,98 - 1,37 (m, 6 H) 1,27 (d, 3 H) 1,47-1,72 (m, 2 H) 1,73 - 1,85 (m, 2 H) 2,02 (m, 1 H) 2,27 (d, 1 H) 2,63 (dd, J=11,96, 10,25 Hz, 1 H) 2,91 - 3,03 (m, 1 H) 3,25 - 3,41 (m, 2 H) 3,56 (ddd, J=7,42, 4,54, 3,20 Hz, 1 H) 3,95 (ddd, J=10,31, 4,75, 2,24 Hz, 1 H) 4,01 - 4,17 (m, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 1 H) 8,06 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 8,41 - 8,52 (m, 1 H) 9,01 - 9,13 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N3O2 (M+H+): 366,21, phát hiện: 366,22
ER-886533	 $C_{22}H_{27}N_3O_2$	365,5	0,0780	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-xyclohexyl(hydroxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,07 - 1,37 (m, 6 H) 1,28 (d, 3H) 1,41 - 1,56 (m, 1 H) 1,62 - 1,74 (m, 2 H) 1,79 (br. s., 2 H) 1,87 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 2,28 (d, J=6,20 Hz, 1 H) 2,63 (dd, J=11,96, 10,25 Hz, 1 H) 2,98 (dd, J=11,54, 10,47 Hz, 1 H) 3,16 - 3,35 (m, 3 H) 3,96 (ddd, J=10,31, 4,65, 2,35 Hz, 1 H) 4,00 - 4,15 (m, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 1 H) 8,06 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,39 - 8,52 (m, 1 H) 9,00 - 9,15 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N3O2 (M+H+): 366,21, phát hiện: 366,24
ER-886563	 $C_{24}H_{24}N_4O_2$	400,5	0,2100	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-2-phenylacetamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,14 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 2,40 (br. s., 5 H) 2,48 (s, 1 H) 2,50 (s, 1 H) 2,53 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 2,57 (d, J=11,43 Hz, 1 H) 3,18 - 3,24 (m, 3 H) 3,54 - 3,60 (m, 1 H) 3,64 (s, 2 H) 3,91 - 3,96 (m, 2 H) 5,99 (s, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 6 H) 7,31 - 7,38 (m, 2 H) 7,51 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,40 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,07 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886564	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,1020		5-((2R,6R)-2-((R)-1-hydroxy-2-phenyletyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,30 (d, J=6,41 Hz, 3 H) 2,38 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 2,65 (dd, J=11,96, 10,25 Hz, 1 H) 2,84 - 2,94 (m, 1 H) 2,94 - 3,06 (m, 2 H) 3,15 - 3,33 (m, 2 H) 3,73 - 3,93 (m, 2 H) 3,95 - 4,12 (m, 1 H) 7,06 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 3 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,49 (dd, J=8,55, 4,06 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,06 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H23N3O2 (M+H+): 374,18, phát hiện: 374,16

Fig.6K

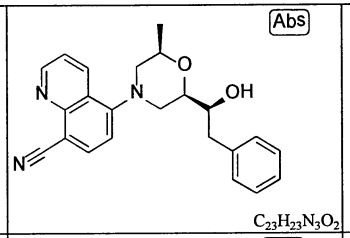
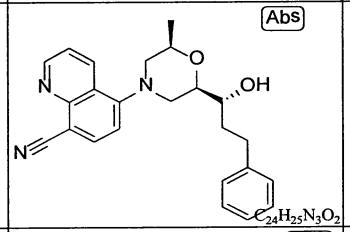
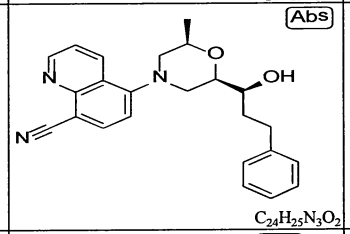
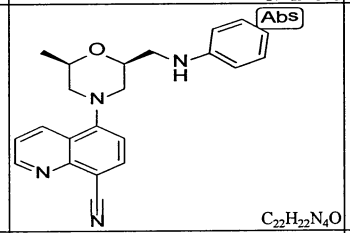
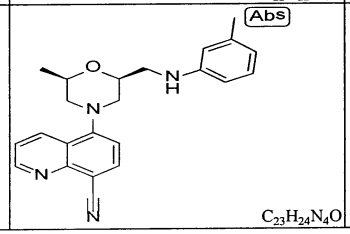
ER-886565	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,0490	> 2	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hydroxy-2-phenyletyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,30 (d, J=6,41 Hz, 3 H) 2,38 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 2,65 (dd, J=11,96, 10,25 Hz, 1 H) 2,84 - 2,94 (m, 1 H) 2,94 - 3,06 (m, 2 H) 3,15 - 3,33 (m, 2 H) 3,73 - 3,93 (m, 2 H) 3,95 - 4,12 (m, 1 H) 7,06 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 3 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,49 (dd, J=8,55, 4,06 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,06 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H23N3O2 (M+H+): 374,18, phát hiện: 374,14
ER-886567	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387,5	0,0225	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hydroxy-3-phenylpropyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,27 (d, 4 H) 1,72 - 1,93 (m, 2 H) 2,07 (d, J=3,42 Hz, 1 H) 2,56 - 2,79 (m, 2 H) 2,85 - 2,99 (m, 2 H) 3,21 - 3,39 (m, 2 H) 3,75 - 3,88 (m, 2 H) 4,05 (m, 1 H) 7,09 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,15 - 7,38 (m, 5 H) 7,51 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,44 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C24H25N3O2 (M+H+): 388,20, phát hiện: 388,17
ER-886568	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387,5	0,0540	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hydroxy-3-phenylpropyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,27 (d, 4 H) 1,70 - 1,99 (m, 2 H) 2,46 (d, J=5,34 Hz, 1 H) 2,63 (dd, J=11,86, 10,15 Hz, 1 H) 2,75 (ddd, J=13,62, 9,24, 7,05 Hz, 1 H) 2,82 - 3,00 (m, 2 H) 3,26 (ddt, J=18,08, 11,72, 2,08, 2,08 Hz, 2 H) 3,51 - 3,65 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 1 H) 4,05 (ddd, J=10,15, 6,20, 2,24 Hz, 1 H) 7,01 - 7,14 (m, 1 H) 7,15 - 7,34 (m, 5 H) 7,47 - 7,59 (m, 1 H) 8,04 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,38 - 8,48 (m, 1 H) 9,03 - 9,14 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C24H25N3O2 (M+H+): 388,20, phát hiện: 388,16
ER-886601	 $C_{22}H_{22}N_4O$	358,4	0,0115	>20	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((phenylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 (d, J=6,15 Hz, 5 H) 2,62 (s, 1 H) 2,65 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 2,67 (s, 1 H) 2,72 (s, 1 H) 2,74 (s, 1 H) 2,77 (s, 1 H) 3,24 (d, J=5,27 Hz, 3 H) 3,34 (s, 1 H) 3,37 (s, 1 H) 3,46 (s, 1 H) 3,48 (s, 1 H) 4,12 (s, 1 H) 6,59 - 6,67 (m, 3 H) 7,09 (dd, J=8,79, 7,32 Hz, 2 H) 7,20 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,52 - 8,55 (m, 1 H) 8,92 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886602	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,1850	>20	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((m-tolylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,32 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 2,39 (s, 3 H) 2,66 - 2,80 (m, 2 H) 3,36 - 3,42 (m, 2 H) 3,49 - 3,56 (m, 2 H) 4,06 - 4,18 (m, 2 H) 7,19 - 7,27 (m, 4 H) 7,38 - 7,42 (m, 1 H) 7,56 - 7,60 (m, 1 H) 8,12 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,55 - 8,58 (m, 1 H) 8,94 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	

Fig.6L

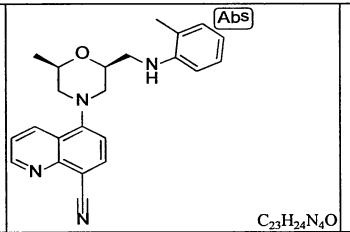
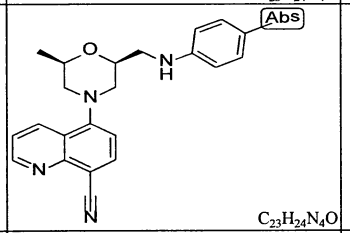
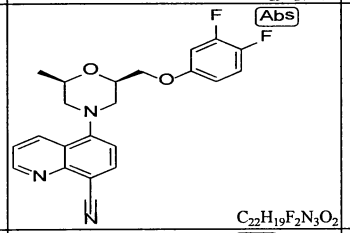
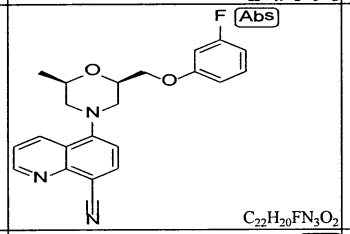
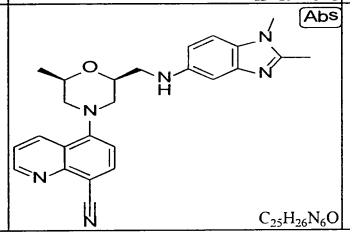
ER-886603	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,0110	>20	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((o-tolylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,32 (d, J=5,57 Hz, 4 H) 2,39 (s, 3 H) 2,68 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 2,74 (d, J=13,48 Hz, 1 H) 2,78 (s, 1 H) 2,81 (s, 1 H) 3,38 - 3,45 (m, 4 H) 3,53 (d, J=3,22 Hz, 1 H) 3,57 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 4,09 (d, J=4,69 Hz, 1 H) 4,17 (s, 1 H) 4,85 (s, 9 H) 7,20 - 7,25 (m, 3 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 7,57 - 7,60 (m, 1 H) 8,12 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 8,57 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 8,94 (d, J=4,39 Hz, 1 H)	
ER-886604	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372,5	0,0860	>20	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((p-tolylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,33 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 2,38 (s, 4 H) 2,66 - 2,80 (m, 3 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 3 H) 4,04 - 4,16 (m, 2 H) 7,23 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 4 H) 7,56 - 7,60 (m, 1 H) 8,11 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,92 - 8,94 (m, 1 H)	
ER-886605	 $C_{22}H_{19}F_2N_3O_2$	395,4	0,0220		5-((2R,6R)-2-((3,4-difluorophenoxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 (d, J=6,45 Hz, 4 H) 2,66 (dd, J=11,72, 10,25 Hz, 1 H) 2,88 (dd, J=11,72, 10,55 Hz, 1 H) 3,39 (s, 1 H) 3,36 (s, 1 H) 3,49 (s, 1 H) 3,46 (s, 1 H) 3,99 - 4,13 (m, 4 H) 4,25 - 4,31 (m, 1 H) 4,82 - 4,86 (m, 4 H) 6,68 - 6,74 (m, 1 H) 6,85 - 6,91 (m, 1 H) 7,08 - 7,16 (m, 1 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 - 8,65 (m, 1 H) 8,94 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886606	 $C_{22}H_{20}FN_3O_2$	377,4	0,0030	>20	5-((2R,6R)-2-((3-fluorophenoxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 (3 H, d) 2,68 (1 H, t) 2,88 (1 H, t) 3,38 (1 H, d) 3,49 (1 H, d) 3,99 - 4,14 (3 H, m) 4,25 - 4,36 (1 H, m) 6,59 - 6,80 (3 H, m) 7,17 - 7,30 (2 H, m) 7,58 - 7,65 (1 H, m) 8,08 - 8,18 (1 H, m) 8,58 - 8,69 (1 H, m) 8,90 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22 H20 F N3 O2 (M+H+) 378,4, phát hiện 378,5
ER-886608	 $C_{25}H_{26}N_6O$	426,5	0,0130	3,366	5-((2S,6R)-2-(((1,2-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 2,62 - 2,68 (m, 1 H) 2,72 (s, 3 H) 2,77 - 2,84 (m, 1 H) 3,29 - 3,39 (m, 4 H) 3,46 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,08 (d, J=6,74 Hz, 1 H) 4,16 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 4,80 (s, 1 H) 6,78 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 6,95 - 6,98 (m, 1 H) 7,22 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,55 - 7,58 (m, 1 H) 8,11 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,56 - 8,59 (m, 1 H) 8,92 - 8,94 (m, 1 H)	

Fig.6M

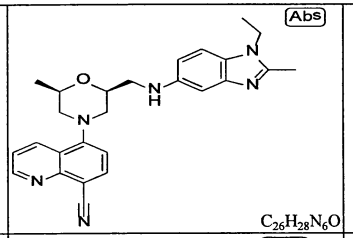
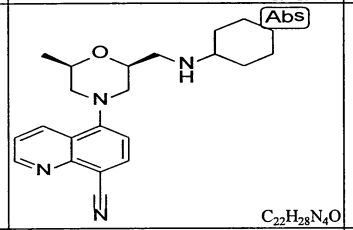
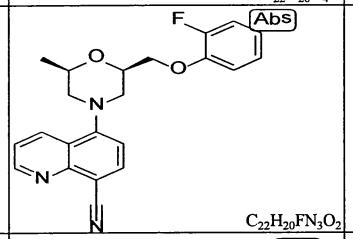
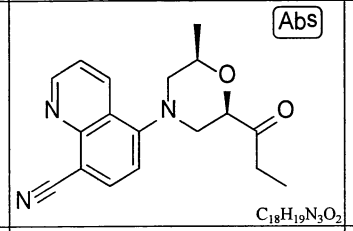
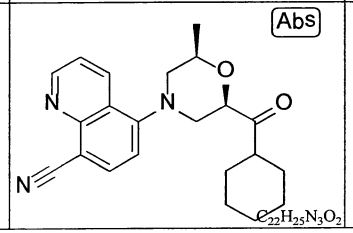
ER-886609	 $C_{26}H_{28}N_6O$	440,6	0,0120	6,929	5-((2S,6R)-2-(((1-etyl-2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886611	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,1070	8,112	5-((2S,6R)-2-((xyclohexylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 - 1,28 (m, 3 H) 1,31 - 1,40 (m, 4 H) 1,70 (d, J=12,89 Hz, 1 H) 1,87 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 2,11 (br. s., 2 H) 2,64 - 2,71 (m, 1 H) 2,73 - 2,77 (m, 1 H) 3,07 - 3,15 (m, 2 H) 3,22 (br. s., 1 H) 3,41 (s, 1 H) 3,38 (s, 1 H) 4,09 - 4,13 (m, 1 H) 4,22 (t, J=9,96 Hz, 1 H) 4,84 - 4,85 (m, 8 H) 7,24 (dd, J=7,91, 2,34 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 8,12 - 8,15 (m, 1 H) 8,59 - 8,63 (m, 1 H) 8,95 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-886624	 $C_{22}H_{20}FN_3O_2$	377,4	0,0027	>20	5-((2R,6R)-2-((2-fluorophenoxy)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 (dd, J=6,15, 0,88 Hz, 5 H) 2,67 (d, J=10,84 Hz, 1 H) 2,87 - 2,90 (m, 1 H) 2,92 (s, 1 H) 3,37 (s, 1 H) 3,40 (s, 1 H) 3,53 (s, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 4,06 - 4,10 (m, 1 H) 4,16 - 4,20 (m, 1 H) 4,83 - 4,85 (m, 17 H) 7,03 - 7,11 (m, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,60 - 7,63 (m, 1 H) 8,12 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,94 - 8,96 (m, 1 H)	
ER-886625	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$	309,4	0,1570	>20	5-((2R,6R)-2-metyl-6-propionylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,02 - 1,16 (m, 3 H) 1,33 (d, J=6,20 Hz, 3 H) 2,58 - 2,86 (m, 5 H) 3,30 (dt, J=11,96, 2,14 Hz, 1 H) 3,62 (dt, J=12,02, 2,43 Hz, 1 H) 4,01 - 4,16 (m, 1 H) 4,37 (dd, J=10,58, 2,67 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,65, 4,17 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=8,65, 1,82 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,06, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H19N3O2 (M+H+): 310,15, phát hiện: 310,14
ER-886626	 $C_{22}H_{25}N_3O_2$	363,5	0,0730	>20	5-((2R,6R)-2-(xyclohexancarbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,15 - 1,44 (m, 9 H) 1,71 (d, J=11,54 Hz, 1 H) 1,75 - 1,90 (m, 2 H) 1,90 - 2,03 (m, 1 H) 2,68 (dd, J=11,96, 10,25 Hz, 1 H) 2,79 (dd, J=12,18, 10,68 Hz, 1 H) 2,90 - 3,11 (m, 1 H) 3,31 (dt, J=11,91, 2,06 Hz, 1 H) 3,61 (dt, J=12,07, 2,30 Hz, 1 H) 4,08 (ddd, J=10,15, 6,30, 2,14 Hz, 1 H) 4,44 (dd, J=10,58, 2,67 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,09 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H25N3O2 (M+H+): 364,20, phát hiện: 365,32

Fig.6N

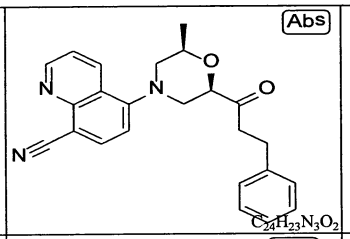
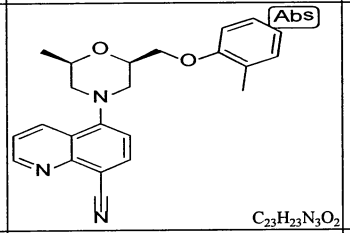
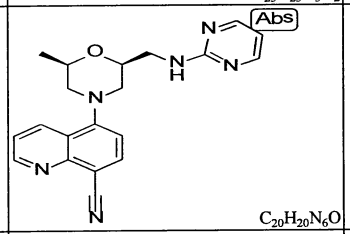
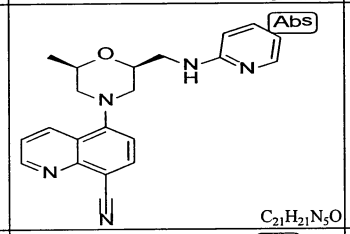
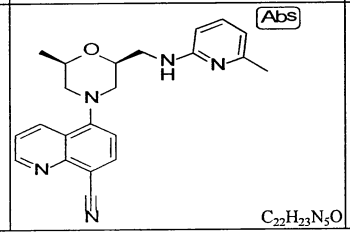
ER-886629	 $C_{24}H_{23}N_3O_2$	385,5	0,1930	>20	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(3-phenylpropanoyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,32 (d, J=6,41 Hz, 3 H) 2,56 - 2,79 (m, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,01 - 3,12 (m, 2 H) 3,29 (dt, J=11,96, 2,14 Hz, 1 H) 3,58 (dt, J=11,96, 2,35 Hz, 1 H) 3,97 - 4,15 (m, 1 H) 4,35 (dd, J=10,47, 2,78 Hz, 1 H) 7,07 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 7,15 - 7,38 (m, 5 H) 7,53 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,44 (dd, J=8,65, 1,82 Hz, 1 H) 9,09 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C24H23N3O2 (M+H+): 386,18, phát hiện: 386,15
ER-886786	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373,5	0,0090	>2,0	5-((2R,6R)-2-metyl-6-((o-tolyloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,29 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,99 (s, 1 H) 2,03 - 2,13 (m, 2 H) 2,17 (s, 4 H) 2,72 (dd, J=11,72, 10,25 Hz, 1 H) 2,82 - 2,88 (m, 1 H) 3,30 - 3,34 (m, 1 H) 3,61 - 3,65 (m, 1 H) 3,93 - 3,98 (m, 1 H) 4,07 - 4,14 (m, 1 H) 4,17 - 4,21 (m, 1 H) 4,30 - 4,37 (m, 1 H) 6,80 - 6,88 (m, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 1 H) 8,04 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,48 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,07 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886787	 $C_{20}H_{20}N_6O$	360,4	0,0229	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((pyrimidin-2-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886788	 $C_{21}H_{21}N_5O$	359,4	0,0060	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((pyridin-2-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886789	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0070	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((6-metylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,15 (d, J=6,15 Hz, 7 H) 2,66 - 2,71 (m, 9 H) 2,94 (d, J=11,72 Hz, 1 H) 3,31 (s, 1 H) 4,84 - 4,85 (m, 61 H) 6,83 (d, J=6,74 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,61 - 7,65 (m, 2 H) 7,73 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,97 (d, J=2,64 Hz, 1 H)	

Fig.6O

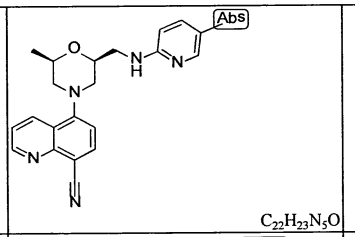
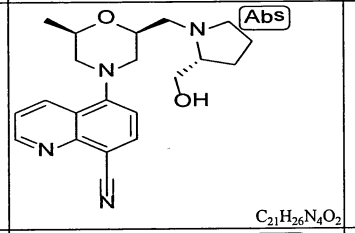
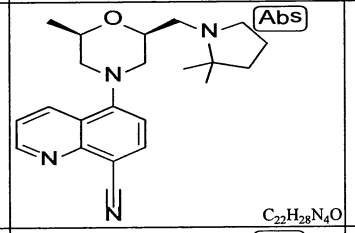
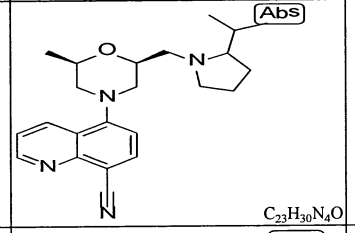
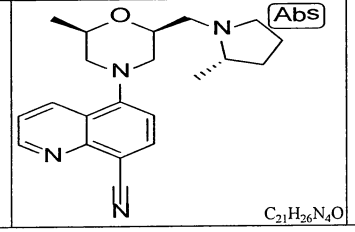
ER-886790	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0085	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((5-metylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886814	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,0720	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886815	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,3950	>2,0	5-((2R,6R)-2-((2,2-dimetylpyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886816	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,1970	>2,0	5-((2S,6R)-2-((2-isopropylpyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,02 - 1,17 (m, 7 H) 1,28 - 1,34 (m, 4 H) 1,86 - 1,96 (m, 1 H) 2,04 - 2,28 (m, 4 H) 2,68 - 2,80 (m, 2 H) 3,26 - 3,51 (m, 8 H) 3,52 - 3,60 (m, 1 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 4,11 - 4,21 (m, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 4,85 - 4,91 (m, 8 H) 7,23 - 7,28 (m, 1 H) 7,65 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 8,64 - 8,69 (m, 1 H) 8,98 (dd, J=4,10, 1,46 Hz, 1 H)	
ER-886817	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0600	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((S)-2-metylpyrrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 - 1,34 (m, 4 H) 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H) 1,71 - 1,77 (m, 1 H) 1,98 - 2,14 (m, 3 H) 2,29 - 2,38 (m, 2 H) 2,67 - 2,81 (m, 4 H) 3,19 - 3,26 (m, 1 H) 3,33 (s, 1 H) 3,38 - 3,46 (m, 4 H) 3,52 (dd, J=13,48, 2,34 Hz, 1 H) 3,61 - 3,68 (m, 1 H) 3,81 - 3,88 (m, 1 H) 4,11 - 4,17 (m, 1 H) 4,32 - 4,39 (m, 1 H) 7,26 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,61 - 7,65 (m, 1 H) 8,15 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,63 - 8,67 (m, 1 H) 8,95 - 8,98 (m, 1 H)	

Fig.6P

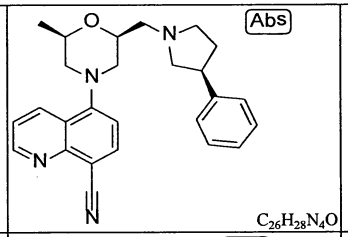
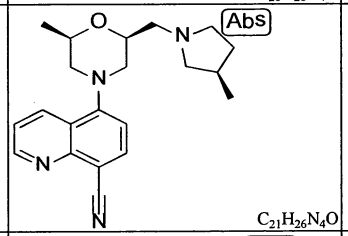
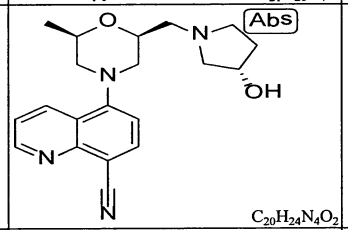
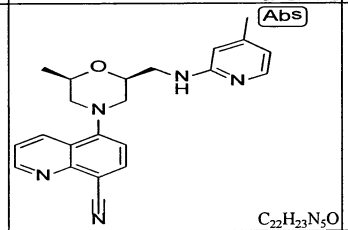
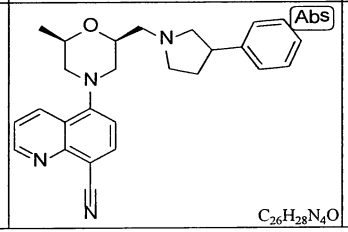
ER-886818	 $C_{26}H_{28}N_4O$	412,5	0,0800	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((S)-3-phenylpyrrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,08 - 1,25 (m, 4 H) 1,30 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,73 - 1,78 (m, 1 H) 2,66 - 2,82 (m, 3 H) 3,32 - 3,48 (m, 6 H) 4,02 - 4,24 (m, 1 H) 4,24 - 4,40 (m, 1 H) 7,26 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,06 - 8,23 (m, 1 H) 8,57 - 8,73 (m, 1 H) 8,97 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886819	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0360	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((R)-3-metylpyrrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886820	 $C_{20}H_{24}N_4O_2$	352,4	0,0626	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,12 (d, J=4,39 Hz, 1 H) 2,32 (t, J=8,20 Hz, 1 H) 2,64 - 2,79 (m, 4 H) 3,20 (d, J=12,31 Hz, 1 H) 3,29 - 3,54 (m, 7 H) 3,58 (d, J=11,72 Hz, 1 H) 3,75 - 3,89 (m, 2 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,35 (br. s., 1 H) 4,55 (d, J=15,23 Hz, 1 H) 4,81 - 4,87 (m, 7 H) 7,22 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 8,11 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 8,91 - 8,95 (m, 1 H)	
ER-886853	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0040	>2	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((4-metylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,13 - 1,21 (m, 3 H) 2,34 - 2,39 (m, 3 H) 2,67 (dd, J=12,01, 10,25 Hz, 1 H) 2,76 - 2,83 (m, 1 H) 3,36 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 3,53 (d, J=11,72 Hz, 1 H) 3,99 (ddd, J=10,25, 6,15, 2,34 Hz, 1 H) 4,21 - 4,37 (m, 3 H) 4,82 - 4,86 (m, 5 H) 6,76 (dd, J=7,03, 1,76 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,22 - 7,27 (m, 1 H) 7,58 - 7,63 (m, 1 H) 7,79 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 8,10 - 8,14 (m, 1 H) 8,60 - 8,65 (m, 1 H) 8,92 - 8,96 (m, 1 H)	
ER-886854	 $C_{26}H_{28}N_4O$	412,5	0,0190	>2	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((3-phenylpyrrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 - 1,31 (m, 4 H) 2,50 - 2,53 (m, 1 H) 2,65 - 2,78 (m, 2 H) 3,24 (br. s., 1 H) 3,29 - 3,32 (m, 1 H) 3,41 (s, 1 H) 3,38 (s, 1 H) 3,44 - 3,54 (m, 3 H) 3,54 - 3,64 (m, 1 H) 3,73 (br. s., 1 H) 3,82 - 3,96 (m, 1 H) 3,99 - 4,09 (m, 1 H) 4,15 (br. s., 1 H) 4,37 (br. s., 1 H) 4,81 - 4,85 (m, 5 H) 7,22 - 7,31 (m, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 4 H) 7,61 (d, J=4,10 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,60 - 8,65 (m, 1 H) 8,95 (br. s., 1 H)	

Fig.6Q

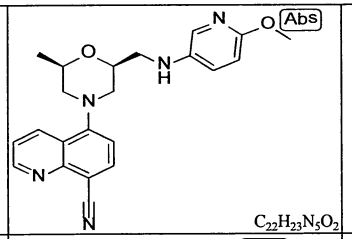
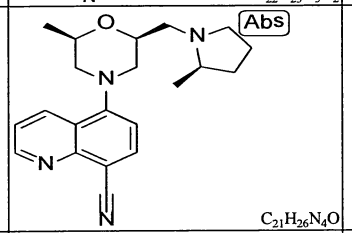
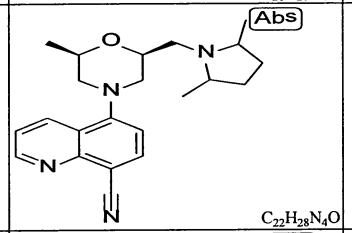
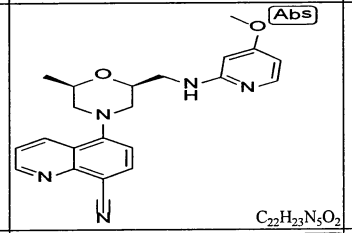
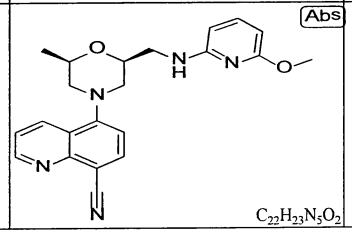
ER-886855	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0260	>2	5-((2S,6R)-2-(((6-metoxypyridin-3-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 - 1,26 (m, 3 H) 2,60 - 2,67 (m, 1 H) 2,76 - 2,83 (m, 1 H) 3,29 - 3,43 (m, 5 H) 3,99 - 4,17 (m, 5 H) 4,83 - 4,87 (m, 5 H) 7,18 - 7,23 (m, 2 H) 7,59 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 7,76 - 7,81 (m, 1 H) 8,08 - 8,12 (m, 1 H) 8,56 - 8,61 (m, 1 H) 8,86 - 8,99 (m, 1 H)	
ER-886856	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0760	>2	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((R)-2-metylpyrrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,19 - 1,37 (m, 4 H) 1,37 - 1,53 (m, 3 H) 1,67 - 1,85 (m, 1 H) 2,01 - 2,20 (m, 2 H) 2,20 - 2,39 (m, 1 H) 2,58 - 2,86 (m, 3 H) 3,14 (d, J=12,89 Hz, 1 H) 3,33 - 3,59 (m, 5 H) 3,69 - 3,90 (m, 1 H) 4,04 - 4,22 (m, 1 H) 4,34 (t, J=10,25 Hz, 1 H) 7,14 - 7,30 (m, 1 H) 7,61 (ddd, J=8,50, 4,39, 0,88 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=8,20, 0,88 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=8,50, 1,46 Hz, 1 H) 8,86 - 9,07 (m, 1 H)	
ER-886857	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,1030	>2	5-((2S,6R)-2-((2,5-dimetylpyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 - 1,30 (m, 4 H) 1,34 - 1,37 (m, 1 H) 1,46 - 1,51 (m, 5 H) 1,73 - 1,86 (m, 2 H) 2,23 - 2,32 (m, 2 H) 2,60 - 2,79 (m, 2 H) 3,24 - 3,45 (m, 6 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 3,69 - 3,84 (m, 2 H) 4,04 - 4,17 (m, 1 H) 4,33 - 4,41 (m, 1 H) 4,86 (s, 4 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 7,58 - 7,63 (m, 1 H) 8,09 - 8,13 (m, 1 H) 8,60 - 8,65 (m, 1 H) 8,92 - 8,96 (m, 1 H)	
ER-886858	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0080	>2	5-((2S,6R)-2-(((4-metoxypyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,15 - 1,22 (m, 3 H) 2,65 (d, J=10,55 Hz, 1 H) 2,69 (s, 1 H) 2,75 - 2,82 (m, 1 H) 3,37 (s, 1 H) 3,34 (s, 1 H) 3,52 (d, J=11,43 Hz, 1 H) 3,92 - 4,02 (m, 4 H) 4,16 - 4,23 (m, 1 H) 4,26 - 4,34 (m, 2 H) 6,42 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 6,53 - 6,56 (m, 1 H) 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 1 H) 7,79 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 8,11 - 8,15 (m, 1 H) 8,61 - 8,65 (m, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-886859	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0810	>2	5-((2S,6R)-2-(((6-metoxypyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 - 1,25 (m, 3 H) 2,66 (dd, J=12,01, 10,25 Hz, 1 H) 2,76 - 2,82 (m, 1 H) 3,34 - 3,51 (m, 3 H) 3,56 (d, J=3,81 Hz, 1 H) 3,59 (d, J=3,81 Hz, 1 H) 3,96 - 3,98 (m, 3 H) 4,07 - 4,12 (m, 1 H) 4,18 (dd, J=6,74, 4,39 Hz, 1 H) 4,83 - 4,85 (m, 7 H) 6,27 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 6,52 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,58 - 7,62 (m, 1 H) 7,74 - 7,79 (m, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,95 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	

Fig.6R

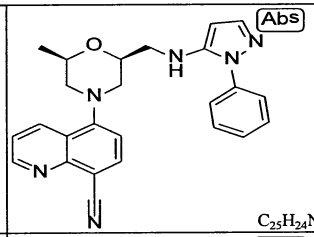
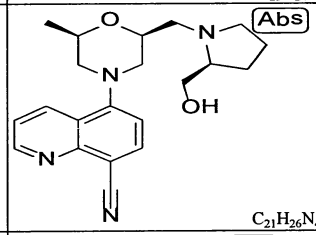
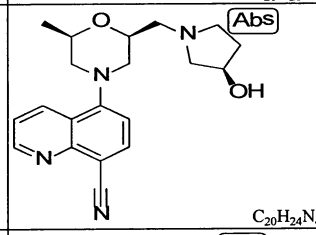
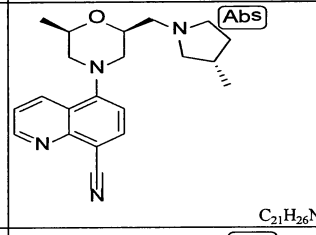
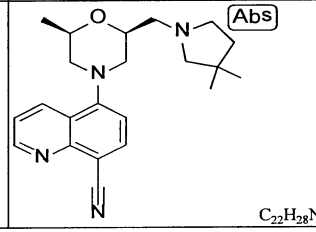
ER-886860	 $C_{25}H_{24}N_6O$	424,5	0,3280	>2	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 (d, J=6,45 Hz, 3 H) 2,52 - 2,59 (m, 1 H) 3,13 (s, 1 H) 3,16 (s, 1 H) 3,32 - 3,35 (m, 1 H) 3,98 - 4,08 (m, 3 H) 4,85 - 4,87 (m, 12 H) 6,02 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,58 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 - 7,76 (m, 2 H) 8,11 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 8,50 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,97 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886866	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,1160	>2	5-((2S,6R)-2-(((S)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 - 1,29 (m, 3 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 2,00 - 2,26 (m, 3 H) 2,64 - 2,77 (m, 2 H) 3,26 - 3,40 (m, 14 H) 3,59 - 3,71 (m, 2 H) 3,74 - 3,83 (m, 2 H) 3,87 - 3,92 (m, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 4,32 - 4,39 (m, 1 H) 4,82 (s, 1 H) 4,87 (d, J=0,88 Hz, 11 H) 7,20 - 7,24 (m, 1 H) 7,58 - 7,62 (m, 1 H) 8,08 - 8,12 (m, 1 H) 8,60 - 8,64 (m, 1 H) 8,92 - 8,95 (m, 1 H)	
ER-886867	 $C_{20}H_{24}N_4O_2$	352,4	0,0870	>2	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886868	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0370	>2	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((S)-3-metylpyrrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,12 - 1,21 (m, 3 H) 1,28 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 2,65 - 2,76 (m, 2 H) 3,30 - 3,49 (m, 5 H) 3,75 - 3,81 (m, 1 H) 4,10 - 4,16 (m, 1 H) 4,82 - 4,85 (m, 5 H) 7,24 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,62 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-886869	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,0310	>2	5-((2S,6R)-2-((3,3-dimetylpyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,19 - 1,29 (m, 9 H) 1,86 - 1,93 (m, 1 H) 1,95 - 1,99 (m, 1 H) 2,65 - 2,74 (m, 2 H) 2,96 - 3,05 (m, 1 H) 3,08 (s, 1 H) 3,30 - 3,52 (m, 7 H) 3,75 - 3,81 (m, 1 H) 4,10 - 4,15 (m, 1 H) 4,32 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 4,83 - 4,85 (m, 5 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 8,11 - 8,14 (m, 1 H) 8,62 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,94 - 8,96 (m, 1 H)	

Fig.6S

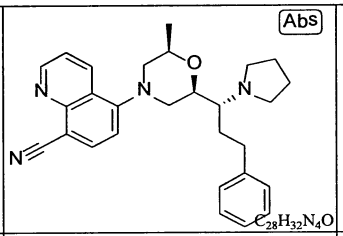
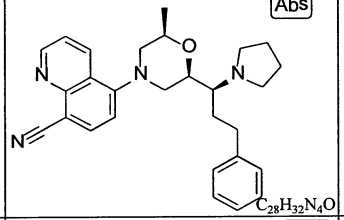
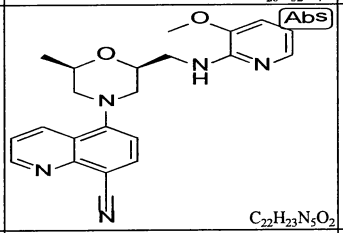
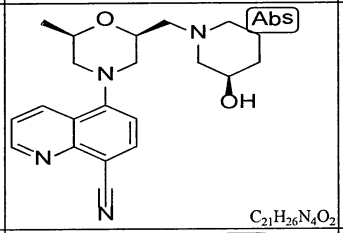
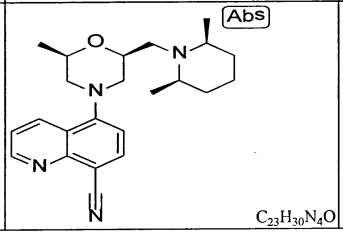
ER-886912	 $C_{28}H_{32}N_4O$	440,6	0,6480		5-((2R,6R)-2-metyl-6-((R)-3-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-886913	 $C_{28}H_{32}N_4O$	440,6	1,8930		5-((2R,6R)-2-metyl-6-((S)-3-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,21 - 1,32 (m, 5 H) 1,72 (d, J=5,77 Hz, 4 H) 1,85 - 1,98 (m, 2 H) 2,59 - 2,83 (m, 6 H) 3,28 (d, J=12,18 Hz, 1 H) 3,46 - 3,55 (m, 1 H) 3,98 (br. s., 2 H) 7,07 (t, J=7,16 Hz, 1 H) 7,14 - 7,34 (m, 5 H) 7,49 (dt, J=8,92, 4,62 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 9,03 - 9,11 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C28H32N4O (M+H+): 441,26, phát hiện: 441,33
ER-886948	 $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389,5	0,0030		5-((2S,6R)-2-(((3-metoxypyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,16 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 2,67 (dd, J=12,01, 10,25 Hz, 1 H) 2,78 - 2,85 (m, 1 H) 3,36 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 3,54 (d, J=11,43 Hz, 1 H) 3,96 - 4,03 (m, 5 H) 4,34 - 4,43 (m, 3 H) 4,82 - 4,86 (m, 7 H) 6,82 - 6.86 (m, 1 H) 7,26 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 7,52 - 7,55 (m, 1 H) 7,62 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,64 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-886949	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,1450		5-((2S,6R)-2-(((R)-3-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 - 1,29 (m, 4 H) 1,69 (br. s., 1 H) 1,72 - 1,87 (m, 2 H) 2,63 - 2,76 (m, 2 H) 3,13 (br. s., 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 3 H) 3,30 - 3,45 (m, 4 H) 3,70 (d, J=12,31 Hz, 1 H) 4,16 (br. s., 1 H) 4,40 (d, J=9,96 Hz, 1 H) 4,81 - 4,85 (m, 7 H) 7,24 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,59 - 8,64 (m, 1 H) 8,96 (d, J=4,39 Hz, 1 H)	
ER-886950	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,7360		5-((2S,6R)-2-(((2R,6S)-2,6-dimetylpiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 - 1,28 (m, 3 H) 1,34 - 1,36 (m, 2 H) 1,38 - 1,42 (m, 3 H) 1,47 (d, J=5,57 Hz, 1 H) 1,61 - 1,68 (m, 1 H) 1,80 (s, 1 H) 2,62 - 2,71 (m, 1 H) 2,74 (s, 1 H) 2,76 - 2,82 (m, 1 H) 3,05 - 3,11 (m, 1 H) 3,34 (d, J=14,65 Hz, 1 H) 3,42 (s, 1 H) 3,38 (s, 1 H) 3,46 - 3,56 (m, 1 H) 4,11 (d, J=9,67 Hz, 1 H) 4,84 (d, J=1,17 Hz, 12 H) 7,25 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,79, 4,39 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,60 - 8,64 (m, 1 H) 8,95 - 8,97 (m, 1 H)	

Fig.6T

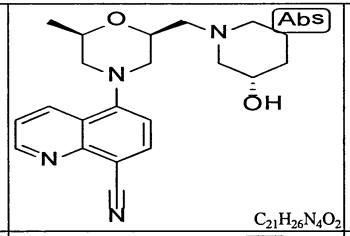
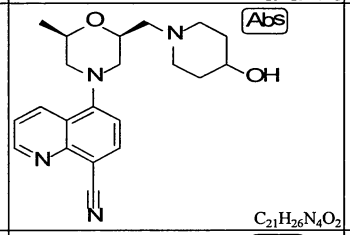
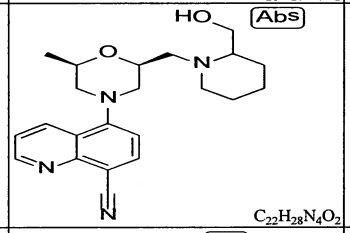
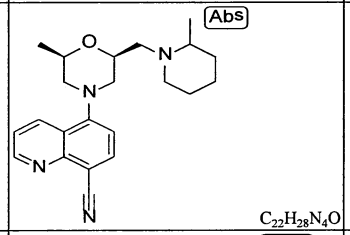
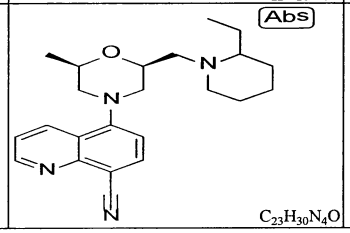
ER-886951	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,6320		5-((2S,6R)-2-(((S)-3-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, J=6,45 Hz, 11 H) 3,22 (s, 7 H) 3,38 (s, 1 H) 4,81 - 4,85 (m, 115 H) 7,25 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,62 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 2 H) 8,14 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 8,63 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H)	
ER-886953	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,0930		5-((2S,6R)-2-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,70 - 1,84 (m, 1 H) 1,86 - 2,14 (m, 2 H) 2,63 - 2,75 (m, 2 H) 3,07 - 3,16 (m, 1 H) 3,20 - 3,26 (m, 1 H) 3,29 - 3,40 (m, 5 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,67 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 3,80 - 3,86 (m, 1 H) 4,05 - 4,17 (m, 2 H) 4,37 - 4,47 (m, 1 H) 4,86 (s, 1 H) 4,89 - 4,92 (m, 4 H) 7,21 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 8,09 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,60 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 8,93 (d, J=4,10 Hz, 1 H)	
ER-886955	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,1840		5-((2S,6R)-2-((2-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 - 1,29 (m, 4 H) 1,58 - 1,72 (m, 2 H) 1,75 - 1,95 (m, 5 H) 2,63 - 2,79 (m, 2 H) 3,20 - 3,25 (m, 1 H) 3,29 - 3,42 (m, 4 H) 3,46 - 3,59 (m, 1 H) 3,61 - 3,74 (m, 2 H) 3,89 - 3,93 (m, 1 H) 4,08 - 4,16 (m, 1 H) 4,43 - 4,49 (m, 1 H) 4,82 - 4,85 (m, 6 H) 7,22 - 7,26 (m, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,60 - 8,64 (m, 1 H) 8,95 (d, J=4,39 Hz, 1 H)	
ER-886957	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,0500	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((2-metylpiperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 - 1,35 (m, 5 H) 1,39 - 1,45 (m, 2 H) 1,60 - 1,65 (m, 1 H) 1,82 (d, J=13,48 Hz, 1 H) 1,93 (br. s., 1 H) 2,63 - 2,79 (m, 2 H) 3,13 - 3,26 (m, 2 H) 3,29 - 3,51 (m, 5 H) 3,76 (d, J=12,89 Hz, 1 H) 4,11 - 4,16 (m, 1 H) 4,30 - 4,42 (m, 1 H) 4,85 (s, 5 H) 7,25 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 - 8,66 (m, 1 H) 8,96 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-886958	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,0840	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((2-etylpiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,98 - 1,04 (m, 3 H) 1,24 - 1,29 (m, 3 H) 1,57 - 1,69 (m, 1 H) 1,73 - 1,96 (m, 3 H) 2,64 - 2,79 (m, 2 H) 3,08 - 3,26 (m, 2 H) 3,29 - 3,49 (m, 3 H) 3,52 - 3,55 (m, 1 H) 3,74 (d, J=13,18 Hz, 1 H) 4,10 - 4,17 (m, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 4,85 - 4,88 (m, 4 H) 7,24 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,60 - 8,66 (m, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	

Fig.6U

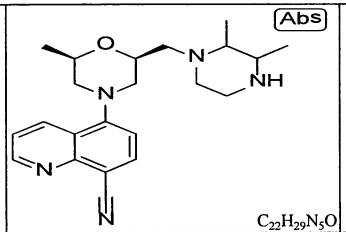
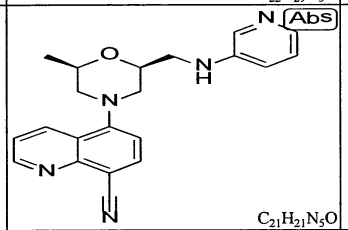
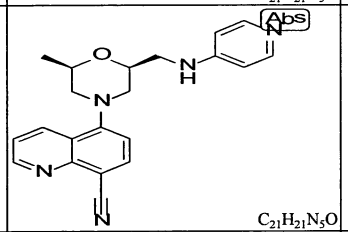
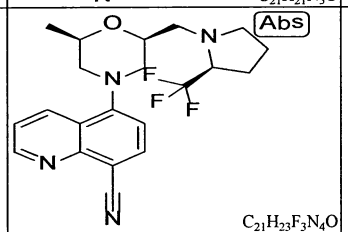
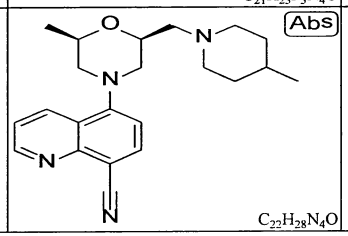
ER-887137	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0157	> 10 < 20,9	5-((2S,6R)-2-((2,3-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 - 1,41 (m, 11 H) 2,63 - 2,76 (m, 2 H) 3,05 - 3,11 (m, 1 H) 3,33 - 3,46 (m, 4 H) 3,52 (s, 1 H) 3,72 - 3,77 (m, 1 H) 4,07 - 4,12 (m, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 8,11 - 8,14 (m, 1 H) 8,59 - 8,64 (m, 1 H) 8,95 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-887138	 $C_{21}H_{21}N_5O$	359,4	0,0440	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((pyridin-3-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,18 - 1,23 (m, 3 H) 2,63 - 2,69 (m, 1 H) 2,71 - 2,82 (m, 1 H) 3,36 (d, J=10,84 Hz, 1 H) 3,53 (d, J=10,84 Hz, 1 H) 3,97 - 4,05 (m, 1 H) 4,33 - 4,40 (m, 1 H) 4,43 - 4,49 (m, 1 H) 4,68 (d, J=13,48 Hz, 1 H) 4,86 (d, J=1,17 Hz, 4 H) 7,25 (dd, J=8,20, 1,17 Hz, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 3 H) 8,02 - 8,05 (m, 1 H) 8,07 - 8,15 (m, 2 H) 8,61 - 8,66 (m, 1 H) 8,96 (dt, J=4,10, 1,46 Hz, 1 H)	
ER-887139	 $C_{21}H_{21}N_5O$	359,4	0,0080	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((pyridin-4-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,19 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 2,60 - 2,72 (m, 2 H) 3,35 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 3,47 (d, J=11,43 Hz, 1 H) 3,96 - 4,03 (m, 1 H) 4,14 - 4,20 (m, 1 H) 4,22 - 4,28 (m, 1 H) 4,34 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 4,85 - 4,87 (m, 5 H) 6,80 - 6,83 (m, 2 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 8,05 - 8,09 (m, 2 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 - 8,65 (m, 1 H) 8,95 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-887140	 $C_{21}H_{23}F_3N_4O$	404,4	0,3086	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((S)-2-(triflometyl)pyrrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 - 1,25 (m, 4 H) 2,64 (d, J=9,96 Hz, 1 H) 2,75 (d, J=10,55 Hz, 1 H) 2,79 (s, 1 H) 3,09 (s, 1 H) 3,15 - 3,19 (m, 1 H) 3,30 - 3,40 (m, 4 H) 4,08 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,80 - 4,86 (m, 9 H) 7,22 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,93 - 8,96 (m, 1 H)	
ER-887141	 $C_{22}H_{28}N_4O$	364,5	0,0630	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-metylpiperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,99 (3 H, d) 1,27 (3 H, d) 1,40 - 1,60 (2 H, m) 1,63 - 1,76 (1 H, m) 1,83 - 2,03 (2 H, m) 2,60 - 2,77 (2 H, m) 2,96 - 3,09 (2 H, m) 3,23 - 3,26 (2 H, m) 3,32 - 3,46 (2 H, m) 3,60 - 3,72 (2 H, m) 4,08 - 4,24 (1 H, m) 4,33 - 4,49 (1 H, m) 7,19 - 7,26 (1 H, m) 7,56 - 7,66 (1 H, m) 8,08 - 8,17 (1 H, m) 8,56 - 8,66 (1 H, m) 8,90 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22 H28 N4 O (M+H+) 365,4, phát hiện 365,2

Fig.6V

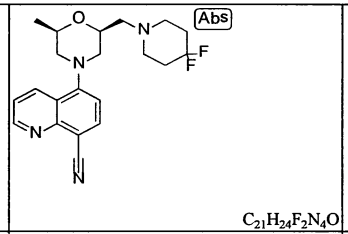
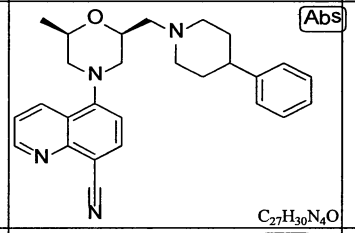
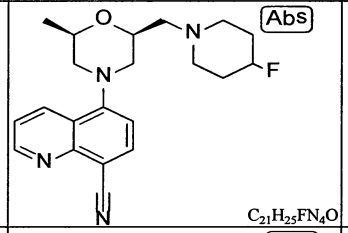
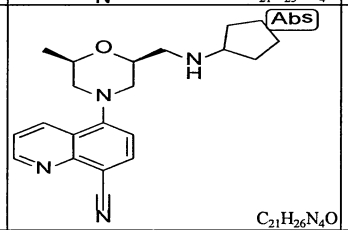
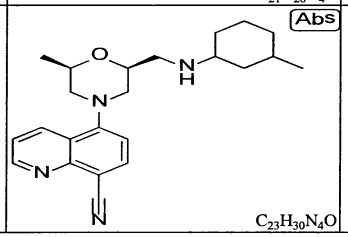
ER-887142	 $C_{21}H_{24}F_2N_4O$	386,4	0,1060	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4,4-difluoropiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1.28 (d, J=5.57 Hz, 3 H) 1,33 (s, 1 H) 2,39 (br. s., 3 H) 2.45 (br. s., 1 H) 2.66 - 2.76 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 4 H) 4.11 - 4.19 (m, 1 H) 4.41 - 4.48 (m, 1 H) 7,22 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,58 - 7,62 (m, 1 H) 8,09 - 8,13 (m, 1 H) 8,61 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8,93 - 8,95 (m, 1 H)	
ER-887143	 $C_{27}H_{30}N_4O$	426,6	0,0430	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-phenylpiperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,29 (3 H, d) 1.97 - 2,20 (4 H, m) 2,63 - 2.80 (2 H, m) 2,83 - 2,96 (1 H, m) 3.14 - 3,26 (2 H, m) 3,34 - 3,56 (4 H, m) 3.72 - 3.86 (2 H, m) 4.08 - 4,22 (1 H, m) 4.38 - 4,56 (1 H, m) 7,14 - 7,38 (6 H, m) 7,55 - 7,66 (1 H, m) 8,05 - 8.16 (1 H, m) 8,57 - 8,66 (1 H, m) 8,88 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) calcd forC27 H30 N4 O (M+H+) 427,5, phát hiện 427,6
ER-887144	 $C_{21}H_{25}FN_4O$	368,5	0,0760	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-fluoropiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (3 H, d) 1,95 - 2,39 (5 H, m) 2.62 - 2.83 (2 H, m) 3.27 - 3.39 (2 H, m) 3.51 - 3,77 (2 H, m) 4,05 - 4,21 (2 H, m) 4,35 - 4,55 (3 H, m) 4,99 - 5,08 (1 H, m) 7.23 (1 H, d) 7,55 - 7,67 (1 H, m) 8,06 - 8,17 (1 H, m) 8.62 (1 H, d) 8,87 - 8,98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21 H25 F N4 O (M+H+) 369,4, phát hiện 369.2
ER-887145	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0870	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((xyclopentylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1.28 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 1,61 - 1,71 (m, 4 H) 1,81 (br. s., 2 H) 2,09 - 2,16 (m, 2 H) 2,65 - 2,77 (m, 2 H) 3,07 - 3,14 (m, 1 H) 3,22 - 3,26 (m, 1 H) 3,37 - 3,42 (m, 2 H) 3,58 (t, J=7,32 Hz, 1 H) 4,07 - 4,15 (m, 1 H) 4,20 - 4.27 (m, 1 H) 4,85 - 4.87 (m, 5 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 8,13 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,60 - 8,63 (m, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-887146	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,0680	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((3-metylxyclohexyl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,86 - 1.10 (m, 5 H) 1,25 - 1,40 (m, 4 H) 1,47 - 1,54 (m, 1 H) 1,62 (s, 1 H) 1.67 - 1,76 (m, 1 H) 1;85 - 1,91 (m, 1 H) 2.09 (d, J=5,27 Hz, 2 H) 2.64 - 2,77 (m, 2 H) 3,09 - 3,17 (m, 2 H) 3,22 - 3,26 (m, 1 H) 3,37 - 3.43 (m, 2 H) 4.07 - 4.15 (m, 1 H) 4.20 - 4.27 (m, 1 H) 4.88 (br. s., 1 H) 7,23 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,95 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	

Fig.6W

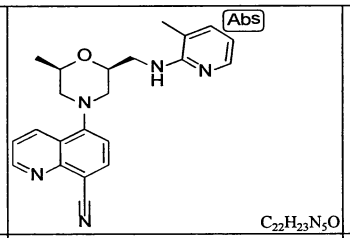
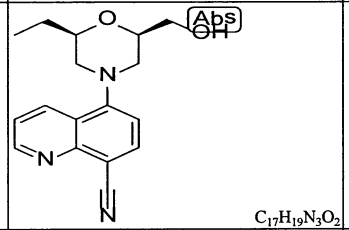
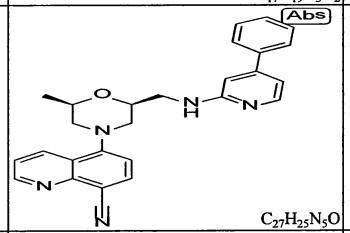
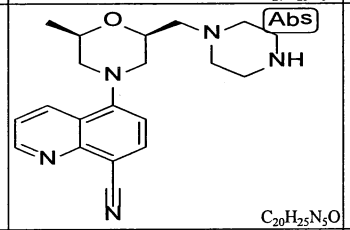
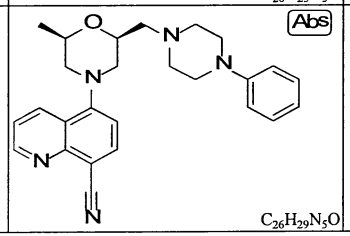
ER-887177	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373,5	0,0030	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((3-metylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,12 - 1,16 (m, 3 H) 2,24 - 2,28 (m, 3 H) 2,61 - 2,68 (m, 1 H) 2,77 - 2,84 (m, 1 H) 3,24 - 3,26 (m, 1 H) 3.31 - 3.36 (m, 1 H) 3.55 (d, J=11.72 Hz, 1 H) 3,94 - 4,01 (m, 1 H) 4,30 - 4,47 (m, 3 H) 4,82 - 4,87 (m, 5 H) 6,80 - 6,85 (m, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,74 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=6,74 Hz, 1 H) 8,07 - 8.11 (m, 1 H) 8,57 - 8,62 (m, 1 H) 8,90 - 8,93 (m, 1 H)	
ER-887199	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4	0,1050	> 2,0	5-((2R,6R)-2-etyl-6-(hydroxymetyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0.99 (3 H, t) 1,43 - 1,68 (2 H, m) 2,60 - 2,73 (1 H, m) 2,74 - 2,89 (1 H, m) 3,31 - 3,46 (2 H, m) 3,76 - 3,88 (1 H, m) 4,21 - 4,29 (1 H, m) 4,48 (2 H, br. s.) 7,24 (1 H, s) 7,53 - 7,67 (1 H, m) 7,96 - 8,19 (1 H, m) 8,53 - 8,70 (1 H, m) 8,88 - 9,04 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C17 H19 N3 O2 (M+H+) 298.3, phát hiện 298.4
ER-887252	 $C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0,0066	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((4-phenylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,16 - 1,22 (m, 4 H) 2,70 (dd, J=12,01, 10,25 Hz, 1 H) 2,79 - 2,88 (m, 1 H) 3.31 - 3.39 (m, 1 H) 3.57 (d, J=11.43 Hz, 1 H) 4.00 - 4.06 (m, 1 H) 4,29 - 4,44 (m, 3 H) 4,80 - 4,85 (m, 5 H) 7,20 - 7,33 (m, 3 H) 7,52 - 7,64 (m, 4 H) 7,74 - 7,79 (m, 2 H) 7,99 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 8.11 - 8,15 (m, 1 H) 8,29 (br. s., 1 H) 8,62 - 8,67 (m, 1 H) 8,93 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-887253	 $C_{20}H_{25}N_5O$	351,5	0,0072		5-((2R,6S)-2-metyl-6-(piperazin-1-ylmetyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,96 - 2,04 (m, 1 H) 2,27 - 2,34 (m, 1 H) 2,64 - 2,79 (m, 3 H) 3.25 (br. s., 1 H) 3.29 - 3.43 (m, 5 H) 3.48 (s, 1 H) 3,52 - 3,63 (m, 9 H) 4,07 - 4,14 (m, 1 H) 4,38 - 4,46 (m, 1 H) 7,16 - 7.24 (m, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 1 H) 8,58 - 8,62 (m, 1 H) 8,94 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-887258	 $C_{26}H_{29}N_5O$	427,6	0,0852	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-phenylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1.29 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 2,67 - 2,79 (m, 2 H) 3,30 - 3.43 (m, 7 H) 4.13 - 4.19 (m, 1 H) 4,44 - 4,51 (m, 1 H) 4,82 - 4,86 (m, 5 H) 6,88 - 6,93 (m, 1 H) 6,98 - 7,03 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 3 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 8,11 - 8,15 (m, 1 H) 8,61 - 8,65 (m, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	

Fig.6X

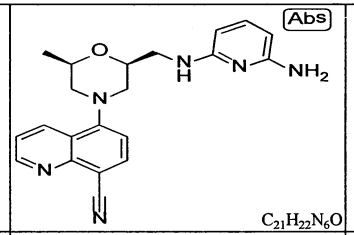
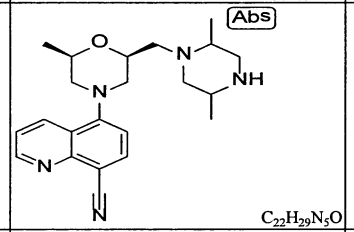
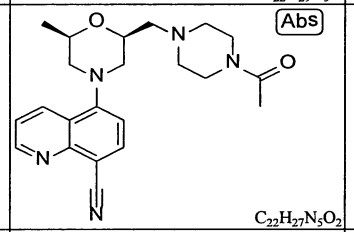
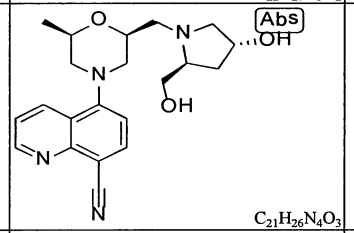
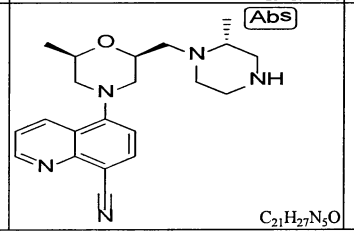
ER-887259	 $C_{21}H_{22}N_6O$	374,4	0,0019	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((6-aminopyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 - 1,24 (m, 4 H) 2,61 - 2,68 (m, 1 H) 2,77 - 2,84 (m, 1 H) 3,34 - 3,43 (m, 4 H) 3,47 - 3,52 (m, 1 H) 4,05 - 4,19 (m, 2 H) 4,84 - 4,87 (m, 6 H) 5,96 - 6,04 (m, 2 H) 7,22 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 8,11 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,59 - 8,63 (m, 1 H) 8,92 - 8,95 (m, 1 H)	
ER-887260	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0901	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,61 - 1,71 (m, 4 H) 1,81 (br. s., 2 H) 2,09 - 2,16 (m, 2 H) 2,65 - 2,77 (m, 2 H) 3,07 - 3,14 (m, 1 H) 3,22 - 3,26 (m, 1 H) 3,37 - 3,42 (m, 2 H) 3,58 (t, J=7,32 Hz, 1 H) 4,07 - 4,15 (m, 1 H) 4,20 - 4,27 (m, 1 H) 4,85 - 4,87 (m, 5 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 8,13 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,60 - 8,63 (m, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-887261	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,5	0,0917	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-887262	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,5	0,2720	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((2S,4R)-4-hydroxy-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 - 1,34 (m, 3 H) 1,98 - 2,05 (m, 1 H) 2,07 - 2,16 (m, 2 H) 2,30 - 2,34 (m, 1 H) 2,66 - 2,79 (m, 3 H) 3,31 (s, 1 H) 3,36 - 3,44 (m, 5 H) 3,64 - 3,68 (m, 1 H) 3,70 (s, 1 H) 3,74 - 3,84 (m, 2 H) 3,95 (d, J=3,81 Hz, 1 H) 3,97 - 4,02 (m, 1 H) 4,11 - 4,15 (m, 1 H) 4,34 - 4,40 (m, 1 H) 4,53 (br. s., 1 H) 7,25 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,63 - 8,66 (m, 1 H) 8,96 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-887268	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0360	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((R)-2-metylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 - 1,27 (m, 3 H) 1,34 - 1,44 (m, 4 H) 1,98 - 2,04 (m, 1 H) 2,30 - 2,34 (m, 1 H) 2,64 - 2,71 (m, 1 H) 2,74 - 2,80 (m, 2 H) 3,10 - 3,25 (m, 2 H) 3,36 - 3,51 (m, 6 H) 3,55 - 3,63 (m, 3 H) 3,81 - 3,86 (m, 1 H) 4,08 - 4,14 (m, 1 H) 4,35 - 4,41 (m, 1 H) 7,22 - 7,25 (m, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 - 8,64 (m, 1 H) 8,95 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	

Fig.6Y

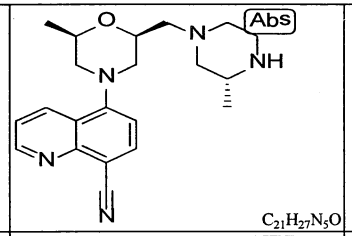
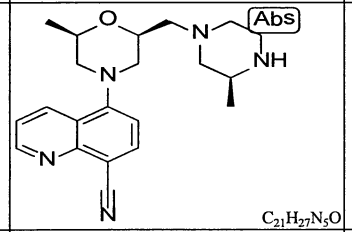
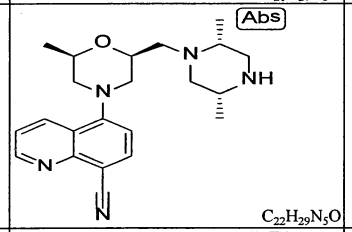
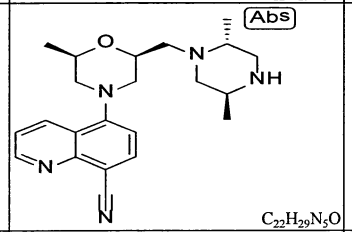
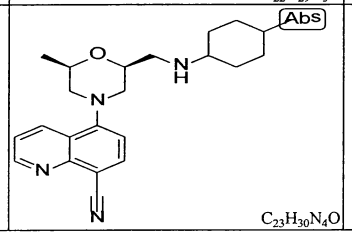
ER-887269	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0195	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((R)-3-metylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 (3 H, d) 1,35 (3 H, d) 2,58 - 2,76 (2 H, m) 2,77 - 2,93 (1 H, m) 3,12 (3 H, d) 3,38 (3 H, br. s.) 3,50 - 3,71 (4 H, m) 4,02 - 4,15 (1 H, m) 4,28 - 4,40 (1 H, m) 7,17 - 7,29 (1 H, m) 7,55 - 7,66 (1 H, m) 8,08 - 8,17 (1 H, m) 8,55 - 8,68 (1 H, m) 8,89 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21 H27 N5 O (M+H+) 366,4, phát hiện 366,5
ER-887270	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0120	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((S)-3-metylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3 H, d) 1,38 (3 H, d) 2,60 - 2,79 (2 H, m) 3,00 - 3,14 (1 H, m) 3,35 - 3,56 (5 H, m) 3,58 - 3,85 (5 H, m) 4,02 - 4,19 (1 H, m) 4,33 - 4,49 (1 H, m) 7,09 - 7,28 (1 H, m) 7,53 - 7,71 (1 H, m) 8,05 - 8,15 (1 H, m) 8,55 - 8,67 (1 H, m) 8,87 - 9,02 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21 H27 N5 O (M+H+) 366,4, phát hiện 366.5
ER-887271	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0150	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2R,5R)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 - 1,28 (3 H, d) 1,33-1,40 (6 H, m) 2,62 - 2,77 (2 H, m) 3,03 - 3,18 (4 H, m) 3,31 - 3,50 (4 H, m) 3,55 - 3,70 (2 H, m) 4,02 - 4,14 (1 H, m) 4,23 - 4,34 (1 H, m) 7,19 - 7,29 (1 H, m) 7,57 - 7,64 (1 H, m) 8,08 - 8,18 (1 H, m) 8,58 - 8,65 (1 H, m) 8,92 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22 H29 N5 O (M+H+) 380,5, phát hiện 380,7
ER-887272	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0340	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-887442	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,1487	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((4-metylxyclohexyl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		

Fig.6Z

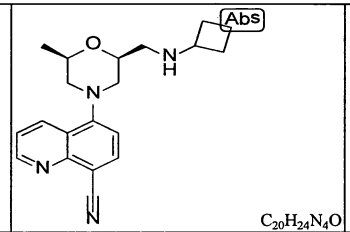
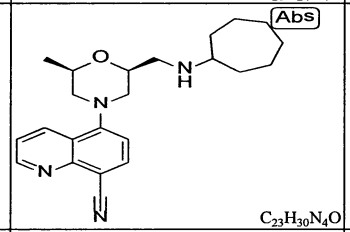
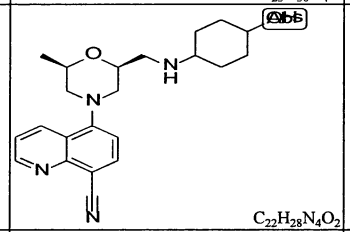
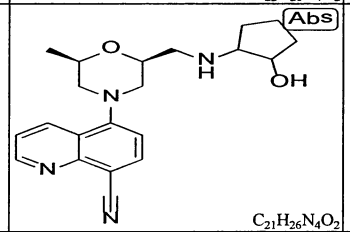
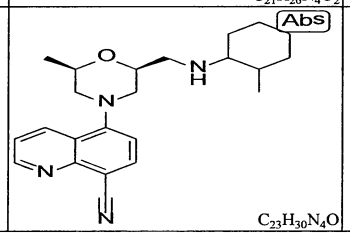
ER-887443	 $C_{20}H_{24}N_4O$	336,4	0,1250	>2.0	5-((2S,6R)-2-((xyclobutylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,85 - 1,95 (m, 2 H) 2,13 - 2,26 (m, 2 H) 2,33 (d, J=9,38 Hz, 2 H) 2,64 - 2,75 (m, 2 H) 2,95 - 3,01 (m, 1 H) 3,09 - 3,15 (m, 1 H) 3,40 (s, 1 H) 3,37 (s, 1 H) 3,75 - 3,81 (m, 1 H) 4,09 (d, J=6,15 Hz, 1 H) 4,16 - 4,23 (m, 1 H) 4,85 - 4,86 (m, 6 H) 7,23 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,12 (dt, J=7,91, 0,88 Hz, 1 H) 8,61 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-887444	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,1007	>2.0	5-((2S,6R)-2-((xycloheptylamino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 - 1,29 (m, 4 H) 1,55 (br. s., 4 H) 1,60 (br. s., 4 H) 1.63 - 1.71 (m, 3 H) 1.78 (br. s., 2 H) 2,08 (d, J=5,86 Hz, 2 H) 2,63 - 2,77 (m, 2 H) 3,08 - 3,15 (m, 1 H) 3,23 (d, J=14,65 Hz, 1 H) 3,29 (br. s., 1 H) 3,40 (s, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 4.11 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 4.18 - 4.25 (m, 1 H) 4,85 - 4,87 (m, 6 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 7,58 - 7,63 (m, 1 H) 8,10 - 8,14 (m, 1 H) 8,58 - 8,63 (m, 1 H) 8,93 - 8,96 (m, 1 H)	
ER-887526	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,1190	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((4-hydroxyxyclohexyl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 - 1,37 (m, 6 H) 1,40 - 1,54 (m, 2 H) 2,04 (s, 1 H) 2,01 (s, 1 H) 2.09 - 2.17 (m, 2 H) 2,64 - 2,76 (m, 2 H) 3,06 - 3,15 (m, 2 H) 3,21 - 3,25 (m, 1 H) 3,40 (s, 1 H) 3,37 (s, 1 H) 3,49 - 3,57 (m, 1 H) 4,07 - 4.14 (m, 1 H) 4,19 - 4,26 (m, 1 H) 4,80 - 4,85 (m, 7 H) 7,23 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,60 (dd, J=8,79, 1,76 Hz, 1 H) 8,95 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-887528	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	>2,0	>2,0	5-((2S,6R)-2-(((2-hydroxyxyclopentyl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-887538	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378,5	0,0400	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((2-metylxyclohexyl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		

Fig.6AA

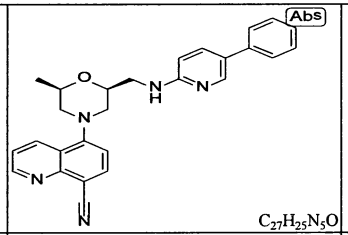
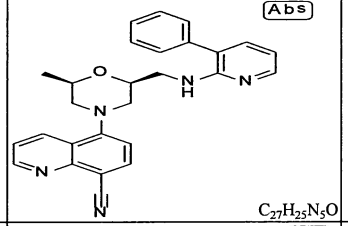
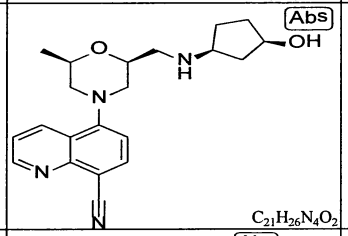
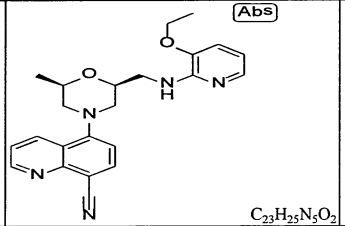
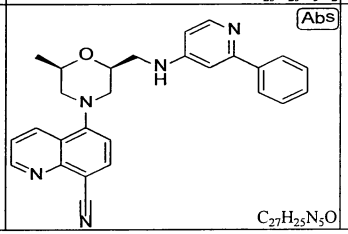
ER-887539	 $C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0,0020	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((5-phenylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,19 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 2,72 (dd, J=12,01, 10,25 Hz, 1 H) 2,83 - 2,89 (m, 1 H) 3.37 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.59 (d, J=11.43 Hz, 1 H) 4.00 - 4.05 (m, 1 H) 4,39 - 4,48 (m, 4 H) 4,80 - 4,86 (m, 17 H) 7,18 (d, J=9,38 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 3 H) 7,57 - 7,64 (m, 4 H) 8,14 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,19 - 8,26 (m, 2 H) 8,64 - 8,68 (m, 1 H) 8,96 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-887540	 $C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0,0060	>2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((3-phenylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,17 - 1,21 (m, 4 H) 2,67 - 2,73 (m, 1 H) 2,84 - 2,90 (m, 1 H) 3,38 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 3.59 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 4.02 - 4.08 (m, 1 H) 4.41 - 4,53 (m, 3 H) 4,83 - 4,87 (m, 14 H) 7,00 - 7,05 (m, 1 H) 7,28 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7,44 - 7,64 (m, 6 H) 7,78 (dd, J=7,32, 1,17 Hz, 1 H) 7,99 - 8,03 (m, 1 H) 8,14 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,63 - 8,67 (m, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-887586	 $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366,5	0,0860	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((((1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 - 1,29 (m, 4 H) 1,80 - 1,87 (m, 3 H) 1,93 - 2,04 (m, 3 H) 2,12 - 2,19 (m, 2 H) 2.29 - 2.34 (m, 2 H) 2.64 - 2.79 (m, 5 H) 3,09 - 3,16 (m, 1 H) 3.24 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 3,36 - 3,43 (m, 4 H) 3,64 - 3,70 (m, 1 H) 4,08 - 4,13 (m, 1 H) 4,20 - 4,26 (m, 1 H) 4,30 - 4,34 (m, 1 H) 4,82 - 4,86 (m, 7 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,59 - 8,63 (m, 1 H) 8,94 - 8,96 (m, 1 H)	
ER-887587	 $C_{23}H_{25}N_5O_2$	403,5	0,0020	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((3-etoxypyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,14 - 1,18 (m, 4 H) 1,45 - 1,50 (m, 4 H) 2,63 - 2,70 (m, 1 H) 2,80 - 2,87 (m, 1 H) 3.33 - 3.42 (m, 1 H) 3.54 (d, J=11.43 Hz, 1 H) 3,97 - 4,03 (m, 1 H) 4.24 (q, J=7,03 Hz, 3 H) 4,35 - 4.43 (m, 3 H) 4.81 - 4.85 (m, 7 H) 6,80 - 6,86 (m, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,51 - 7,54 (m, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 8,12 - 8,15 (m, 1 H) 8,60 - 8,66 (m, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-887588	 $C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0,0030	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((2-phenylpyridin-4-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,18 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 2,32 (s, 1 H) 2,57 (d, J=11,72 Hz, 1 H) 2,79 (s, 1 H) 3,03 (d, J=11,72 Hz, 1 H) 3,39 - 3,43 (m, 1 H) 4,05 - 4,10 (m, 1 H) 4,20 - 4,23 (m, 1 H) 4,81 - 4,86 (m, 21 H) 6,73 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 6,87 - 6,89 (m, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 6 H) 8,08 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,93 - 8,95 (m, 1 H)	

Fig.6BB

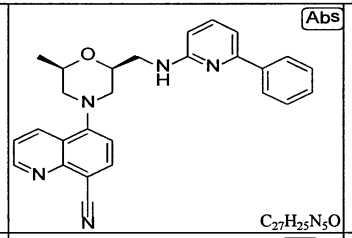
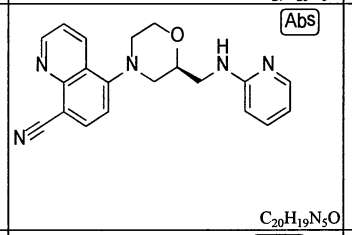
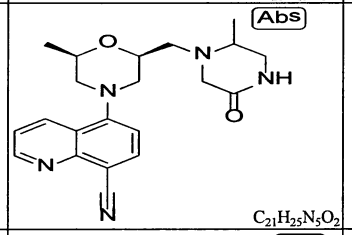
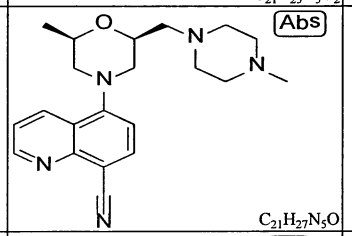
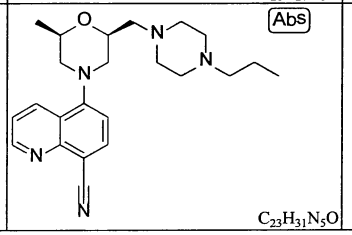
ER-887589	 $C_{27}H_{25}N_5O$	435,5	0,1730	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((6-phenylpyridin-2-yl)amino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,06 (br. s., 1 H) 1,97 - 2,02 (m, 1 H) 2,30 - 2,32 (m, 1 H) 2,64 (d, J=9,96 Hz, 1 H) 2,79 (s, 1 H) 2,85 - 2,88 (m, 1 H) 3,33 (s, 1 H) 3,36 - 3,41 (m, 1 H) 3,43 (d, J=4,98 Hz, 1 H) 3,47 (s, 1 H) 3,75 - 3,79 (m, 1 H) 4,81 - 4,85 (m, 19 H) 7,12 (d, J=9,38 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7,58 - 7,63 (m, 4 H) 7,78 - 7,82 (m, 2 H) 7,98 - 8,03 (m, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,61 - 8,64 (m, 1 H) 8,94 - 8,96 (m, 1 H)	
ER-887612	 $C_{20}H_{19}N_5O$	345,4	0,6110	> 2,0	(S)-5-(2-((pyridin-2-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 2,64 - 2,78 (m, 1 H) 3,04 (td, J=11,80, 3,10 Hz, 1 H) 3,25 (d, 1 H) 3,79 - 4,09 (m, 4 H) 4.35 (t, J=9.51 Hz, 1 H) 4,80 (d, 1 H) 6,52 (br. s., 1 H) 7.02 - 7,13 (m, 1 H) 7,17 - 7,29 (m, 1 H) 7,37 - 7,56 (m, 3 H) 8,00 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,41 - 8,52 (m, 1 H) 9,01 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H19N5O (M+H+): 346,16, phát hiện: 346,33
ER-887722	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,0170	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((2-metyl-5-oxopiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-887723	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0160	>10 & < 30	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3 H, d) 2,57 - 2,75 (2 H, m) 2,93 (3 H, s) 3,11 - 3,22 (2 H, m) 3,31 - 3,42 (3 H, m) 3.44 - 3.60 (7 H, m) 4.04 - 4.18 (1 H, m) 4.29 - 4,43 (1 H, m) 7,16 - 7,27 (1 H, m) 7,54 - 7,64 (1 H, m) 8,06 - 8,14 (1 H, m) 8,57 - 8,65 (1 H, m) 8,90 - 8,98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21 H27 N5 O (M+H+) 366.4, phát hiện 366,6
ER-887724	 $C_{23}H_{31}N_5O$	393,5	0,0150	> 30	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-propylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,99 (3 H, t) 1,23 (3 H, d) 1,65 - 1,78 (2 H, m) 2,56 - 2,66 (1 H, m) 2,68 - 2,77 (1 H, m) 2,91 - 3,00 (2 H, m) 3,02 - 3,16 (2 H, m) 3,27 (4 H, d) 3,34 - 3,49 (6 H, m) 3,98 - 4,15 (1 H, m) 4,21 - 4,37 (1 H, m) 7,16 - 7,27 (1 H, m) 7,57 - 7,63 (1 H, m) 8,07 - 8,17 (1 H, m) 8,54 - 8,65 (1 H, m) 8,90 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23 H31 N5 O (M+H+) 394.5, phát hiện 394,6

Fig.6CC

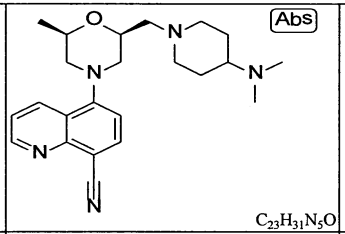
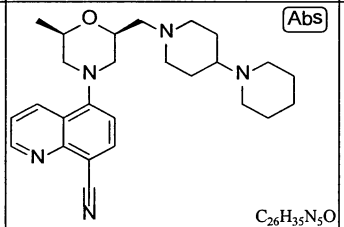
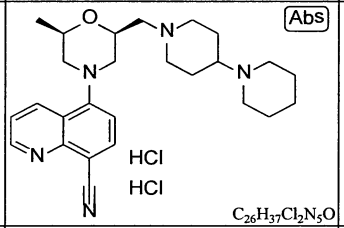
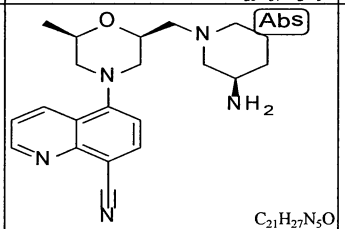
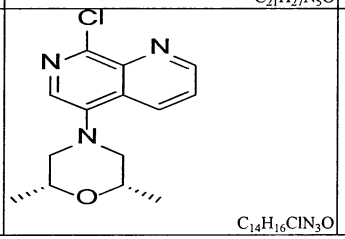
ER-887725	 $C_{23}H_{31}N_5O$	393,5	0,0080	0,8	5-((2S,6R)-2-((4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (3 H, d) 2,03 - 2,26 (2 H, m) 2,28 - 2,46 (2 H, m) 2,62 - 2,78 (2 H, m) 2,90 (6 H, s) 3,13 - 3,22 (2 H, m) 3,29 - 3,44 (4 H, m) 3.47 - 3.63 (1 H, m) 3,78 - 3,96 (2 H, m) 4,06 - 4,19 (1 H, m) 4,35 - 4,52 (1 H, m) 7,16 - 7,32 (1 H, m) 7,54 - 7,66 (1 H, m) 8,12 (1 H, d) 8,61 (1 H, d) 8,88 - 9,02 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23 H31 N5 O (M+H+) 394,5, phát hiện 394,7
ER-887927	 $C_{26}H_{35}N_5O$	433,6	0,0114	0,719	5-((2S,6R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (3 H, d) 1,43 - 1.60 (1 H, m) 1,71 - 1,86 (3 H, m) 1,90 - 2,04 (2 H, m) 2,08 - 2,28 (2 H, m) 2,38 (2 H, br. s.) 2,63 - 2,79 (2 H, m) 3,00 - 3,05 (3 H, m) 3,30 - 3,42 (4 H, m) 3,52 (4 H, br. s.) 3,77 - 3,94 (2 H, m) 4,12 (1 H, d) 4,43 (1 H, br. s.) 7,23 (1 H, d) 7,49 - 7,71 (1 H, m) 8,11 (1 H, s) 8,50 - 8,66 (1 H, m) 8,85 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C26 H35 N5 O (M+H+) 434.5, phát hiện 434.6
ER-887927	 $C_{26}H_{37}Cl_2N_5O$	433,6	0,0109	0,41482	5-((2S,6R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril dihydroclorua	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1.21 (d, J=6,20 Hz, 3 H) 1,31 - 1,51 (m, 1 H) 1,71 (d, J=13,03 Hz, 1 H) 1,76 - 2,03 (m, 4 H) 2,11 - 2,30 (m, 2 H) 2,30 - 2,41 (m, 2 H) 2,60 - 2,80 (m, 2 H) 2,80 - 3,01 (m, 2 H) 3,03 - 3,21 (m, 2 H) 3,37 - 3,53 (m, 2 H) 3,63 (d, J=11,75 Hz, 1 H) 3,80 (d, J=12,60 Hz, 1 H) 3,97 - 4,15 (m, 1 H) 4,50 (t, J=9,19 Hz, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 1 H) 7,63 - 7,76 (m, 1 H) 8,29 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 8,55 - 8,67 (m, 1 H) 9,07 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H) 10,84 (br. s., 1 H) 10,94 (br. s., 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C26H37Cl2N5O (M+H+): 434.23, phát hiện: 434.55
ER-887928	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,1410	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-aminopiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,41 (br. s., 1 H) 1.51 - 1,77 (m, 2 H) 1,78 - 2,02 (m, 2 H) 2,03 - 2,29 (m, 2 H) 2,57 - 2,81 (m, 2 H) 3.10 (s, 1 H) 3.05 (s, 1 H) 3,32 (br. s., 1 H) 3,40 (s, 1 H) 3,37 (s, 1 H) 3,59 (br. s., 2 H) 3,73 (br. s., 2 H) 4,12 (dd, J=8,20, 6,45 Hz, 2 H) 4,42 (br. s., 1 H) 4,59 - 4,82 (m, 1 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,44 - 7.65 (m, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,92 - 8,99 (m, 1 H)	
ER-887960	 $C_{14}H_{16}ClN_3O$	277,8	1,1800	>20	(2R,6S)-4-(8-chloro-1,7-naphthyridin-5-yl)-2,6-dimetylmorpholine		

Fig.6DD

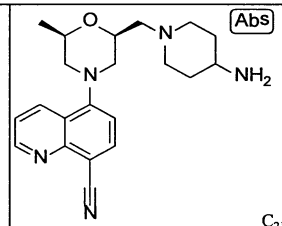
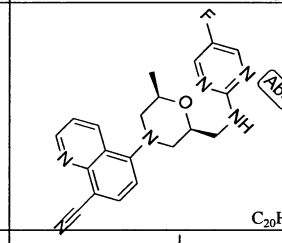
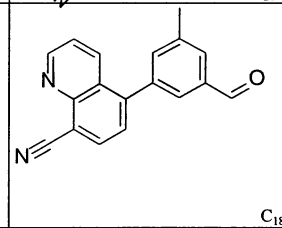
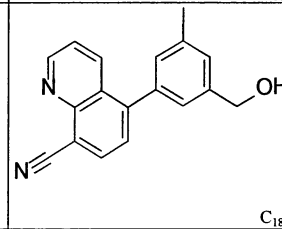
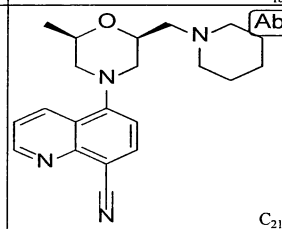
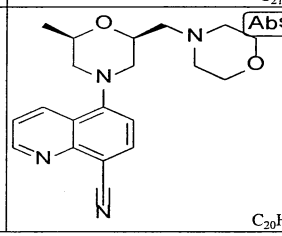
ER-888070	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0215	0,352	5-((2S,6R)-2-((4-aminopiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (3 H, d) 1,95 - 2,10 (2 H, m) 2,18 - 2,32 (2 H, m) 2,63 - 2,74 (2 H, m) 3,32 - 3,39 (5 H, m) 3,41 - 3,54 (2H, m) 3,72 - 3,92 (2 H, m) 4,08 - 4,18 (1 H, m) 4,36 - 4,52 (1 H, m) 7,19 - 7,27 (1 H, m) 7,54 - 7,64 (1 H, m) 8,04 - 8,17 (1 H, m) 8,54 - 8,66 (1 H, m) 8,89 - 9,02 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21 H27 N5 O (M+H+) 366,4, phát hiện 366,2
ER-888137	 $C_{20}H_{19}FN_6O$	378,4	0,1860	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((5-fluoropyrimidin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 - 1,27 (m, 7 H) 2.61 (d, J=11,72 Hz, 1 H) 2,65 - 2,71 (m, 1 H) 3,33 (s, 1 H) 3,36 (s, 1 H) 3,40 (s, 1 H) 3.43 (s, 1 H) 3,47 - 3,50 (m, 2 H) 4.81 - 4,90 (m, 18 H) 7,19 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,56 - 7,59 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,38 (br. s., 1 H) 8,56 - 8,59 (m, 1 H) 8,92 - 8,94 (m, 1 H)	
ER-888200	 $C_{18}H_{12}N_2O$	272,306	0,8580	> 2,0	5-(3-formyl-5-metylphenyl)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 2.57 (s, 3 H) 7,50 - 7,57 (m, 2 H) 7,60 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7,85 (d, J=0,85 Hz, 1 H) 8,15 - 8,28 (m, 2 H) 9,15 (dd, J=4,17, 1,60 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H12N2O (M+H+) 273,10, phát hiện: 273,26
ER-888201	 $C_{18}H_{14}N_2O$	274,322	0,1240	> 2,0	5-(3-(hydroxymetyl)-5-metylphenyl)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 2.47 (d, J=0.64 Hz, 3 H) 4,79 (s, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,51 (dd, J=8,65, 4.17 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 8,31 (dd, J=8,76, 1,71 Hz, 1 H) 9,10 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H13ClN2 (M+H+) 275.11, phát hiện: 275.24
ER-888202	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350,5	0,0670	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(piperidin-1-ylmetyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1.27 (d, J=6.45 Hz, 4 H) 1,75 - 1,99 (m, 5 H) 2,65 - 2,75 (m, 3 H) 2,98 - 3,07 (m, 3 H) 3.19 - 3.25 (m, 2 H) 3.33 - 3.41 (m, 3 H) 3.62 (s, 1 H) 3.59 (s, 1 H) 4,11 - 4,16 (m, 1 H) 4,37 - 4,44 (m, 1 H) 4,80 - 4,84 (m, 3 H) 7,24 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 8,11 - 8,14 (m, 1 H) 8,63 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,96 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-888203	 $C_{20}H_{24}N_4O_2$	350,5	0,2060	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(morpholinometyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 - 1,29 (m, 4 H) 2,65 - 2,76 (m, 2 H) 3,26 - 3,40 (m, 6 H) 4,09 - 4,16 (m, 1 H) 4,41 - 4,48 (m, 1 H) 4,80 - 4,86 (m, 18 H) 4,90 (s, 1 H) 7,23 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,58 - 8,62 (m, 1 H) 8,92 - 8,95 (m, 1 H)	

Fig.6EE

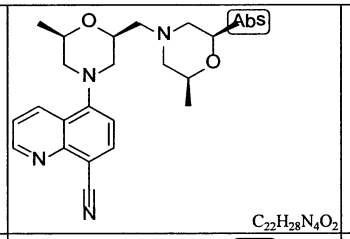
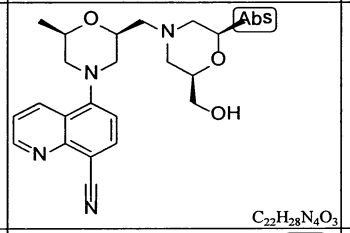
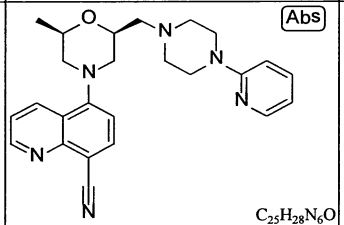
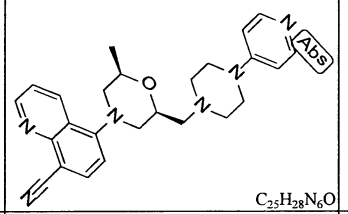
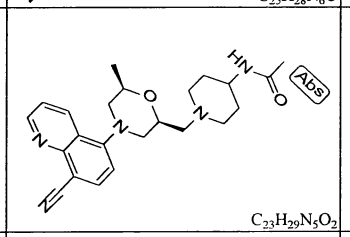
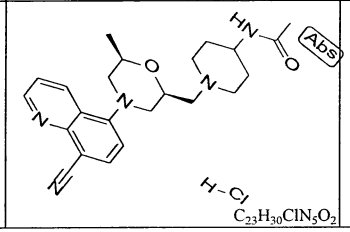
ER-888204	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,3350	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,19 - 1,29 (m, 11 H) 2,66 - 2,80 (m, 5 H) 3,29 - 3,41 (m, 4 H) 3,55 (dd, J=18,16, 12,89 Hz, 2 H) 4,12 - 4,18 (m, 1 H) 4,46 (br. s., 1 H) 4,80 - 4,86 (m, 11 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-888205	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,5	0,3550	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((2R,6R)-2-(hydroxymetyl)-6-metylmorpholino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (dd, J=12,89, 6,15 Hz, 8 H) 2,66 - 2,84 (m, 4 H) 2,98 (t, J=11,72 Hz, 1 H) 3,30 - 3,42 (m, 5 H) 3,56 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 3,60 - 3,66 (m, 4 H) 3,83 (d, J=10,25 Hz, 1 H) 4,13 - 4,18 (m, 1 H) 4,80 - 4,87 (m, 12 H) 7,25 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 - 8,64 (m, 1 H) 8,94 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-888285	 $C_{25}H_{28}N_6O$	428,5	0,1200	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,29 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 2,67 - 2,78 (m, 2 H) 3,35 - 3,43 (m, 5 H) 3,53 (br. s., 2 H) 4,14 - 4,19 (m, 1 H) 4,47 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 6,86 - 6,90 (m, 1 H) 7,08 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 8,12 - 8,15 (m, 2 H) 8,61 - 8,65 (m, 1 H) 8,95 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-888286	 $C_{25}H_{28}N_6O$	428,5	1,3700	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 (d, J=6,15 Hz, 2 H) 2,60 - 2,80 (m, 2 H) 3,29 - 3,49 (m, 5 H) 3,56 (s, 1 H) 3,53 (s, 1 H) 3,94 - 4,13 (m, 2 H) 4,18 - 4,42 (m, 2 H) 4,43 - 4,66 (m, 1 H) 4,83 - 5,07 (m, 5 H) 7,25 - 7,48 (m, 2 H) 7,59 - 7,75 (m, 1 H) 8,18 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=7,62 Hz, 2 H) 8,63 - 8,77 (m, 1 H) 8,99 - 9,03 (m, 1 H)	
ER-888288	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0220	> 10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)acetamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, J=6,45 Hz, 3 H) 1,72 - 1,85 (m, 1 H) 1,90 - 1,96 (m, 3 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 2,64 - 2,75 (m, 2 H) 3,11 - 3,20 (m, 2 H) 3,29 - 3,41 (m, 3 H) 3,73 (s, 1 H) 3,70 (s, 1 H) 3,85 - 3,92 (m, 1 H) 4,09 - 4,16 (m, 1 H) 4,41 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 4,81 - 4,86 (m, 8 H) 7,23 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=8,50, 1,47 Hz, 1 H) 8,95 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-888288	 $C_{23}H_{30}ClN_5O_2$	407,5	0,0050	> 10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)acetamit hydroclorua	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (3 H, d) 1,69 - 1,86 (2 H, m) 1,93 (3 H, s) 2,04 - 2,20 (3 H, m) 2,60 - 2,79 (3 H, m) 3,07 - 3,22 (2 H, m) 3,36 - 3,42 (2 H, m) 3,67 - 3,76 (2 H, m) 3,82 - 3,94 (1 H, m) 4,08 - 4,18 (1 H, m) 4,35 - 4,46 (1 H, m) 7,15 - 7,28 (1 H, m) 7,54 - 7,66 (1 H, m) 8,05 - 8,17 (1 H, m) 8,56 - 8,65 (1 H, m) 8,89 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23 H29 N5 O2 (M+H+) 408,5, phát hiện 408,6

Fig.6FF

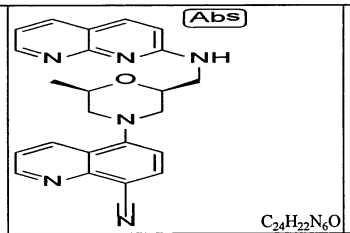
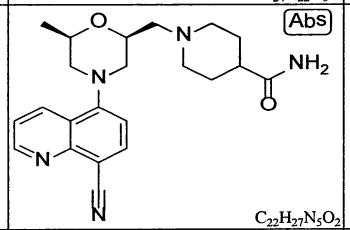
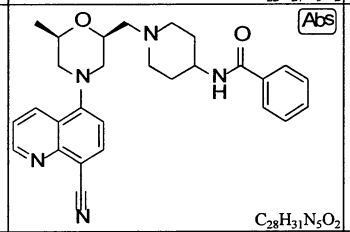
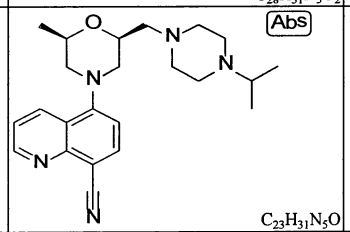
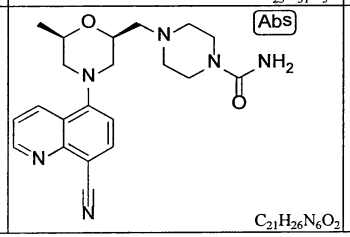
ER-888289	 $C_{24}H_{22}N_6O$	410,5	0,0740	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((1,8-naphthyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,17 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,94 (s, 1 H) 2,64 (dd, J=12,01, 10,25 Hz, 2 H) 2,86 - 2,99 (m, 1 H) 3,29 - 3,48 (m, 3 H) 3,64 (s, 1 H) 3,61 (s, 1 H) 3,80 - 4,05 (m, 2 H) 4,37 - 4,57 (m, 1 H) 4,66 (dd, J=13,18, 8,20 Hz, 1 H) 4,78 - 4,98 (m, 6 H) 5,37 (dd, J=13,18, 2,64 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=9,08 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,42 - 7,59 (m, 1 H) 7,65 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 2 H) 8,04 - 8,29 (m, 2 H) 8,56 - 8,75 (m, 2 H) 8,76 - 8,90 (m, 1 H) 8,91 - 9,09 (m, 1 H)	
ER-888320	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,5	0,0520	> 2,0	1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidine-4-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3 H, d) 2,05 - 2,23 (3 H, m) 2,35 - 2,47 (2 H, m) 2,61 - 2,77 (2 H, m) 3.10 - 3,21 (3 H, m) 3,31 - 3,42 (2 H, m) 3,68 (1 H, br. s.) 3,74 - 3,94 (2 H, m) 4,08 - 4,21 (1 H, m) 4,38 - 4,50 (1 H, m) 7,17 - 7,27 (1 H, m) 7,54 - 7,66 (1 H, m) 8,09 - 8,16 (1 H, m) 8,57 - 8,66 (1 H, m) 8,89 - 8,98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22 H27 N5 O2 (M+H+) 394.4, phát hiện 394.5
ER-888321	 $C_{28}H_{31}N_5O_2$	469,6	0,0072	> 2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)benzamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (3 H, d) 1,85 - 2,08 (2 H, m) 2,10 - 2,35 (3 H, m) 2,59 - 2,82 (2 H, m) 3,24 - 3,31 (2 H, m) 3,33 - 3,43 (3 H, m) 3,72 - 3,82 (2 H, m) 4,09 - 4,21 (2 H, m) 4,35 - 4,50 (1 H, m) 7,21 - 7,27 (1 H, m) 7,39 - 7,48 (2 H, m) 7,49 - 7,54 (1 H, m) 7,58 - 7,66 (1 H, m) 7,72 - 7,86 (2 H, m) 8,08 - 8,19 (1 H, m) 8,57 - 8,69 (1 H, m) 8,90 - 9,02 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C28 H31 N5 O2 (M+H+) 470,5, phát hiện 470,6
ER-888322	 $C_{23}H_{31}N_5O$	393,5	0,0630	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,31 - 1,36 (m, 8 H) 2,63 (dd, J=12,31, 10,25 Hz, 1 H) 2,72 (dd, J=12,01, 10,25 Hz, 1 H) 2,81 - 2,87 (m, 2 H) 3,29 - 3,41 (m, 6 H) 3,43 - 3,52 (m, 1 H) 4,04 - 4,09 (m, 1 H) 4,19 - 4,25 (m, 1 H) 7,22 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,58 - 7,62 (m, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,95 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-888330	 $C_{21}H_{26}N_6O_2$	394,5	0,4570	> 2,0	4-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (br. s., 1 H) 1,33 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 2,67 - 2,84 (m, 2 H) 3,23 (br. s., 2 H) 3,27 - 3,49 (m, 6 H) 4.19 (d, J=6,15 Hz, 2 H) 4.47 (br. s., 2 H) 4,84 - 5,07 (m, 6 H) 7,30 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,49 - 7,77 (m, 2 H) 8,18 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,67 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,85 - 9,06 (m, 1 H)	

Fig.6GG

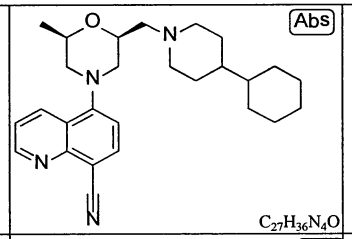
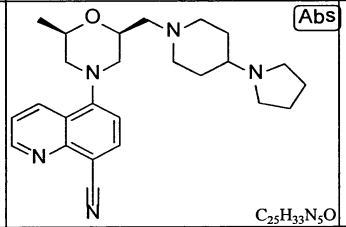
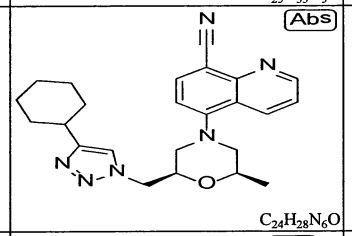
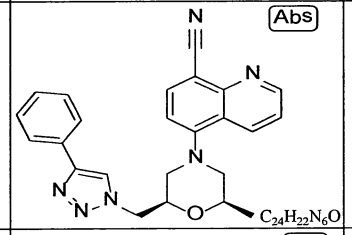
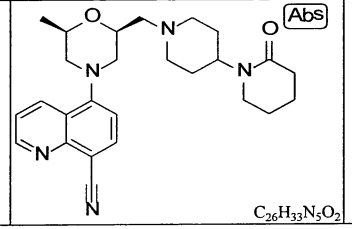
ER-888479	 $C_{27}H_{36}N_4O$	432,6	0,3220	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-xyclohexylpiperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,85 - 1,04 (2 H, m) 1,11 - 1,21 (3 H, m) 1,27 (3 H, d) 1,38 - 1,41 (2 H, m) 1,66 (1 H, d) 1,69 - 1,80 (5 H, m) 1,89 - 2,06 (2 H, m) 2,61 - 2,77 (2 H, m) 2,87 - 3,06 (2 H, m) 3,20 - 3,24 (2 H, m) 3,31 - 3,43 (3 H, m) 3,63 - 3,72 (2 H, m) 4,06 - 4,18 (1 H, m) 4,37 - 4,44 (1 H, m) 7,18 - 7,27 (1 H, m) 7,56 - 7,65 (1 H, m) 8,06 - 8,16 (1 H, m) 8,57 - 8,65 (1 H, m) 8,91 - 8,98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C27 H36 N4 O (M+H+) 433,6, phát hiện 433,2
ER-888480	 $C_{25}H_{33}N_5O$	419,6	0,0263	0,536	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,29 (d, J=6,45 Hz, 2 H) 1,98 (s, 2 H) 2,12 (s, 2 H) 2,45 (br. s., 2 H) 2,64 - 2,80 (m, 1 H) 3,19 (br. s., 2 H) 3,24 - 3,51 (m, 4 H) 3,70 (br. s., 1 H) 3,81 (br. s., 1 H) 3,88 (br. s., 1 H) 4,09 - 4.20 (m, 1 H) 4,45 (br. s., 1 H) 4.77 (s, 1 H) 4,81 - 4,88 (m, 16 H) 4,92 (s, 1 H) 7,26 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8,58 - 8,68 (m, 1 H) 8,90 - 9,06 (m, 1 H)	
ER-888603	 $C_{24}H_{28}N_6O$	416,5	0,4060	> 2,0	5-((2R,6R)-2-((4-xyclohexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-888604	 $C_{24}H_{22}N_6O$	410,5	0,1230	> 2,0	5-((2R,6R)-2-metyl-6-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 2,58 - 2,73 (m, 2 H) 3,33 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 3,44 - 3,50 (m, 1 H) 4,01 - 4,09 (m, 1 H) 4,36 - 4,42 (m, 1 H) 4,54 - 4,61 (m, 1 H) 4,63 - 4,69 (m, 1 H) 4,83 - 4,86 (m, 4 H) 7,21 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 7,59 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 7,77 - 7,81 (m, 2 H) 8,10 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8,58 - 8,62 (m, 1 H) 8,91 - 8,94 (m, 1 H)	
ER-888605	 $C_{26}H_{33}N_5O_2$	432,6	0,0360	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((2-oxo-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 (d, J=6,45 Hz, 3 H) 1,32 (s, 1 H) 1,39 (s, 1 H) 1,57 - 1,82 (m, 4 H) 1,83 - 2,05 (m, 2 H) 2,17 - 2,42 (m, 2 H) 2,48 - 2,74 (m, 3 H) 2,74 - 2,90 (m, 2 H) 3,24 (br. s., 2 H) 3,30 (br. s., 1 H) 3,38 (s, 1 H) 3,35 (s, 1 H) 4,08 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 4,23 (br. s., 1 H) 4,43 (s, 1 H) 4,40 (s, 1 H) 4,75 (br. s., 1 H) 4,80 (br. s., 1 H) 4,90 (s, 1 H) 7,22 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,43 (br. s., 2 H) 8,62 (d, J=8,50 Hz, 2 H) 8,95 (d, J=4,10 Hz, 1 H)	

Fig.6HH

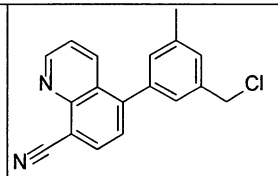
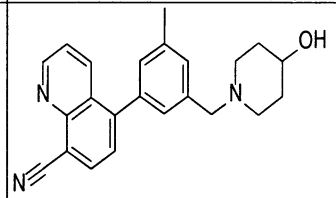
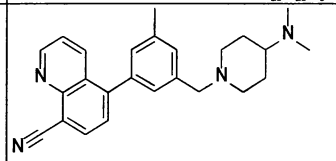
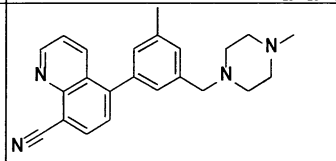
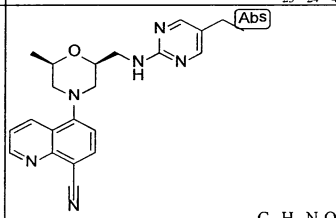
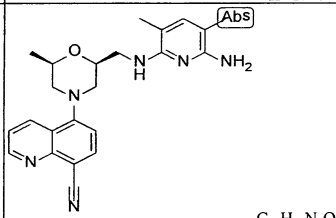
ER-888644	 $C_{18}H_{13}ClN_2$	292,768	1,0940	> 2,0	5-(3-(clometyl)-5-metylphenyl)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 2,48 (s, 3 H) 4,65 (s, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,53 (dd, J=8.65, 4.17 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 8,29 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,14 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H14N2O (M+H+) 293,08, phát hiện: 293,26
ER-888645	 $C_{23}H_{23}N_3O$	357,455	0,3220	> 2,0	5-(3-((4-hydroxypiperidin-1-yl)metyl)-5-metylphenyl)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,52 - 1,78 (m, 2 H) 1,83 - 1,98 (m, 2 H) 2,21 (t, J=9,61 Hz, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 2.70 - 2.88 (m, 2 H) 3.56 (s, 2 H) 3.65 - 3.85 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 2 H) 7,51 (dd, J=8,55, 4,06 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 8,33 (dd, J=8,55, 1.71 Hz, 1 H) 9,12 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H23N3O (M+H+) 358.19, phát hiện: 358.41
ER-888646	 $C_{25}H_{28}N_4$	384,524	0,1380	0,4850	5-(3-((4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)metyl)-5-metylphenyl)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,51 - 1,68 (m, 2 H) 1,70 - 1,97 (m, 2 H) 1,99 - 2,11 (m, 2 H) 2,25 - 2,40 (m, 4 H) 2.45(s, 3 H) 3.00 (d, 2 H) 3.56 (s, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,51 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 8,33 (dd, J=8,76, 1,71 Hz, 1 H) 9,12 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H28N4 (M+H+) 385,23, phát hiện: 385,46
ER-888647	 $C_{23}H_{24}N_4$	356,471	0,2300	> 2,0	5-(3-metyl-5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 2,31 (s, 3 H) 2,36 - 2,65 (m, 11 H) 3,59 (s, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,51 (dd, J=8,65, 4,17 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 8,32 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,12 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H24N4 (M+H+) 357,20, phát hiện: 357,43
ER-888701	 $C_{22}H_{24}N_6O$	388,5	0,0710	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((5-etylpyrimidin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-888838	 $C_{23}H_{26}N_6O$	402,5	0,0020	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((6-amino-3,5-dimetylpyridin-2-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 (3 H, d) 1,96 (3 H, s) 1,98 (3 H, s) 2,57 - 2,69 (1 H, m) 2,72 - 2,85 (1 H, m) 3,30 - 3,44 (2 H, m) 3,45 - 3,63 (2 H, m) 4,03 - 4,10 (1 H, m) 4,13 - 4,25 (1 H, m) 7,13 (1 H, s) 7,16 - 7,24 (1 H, m) 7,51 - 7,63 (1 H, m) 8,03 - 8,15 (1 H, m) 8,52 - 8,61 (1 H, m) 8,86 - 8,96 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23 H26 N6 O (M+H+) 403,4, phát hiện 403,6

Fig.6II

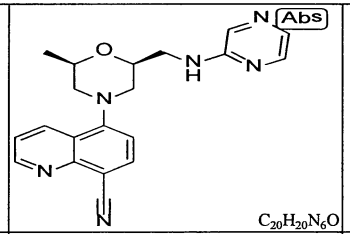
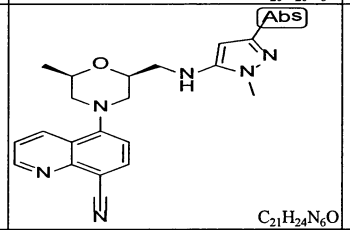
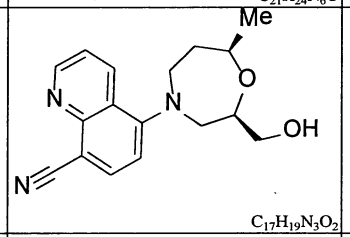
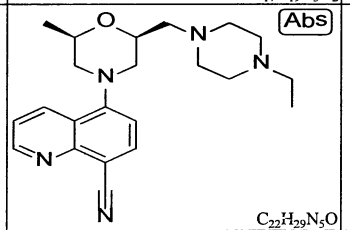
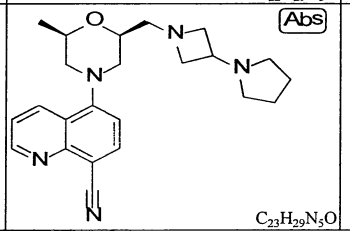
ER-888896	 $C_{20}H_{20}N_6O$	360,4	0,2100	> 30	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((pyrazin-2-ylamino)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-888977	 $C_{21}H_{24}N_6O$	376,5	0,2100	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-889363	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4			5-((2R,7R)-2-(hydroxymetyl)-7-metyl-1,4-oxazepan-4-yl)quinolin-8-carbonitril	CDCl3/400 MHz: 1,36 (d, 3H, J= 6,4 Hz), 1,96 (m, 1H), 2,18 (dd, 1H, J= 4,4 & 8,4 Hz), 2,27 (m, 1H), 3,39 (dd, 1H, J= 8,8 & 12,8 Hz), 3,45-3,69 (m, 5H), 4,01 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 7,51 (dd, 1H, J= 4,4 & 8,4 Hz), 8,02 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 8,52 (dd, 1H, J= 1,2 & 8,4 Hz), 9,08 (dd, 1H, J= 1,2 & 4,4 Hz).	
ER-889448	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0210	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,17 - 1,38 (m, 4 H) 2,33 (s, 2 H) 2,54 - 2,81 (m, 4 H) 2,88 (br. s., 1 H) 2,97 - 3,13 (m, 3 H) 3,17 (br. s., 2 H) 3,29 - 3,53 (m, 3 H) 3,95 - 4,09 (m, 1 H) 4,13 (br. s., 1 H) 7,15 - 7,40 (m, 2 H) 7,56 - 7,83 (m, 2 H) 8,11 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 8,60 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,90 - 9,16 (m, 1 H)	
ER-889469	 $C_{23}H_{29}N_5O$	391,5	0,0160	4,969	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((3-(pyrrolidin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 (d, J=6,15 Hz, 2 H) 1,88 - 2,04 (m, 3 H) 2,31 (s, 2 H) 2,53 - 2,75 (m, 2 H) 2,81 - 2,94 (m, 3 H) 2.94 - 3.09 (m, 2 H) 3.29 - 3.50 (m, 2 H) 3.61 - 3,81 (m, 2 H) 3,90 - 4.14 (m, 3 H) 7,07 - 7,29 (m, 2 H) 7.55 - 7,72 (m, 2 H) 7,99 - 8,23 (m, 2 H) 8,52 - 8,72 (m, 1 H) 8.78 - 9,01 (m, 1 H)	

Fig.6AJJ

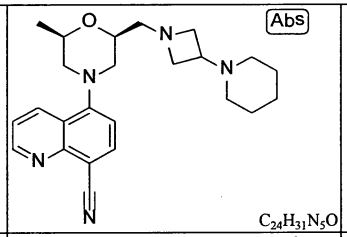
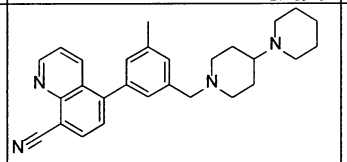
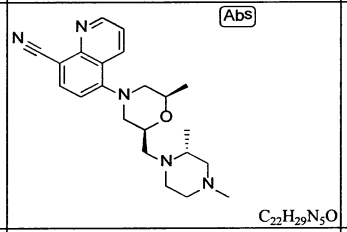
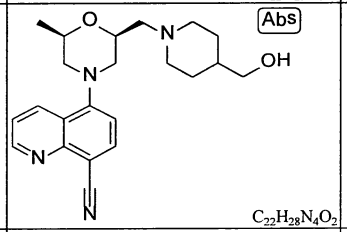
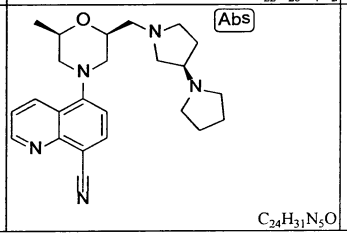
ER-889470	 $C_{24}H_{31}N_5O$	405,5	0,0205	6,516	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((3-(piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 (d, J=6,45 Hz, 2 H) 1,54 (d, J=4,39 Hz, 2 H) 1,60 - 1,83 (m, 3 H) 2,02 (d, J=16.11 Hz, 1 H) 2.32 (s, 2 H) 2.48 - 2.75 (m, 4 H) 2.88 (s, 1 H) 3,02 (s, 1 H) 3,06 - 3,25 (m, 2 H) 3,29 - 3,39 (m, 2 H) 3,40 - 3,61 (m, 1 H) 3,72 - 3,94 (m, 2 H) 3,99 - 4,26 (m, 3 H) 4,90 (br. s., 1 H) 7,22 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,51 - 7,75 (m, 2 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 2 H) 8,19 (br. s., 2 H) 8,39 - 8,63 (m, 1 H) 8,95 (dd, J=4,39, 1,46 Hz, 1 H)	
ER-889504	 $C_{28}H_{32}N_4$	424,589	0,4590	0,3170	5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-5-metylphenyl)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1.44 (d, J=4,91 Hz, 2 H) 1,50 - 1,69 (m, 6 H) 1,79 (d, J=11,96 Hz, 2 H) 2,00 (td, J=11,75, 2,14 Hz, 2 H) 2.29 (t, J=11.43 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2,51 (br. s., 4 H) 2,99 (d, J=11,75 Hz, 2 H) 3,54 (s, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 1 H) 7,57 (m, J=7,48 Hz, 1 H) 8,17 (m, J=7,48 Hz, 1 H) 8,33 (dd, J=8.55, 1,71 Hz, 1 H) 9,12 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C28H32N4 (M+H+) 425.27, phát hiện: 425.48
ER-889556	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0855	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-2,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,01 - 1,10 (m, 4 H) 1,16 - 1,23 (m, 4 H) 1,87 - 1,97 (m, 1 H) 2,16 - 2,25 (m, 5 H) 2,29 - 2,38 (m, 1 H) 2,46 - 2,70 (m, 7 H) 2,84 - 2,98 (m, 2 H) 3,25 - 3,37 (m, 3 H) 3,96 - 4,12 (m, 2 H) 4,80 - 4,85 (m, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 8,00 - 8,08 (m, 1 H) 8,52 - 8,59 (m, 1 H) 8,86 - 8,92 (m, 1 H)	
ER-889557	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380,5	0,4970	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1.26 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,47 - 1,69 (m, 2 H) 1,75 (d, J=3,22 Hz, 1 H) 1,83 - 2,04 (m, 2 H) 2.29 (s, 1 H) 2.53 - 2.75 (m, 2 H) 2.88 (s, 1 H) 2.94 - 3,10 (m, 2 H) 3,13 - 3,25 (m, 2 H) 3,29 - 3,50 (m, 3 H) 3,53 - 3,71 (m, 2 H) 3,90 - 4,17 (m, 1 H) 4,27 - 4,50 (m, 1 H) 7,09 - 7,29 (m, 1 H) 7,53 - 7,67 (m, 1 H) 7,96 - 8,16 (m, 1 H) 8,38 (br. s., 1 H) 8,49 - 8,76 (m, 1 H) 8,77 - 8,99 (m, 1 H)	
ER-889571	 $C_{24}H_{31}N_5O$	405,5	0,0050	5,01	5-((2S,6R)-2-((R)-[1,3'-bipyrrolidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,18 - 1,25 (3 H, d) 1,94 - 2,01 (3 H, m) 2,29 - 2,36 (4 H, m) 2,60 - 2,73 (4 H, m) 2,91 - 3,00 (1 H, m) 3,09 - 3,19 (3 H, m) 3,32 - 3,40 (2 H, m) 7,15 - 7,26 (3 H, m) 7,58 - 7,63 (1 H, m) 7,64 - 7,71 (2 H, m) 8,08 - 8,16 (1 H, m) 8,43 - 8,49 (2 H, m) 8,57 - 8,66 (1 H, m) 8,91 - 9,01 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C24 H31 N5 O (M+H+) 406.5, phát hiện 406.4

Fig.6KK

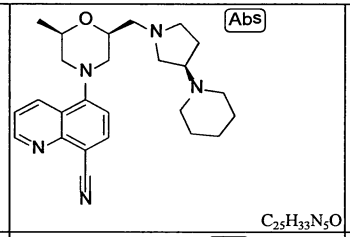
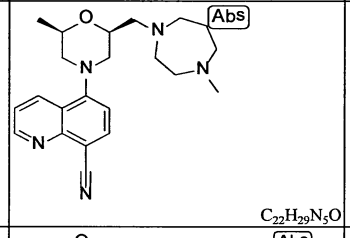
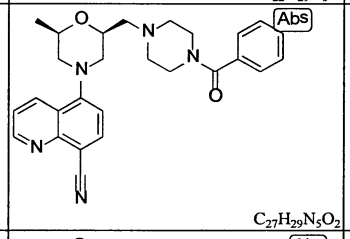
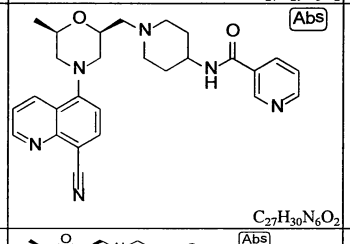
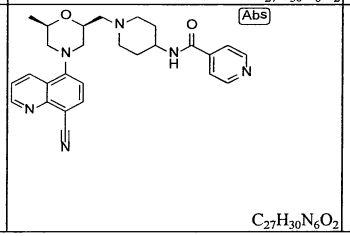
ER-889572	 $C_{25}H_{33}N_5O$	419,6	0,2515	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((R)-3-(piperidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-889601	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0185	9,4	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 2,22 (br. s., 2 H) 2,29 (s, 4 H) 2,55 - 2,81 (m, 2 H) 2,93 (s, 2 H) 3.04 - 3.25 (m, 2 H) 3.29 - 3.40 (m, 2 H) 3.45 (br. s., 3 H) 3,66 (br. s., 3 H) 3,90 - 4,18 (m, 2 H) 4,32 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,04 - 7,27 (m, 4 H) 7,38 - 7,61 (m, 1 H) 7,66 (d, J=8,20 Hz, 3 H) 7,97 - 8,12 (m, 1 H) 8,59 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 8.92 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 8,82 - 9,00 (m, 1 H)	
ER-889602	 $C_{27}H_{29}N_5O_2$	455,6	0,0530	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((4-benzoylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,22 (dd, J=6.15, 0,88 Hz, 4 H) 2,31 (s, 1 H) 2,58 - 2,86 (m, 8 H) 3,30 -3,46 (m, 3 H) 3.51 (br. s., 2 H) 3.79 (br. s., 3 H) 3.91 - 4.11 (m, 2 H) 4.13 - 4,26 (m, 1 H) 7,04 - 7,30 (m, 2 H) 7,31 - 7,46 (m, 6 H) 7,49 - 7,70 (m, 2 H) 7,76 - 8,00 (m, 2 H) 8,04 - 8,19 (m, 2 H) 8,47 - 8,62 (m, 1 H) 8,78 - 8,95 (m, 1 H)	
ER-889728	 $C_{27}H_{30}N_6O_2$	470,6	0,0370	> 2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)nicotinamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,06 (s, 1 H) 1,22 (d, J=6,45 Hz, 1 H) 1,30 (s, 1 H) 1,40 (s, 1 H) 1.47 (s, 1 H) 1.69 (br. s., 1 H) 1,92 (br. s., 1 H) 2,26 (s, 1 H) 2,51 (s, 1 H) 2,66 (s, 1 H) 2,62 (s, 1 H) 3,01 (s, 1 H) 3,17 (br. s., 1 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,34 (br. s., 1 H) 3,39 (br. s., 1 H) 3,87 (s, 1 H) 4,06 (br. s., 1 H) 4,15 (br. s., 1 H) 4,21 (s, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,84 (s, 2 H) 5,00 (br. s., 1 H) 7,22 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.50 (br. s., 1 H) 7,59 (br. s., 1 H) 7,82 (br. s., 1 H) 8,12 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 8,21 (br. s., 1 H) 8,35 - 8,56 (m, 1 H) 8,56 - 8,78 (m, 1 H) 8,93 (d, J=4.10 Hz, 1 H)	
ER-889729	 $C_{27}H_{30}N_6O_2$	470,6	0,0220	> 2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)isonicotinamit		

Fig.6LL

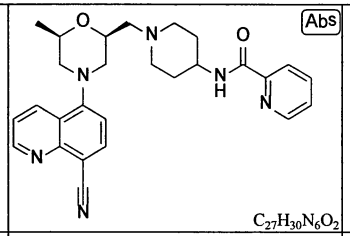
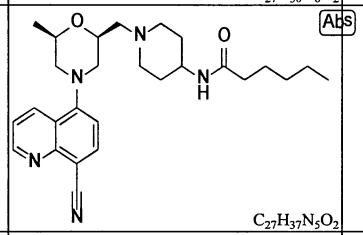
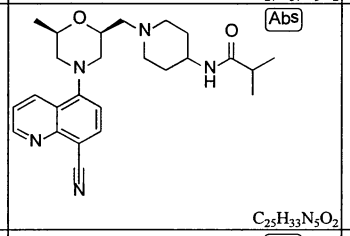
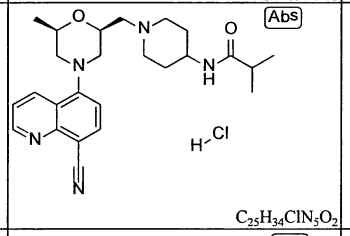
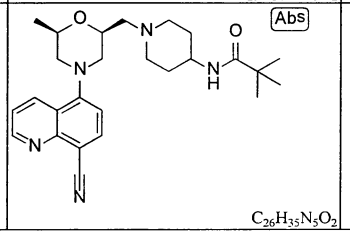
ER-889734	 $C_{27}H_{30}N_6O_2$	470,6	0,2690	> 2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)picolinamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,28 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,75 - 1,97 (m, 2 H) 2,08 (br. s., 2 H) 2,59 - 2,84 (m, 3 H) 2,84 - 3,09 (m, 2 H) 3,24 - 3,49 (m, 4 H) 3,94 - 4.22 (m, 2 H) 4,30 (br. s., 1 H) 7.26 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 1 H) 7,64 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,04 - 8,30 (m, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,55 - 8,82 (m, 2 H) 8,94 - 9,16 (m, 1 H)	
ER-889744	 $C_{27}H_{37}N_5O_2$	463,6	0,0590	> 2,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)hexanamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,72 - 0,96 (m, 2 H) 1,13 - 1,39 (m, 4 H) 1,46 - 1,75 (m, 3 H) 1,77 (s, 1 H) 1,88 (s, 1 H) 2,03 - 2,28 (m, 2 H) 2,40 (br. s., 1 H) 2,51 - 2,80 (m, 2 H) 2,91 (br. s., 1 H) 3,06 (d, J=6,45 Hz, 1 H) 3,17 (br. s., 1 H) 3,24 - 3,33 (m, 2 H) 3,33 - 3,55 (m, 2 H) 3,70 (br. s., 1 H) 4,07 (br. s., 1 H) 4,20 (br. s., 1 H) 4,87 (s, 3 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,14 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,57 - 8,81 (m, 1 H) 8,97 (dd, J=4,39, 1,46 Hz, 1 H)	
ER-889745	 $C_{25}H_{33}N_5O_2$	435,6	0,0675	0,0052? >10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)isobutyramit		
ER-889745	 $C_{25}H_{34}ClN_5O_2$	472,0	0,0062	> 10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)isobutyramit hydroclorua	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,97 - 1,08 (7 H, m) 1,11 - 1,17 (2 H, m) 1,20 - 1,29 (5 H, m) 1,96 - 2,04 (2 H, m) 2,32 - 2,45 (1 H, m) 2,60 - 2.74 (2 H, m) 2,95 - 3,03 (1 H, m) 3.32 - 3.40 (2 H, m) 7,19 - 7,26 (1 H, m) 7,57 - 7,66 (1 H, m) 8,08 - 8,17 (1 H, m) 8,26 - 8,37 (5 H, m) 8,59 - 8,66 (1 H, m) 8,92 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C25 H33 N5 O2 (M+H+) 436.5, phát hiện 436.6
ER-889746	 $C_{26}H_{35}N_5O_2$	449,6	0,1100	0,0049	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)pivalamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,18 (s, 2 H) 1.28 (t, J=6,15 Hz, 2 H) 1,44 (s, 1 H) 1,72 - 1,90 (m, 2 H) 1,93 (br. s., 1 H) 2,02 (br. s., 1 H) 2,23 (d, J=9,96 Hz, 1 H) 2,57 - 2,83 (m, 2 H) 2,92 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 3,08 (br. s., 1 H) 3,20 - 3,35 (m, 3 H) 3,35 - 3,56 (m, 2 H) 3,89 (br. s., 2 H) 4,13 (br. s., 1 H) 4,29 (br. s., 1 H) 4,34 (br. s., 1 H) 4,88 (s, 3 H) 7,23 - 7,45 (m, 1 H) 7,56 - 7,82 (m, 1 H) 8,11 - 8,24 (m, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8.66 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,95 - 9,11 (m, 1 H)	

Fig.6MM

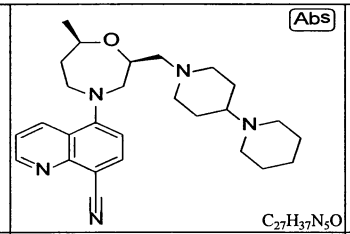
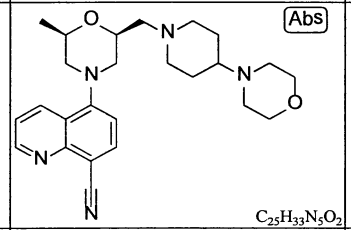
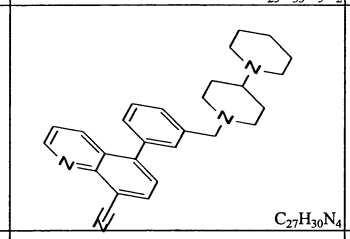
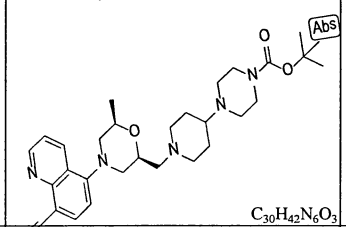
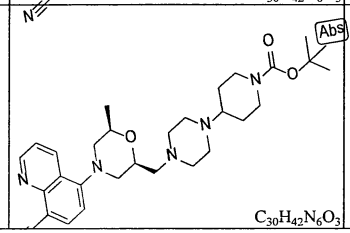
ER-889822	 $C_{27}H_{37}N_5O$	447,6	0,1470	0,155	5-((2S,7R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-7-metyl-1,4-oxazepan-4-yl)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3) d ppm 1,30 (3 H), 1,58 (5 H), 1.77 (3 H), 1,9 (3 H), 2.02 (2 H), 2.20 (2 H), 2.35 (1 H), 2.49 (2 H), 2,67 (3 H), 2,84 (1 H), 3,04 (1 H), 3,28 (1 H), 3.49 (2 H), 3,63 (1 H), 3,96 (1 H), 4,06 (1 H), 7,12 (1 H), 7,48 (1 H), 7,99 (1 H), 8,50 (1 H), 9,05 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C27 H37 N5 O (M+H+) 448,6, phát hiện 448,5
ER-890093	 $C_{25}H_{33}N_5O_2$	435,6	0,0400	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-morpholinopiperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,19 (3 H), 1,71 (1 H), 1,99 (1 H), 2,42 (1 H), 2,68 (6 h), 3,06 (1 H), 3,21 (1 H), 3,32 (6 H), 3,40 (2 H), 3,66 (4 H), 4,03 (1 H), 4,36 (1 H), 7,25 (1 H), 7,70 (1 H), 8,28 (1 H), 8,60 (1 H), 9,07 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H33N5O2 (M+H+) 436,27, phát hiện: 436,41
ER-890094	 $C_{27}H_{30}N_4$	410,562	0,7930	0,3870	5-(3-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)phenyl)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1.56 (2 H), 1,81 (6 H), 2,06 (4 H), 2,78 (4 H), 3,04 (3 H), 3,61 (2 H), 7,35 (1 H), 7,47 (4 H), 7,58 (1 H), 8,18 (1 H), 8,30 (1 H), 9,13 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C27H30N4 (M+H+) 411,25, phát hiện: 411,39
ER-890104	 $C_{30}H_{42}N_6O_3$	534,7	0,2880	2,845	tert-butyl 4-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat		
ER-890105	 $C_{30}H_{42}N_6O_3$	534,7	0,1020	7,002	tert-butyl 4-(4-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)piperidine-1-carboxylat	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,27 (d, J=6,41 Hz, 4 H) 1.40 (m, 1 H) 1,57 (s, 9 H) 1,80 (m, 2 H) 2,35 (m, 1 H) 2,50 - 2,74 (m, 12 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 3,41 (d, J=11,75 Hz, 1 H) 3,97 - 4,13 (m, 2 H) 7,09 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 1 H) 8,05 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9.08 (dd, J=4,06, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C30H42N6O3 (M+H+) 535,34, phát hiện: 535,49

Fig.6NN

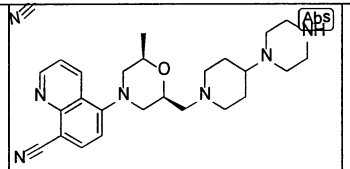
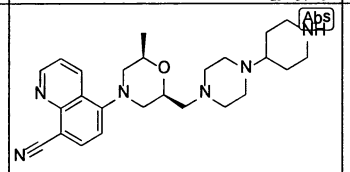
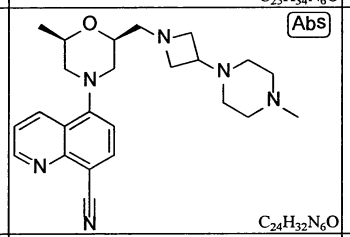
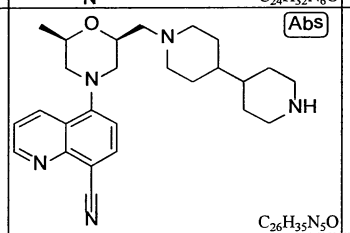
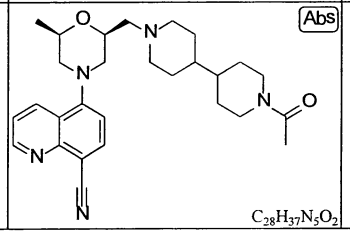
ER-890106	 $C_{25}H_{34}N_6O$	434,6	0,0209	0,0973	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-(piperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,26 (d, J=6.20 Hz, 3 H) 1,44 - 1,62 (m, 2 H) 1,62 - 1,88 (m, 4 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,08 - 2,26 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 1 H) 2,47 - 2,59 (m, 4 H) 2,59 - 2,72 (m, 2 H) 2,81 - 2,95 (m, 4 H) 3,03 - 3,15 (m, 1 H) 3,23 - 3,33 (m, 1 H) 3,33 - 3,50 (m, 1 H) 3,50 - 3,62 (m, 1 H) 3,94 - 4,11 (m, 2 H) 7,00 - 7,14 (m, 1 H) 7,50 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 7,97 - 8,08 (m, 1 H) 8,45 (dd, J=8,55, 1.71 Hz, 1 H) 9,00 - 9,12 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H34N6O (M+H+) 435.28, phát hiện: 435.41
ER-890107	 $C_{25}H_{34}N_6O$	434,6	0,2173	0,7285	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,26 (d, J=6,20 Hz, 3 H) 1,39 (qd, J=12,03, 4,06 Hz, 2 H) 1,82 (m, 2 H) 2,32 (tt, J=11,43, 3,63 Hz, 1 H) 2,48 (d, J=6,20 Hz, 1 H) 2,44 - 2,77 (m, 5 H) 3,13 - 3,16 (m, 2 H) 3,29 (dt, J=11,70, 1,95 Hz, 1 H) 3,36 - 3,48 (m, 1 H) 3,95 - 4,15 (m, 2 H) 7,09 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,06, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H34N6O (M+H+) 435.28, phát hiện: 435.41
ER-890108	 $C_{24}H_{32}N_6O$	420,6	0,1570	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1.11 - 1.30 (m, 3 H) 1,35 - 1,46 (m, 1 H) 2,04 (s, 1 H) 2,45 (br. s., 1 H) 2,55 - 2.81 (m, 3 H) 2,87 - 3,03 (m, 6 H) 3,05 - 3,15 (m, 1 H) 3.20 (br. s., 1 H) 3,29 - 3,41 (m, 3 H) 3,42 - 3,67 (m, 3 H) 4,07 (br. s., 1 H) 4,10 - 4,23 (m, 1 H) 4.90 (br. s., 1 H) 7.23 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8,34 (br. s., 2 H) 8,55 - 8,78 (m, 1 H) 8,90 - 9,04 (m, 1 H)	
ER-890112	 $C_{26}H_{35}N_5O$	433,6	0,0290	0,103	5-((2S,6R)-2-([4,4'-bipiperidin]-1-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, DICLOMETAN-d2) d ppm 1,19 - 1,41 (m, 6 H) 1,47 - 1,62 (m, 4 H) 1,76 - 1,89 (m, 5 H) 2,42 - 2,54 (m, 2 H) 2,59 - 2.66 (m, 2 H) 2.71 - 2.82 (m, 3 H) 2.90 - 2.96 (m, 1 H) 3,24 - 3,40 (m, 6 H) 3,61 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 3,98 - 4,06 (m, 1 H) 4,36 (dd, J=9,96, 7,62 Hz, 1 H) 5,30 - 5,31 (m, 1 H) 7,05 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,36 (s, 3 H) 8,47 (dd, J=8,50, 1,46 Hz, 1 H) 9,00 - 9,02 (m, 1 H)	
ER-890113	 $C_{28}H_{37}N_5O_2$	475,6	0,1200	> 2,0	5-((2S,6R)-2-((1'-axetyl-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		

Fig.6OO

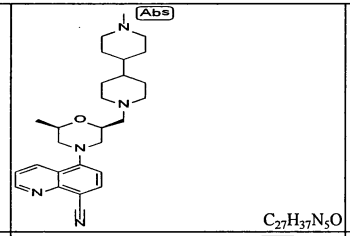
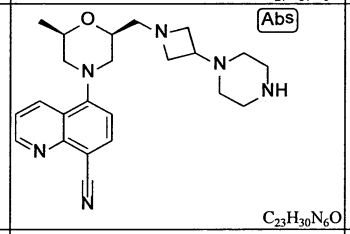
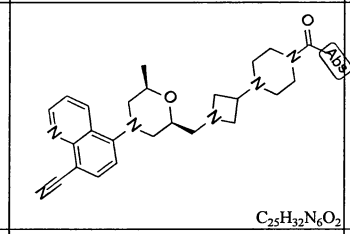
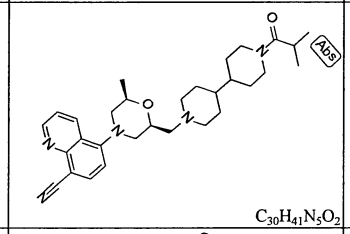
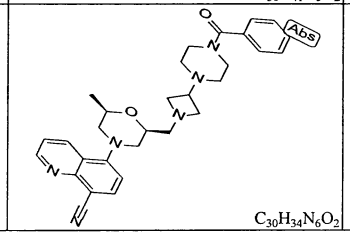
ER-890114	 $C_{27}H_{37}N_5O$	447.6	0.0045	0.0665	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((1'-metyl-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,49 (br. s., 3 H) 1,55 (s, 2 H) 1,59 (s, 1 H) 1,86 (s, 1 H) 1,99 (s, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,51 - 2,79 (m, 3 H) 2,82 (s, 2 H) 2,90 - 3,08 (m, 3 H) 3,10 - 3,26 (m, 2 H) 3,26 - 3,33 (m, 2 H) 3,39 (d, J=12,60 Hz, 2 H) 3,50 (d, J=10,84 Hz, 2 H) 3,57 - 3,78 (m, 2 H) 4,12 (d, J=6,15 Hz, 1 H) 4,43 (br. s., 2 H) 4,52 - 4,68 (m, 1 H) 4,77 - 5,03 (m, 6 H) 7,16 - 7,42 (m, 3 H) 7,58 - 7,79 (m, 2 H) 8,14 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8.30 (br. s., 2 H) 8,64 (dd, J=8,50, 1,47 Hz, 2 H) 8,97 (dd, J=4,39, 1,46 Hz, 2 H)	
ER-890119	 $C_{23}H_{30}N_6O$	406.5	0.0110	0.141	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((3-(piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (d, J=6,45 Hz, 3 H) 2,52 - 2,78 (m, 6 H) 3,01 - 3,25 (m, 4 H) 3,29 - 3,53 (m, 5 H) 3,97 - 4,16 (m, 3 H) 4,16 - 4,44 (m, 4 H) 7,23 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,05 - 8,21 (m, 2 H) 8,60 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 2 H) 8,89 - 9,11 (m, 1 H)	
ER-890120	 $C_{25}H_{32}N_6O_2$	448.6	0.1340	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((3-(4-axetylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 2,00 (s, 1 H) 2,06 (s, 3 H) 2,31 - 2,41 (m, 4 H) 2,61 - 2,74 (m, 2 H) 3,21 - 3,25 (m, 1 H) 3,29 - 3,39 (m, 3 H) 3,52 - 3,60 (m, 4 H) 3,89 - 3,98 (m, 2 H) 4.04 - 4,09 (m, 1 H) 4,14 - 4,22 (m, 3 H) 4,85 (s, 5 H) 7,23 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,32 (s, 2 H) 8,58 - 8,62 (m, 1 H) 8,95 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-890121	 $C_{30}H_{41}N_5O_2$	503.7	0.2420	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((1'-isobutyryl-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,98 - 1,24 (m, 6 H) 1,29 (d, J=6,15 Hz, 2 H) 1,48 (br. s., 1 H) 1,51 - 1,69 (m, 2 H) 1,70 - 1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,18 (m, 2 H) 2,33 (s, 1 H) 2,43 - 2,63 (m, 1 H) 2,63 - 2,83 (m, 2 H) 2,87 - 3,13 (m, 3 H) 3,17 - 3,34 (m, 3 H) 3,34 - 3,53 (m, 2 H) 3,67 (d, J=11,43 Hz, 2 H) 4,04 - 4,26 (m, 2 H) 4,43 (br. s., 1 H) 4,59 (d, J=12,31 Hz, 1 H) 4,87 (s, 3 H) 7,15 - 7,42 (m, 2 H) 7,59 - 7,81 (m, 1 H) 8,15 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,59 - 8,80 (m, 1 H) 8,94 - 9,16 (m, 1 H)	
ER-890122	 $C_{30}H_{34}N_6O_2$	510.6	0.0600	6.11	5-((2S,6R)-2-((3-(4-benzoylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 2,34 (br. s., 2 H) 2,46 (br. s., 2 H) 2,54 - 2,80 (m, 2 H) 2,94 - 3,22 (m, 2 H) 3,23 - 3,44 (m, 4 H) 3,48 (br. s., 2 H) 3,61 - 3,88 (m, 4 H) 4,00 - 4,22 (m, 3 H) 4,82 - 5,05 (m, 3 H) 7,25 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,35 - 7,55 (m, 3 H) 7,55 - 7,79 (m, 2 H) 8,02 - 8,28 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,52 - 8,80 (m, 2 H) 8,92 - 9,11 (m, 1 H)	

Fig.6PP

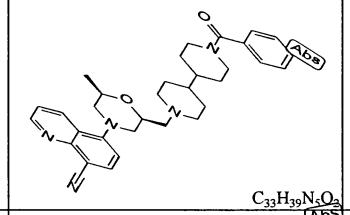
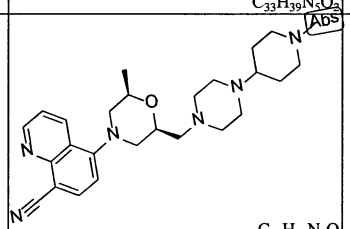
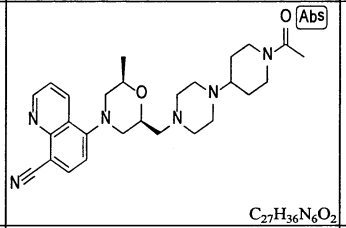
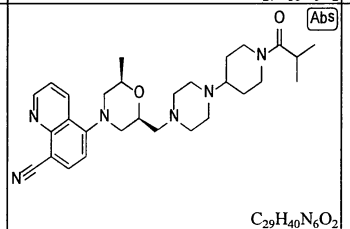
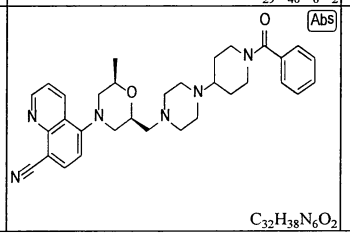
ER-890142	 $C_{33}H_{39}N_5O_3$	537.7	0.0880	1.271	5-((2S,6R)-2-((1'-benzoyl-[4,4'-bipiperidin]-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 (br. s., 2 H) 1,24 - 1,37 (m, 3 H) 1,40 - 1,67 (m, 4 H) 1,71 (d, J=13,48 Hz, 1 H) 1,88 (br. s., 1 H) 1,93 - 2,15 (m, 2 H) 2,31 (s, 1 H) 2,62 - 2,89 (m, 3 H) 2,90 - 3,14 (m, 3 H) 3,15 - 3,32 (m, 3 H) 3,33 - 3,53 (m, 2 H) 3,55 - 3,81 (m, 3 H) 4,07 - 4,20 (m, 1 H) 4,29 - 4,56 (m, 1 H) 4,68 (d, J=9,67 Hz, 1 H) 4,87 (d, J=0,59 Hz, 2 H) 7,09 - 7,31 (m, 2 H) 7,33 - 7,49 (m, 4 H) 7,51 - 7,69 (m, 2 H) 7,84 - 8,06 (m, 1 H) 8,13 (dd, J=7,91, 0,88 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 8,49 - 8,70 (m, 1 H) 8,90 - 8,99 (m, 1 H)	
ER-890186	 $C_{26}H_{36}N_6O$	448.6	0.0135	1.3615	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-(1-metylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,26 (d, J=6,20 Hz, 3 H) 1,48 - 1,66 (m, 2 H) 1,66 - 1,85 (m, 4 H) 1,85 - 2,00 (m, 2 H) 2,15 - 2,32 (m, 4 H) 2,37 - 2,74 (m, 12 H) 2,90 (d, 2 H) 3,29 (dt, J=11,86, 1,98 Hz, 1 H) 3,35 - 3,48 (m, 1 H) 3,92 - 4,15 (m, 2 H) 7,08 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,45 (dd, J=8,65, 1,82 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,06, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C26H36N6O (M+H+) 449,30, phát hiện: 449,4
ER-890187	 $C_{27}H_{36}N_6O_2$	476.6	0.0870	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-axetylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,26 (d, J=6,20 Hz, 3 H) 1,31 - 1,50 (m, 2 H) 1,79 - 1,95 (m, 2 H) 2,09 (s, 3 H) 2,42 - 2,71 (m, 12 H) 2.95 - 3.12 (m, 1 H) 3.29 (d, J=11.75 Hz, 1 H) 3,41 (dd, J=11,96, 2,14 Hz, 1 H) 3,78 - 3,90 (m, 1 H) 3,94 - 4,16 (m, 2 H) 4,57 - 4,69 (m, 1 H) 7,09 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,45 (dd, J=8,55, 1,71 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,17, 1,60 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C27H36N6O2 (M+H+) 477,29, phát hiện: 477,39
ER-890188	 $C_{29}H_{40}N_6O_2$	504.7	0.0870	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,06 - 1,20 (m, 6 H) 1,26 (d, J=6,20 Hz, 3 H) 1,32 - 1,52 (m, 2 H) 1,89 (t, J=14,31 Hz, 2 H) 2,41 - 2,71 (m, 12 H) 2,74 - 2,88 (m, 1 H) 3,02 (t, J=12,39 Hz, 1 H) 3,29 (d, J=11,75 Hz, 1 H) 3,41 (d, J=11,96 Hz, 1 H) 3,90 - 4,18 (m, 3 H) 4,67 (d, J=12,60 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,55, 4,06 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,45 (dd, J=8,55, 1,50 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,06, 1,50 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C29H40N6O2 (M+H+)505,32, phát hiện: 505,44
ER-890189	 $C_{32}H_{38}N_6O_2$	538.7	0.1100	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-benzoylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,26 (d, J=6,20 Hz, 3 H) 1,32 - 1,53 (m, 2 H) 1,80 -1,96 (m, 2 H) 2,03 (s, 1 H) 2,36 - 2,74 (m, 12 H) 2,79 (m, 1 H) 3,00 (m, 1 H) 3,29 (d, J=11,75 Hz, 1 H) 3,41 (d, J=11,75 Hz, 1 H) 3,80 (br. s., 1 H) 3,94 - 4,16 (m, 2 H) 4,74 (br. s., 1 H) 7,09 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 5 H) 7,51 (dd, J=8,55, 4.27 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=8,55, 1.50 Hz, 1 H) 9,08 (dd, J=4,27, 1,50 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C32H38N6O2 (M+H+) 539,31, phát hiện: 539,42

Fig.6QQ

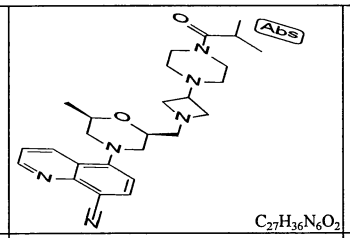
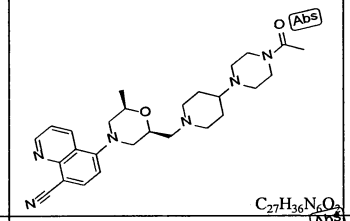
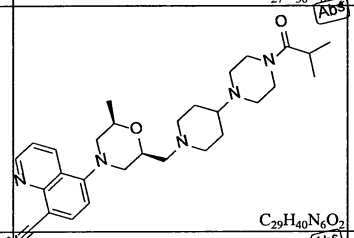
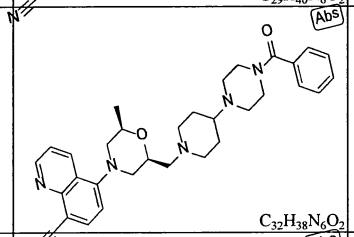
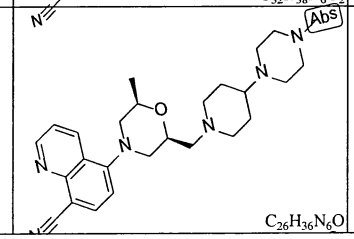
ER-890190	 $C_{27}H_{36}N_6O_2$	476.6	0.2150	> 30	5-((2S,6R)-2-((3-(4-isobutyrylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-890219	 $C_{27}H_{36}N_6O_2$	476.6	0.1110	6.44	5-((2S,6R)-2-((4-(4-axetylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1.27 (3 H), 1.67 (3 H), 1.86 (3 H), 2.09 (3 H), 2.59 (10 H), 3.28 (2 H), 3.47 (4 H), 3.64 (2 H), 4.07 (1 H), 7.08 (1 H), 7.54 (1 H), 8.03 (1 H), 8.50 (1 H), 9.08 (1 H).	
ER-890221	 $C_{29}H_{40}N_6O_2$	504.7	0.1240	3.82	5-((2S,6R)-2-((4-(4-isobutyrylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1.12 (6 H), 1.26 (3 H), 1.72 (2 H), 1.85 (2 H), 2.35 (3 H), 2.55 (4 H), 2.64 (4 H), 2.78 (1 H), 3.06 (1 H), 3.28 (2 H), 3.43 (1 H), 3.53 (2 H), 3.64 (2 H), 4.05 (1 H), 4.25 (1 H), 7.07 (1 H), 7.52 (1 H), 8.03 (1 H), 8.48 (1 H), 9.07 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C29H40N6O2 (M+H+) 505,32, phát hiện: 505,49
ER-890222	 $C_{32}H_{38}N_6O_2$	538.7	0.1130	3.05	5-((2S,6R)-2-((4-(4-benzoylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1.22 (3 H), 1.57 (2 H), 1.86 (2 H), 2.12 (2 H), 2.31 (1 H), 2.45 (1 H), 2.53 (2 H), 2.64 (4 H), 1.22 (1 H), 3.17 (1 H), 3.33 (4 H), 3.38 (1 H), 3.44 (1 H), 3.76 (1 H), 4.04 (1 H), 4.12 (1 H), 7.22 (1 H), 7.39 (2 H), 7.45 (3 H), 7.62 (1 H), 8.12 (1 H), 8.63 (1 H), 8.96 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C32H38N6O2 (M+H+) 539,31, phát hiện: 539,52
ER-890223	 $C_{26}H_{36}N_6O$	448.6	0.0137	0.181	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1.24 (3 H), 1.58 (2 H), 1.83 (2 H), 2.07 (1 H), 2.18 (1 H), 2.36 (4 H), 2.47 (1 H), 2.64 (11 H), 2.95 (1 H), 3.13 (1 H), 3.27 (1 H), 3.41 (1 H), 4.01 (1 H), 4.07 (1 H), 7.06 (1 H), 7.49 (1 H), 8.02 (1 H), 8.44 (1 H), 9.05 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C26H36N6O (M+H+) 449,30, phát hiện: 449,41

Fig.6RR

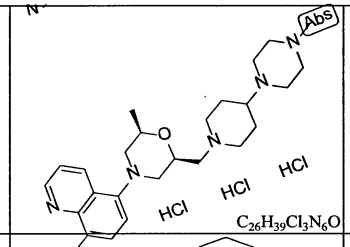
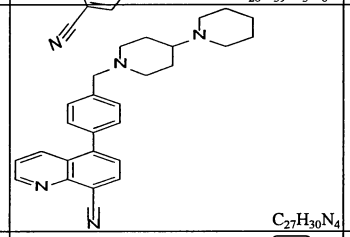
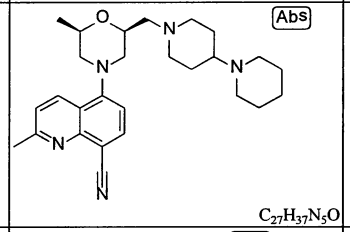
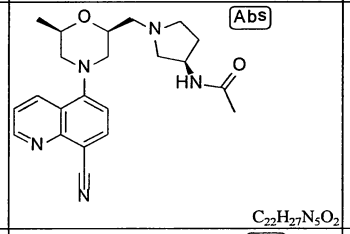
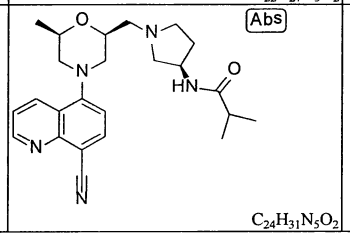
ER-890223	 $C_{26}H_{39}Cl_3N_6O$	558.0	0.0010	0.083	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril trihydroclorua	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 1,12 - 1,28 (m, 3 H) 2,09 - 2,43 (m, 4 H) 2,60 - 2,77 (m, 2 H) 2,83 (br. s., 3 H) 2,97 3,21 (m, 4 H) 3,23 - 3,53 (m, 8 H) 3,67 (br. s., 4 H) 3,74 - 4,01 (m, 6 H) 4,02 - 4,17 (m, 1 H) 4,48 (t, J=9,08 Hz, 1 H) 7,27 (m, J=8,12 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,65, 4,17 Hz, 1 H) 8,29 (m, J=8,12 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=8,55, 1,50 Hz, 1 H) 9,07 (dd, J=4,27, 1,50 Hz, 1 H) 10,70 (br. s., 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C26H36N6O (M+H+) 449,30, phát hiện: 449,41
ER-890244	 $C_{27}H_{30}N_4$	410.562	0.0225	0.0465	5-(4-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)phenyl)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,50 (2 H), 1,65 (6 H), 1,91 (2 H), 2,08 (2 H), 2,44 (1 H), 2,67 (4 H), 3,04 (2 H), 3,61 (2 H), 7,45 (2 H), 7,52 (2 H), 8,26 (1 H), 8,37 (1 H), 9,01 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C27H30N4 (M+H+) 411.25, phát hiện: 411,35
ER-890250	 $C_{27}H_{37}N_5O$	447.6	2.0590	0.841	5-((2S,6R)-2-([1,4'-bipiperidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)-2-metylquinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 1,14 (3 H), 1,35 (4 H), 1,44 (4 H), 1,63 (2 H), 1,94 (3 H), 2,39 (6 H), 2,48 (1 H), 2,55 (1 H), 2,58 (1 H), 2,61 (1 H), 2,71 (3 H), 2,84 (1 H), 3,00 (1 H), 3,98 (2 H), 7,13 (1 H), 7,54 (1 H), 8,17 (1 H), 8,42 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C27H37N5O (M+H+) 448,30, phát hiện: 448,4
ER-890252	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393.5	0.0330	> 10.0	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)pyrrolidin-3-yl)acetamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1,25 (3 H), 1,80 (1 H), 1,94 (2 H), 1,99 (1 H), 2,35 (1 H), 2,65 (3 H), 2,78 (1 H), 2,84 (1 H), 2,92 (1 H), 3,13 (1 H), 3,27 (2 H), 3,37 (1 H), 4,04 (1 H), 4,22 (1 H), 4,59 (1 H), 6,84 (1 H), 7,05 (1 H), 7,50 (1 H), 7,99 (1 H), 8,43 (1 H), 9,03 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+) 394,22, phát hiện: 394,22
ER-890253	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421.5	0.1610	> 10.0	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)pyrrolidin-3-yl)isobutyramit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1,09 (6 H), 1,24 (3 H), 1,60 (1 H), 2,28 (2 H), 2,38 (1 H), 2,66 (6 H), 3,01 (1 H), 3,27 (1 H), 3,37 (1 H), 4,03 (2 H), 4,42 (1 H), 6,02 (1 H), 7,05 (1 H), 7,50 (1 H), 7,98 (1 H), 8,43 (1 H), 9,02 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C24H31N5O2 (M+H+) 422,25, phát hiện: 422,31

Fig.6SS

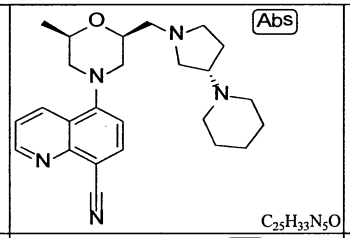
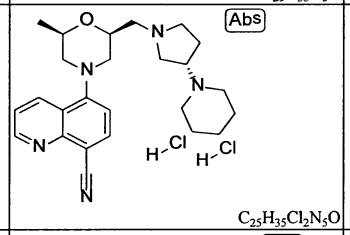
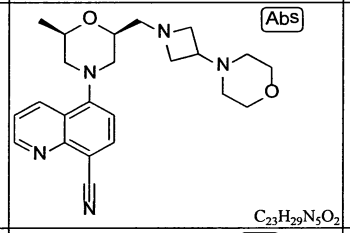
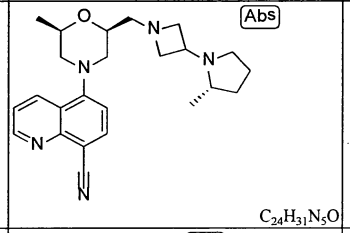
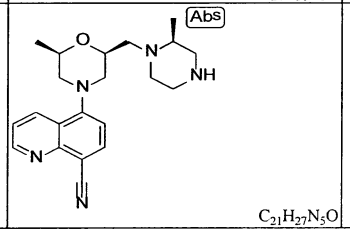
ER-890311	 $C_{25}H_{33}N_5O$	419,6	0,1409	> 10,0? 4,736	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((S)-3-(piperidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,21 - 1,49 (m, 3 H) 1,66 (br. s., 2 H) 1,75 - 1,89 (m, 2 H) 1,94 (br. s., 1 H) 2,01 - 2.25 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.55 - 2.78 (m, 2 H) 2.83 - 2.98 (m, 2 H) 3,06 (s, 1 H) 3,19 (d, J=6,45 Hz, 3 H) 3,25 - 3,35 (m, 2 H) 3,37 (s, 1 H) 3,39 (s, 1 H) 3,59 - 3,88 (m, 2 H) 3,94 - 4,15 (m, 1 H) 4,18 (br. s., 1 H) 4,81 - 5,07 (m, 4 H) 7.24 (t, J=7,91 Hz, 2 H) 7,56 - 7,80 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,15 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,42 - 8,67 (m, 1 H) 8,83 - 9,10 (m, 1 H)	
ER-890311	 $C_{25}H_{35}Cl_2N_5O$	492,6	0,0218	6,541	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((S)-3-(piperidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril dihydroclorua		
ER-890342	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0710	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((3-morpholinoazetidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 2,38 (br. s., 4 H) 2,62 - 2,74 (m, 2 H) 3,29 - 3,39 (m, 5 H) 3,65 - 3,70 (m, 5 H) 3,99 - 4,09 (m, 3 H) 4,20 - 4,27 (m, 2 H) 4,81 - 4,85 (m, 7 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 7,67 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H) 8,61 (dd, J=8,50, 1,47 Hz, 1 H) 8,94 - 8,96 (m, 1 H)	
ER-890343	 $C_{24}H_{31}N_5O$	405,5	0,0082	5,241	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((3-((S)-2-metylpyrrolidin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-890344	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365,5	0,0180	> 2,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((S)-2-metylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		

Fig.6TT

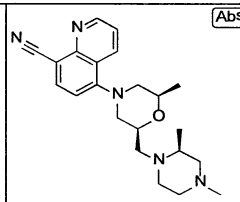
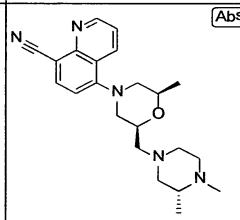
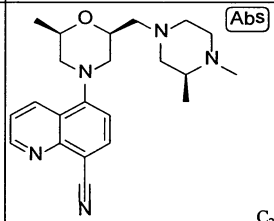
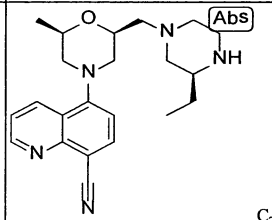
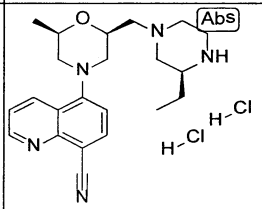
ER-890345	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0180	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-2,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-890346	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0240	> 2,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-890831	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0051	> 10,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,05 (3 H, d) 1,17 - 1,22 (3 H, m) 1,89 - 1,98 (1 H, m) 2,27 (4 H, s) 2,30 - 2,37 (2 H, m) 2,39 - 2,46 (1 H, m) 2,46 - 2,67 (3 H, m) 2,72 - 2,81 (1 H, m) 2,82 - 2,97 (2 H, m) 3,26 - 3,40 (2 H, m) 3,92 - 4,05 (1 H, m) 4,07 - 4,18 (1 H, m) 7,09 - 7,19 (1 H, m) 7,50 - 7,59 (1 H, m) 7,99 - 8,08 (1 H, m) 8,49 - 8,61 (1 H, m) 8,84 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22 H29 N5 O (M+H+) 380,5, phát hiện 380,3
ER-890963	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0005	> 10,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-etylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,96 (3 H, t) 1,20 (3 H, d) 1,52 - 1,64 (2 H, m) 2,10 - 2,23 (1 H, m) 2,29 - 2,43 (1 H, m) 2,52 - 2,63 (3 H, m) 2,66 - 2,74 (1 H, m) 3,00 - 3,18 (4 H, m) 3,29 - 3,42 (2 H, m) 3,98 - 4,07 (1 H, m) 4,08 - 4,20 (1 H, m) 7,15 - 7,23 (1 H, m) 7,54 - 7,64 (1 H, m) 8,07 - 8,15 (1 H, m) 8,43 - 8,53 (1 H, m) 8,57 - 8,66 (1 H, m) 8,88 - 8,99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22 H29 N5 O (M+H+) 380,5, phát hiện 380,2
ER-890963	 $C_{22}H_{31}Cl_2N_5O$	452,4	0,0085	> 10,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-etylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril dihydroclorua		

Fig.6UU

ER-890964	Abs $C_{23}H_{31}N_5O$	393,5	0,0009	> 10,0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-etyl-4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,86 (t, J=7,62 Hz, 2 H) 1,18 - 1,40 (m, 4 H) 1,48 - 1,76 (m, 2 H) 1,82 - 2,10 (m, 2 H) 2,15 (s, 1 H) 2,19 - 2,33 (m, 4 H) 2,44 (dd, J=12,89, 6,45 Hz, 1 H) 2,54 (dd, J=12,89, 5,57 Hz, 1 H) 2,59 - 2,79 (m, 3 H) 2,83 - 3,06 (m, 1 H) 3,26 (dt, J=11,72, 2,05 Hz, 1 H) 3,34 - 3,56 (m, 2 H) 3,89 - 4,13 (m, 2 H) 7,06 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,48 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,32 - 8,49 (m, 1 H) 9,05 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-891084	Abs $C_{27}H_{37}N_5O$	447,6	0,0034	0,0362	5-((2S,6R)-2-((4-(azepan-1-yl)piperidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,16 - 1,31 (m, 3 H) 1,71 (br. s., 4 H) 1,74 - 1,85 (m, 2 H) 1,88 (br. s., 3 H) 2,02 (d, J=9,38 Hz, 2 H) 2,10 - 2,30 (m, 2 H) 2,35 (s, 1 H) 2,45 - 2,74 (m, 4 H) 3,12 - 3,41 (m, 9 H) 3,99 - 4,23 (m, 2 H) 4,87 (s, 4 H) 7,17 - 7,42 (m, 2 H) 7,57 - 7,84 (m, 2 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,57 - 8,79 (m, 2 H) 8,82 - 9,07 (m, 2 H)	
ER-891090	Abs $C_{24}H_{31}N_5O$	405,5	0,0081	1,262	5-((2S,6R)-2-((S)-[1,3'-bipyrrolidin]-1'-ylmetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,16 - 1,31 (m, 3 H) 1,71 (br. s., 4 H) 1,74 - 1,85 (m, 2 H) 1,88 (br. s., 3 H) 2,02 (d, J=9,38 Hz, 2 H) 2,10 - 2,30 (m, 2 H) 2,35 (s, 1 H) 2,45 - 2,74 (m, 4 H) 3,12 - 3,41 (m, 9 H) 3,99 - 4,23 (m, 2 H) 4,87 (s, 4 H) 7,17 - 7,42 (m, 2 H) 7,57 - 7,84 (m, 2 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,57 - 8,79 (m, 2 H) 8,82 - 9,07 (m, 2 H)	
ER-892253	Abs $C_{24}H_{32}N_6O$	420,6	0,0664	> 10,0	5-((2S,6R)-2-((3-(4-aminopiperidin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, J=6,45 Hz, 2 H) 1,57 - 1,77 (m, 2 H) 2,03 (br. s., 3 H) 2,59 - 2,82 (m, 2 H) 2,92 (d, J=9,96 Hz, 2 H) 3,12 (d, J=12,01 Hz, 1 H) 3,25 - 3,49 (m, 5 H) 4,00 - 4,17 (m, 2 H) 4,17 - 4,30 (m, 1 H) 4,34 (d, J=7,03 Hz, 2 H) 7,25 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,58 - 7,84 (m, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,15 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,95 - 9,07 (m, 1 H)	
ER-892254	Abs $C_{26}H_{34}N_6O_2$	462,6	0,0696	> 10,0	N-(1-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)acetamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,24 (d, J=6,15 Hz, 2 H) 1,35 - 1,58 (m, 2 H) 1,89 (s, 3 H) 1,95 - 2,19 (m, 2 H) 2,51 - 2,76 (m, 2 H) 2,82 (s, 1 H) 2,79 (s, 1 H) 3,22 (br. s., 1 H) 3,29 - 3,48 (m, 3 H) 3,50 - 3,77 (m, 1 H) 3,80 - 4,01 (m, 2 H) 4,01 - 4,12 (m, 1 H) 4,13 - 4,36 (m, 2 H) 7,23 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,56 - 7,76 (m, 1 H) 8,12 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 8,61 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,95 (dd, J=4,10, 1,47 Hz, 1 H)	

Fig.6VV

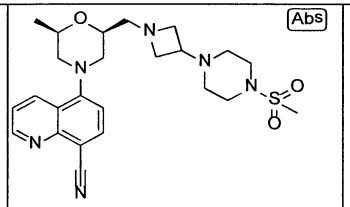
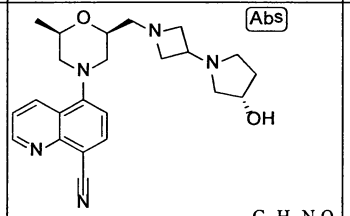
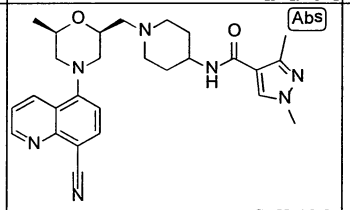
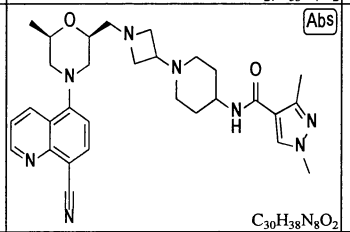
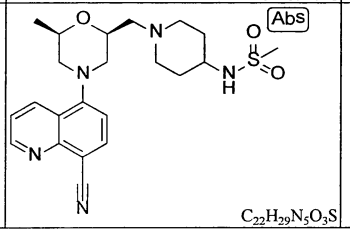
ER-892256	 $C_{24}H_{32}N_6O_3S$	484,6	0,3116	> 10,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((3-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-893881	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0055	> 10,0	5-((2S,6R)-2-((3-((S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)azetidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-893926	 $C_{27}H_{33}N_7O_2$	487,6	0,0123	5,9	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazole-4-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,76 - 2,01 (m, 2 H) 2,05 - 2,28 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,51 - 2,77 (m, 2 H) 3,02 - 3,25 (m, 4 H) 3,29 - 3,47 (m, 2 H) 3,50 - 3,70 (m, 2 H) 3,75 (s, 1 H) 3,80 (s, 2 H) 3,94 - 4,17 (m, 2 H) 4,41 (br. s., 1 H) 7,23 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,55 - 7,72 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,24 (s, 2 H) 8,49 - 8,66 (m, 1 H) 8,79 - 9,07 (m, 1 H)	
ER-893927	 $C_{30}H_{38}N_8O_2$	542,7	0,0910	>10,0	N-(1-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazole-4-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (d, J=6,15 Hz, 2 H) 1,47 - 1,66 (m, 2 H) 1,96 (s, 1 H) 1,93 (s, 1 H) 2,00 - 2,21 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,57 - 2,79 (m, 2 H) 2,88 (s, 1 H) 2,85 (s, 1 H) 3,29 - 3,57 (m, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 3,86 - 4,04 (m, 2 H) 4,08 (d, J=5,57 Hz, 1 H) 4,21 (br. s., 3 H) 7,23 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,42 - 7,69 (m, 2 H) 7,76 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,13 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,24 (br. s., 2 H) 8,61 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 8,91 - 9,11 (m, 1 H)	
ER-893948	 $C_{22}H_{29}N_5O_3S$	443,6	0,0995	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)methanesulfonamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,38 (br. s., 1 H) 1,78 (s, 1 H) 1,74 (s, 1 H) 1,83 - 1,96 (m, 1 H) 2,04 (br. s., 1 H) 2,10 (br. s., 2 H) 2,52 - 2,76 (m, 2 H) 2,77 - 2,92 (m, 2 H) 2,92 - 3,06 (m, 3 H) 3,12 (s, 1 H) 3,29 - 3,55 (m, 3 H) 4,09 (br. s., 1 H) 4,28 (br. s., 2 H) 4,74 (br. s., 1 H) 4,85 (s, 6 H) 5,46 (s, 1 H) 7,23 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,10 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,34 (br. s., 2 H) 8,47 - 8,73 (m, 1 H) 8,80 - 9,00 (m, 1 H)	

Fig.6WW

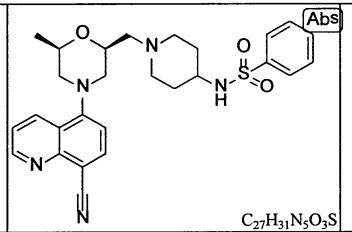
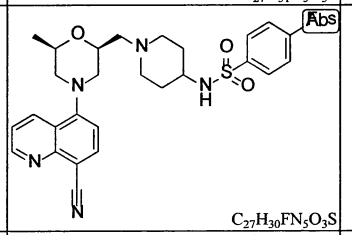
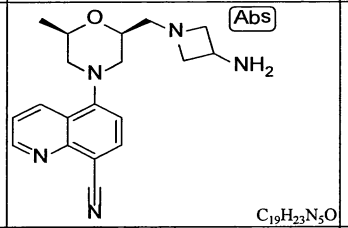
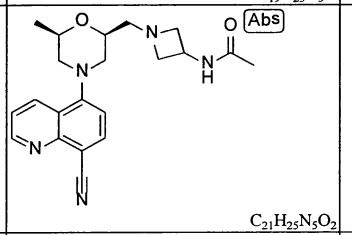
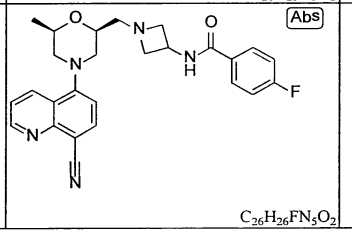
ER-894149	 $C_{27}H_{31}N_5O_3S$	505,6	0,1130	9,9	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)benzenesulfonamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,23 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,58 - 1,85 (m, 2 H) 1,85 - 1,98 (m, 2 H) 2,04 (s, 1 H) 2,54 - 2,72 (m, 2 H) 2,88 (s, 1 H) 3,02 (s, 1 H) 2,98 (s, 1 H) 3,05 - 3,25 (m, 2 H) 3,29 - 3,52 (m, 4 H) 3,96 - 4,16 (m, 1 H) 4,31 (br. s., 1 H) 7,21 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,28 - 7,42 (m, 1 H) 7,51 - 7,69 (m, 3 H) 7,70 - 7,82 (m, 1 H) 7,82 - 7,98 (m, 1 H) 8,11 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 8,59 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,89 - 9,11 (m, 1 H)
ER-894150	 $C_{27}H_{30}FN_5O_3S$	523,6	0,1275	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)-4-fluorobenzenesulfonamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,26 (d, J=6,45 Hz, 2 H) 1,64 - 1,90 (m, 2 H) 1,90 - 2,11 (m, 2 H) 2,54 - 2,74 (m, 2 H) 2,90 (br. s., 1 H) 2,99 - 3,24 (m, 3 H) 3,25 - 3,53 (m, 4 H) 3,96 - 4,22 (m, 1 H) 4,24 - 4,42 (m, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 1 H) 7,23 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,26 - 7,45 (m, 1 H) 7,61 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 7,73 - 7,88 (m, 1 H) 7,89 - 8,03 (m, 1 H) 8,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 8,62 (dd, J=8,79, 1,47 Hz, 1 H) 8,93 - 9,11 (m, 1 H)
ER-894151	 $C_{19}H_{23}N_5O$	337,4	0,0052	11,46	5-((2S,6R)-2-((3-aminoazetidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,08 - 1,30 (m, 4 H) 2,56 - 2,82 (m, 3 H) 2,83 - 3,00 (m, 2 H) 3,00 - 3,19 (m, 1 H) 3,21 - 3,43 (m, 5 H) 3,44 - 3,59 (m, 2 H) 3,59 - 3,78 (m, 1 H) 3,79 - 3,99 (m, 2 H) 4,00 - 4,11 (m, 2 H) 4,14 (br. s., 1 H) 4,52 - 4,67 (m, 1 H) 4,75 - 4,90 (m, 5 H) 7,17 - 7,31 (m, 1 H) 7,44 - 7,68 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,15 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,41 (s, 2 H) 8,51 - 8,80 (m, 2 H) 8,81 - 9,04 (m, 1 H)
ER-894152	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,0740	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)acetamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,03 - 1,30 (m, 3 H) 1,94 (s, 2 H) 2,57 - 2,79 (m, 2 H) 3,00 - 3,25 (m, 2 H) 3,29 - 3,57 (m, 2 H) 3,79 (br. s., 2 H) 4,05 (br. s., 1 H) 4,17 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 4,49 (s, 1 H) 4,47 (s, 1 H) 7,22 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,55 - 7,80 (m, 1 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,39 (br. s., 1 H) 8,60 (d, J=8,50 Hz, 2 H) 8,95 (d, J=2,64 Hz, 1 H)
ER-894153	 $C_{26}H_{26}FN_5O_2$	459,5	0,1210	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)-4-fluorobenzamit	

Fig.6XX

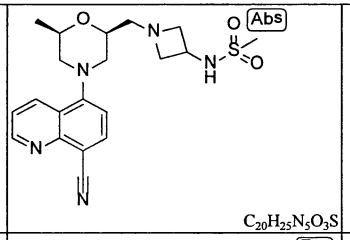
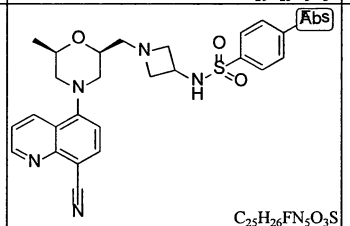
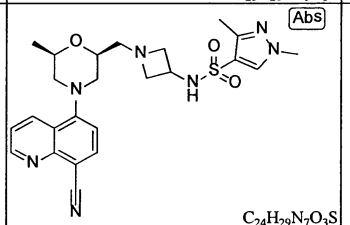
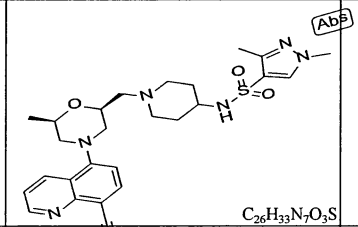
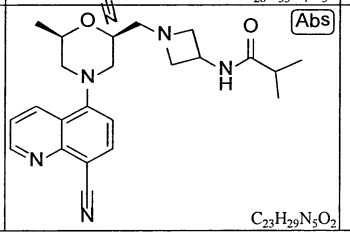
ER-894154	 $C_{20}H_{25}N_5O_3S$	415,5	0,1710	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)methanesulfonamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,27 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 2,52 - 2,78 (m, 2 H) 2,96 (s, 2 H) 3,01 - 3,21 (m, 2 H) 3,23 - 3,42 (m, 4 H) 3,55 - 3,77 (m, 2 H) 3,91 - 4,17 (m, 2 H) 4,17 - 4,40 (m, 3 H) 4,88 (s, 3 H) 7,25 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,57 - 7,84 (m, 1 H) 8,15 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,30 (br. s., 1 H) 8,64 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,93 - 9,17 (m, 1 H)	
ER-894155	 $C_{25}H_{26}FN_5O_3S$	495,6	0,2820	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)-4-fluorobenzenesulfonamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,09 - 1,33 (m, 2 H) 1,44 (s, 1 H) 2,02 (s, 1 H) 2,54 - 2,76 (m, 1 H) 2,95 - 3,23 (m, 1 H) 3,23 - 3,50 (m, 2 H) 3,62 - 3.80 (m, 1 H) 3,97 - 4,24 (m, 3 H) 6,94 - 7,16 (m, 1 H) 7,20 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7,26 - 7,46 (m, 1 H) 7,60 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 7,73 - 8,01 (m, 1 H) 8,11 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 8,50 - 8,65 (m, 1 H) 8,95 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-894159	 $C_{24}H_{29}N_7O_3S$	495,6	0,1780	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazole-4-sulfonamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,20 (d, J=6,45 Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,45 (s, 1 H) 2,52 - 2,71 (m, 2 H) 2,93 - 3,14 (m, 2 H) 3,29 - 3,46 (m, 2 H) 3.60 (br. s., 2 H) 3.69 - 3.89 (m, 3 H) 3,91 - 4,12 (m, 4 H) 7,20 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,46 - 7,69 (m, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,10 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,26 (br. s., 2 H) 8,43 - 8,63 (m, 1 H) 8,77 - 8,97 (m, 1 H)	
ER-894160	 $C_{26}H_{33}N_7O_3S$	523,7	0,1990	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)piperidin-4-yl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazole-4-sulfonamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,14 - 1,41 (m, 4 H) 1,73 - 1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,17 (m, 3 H) 2,20 - 2,37 (m, 4 H) 2,44 (d, J=18,75 Hz, 1 H) 2,59 - 2,79 (m, 3 H) 2,97 (s, 1 H) 3,06 - 3,25 (m, 4 H) 3,29 - 3,44 (m, 3 H) 3,50 (br. s., 2 H) 3,57 - 3,75 (m, 3 H) 3,77 - 3,88 (m, 3 H) 3,94 (s, 1 H) 3,98 - 4,23 (m, 2 H) 4,24 - 4,45 (m, 2 H) 7,22 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,83 - 8,02 (m, 1 H) 8,08 - 8,25 (m, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,49 - 8,78 (m, 2 H) 8,95 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-894206	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,5	0,0197	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)isobutyramit		

Fig.6YY

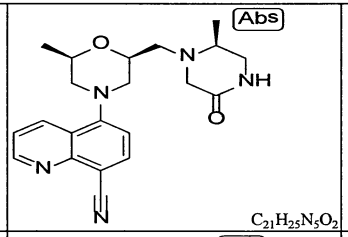
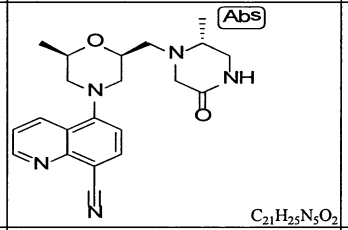
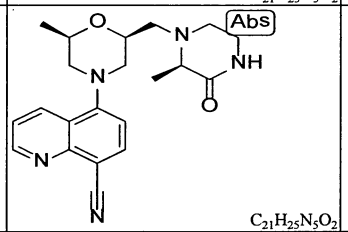
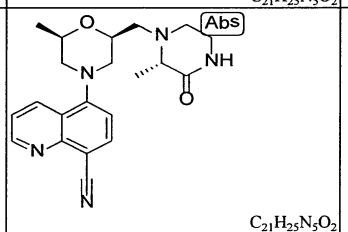
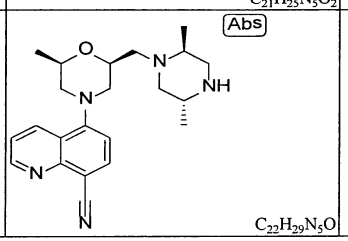
ER-894472	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,1210	>10,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((S)-2-metyl-5-oxopiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-894473	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,4060	>10,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((R)-2-metyl-5-oxopiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-894483	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,1350	>10,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((R)-2-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (CD3OD) d ppm 8,93 (dd, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,39-3,07)overlapping multiplets, 6H), 2.28-2.57 (overlapping multiplets 5H), 1,32 (d, 3H), 1,21 (d, 3H)	LCMS (ESI+) calcd. for: C21H25N5O2 (M+H+): 380,2, phát hiện 380,2
ER-894484	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,5	0,1470	>10,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-(((S)-2-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (CD3OD) d ppm 8,92 (dd, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,13-4,01 (m, 2H), 3,45-3,13 (overlapping m, 6H), 2,28-2,57 (overlapping multiplets 5H), 1,30 (d, 3H), 1,21 (d, 3H)	LCMS (ESI+) calcd. for: C21H25N5O2 (M+H+): 380,2, phát hiện 380,2
ER-894504	 $C_{22}H_{29}N_5O$	393,5	0,0170	>10,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((2,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (CD3OD) d ppm 8,92 (dd, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,00-2,77 (overlapping multiplets (2H, 2,72-2,54 (overlapping multiplets, 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)	LCMS (ESI+) calcd. for: C23H31N5O (M+H+): 394,3, phát hiện 394,3

Fig.6ZZ

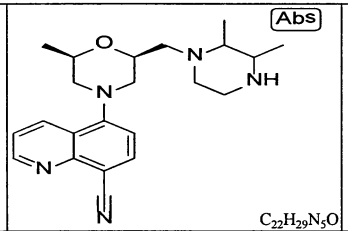
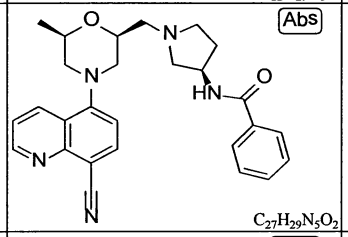
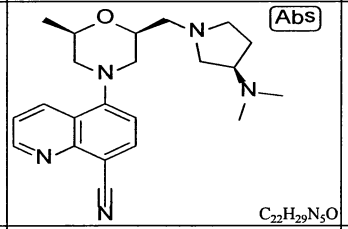
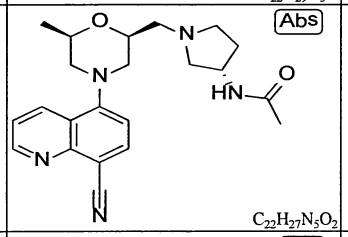
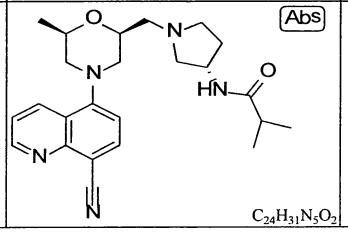
ER-894505	 $C_{22}H_{29}N_5O$	393,5	0,0040	>10,0	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((2,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (CD3OD) d ppm 8,93 (dd, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,13-4.01 (m, 2H), 3,45-3,31 (overlapping m, 4H), 3,04-2,572,35 (overlapping multiplets 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,20 (m, 3H), 1,21 (m, 6H)	LCMS (ESI+) calcd. for: C23H31N5O (M+H+): 394,3, phát hiện 394,4
ER-894544	 $C_{27}H_{29}N_5O_2$	455,6	0,0430	6,2	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)pyrrolidin-3-yl)benzamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1,26 (3 H), 2,37 (2 H), 2,70 (6 H), 3,07 (1 H), 3,28 (1 H), 3,39 (1 H), 3,46 (1H), 4,04 (2 H), 4,66 (1 H), 6,70 (1 H), 7,07 (1 H), 7,39 (2 H), 7,49 (2 H), 7,75 (2 H), 8,04 (1 H), 8,45 (1 H), 9,03 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C27H29N5O2 (M+H+) 456,24, phát hiện 456,39
ER-894545	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0050	>10,0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3 H), 1,91 (1 H), 2,18 (1 H), 2,57 (6 H), 2,65 (1 H), 2,75 (2 H), 2,85 (1 H), 2,97 (1 H), 3,35 (2 H), 3,4 (3 H), 4,11 (2 H), 7,23 (1 H), 7,63 (1 H), 8,14 (1 H), 8,52 (1 H), 8,64 (1 H), 8,97 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H29N5O (M+H+) 380,24, phát hiện 380,25
ER-894546	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,5	0,0222	>10,0	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)pyrrolidin-3-yl)acetamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1,25 (3 H), 1,80 (1 H), 1,94 (2 H), 1,99 (1 H), 2,35 (1 H), 2,65 (3 H), 2,78 (1 H), 2,84 (1 H), 2,92 (1 H), 3,13 (1 H), 3,27 (2 H), 3,37 (1 H), 4,04 (1 H), 4,22 (1 H), 4,59 (1 H), 6,84 (1 H), 7,05 (1 H), 7,50 (1 H), 7,99 (1 H), 8,43 (1 H), 9,03 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+) 394,22, phát hiện 394,27
ER-894547	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421,5	0,0272	>10,0	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)pyrrolidin-3-yl)isobutyramit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1,09 (6 H), 1,24 (3 H), 1,60 (1 H), 2,28 (2 H), 2,38 (1 H), 2,66 (6 H), 3,01 (1 H), 3,27 (1 H), 3,37 (1 H), 4,03 (2 H), 4,42 (1 H), 6,02 (1 H), 7,05 (1 H), 7,50 (1 H), 7,98 (1 H), 8,43 (1 H), 9,02 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C24H31N5O2 (M+H+) 422,25, phát hiện 422,28

Fig.6AAA

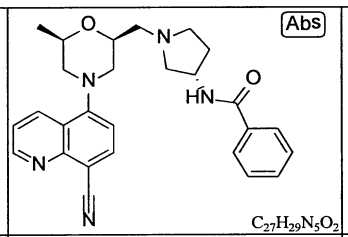
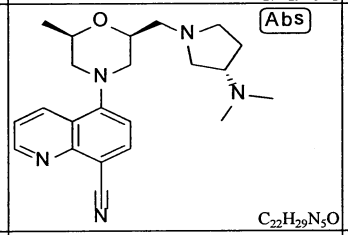
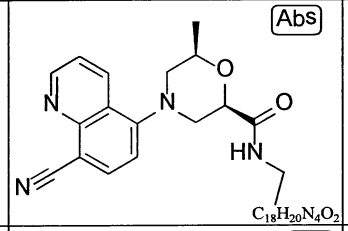
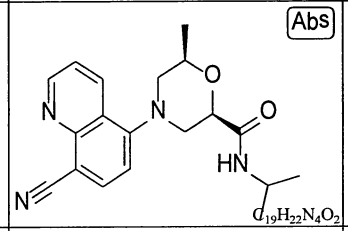
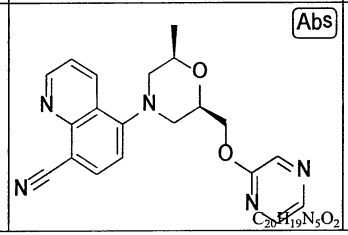
ER-894548	 $C_{27}H_{29}N_5O_2$	455,6	0,0213	4,33	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)pyrrolidin-3-yl)benzamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1,26 (3 H), 2,37 (2 H), 2,70 (6 H), 3,07 (1 H), 3,28 (1 H), 3,39 (1 H), 3,46 (1H), 4,04 (2 H), 4,66 (1 H), 6,70 (1 H), 7,07 (1 H), 7,39 (2 H), 7,49 (2 H), 7,75 (2 H), 8,04 (1 H), 8,45 (1 H), 9,03 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C27H29N5O2 (M+H+) 456,24, phát hiện 456,18
ER-894549	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379,5	0,0044	3,9	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-(dimetylamino)pyrrolidin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3 H), 1,91 (1 H), 2,18 (1 H), 2,57 (6 H), 2,65 (1 H), 2,75 (2 H), 2,85 (1 H), 2,97 (1 H), 3,35 (2 H), 3,4 (3 H), 4,11 (2 H), 7,23 (1 H), 7,63 (1 H), 8,14 (1 H), 8,52 (1 H), 8,64 (1 H), 8,97 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H29N5O (M+H+) 380,24, phát hiện 380,26
ER-894550	 $C_{18}H_{20}N_4O_2$	324,38	0,0347	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-etyl-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,10 (2 H), 1,29 (3 H), 2,71 (2 H), 3,23 (3 H), 3,35 (1 H), 3,67 (1 H), 4,11 (1 H), 4,42 (1 H), 7,23 (1 H), 7,62 (1 H), 8,12 (1 H), 8,64 (1 H), 8,95 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H20N4O2 (M+H+): 325,16 ; phát hiện: 325,27
ER-894551	 $C_{19}H_{22}N_4O_2$	338,41	0,0350	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-isopropyl-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,15 (6 H), 1,3 (3 H), 2,71 (2 H), 3,35 (1 H), 3,65 (1 H), 4,07 (2 H), 4,40 (1 H), 7,22 (1 H), 7,47 (1 H), 7,61 (1 H), 8,10 (1 H), 8,62 (1 H), 8,94 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H22N4O (M+H+): 339,18 ; phát hiện: 339,17
ER-894552	 $C_{20}H_{19}N_5O_2$	361,4	0,1010	> 10,0	5-((2R,6R)-2-metyl-6-((pyrazin-2-yloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3) d ppm 1,31 (3 H), 2,73 (1 H), 2,93 (1 H), 3,33 (1 H), 3,46 (1 H), 4,13 (1 H), 4,34 (1 H), 4,43 (1 H), 4,52 (1 H), 7,13 (1 H), 7,54 (1 H), 8,07 (1 H), 8,09 (1 H), 8,16 (1 H), 8,30 (1 H), 8,49 (1 H), 9,09 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20 H19 N5 O2 (M+H+) 362,4, phát hiện 362,3

Fig.6BBB

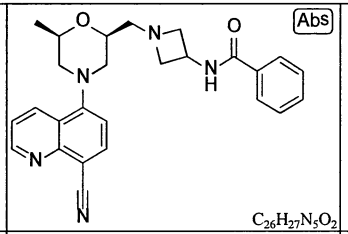
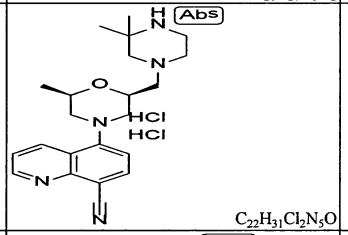
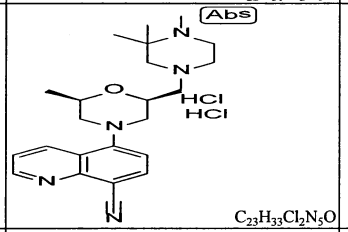
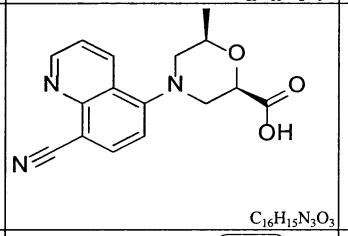
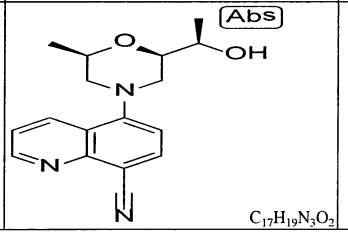
ER-894594	 $C_{26}H_{27}N_5O_2$	441,5	0,0690	>10,0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)azetidin-3-yl)benzamit		
ER-894655	 $C_{22}H_{31}Cl_2N_5O$	452,4	0,0010	14,72	5-((2S,6R)-2-((3,3-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril dihydroclorua		
ER-894656	 $C_{23}H_{33}Cl_2N_5O$	466,5	0,0008	10,63	5-((2R,6S)-2-metyl-6-((3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril dihydroclorua	1H NMR (DMSO d6) d PPm 9,007 (m, 1H), 8,56 9 m, 1H), 8,22 9d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,13 (br s, 8H, 3,39 (m, 1H), 2,62 (m, 2H, 2,45 (s, 3H), 1,35 (br s, 6H), 1,14 (d, 3H)	LCMS (ESI+) calcd. for: C23H31N5O (M+H+): 393,3; phát hiện 393,4
ER-895194	 $C_{16}H_{15}N_3O_3$	297,30	> 10,0	> 10,0	5-((2R,6R)-2-formyl-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,34 (3 H, d) 2,71 - 2,77 (1 H, m) 2,85 - 2,91 (1 H, m) 3,24 (1H, d) 3,74 (1 H, d) 4,04 - 4,09 (1 H, m) 4,50 (1 H, d) 7,08 (1 H, d) 7,53 (1 H, d) 8,01 (1 H, d) 8,51 (1 H, d) 9,05 (1 H, s)	
ER-895200	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4	0,1772	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((R)-1-hydroxyetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,21 - 1,28 (m, 9 H) 1,59 (br. s., 4 H) 2,04 (br. s., 1 H) 2,58 - 2,65 (m, 1 H) 2,84 - 2,91 (m, 1 H) 3,28 (s, 1 H) 3,25 (s, 1 H) 3,38 (s, 1 H) 3,35 (s, 1 H) 3,78 (d, J=10,55 Hz, 1 H) 3,94 (br. s., 1 H) 4,04 (d, J=6,45 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,49 (dd, J=8,79, 4,10 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 9,05 (d, J=2,64 Hz, 1 H)	

Fig.6CCC

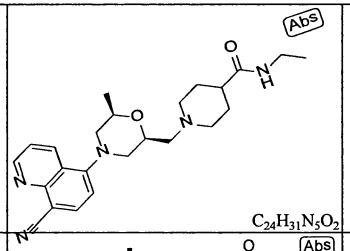
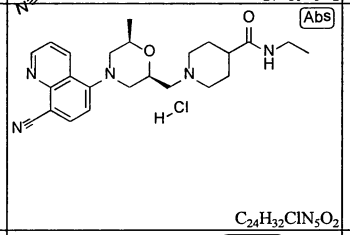
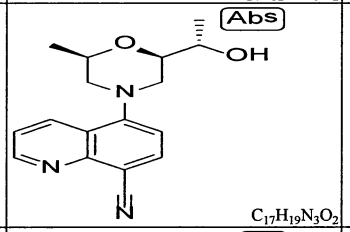
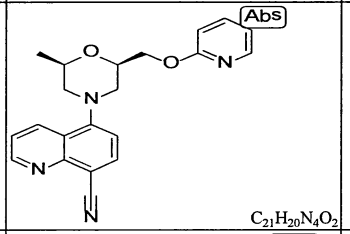
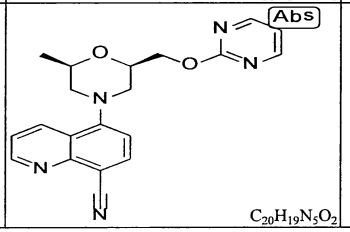
ER-895204	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421,5	0,0017	> 10.0	1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-N-etylpiperidine-4-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,00 - 1,18 (m, 2 H) 1,26 (d, J=6,15 Hz, 3 H) 1,96 (br. s., 3 H) 2,32 (s, 2 H) 2,42 (br. s., 1 H) 2,53 - 2,82 (m, 2 H) 2,93 (br. s., 2 H) 3,03 - 3,25 (m, 3 H) 3,39 (s, 1 H) 3,36 (s, 1 H) 3,57 (s, 1 H) 3,55 (s, 1 H) 4,11 (br. s., 1 H) 4,35 (br. s., 1 H) 4,89 (br. s., 1 H) 7,13 - 7,41 (m, 2 H) 7,56 - 7,72 (m, 2 H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,34 (br. s., 1 H) 8,48 - 8,74 (m, 1 H) 8,95 (dd, J=4,10, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-895204	 $C_{24}H_{32}ClN_5O_2$	458,0	0,0270	> 10.0	1-(((2S,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)-N-etylpiperidine-4-carboxamit hydroclorua		
ER-895310	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	297,4	0,3940	> 10.0	5-((2R,6R)-2-((S)-1-hydroxyetyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		
ER-895324	 $C_{21}H_{20}N_4O_2$	360,4	0,0280	> 10.0	5-((2R,6R)-2-metyl-6-((pyridin-2-yloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,29 (3 H, d) 2,63 - 2,75 (1 H, m) 2,80 - 2,94 (1 H, m) 3,22 - 3,36 (1 H, m) 3,40 - 3,50 (1 H, m) 4,01 - 4,14 (1 H, m) 4,27 - 4,40 (2 H, m) 4,44 - 4,56 (1 H, m) 6,73 - 6,80 (1 H, m) 6,83 - 6,91 (1 H, m) 7,08 (1 H, d) 7,41 - 7,52 (1 H, m) 7,53 - 7,61 (1 H, m) 7,98 - 8,06 (1 H, m) 8,08 - 8,16 (1 H, m) 8,39 - 8,53 (1 H, m) 8,99 - 9,11 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21 H20 N4 O2 (M+H+) 361,4, phát hiện 361,5
ER-895325	 $C_{20}H_{19}N_5O_2$	361,4	0,0345	5,351	5-((2R,6R)-2-metyl-6-((pyrimidin-2-yloxy)metyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,19 - 1,33 (3 H, d) 2,65 - 2,74 (1 H, m) 2,89 - 2.99 (1 H, m) 3,26 - 3,33 (1 H, m) 3,45 - 3,52 (1 H, m) 4,04 - 4,13 (1 H, m) 4,30 - 4,37 (1 H, m) 4,37 - 4,44 (1 H, m) 4,48 - 4,59 (1 H, m) 6,88 - 7,00 (1 H, m) 7,05 - 7,15 (1 H, m) 7,45 - 7,54 (1 H, m) 7,97 - 8,08 (1 H, m) 8,42 - 8,57 (3 H, m) 8,99 - 9,12 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20 H19 N5 O2 (M+H+) 362,4, phát hiện 362,0

Fig.6DDD

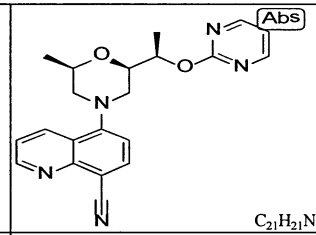
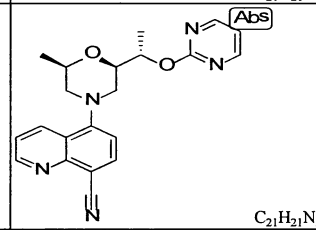
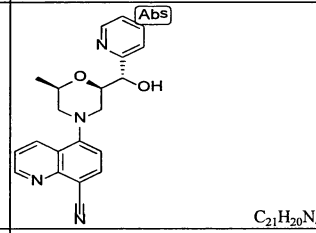
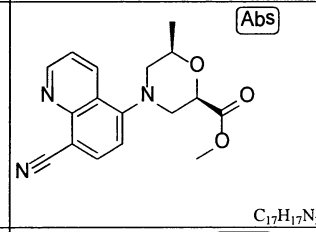
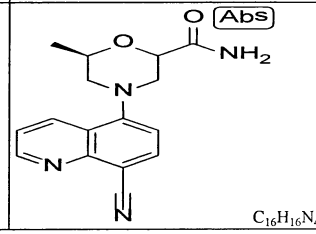
ER-895326	 $C_{21}H_{21}N_5O_2$	375,4	0,0380	> 10,0	5-((2R,6R)-2-metyl-6-((R)-1-(pyrimidin-2-yloxy)etyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,25 (3 H, d) 1,46 (3 H, d) 2,61 - 2,70 (1 H, m) 2,74 - 2,89 (1 H, m) 3,18 - 3,31 (1 H, m) 3.47 - 3,59 (1 H, m) 3,95 - 4,11 (2 H, m) 5,16 - 5,31 (1 H, m) 6,85 - 6,95 (1 H, m) 7,00 - 7,12 (1 H, m) 7,45 - 7,56 (1 H, m) 7,94 - 8,06 (1 H, m) 8,41 - 8,52 (3 H, m) 8,98 - 9,09 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21 H21 N5 O2 (M+H+) 376,4, phát hiện 376,4
ER-895327	 $C_{21}H_{21}N_5O_2$	375,4	0,1750	> 10,0	5-((2R,6R)-2-metyl-6-((S)-1-(pyrimidin-2-yloxy)etyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,84 - 0,88 (m, 1 H) 1,24 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,43 (d, J=6,45 Hz, 4 H) 1,59 (s, 6 H) 2,62 - 2,69 (m, 1 H) 2,93 - 3,00 (m, 1 H) 3,27 (d, J=11,72 Hz, 1 H) 3,37 (d, J=11,43 Hz, 1 H) 4,00 - 4,07 (m, 1 H) 4,11 - 4,16 (m, 1 H) 5,34 - 5,40 (m, 1 H) 6,90 - 6,93 (m, 1 H) 7,07 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,24 (s, 2 H) 7,48 (dd, J=8,50, 4.10 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,40 - 8,44 (m, 1 H) 8,49 (d, J=4,98 Hz, 2 H) 9,03 - 9,06 (m, 1 H)	
ER-895412	 $C_{21}H_{20}N_4O_2$	360,4	0,0961	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-hydroxy(pyridin-2-yl)metyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,10 - 1,20 (3 H, m) 2,59 - 2,70 (1 H, m) 2,81 - 2,91 (1 H, m) 3,37 - 3,45 (1 H, m) 3,93 - 4,03 (1 H, m) 4,16 - 4,28 (1 H, m) 4,56 - 4,62 (1 H, m) 4,70 - 4,78 (1 H, m) 7,13 - 7,22 (1 H, m) 7,25 - 7,34 (1 H, m) 7,49 - 7,59 (2 H, m) 7,75 - 7,85 (1 H, m) 8,03 - 8,14 (1 H, m) 8,44 - 8,57 (2 H, m) 8,86 - 8,94 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21 H20 N4 O2 (M+H+) 361,4, phát hiện 361,4
ER-895415	 $C_{17}H_{17}N_3O_3$	311,34	0,2367	> 10,0	(2R,6R)-metyl 4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxylat	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 0,67 - 0,81 (m, 1 H) 0,86 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,07 (s, 1 H) 2,24 (dd, J=12,01, 10,25 Hz, 2 H) 2,40 - 2,61 (m, 1 H) 2,79 (dt, J=11,87, 2,27 Hz, 2 H) 3,14 (dt, J=11,87, 2,42 Hz, 1 H) 3,45 - 3,67 (m, 1 H) 4,10 (dd, J=10,69, 2,49 Hz, 1 H) 6,62 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 7,05 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 8,59 (dd, J=4,25, 1,61 Hz, 1 H)	
ER-895472	 $C_{16}H_{16}N_4O_2$	296,33	0,0870	> 10,0	(6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,30 (3 H), 2,74 (2 H), 3,36 (1 H), 3,69 (1 H), 4,11 (2 H), 4,43 (1 H), 7,24 (1 H), 7,63 (1 H), 8,12 (1 H), 8,19 (1H), 8,64 (1 H), 8,95 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C16H16N4O2 (M+H+): 297.13 ; phát hiện: 297,27

Fig.6EEE

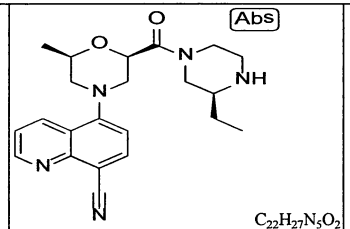
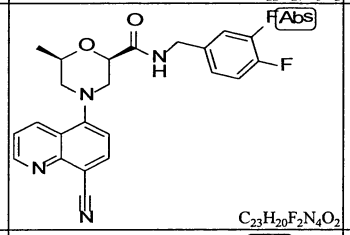
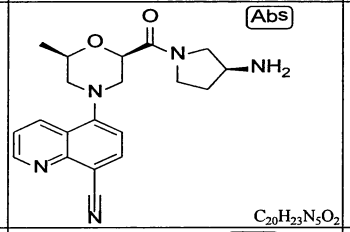
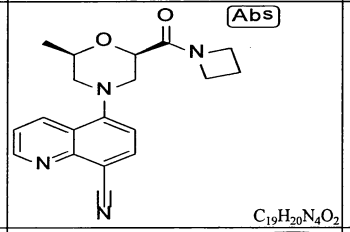
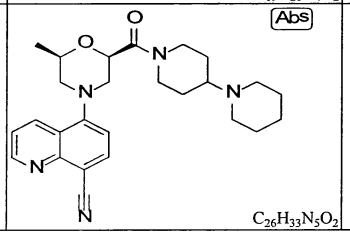
ER-895473	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0530	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-3-etylpiperazin-1-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) 1,06 (3 H), 1,25 (3 H), 1,64 (2 H), 2,67 (1 H), 2,96 (2 H), 3,11 (2 H), 3,36 (2 H), 3,47 (1 H), 4,18 (2 H), 4,40 (1 H), 4,56 (1 H), 4,80 (1H), 7,26 (1 H), 7,59 (1 H), 8,13 (1 H), 8,35 (1 H), 8,61 (1 H), 8,94 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+): 394,22 ; phát hiện: 394,06
ER-895474	 $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$	422,43	0,1030	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(3,4-difluorobenzyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,31 (3 H), 2,74 (3 H), 3,36 (1 H), 3,69 (1 H), 4,11 (1 H), 4,36 (2 H), 4,5 (1 H), 7,19 (4 H), 7,62 (1 H), 8,11 (1 H), 8,64 (1 H), 8,95 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H20F2N4O2 (M+H+): 423,16 ; phát hiện: 423,4
ER-895475	 $C_{20}H_{23}N_5O_2$	365,43	0,0440	> 10,0	5-((2R,6R)-2-((S)-3-aminopyrrolidine-1-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (1 H), 1,76 (1 H), 2,00 (1 H), 2,09 (2 H), 2,67 (2 H), 3,03 (2 H), 3,16 (1 H), 3,27 (1 H), 3,35 (2 H), 3,46 (2 H). 3,63 (2 H), 3,96 (1 H), 4,11 (1 H), 4,67 (1 H), 7,23 (1 H), 7,59 (1 H), 8,1 (1 H), 8,61 (1 H), 8,93(1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H23N5O2 (M+H+): 366,19 ; phát hiện: 366,39
ER-895476	 $C_{19}H_{20}N_4O_2$	336,39	0,0370	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(azetidine-1-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (3 H), 2,31 (2 H), 2,67 (1 H), 2,92 (1 H), 3,35 (1 H), 3,52 (1 H), 4,05 (3 H), 4,51 (3 H), 7,25 (1 H), 7,63 (1 H), 8,13 (1 H), 8,65 (1 H), 8,96 (1 H).	
ER-895477	 $C_{26}H_{33}N_5O_2$	447,58	0,1110	> 10,0	5-((2R,6R)-2-([1,4'-bipiperidine]-1'-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) 1,25 (3 H), 1,53 (m, 3 H), 1,75 (m, 4 H), 1,98 (2 H), 2,13 (3 H), 2,69 (2 H), 3,06 (4 H), 3,44 (4 H), 4,14 (1 H), 4,38 (1 H), 4,64 (1 H), 7,27 (1 H), 7,61 (1 H), 8,13 (1 H), 8,63 (1 H), 8,95 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C26H33N5O2 (M+H+): 448,26 ; phát hiện: 448,5

Fig.6FFF

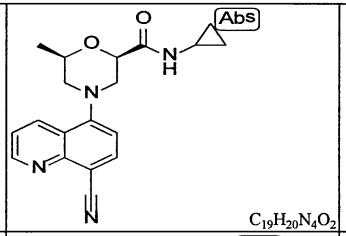
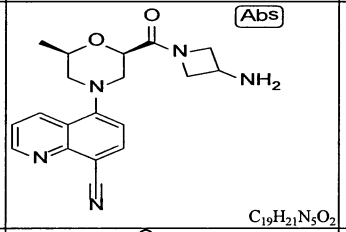
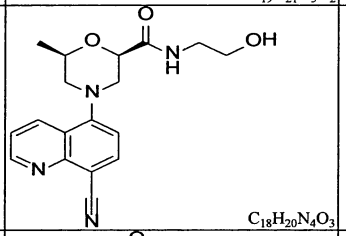
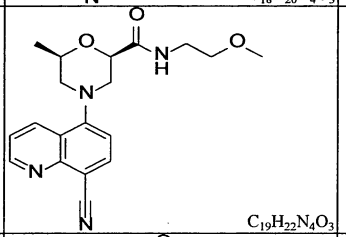
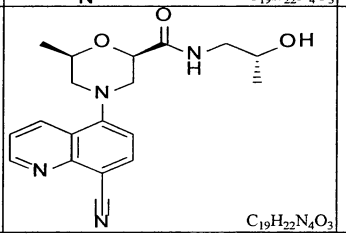
ER-895478	 $C_{19}H_{20}N_4O_2$	336,39	0,0110	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-xyclopropyl-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) 0,55 (2 H), 0,72 (2 H), 0,86 (1 H), 1,28 (3 H), 2,71 (2 H), 3,34 (1 H), 3,64 (1 H), 4,08 (1 H), 4,41 (1 H), 7,73 (1 H), 7,62 (1 H), 7,83 (1 H), 8,12 (1 H), 8,63 (1 H), 8,95 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H20N4O2 (M+H+): 337,16 ; phát hiện: 336,98
ER-895479	 $C_{19}H_{21}N_5O_2$	351,41	0,0030	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(3-aminoazetidine-1-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) 1,25 (3 H), 2,67 (1 H), 2,91 (1 H), 3,35 (1 H), 3,53 (1 H), 3,66 (1 H), 3,79 (1 H), 4,08 (2 H), 4,16 (2 H), 4,57 (3 H), 7,24 (1 H), 7,61 (1 H), 8,12 (1 H), 8,62 (1 H), 8,95 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H21N5O2(M+H+): 352,17 ; phát hiện: 352,34
ER-897383	 $C_{18}H_{20}N_4O_3$	340,38	0,2965	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,30 (3 H, d) 2,66 (1 H, s) 2,76 (1 H, s) 3,22 - 3,35 (1 H, m) 3,40 - 3,58 (3 H, m) 3,69 - 3,85 (4 H, m) 4,01 - 4,13 (1 H, m) 4,35 - 4,50 (1 H, m) 6,96 - 7,16 (1 H, m) 7,41 - 7,60 (1 H, m) 7,92 - 8,05 (1 H, m) 8,34 - 8,50 (1 H, m) 8,95 - 9,11 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18 H20 N4 O3 [M+H+] 341,2, phát hiện 341,2
ER-897385	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0483	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-metoxyetyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,30 (3 H, d) 2,59 - 2,82 (2 H, m) 3,35 - 3,49 (8 H, m) 3,54 - 3,71 (1 H, m) 4,03 - 4,17 (1 H, m) 4,36 - 4,50 (1 H, m) 7,13 - 7,27 (1 H, m) 7,54 - 7,69 (1 H, m) 8,06 - 8,15 (1 H, m) 8,54 - 8,71 (1 H, m) 8,89 - 9,11 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19 H22 N4 O3 (M+H+) 355,4, phát hiện 355,2
ER-897445	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0440	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((R)-2-hydroxypropyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,12 (3 H, d) 1,30 (3 H, d) 2,63 - 2,81 (2 H, m) 3,14 (1 H, dd) 3,24 - 3,31 (1 H, m) 3,36 (1 H, d) 3,68 (1 H, d) 3,74 - 3,88 (1 H, m) 4,00 - 4,18 (1 H, m) 4,47 (1 H, dd) 7,22 (1 H, d) 7,62 (1 H, dd) 8,10 (1 H, d) 8,57 - 8,69 (1 H, m) 8,84 - 9,04 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19 H22 N4 O3 (M+H+) 355,4, phát hiện 355,2

Fig.6GGG

ER-897446	$C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0255	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((S)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3-d) d ppm 1,22 (3 H, d) 1,31 (3 H, d) 1,92 - 2,28 (1 H, brs) 2,61 - 2,71 (1 H, m) 2,72 - 2,84 (1 H, m) 3,22 - 3,31 (1 H, m) 3,50 - 3,61 (1 H, m) 3,64 - 3,72 (1 H, m) 3,73 - 3,84 (1 H, m) 4,03 - 4,17 (2 H, m) 4,35 - 4,46 (1 H, m) 6,69 - 6,85 (1 H, m) 6,98 - 7,13 (1 H, m) 7,45 - 7,57 (1 H, m) 7,94 - 8,07 (1 H, m) 8,37 - 8,50 (1 H, m) 8,93 - 9,16 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19 H22 N4 O3 (M+H+) 355.4, phát hiện 355.2
ER-897447	$C_{19}H_{22}N_4O_3$	354,41	0,0920	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((R)-1-hydroxypropan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,12 (3 H, s) 1,30 (3 H, d) 2,62 - 2,82 (3 H, m) 3,34 (1 H, d) 3,61 - 3,72 (1 H, m) 3,92 - 4,17 (3 H, m) 4,44 (1 H, dd) 7,14 - 7,29 (1 H, m) 7,56 - 7,66 (1 H, m) 8,00 - 8,15 (1 H, m) 8,55 - 8,66 (1 H, m) 8,86 - 8,98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19 H22 N4 O3 (M+H+) 355.4, phát hiện: 355.2
ER-897827	$C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0200	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((S)-1-hydroxybutan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,99 - 1,12 (m, 1 H) 1,17 (t, J=7,47 Hz, 4 H) 1,38 - 1,48 (m, 2 H) 1,52 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,66 - 1,92 (m, 3 H) 2,80 - 3,04 (m, 3 H) 3,48 (dt, J=11,94, 2,09 Hz, 1 H) 3,81 (dd, J=11,13, 6,15 Hz, 1 H) 3,91 (dd, J=11,13, 3,52 Hz, 1 H) 3,98 (dt, J=12,01, 2,34 Hz, 1 H) 4,02 - 4,13 (m, 1 H) 4,21 - 4,36 (m, 2 H) 4,63 (dd, J=10,84, 2,64 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,71 (dd, J=8,64, 4,25 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,66 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,24 (dd, J=4,25, 1,61 Hz, 1 H)	
ER-897828	$C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((S)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,79 - 0,87 (m, 1 H) 0,95 (dd, J=10,40, 6,89 Hz, 7 H) 1,16 - 1,27 (m, 2 H) 1,30 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 1,85 - 2,03 (m, 2 H) 2,65 (dd, J=12,01, 10,25 Hz, 1 H) 2,75 (dd, J=12,01, 10,84 Hz, 2 H) 3,25 (dt, J=12,01, 2,05 Hz, 1 H) 3,55 - 3,80 (m, 5 H) 3,98 - 4,15 (m, 1 H) 4,43 (dd, J=10,55, 2,64 Hz, 1 H) 6,82 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,49 (dd, J=8,64, 4,25 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,43 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,01 (dd, J=4,39, 1,76 Hz, 1 H)	
ER-897829	$C_{24}H_{24}N_4O_3$	416,48	0,0550	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-phenyletyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,76 - 0,89 (m, 1 H) 1,14 - 1,41 (m, 6 H) 2,68 (dd, J=11,87, 10,40 Hz, 1 H) 2,79 - 2,86 (m, 1 H) 3,23 - 3,31 (m, 1 H) 3,76 - 3,82 (m, 1 H) 3,89 (d, J=4,98 Hz, 2 H) 4,03 - 4,13 (m, 1 H) 4,43 (dd, J=10,84, 2,64 Hz, 1 H) 5,07 (dt, J=7,47, 5,05 Hz, 1 H) 7,05 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 7 H) 7,48 (dd, J=8,64, 4,25 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,43 (dd, J=8,64, 1,61 Hz, 1 H) 9,01 (dd, J=4,25, 1,61 Hz, 1 H)	

Fig.6HHH

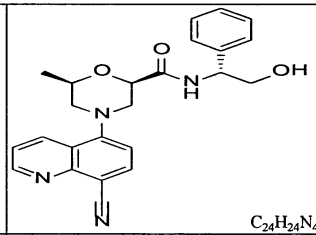
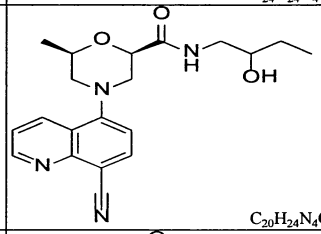
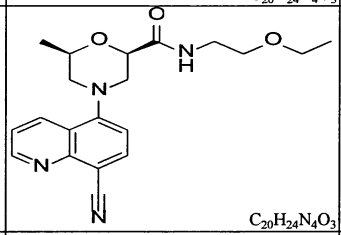
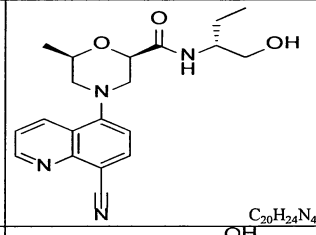
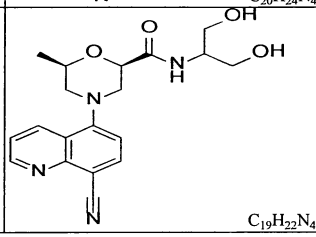
ER-897830	 $C_{24}H_{24}N_4O_3$	416,48	0,1050	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((R)-2-hydroxy-1-phenyletyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,79 - 0,88 (m, 1 H) 1,15 - 1,37 (m, 6 H) 2,63 - 2,77 (m, 2 H) 3.28 (dt, J=12,01, 2,05 Hz, 1 H) 3,76 (dt, J=12,01, 2,20 Hz, 1 H) 3,92 (d, J=4,98 Hz, 3 H) 4,06 - 4,15 (m, 1 H) 4,49 (dd, J=10,55, 2,64 Hz, 1 H) 5.09 (dt, J=7,62, 4,98 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 7 H) 7,50 (dd, J=8,50, 4,39 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,45 (dd, J=8,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J=4,25, 1,61 Hz, 1 H)	
ER-897922	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0280	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-hydroxybutyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H24N4O3 (M+H+): 369,19, phát hiện: 369,18
ER-897923	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0520	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-etoxyetyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H24N4O3 (M+H+): 369,19, phát hiện: 369,18
ER-897924	 $C_{20}H_{24}N_4O_3$	368,43	0,0880	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((R)-1-hydroxybutan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H24N4O3(M+H+): 369,19, phát hiện: 369,18
ER-897925	 $C_{19}H_{22}N_4O_4$	370,41	0,1780	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H22N4O4 (M+H+): 371,17, phát hiện: 371,16

Fig.6III

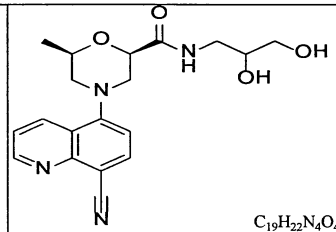
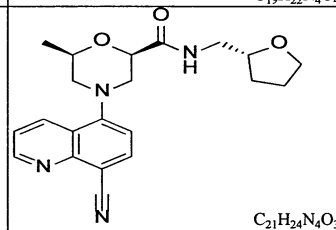
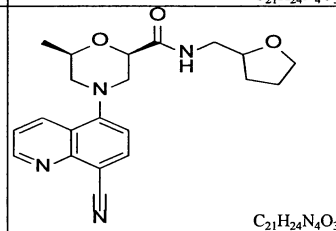
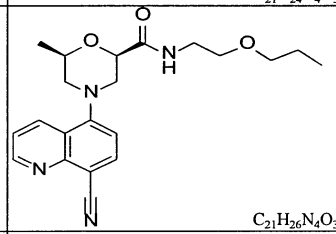
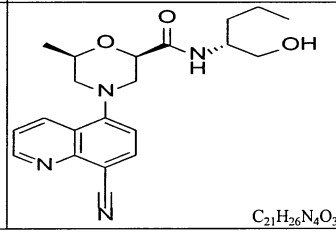
ER-897926	 $C_{19}H_{22}N_4O_4$	370,41	0,1710	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H22N4O4 (M+H+): 371,17, phát hiện 371,16
ER-897927	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	380,45	0,0500	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)metyl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H24N4O3 (M+H+): 381,19; phát hiện: 381,18
ER-897928	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	380,45	0,0440	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H24N4O3 (M+H+): 381,19; phát hiện: 381,18
ER-897929	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0800	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(2-propoxyetyl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; phát hiện: 383,2
ER-897930	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,24	0,0810	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((R)-1-hydroxypentan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; phát hiện: 383,2

Fig.6JJJ

ER-897931	$C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0750	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-isopropoxyetyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; phát hiện: 383,2
ER-897932	$C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,0220	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(1-metoxybutan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; phát hiện: 383,2
ER-897933	$C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434,47	0,0560	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-(2-fluorophenyl)-2-hydroxyetyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C24H23FN4O3 (M+H+):435,18; phát hiện: 435,18
ER-897934	$C_{21}H_{26}N_4O_3$	382,46	0,1180	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((R)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H26N4O3 (M+H+): 383,20; phát hiện: 383,2
ER-897935	$C_{20}H_{24}N_4O_4$	384,43	0,0240	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2,2-dimetoxyetyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H24N4O4 (M+H+): 385,18; phát hiện: 385,18

Fig.6KKK

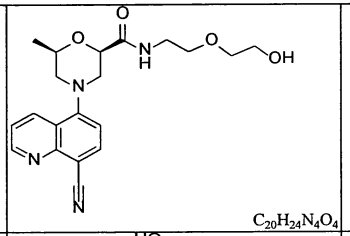
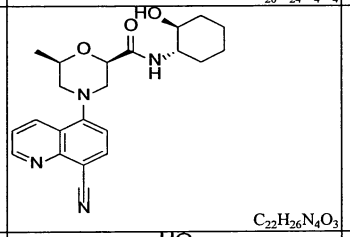
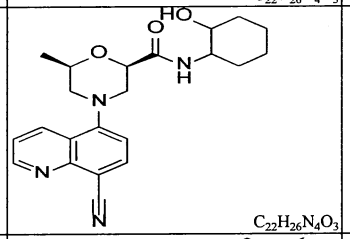
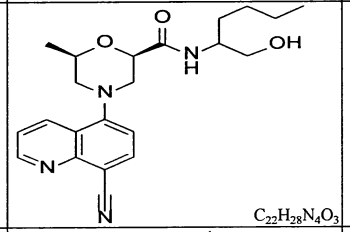
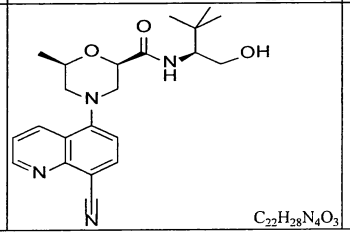
ER-897936	 $C_{20}H_{24}N_4O_4$	384,43	0,0510	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-(2-hydroxyetoxy)etyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H24N4O4 (M+H+): 385,18; phát hiện: 385,18
ER-897937	 $C_{22}H_{26}N_4O_3$	394,47	0,0520	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H26N4O3 (M+H+): 395,20; phát hiện: 395,18
ER-897938	 $C_{22}H_{26}N_4O_3$	394,47	0,0190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-hydroxyxyclohexyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H26N4O3 (M+H+): 395,20; phát hiện: 395,2
ER-897939	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0630	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(1-hydroxyhexan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; phát hiện: 397,22
ER-897940	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0270	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((S)-1-hydroxy-3,3-dimetylbutan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; phát hiện: 397,22

Fig.6LLL

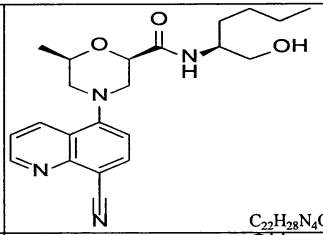
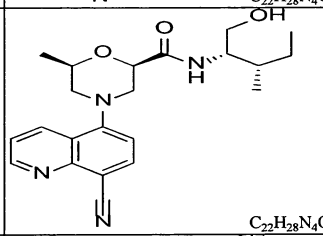
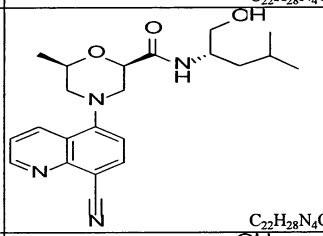
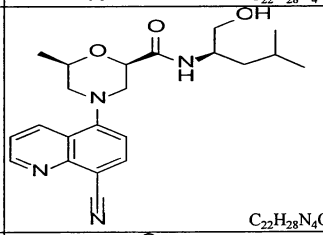
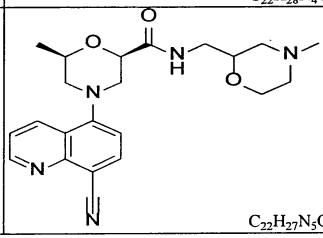
ER-897941	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0390	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((S)-1-hydroxyhexan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; phát hiện: 397,22
ER-897942	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0190	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((2S,3S)-1-hydroxy-3-metylpentan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; phát hiện: 397,22
ER-897943	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,0710	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((S)-1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; phát hiện: 397,22
ER-897944	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396,49	0,1390	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((R)-1-hydroxy-4-metylpentan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H28N4O3 (M+H+): 397,22; phát hiện: 397,22
ER-897945	 $C_{22}H_{27}N_5O_3$	409,49	0,0070	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((4-metylmorpholin-2-yl)metyl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O3 (M+H+): 410,21; phát hiện: 410,21

Fig.6MMM

ER-897946	$C_{21}H_{26}N_4O_3S$	414,53	0,0540	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((S)-1-hydroxy-4-(metylthio)butan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H26N4O3S (M+H+): 415,18; phát hiện: 415,17
ER-897947	$C_{24}H_{24}N_4O_3$	416,48	0,3950	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(2-phenoxyetyl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H26N4O3S (M+H+): 415,18; phát hiện: 417,18
ER-897948	$C_{25}H_{26}N_4O_3$	430,51	0,0600	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((S)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H26N4O3 (M+H+): 431,2; phát hiện: 431,20
ER-897949	$C_{25}H_{26}N_4O_3$	430,51	0,4830	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(2-phenoxypropyl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H26N4O3 (M+H+): 431,2; phát hiện: 431,20
ER-897950	$C_{25}H_{26}N_4O_3$	430,51	0,0700	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-hydroxy-3-phenylpropyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H26N4O3 (M+H+): 431,2; phát hiện: 431,20

Fig.6NNN

ER-897952	$C_{24}H_{25}N_5O_3$	431,49	0,0380	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(2-(pyridin-3-yloxy)propyl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C24H25N5O3 (M+H+): 432,2; phát hiện: 432,2
ER-897955	$C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434,47	0,3550	9,200	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-(4-fluorophenoxy)etyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C24H23FN4O3 (M+H+): 435,18; phát hiện: 435,18
ER-897956	$C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434,47	0,0620	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-(3-fluorophenyl)-2-hydroxyetyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C24H23FN4O3 (M+H+): 435,18; phát hiện: 435,18
ER-897957	$C_{25}H_{32}N_4O_3$	436,55	0,0800	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((S)-1-xyclohexyl-3-hydroxypropan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H32N4O3 (M+H+): 437,25; phát hiện: 437,25
ER-897958	$C_{26}H_{26}N_4O_3$	442,52	0,1330	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(isochroman-1-ylmetyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C26H26N4O3 (M+H+): 443,20; phát hiện: 443,20

Fig.6OOO

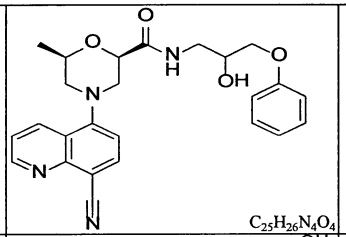
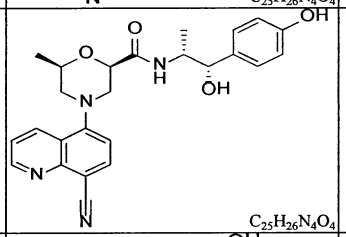
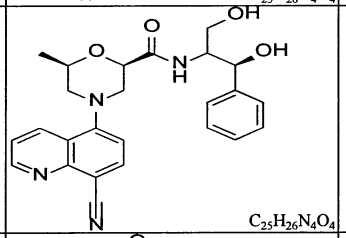
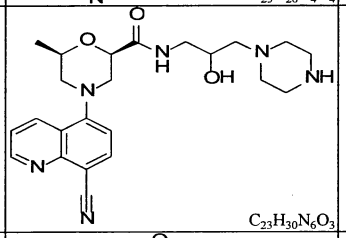
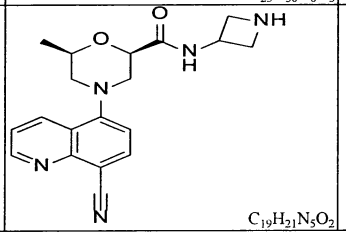
ER-897960	 $C_{25}H_{26}N_4O_4$	446,50	0,1490	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H26N4O4 (M+H+): 447,20; phát hiện: 447,2
ER-897961	 $C_{25}H_{26}N_4O_4$	446,50	0,0280	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((1S,2R)-1-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)propan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H26N4O4 (M+H+): 447,20; phát hiện: 447,2
ER-897962	 $C_{25}H_{26}N_4O_4$	446,50	0,0230	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((1S)-1,3-dihydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H26N4O4 (M+H+): 447,20; phát hiện: 447,2
ER-897963	 $C_{23}H_{30}N_6O_3$	438,53	0,0330	5,024	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-hydroxy-3-(piperazin-1-yl)propyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H30N6O3 (M+H+): 439,24; phát hiện: 439,24
ER-897964	 $C_{19}H_{21}N_5O_2$	351,41	0,0280	4,526	(2R,6R)-N-(azetidin-3-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H21N5O2 (M+H+): 352,17; phát hiện: 352,17

Fig.6PPP

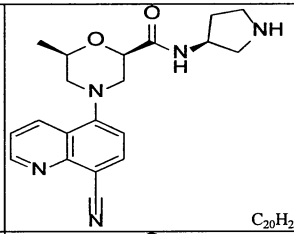
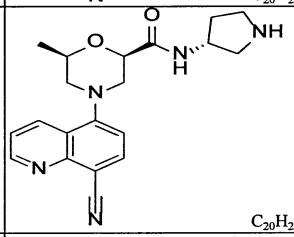
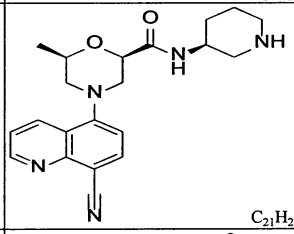
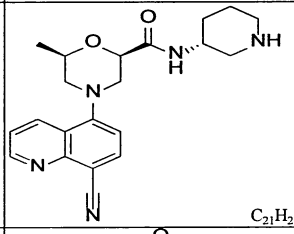
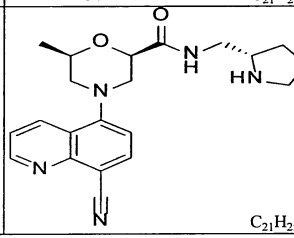
ER-897965	 $C_{20}H_{23}N_5O_2$	365,43	0,0100	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((S)-pyrrolidin-3-yl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H23N5O2 (M+H+): 366,19; phát hiện: 366,19
ER-897966	 $C_{20}H_{23}N_5O_2$	365,43	0,0370	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((R)-pyrrolidin-3-yl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H23N5O2 (M+H+): 366,19; phát hiện: 366,19
ER-897967	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0100	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((S)-piperidin-3-yl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H25N5O2 (M+H+): 380,20; phát hiện: 380,2
ER-897968	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0095	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((R)-piperidin-3-yl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H25N5O2 (M+H+): 380,20; phát hiện: 380,2
ER-897969	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0150	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((S)-pyrrolidin-2-ylmetyl)morpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H25N5O2 (M+H+): 380,20; phát hiện: 380,19

Fig.6QQQ

ER-897970	$C_{25}H_{27}N_5O_2$	429,52	0,0380	> 10,0	(2R,6R)-N-(2-(benzylamino)etyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C25H27N5O2 (M+H+): 430,22; phát hiện: 430,22
ER-898560	$C_{21}H_{19}N_5O_2$	373,41	0,0380	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(pyridin-2-yl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) 1,38 (3 H), 2,76 (1 H), 2,91 (1 H), 3,41 (1 H), 3,77 (1 H), 4,24 (1 H), 4,66 (1 H), 7,15 (1 H), 7,28 (1 H), 7,65 (1 H), 7,8 (1 H), 8,14 (2 H), 8,28 (1 H), 8,68 (1 H), 8,97 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H19N5O2 (M+H+): 374,16; phát hiện: 374,16
ER-898561	$C_{22}H_{21}N_5O2$	387,44	0,0530	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(6-metylpyridin-2-yl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) 1,39 (3 H), 2,44 (1 H), 2,76 (1H), 2,90 (1 H), 3,41 (1 H), 3,76 (1 H), 4,23 (1 H), 4,65 (1 H), 7,02 (1 H), 7,28 (1 H), 7,66 (1 H), 7,96 (2 H), 8,13 (1 H), 8,68 (1 H), 8,97 (1 H).	
ER-898562	$C_{20}H_{19}N_5O3$	377,40	0,1570	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(5-metylisoxazol-3-yl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) 1,35 (3 H), 2,40 (3 H), 2,71 (1 H), 2,86 (1 H), 3,32 (1 H), 3,80 (1 H), 4,16 (1 H), 4,56 (1 H), 6,68 (1 H), 7,10 (1 H), 7,54 (1 H), 8,04 (1 H), 8,47 (1 H), 8,99 (1 H), 9,09 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H19N5O3 (M+H+): 378,15; phát hiện: 378,1
ER-898563	$C_{18}H_{16}N_4F_3O_2$	378,35	0,0180	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(2,2,2-trifluoroetyl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) 1,37 (3 H), 2,76 (2 H), 3,33 (1 H), 3,82 (1 H), 3,99 (2 H), 4,15 (1 H), 4,53 (1 H), 7,00 (1 H), 7,12 (1 H), 7,56 (1 H), 8,07 (1 H), 8,49 (1 H), 9,11 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H17F3N4O2 (M+H+): 378,15; phát hiện: 380,3

Fig.6RRR

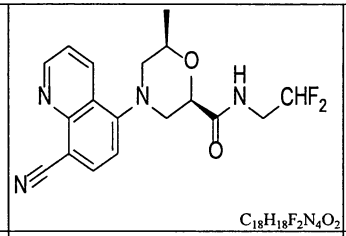
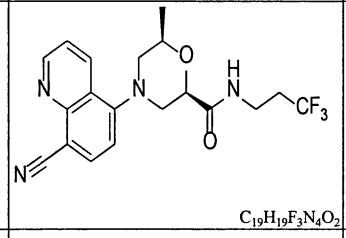
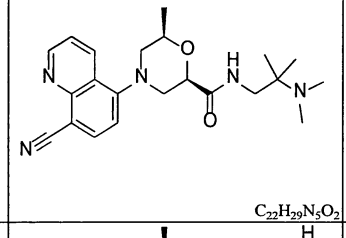
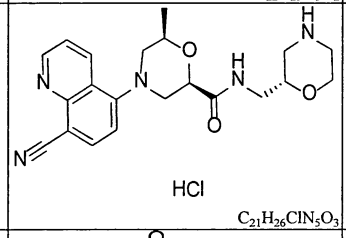
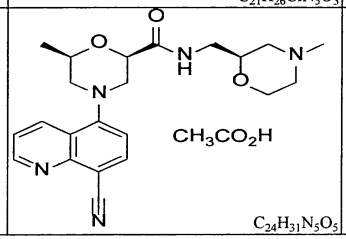
ER-898564	 $C_{18}H_{18}F_2N_4O_2$	360,36	0,3330	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2,2-difluoroetyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H18F2N4O2 (M+H+): 361,14; phát hiện: 361,1
ER-898565	 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$	392,38	0,0340	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) □□ 2,38 (2 H), 2,70 (3 H), 3,28 (1 H), 3,56 (2 H), 3,77 (1 H), 4,09 (1 H), 4,42 (1 H), 7,07 (1 H), 7,52 (1 H), 8,03 (1 H), 8,45 (1 H), 9,07 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H19F3N4O2 (M+H+): 393,15; phát hiện: 393,25
ER-898566	 $C_{22}H_{29}N_5O_2$	395,50	0,0030	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-(dimetylamino)-2-metylpropyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) □□ 1,35 (3H), 2,24 (6 H), 2,75 (2 H), 3,23 (2 H), 3,31 (1 H), 3,77 (1 H), 3,83 (1 H), 4,11 (1 H), 4,45 (1 H), 7,10 (1 H), 7,54 (1 H), 8,05 (1 H), 8,50 (1 H), 9,09 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H29N5O2 (M+H+): 396,24; phát hiện: 397,56
ER-898694	 $C_{21}H_{26}ClN_5O_3$	431,92	0,0020	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((S)-morpholin-2-ylmetyl)morpholine-2-carboxamit hydroclorua	1H NMR (d6 DMSO) d ppm 9.2 (br s 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)	(ESI+)calcd. For: C21H25N5O3 395.5 phát hiện 396,4 (m+1)
ER-898707	 $C_{24}H_{31}N_5O_5$	469,54	0,0050	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(((S)-4-metylmorpholin-2-yl)metyl)morpholine-2-carboxamit acetic acetate	1H NMR (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)	(ESI+)calcd. For: C22H27N5O3 409,2 phát hiện 410,2 (m+1)

Fig.6SSS

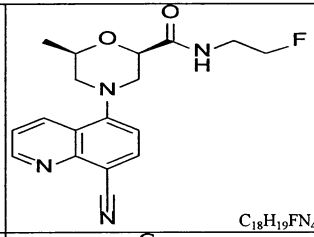
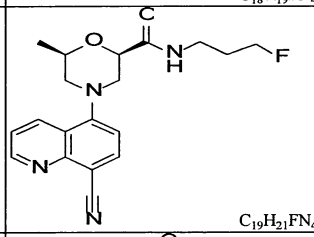
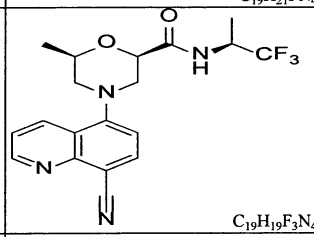
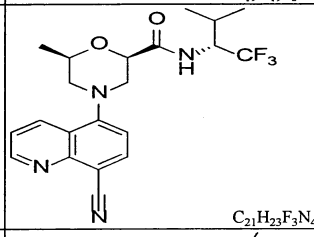
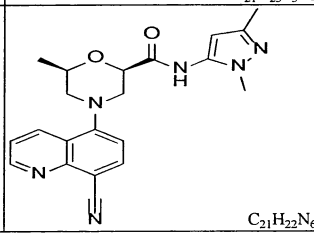
ER-898914	 $C_{18}H_{19}FN_4O_2$	342,37	0,0310	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-fluoroetyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) □□ 2,75 (2 H), 3,32 (1 H), 3,65 (2 H), 3,82 (1 H), 4,12 (1 H), 4,48 (2 H), 4,61 (1 H), 7,03 (1 H), 7,10 (1 H), 7,55 (1 H), 8,06 (1 H), 8,49 (1 H), 9,10 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H19FN4O2 (M+H+): 343,15; phát hiện: 343,06
ER-898915	 $C_{19}H_{21}FN_4O_2$	356,40	0,0374	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(3-fluoropropyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) □□ 1,97 (2 H), 2,71 (2 H), 3,30 (1 H), 3,47 (2 H), 3,81 (1 H), 4,10 (1 H), 4,42 (1 H), 4,49 (1 H), 4,61 (1 H), 6,88 (1 H), 7,08 (1 H), 7,53 (1 H), 8.03 (1 H), 8,47 (1 H), 9,07 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H21FN4O2 (M+H+): 357,17; phát hiện: 357,26
ER-898916	 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$	420,43	0,0584	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) □□ 2,73 (2 H), 3,31 (1 H), 3,31 (1 H), 4,12 (1 H), 4,72 (1 H), 6,74 (1 H), 7,10 (1 H), 7,55 (1 H), 8,05 (1 H), 8,47 (1 H), 9,09 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H19F3N4O2 (M+H+): 393,15; phát hiện: 393,15
ER-898917	 $C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$	420,43	0,4860	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) □ 1,35 (3 H), 2,21 (1 H), 2,73 (2 H), 3,32 (1 H), 3,85 (1 H), 4,14 (1 H), 4,51 (2 H), 6,83 (1 H), 7,11 (1 H), 7,54 (1 H), 8,05 (1 H), 8,48 (1 H), 9,09 (1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H23F3N4O2 (M+H+): 421,18; phát hiện: 421,18
ER-898918	 $C_{21}H_{22}N_6O_2$	390,45	0,0321	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) □ 2,24 (3 H), 2,76 (1 H), 2,89 (1 H), 3,35 (1 H), 3,70 (3 H), 3,86 (1 H), 4,20 (1 H), 4,62 (1 H), 6,11 (1 H), 7,13 (1 H), 7,56 (1 H), 8,06 (1 H), 8,24 (1 H), 8,49 (1 H), 9,10 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H22N6O2 (M+H+): 391,18; phát hiện: 391,27

Fig.6TTT

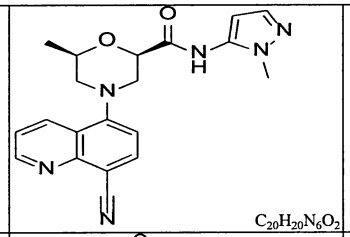
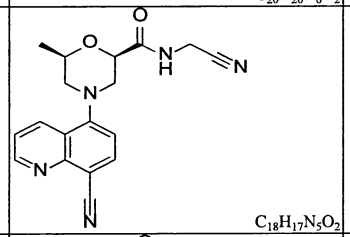
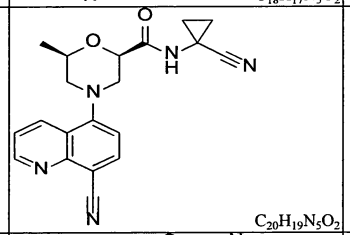
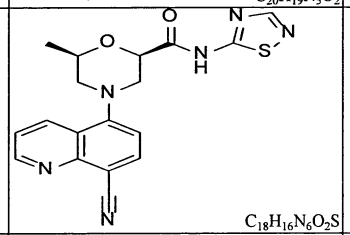
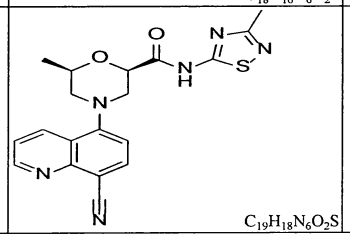
ER-898919	 $C_{20}H_{20}N_6O_2$	376,42	0,0137	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)morpholine-2-carboxamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) □□ 2,77 (1 H), 2,91 (1 H), 3,37 (1 H), 3,79 (3 H), 3,88 (1 h), 4,22 (1 H), 4,64 (1 H), 6,32 (1 H), 7,14 (1 H), 7,46 (1 H), 7,57 (1 H), 8,07 (1 H), 8,30 (1 H), 8,50 (1 H), 9,11 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H20N6O2 (M+H+): 377,17; phát hiện: 377,28
ER-898920	 $C_{18}H_{17}N_5O_2$	335,37	0,0450	> 10,0	(2R,6R)-N-(xyanometyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) 1,35 (3 H), 2,70 (1 H), 2,81 (1 H), 3,32 (1 H), 3,79 (1 H), 4,14 (1 H), 4,27 (2 H), 4,52 (1 H), 7,11 (2 H), 7,56 (1 H), 8,06 (1 H), 8,47 (1 H), 9,10 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H17N5O2 (M+H+): 336,14; phát hiện: 336,14
ER-898921	 $C_{20}H_{19}N_5O_2$	361,40	0,0870	> 10,0	(2R,6R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) □□ 1,62 (2 H), 2,68 (1 H), 2,80 (1 H), 3,31 (1 H), 3,79 (1 H), 4,11 (1 H), 4,46 (1 H), 7,11 (1 H), 7,16 (1 H), 7,11 (1 H), 8,06 (1 H), 8,46 (1 H), 9,10 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H19N5O2 (M+H+): 362,16; phát hiện: 362,15
ER-898922	 $C_{18}H_{16}N_6O_2S$	380,43	0,0650	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)morpholine-2-carboxamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) □□ 2,76 (1 H), 2,95 (1 H), 3,39 (1 H), 3,87 (1H), 4,25 (1 H), 4,78 (1 H), 7,14 (1 H), 7,59 (1 H), 8,08 (1 H), 8,39 (1 H), 8,50 (1 H), 9,22 (1 H), 10,17 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H16N6O2S (M+H+): 381,11; phát hiện: 381,11
ER-898923	 $C_{19}H_{18}N_6O_2S$	394,46	0,0650	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(3-metyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)morpholine-2-carboxamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) 1,39 (3 H), 2,60 (3 H), 2,75 (1 H), 2,93 (1 H), 3,37 (1 H), 3,86 (1 H), 4,24 (1 H), 4,75 (1 H), 7,13 (1 H), 7,58 (1 H), 8,08 (1 H), 8,49 (1 H), 9,12 (1 H), 10,08 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H18N6O2S (M+H+): 395,12; phát hiện: 395,12

Fig.6UUU

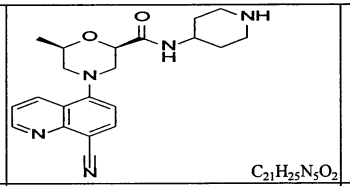
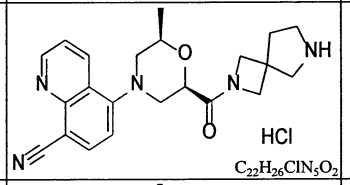
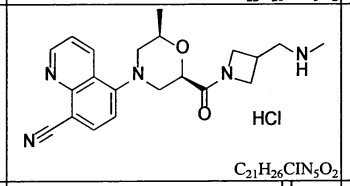
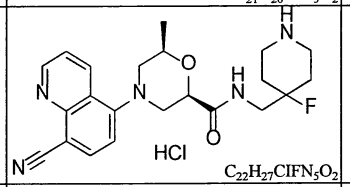
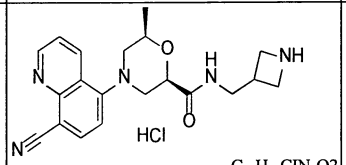
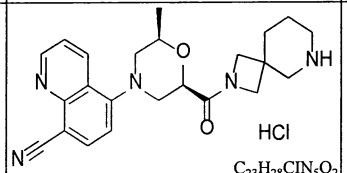
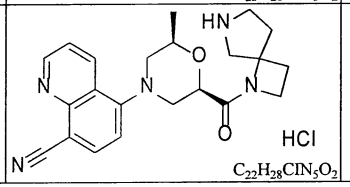
ER-898946	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,0030	2,110	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(piperidin-4-yl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 1,45-1,58 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,63-2,83 (m, 4H), 3,03-3,11 (m, 2H), 3,35-3,41 (dt, 1H), 3,65-3,71 (dt, 1H), 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).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H25N5O2 (M+H+): 380.20; phát hiện: 380.2
ER-899017	 $C_{22}H_{26}ClN_5O_2$	427,93	0,0160	1,070	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(2,6-diazaspiro[3.4]octane-2-carbonyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril hydroclorua	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, (br s, 2H), 9,01, (d, 1H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H25N5O2 (M+H+): 392.40; phát hiện: 392.33
ER-899018	 $C_{21}H_{26}ClN_5O_2$	415,92	0,0220	>10,0	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(3-((metylamino)metyl)azetidine-1-carbonyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril hydroclorua	δ 1,14 (d, 3H), 2,49, (m, 2H), 2,63, (s, 3H), 2,86, (m, 2H), 3,12, (m, 2H), 3,32, (m, 1H), 3,40, (m, 1H), 3,68, (m, 1H), 3,94, (m, 2H), 4,15, (m, 1H), 4,38, (m, 1H), 4,47, (m, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,53, (d, 1H), 8,62, (br s, 2H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899019	 $C_{22}H_{27}ClFN_5O_2$	447,94	0,0300	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((4-fluoropiperidin-4-yl)metyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	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, (br s, 2H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899020	 $C_{20}H_{24}ClN_5O2$	401,90	0,0290	>10,0	(2R,6R)-N-(azetidin-3-ylmetyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	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	 $C_{23}H_{28}ClN_5O_2$	441,96	0,0230	11,800	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(2,6-diazaspiro[3.5]nonane-2-carbonyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril hydroclorua	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, (br s, 2H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899023	 $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	427,93	0,0360	11,250	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(1,6-diazaspiro[3.4]octane-1-carbonyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril hydroclorua	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, (br s, 2H), 9,01, (d, 1H)	

Fig.6VVV

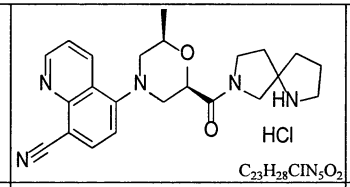
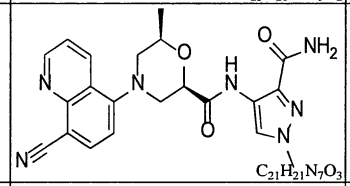
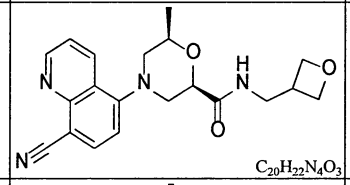
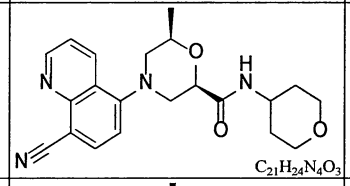
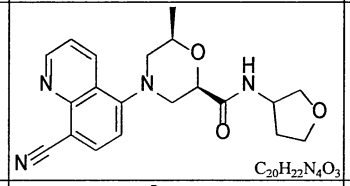
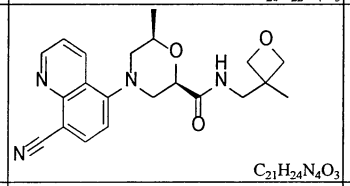
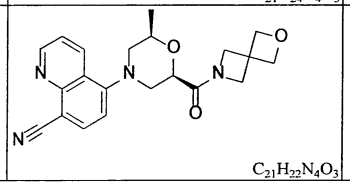
ER-899024	 $C_{23}H_{28}ClN_5O_2$	441,96	0,2050	2,190	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(1,7-diazaspiro[4.4]nonane-7-carbonyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril hydroclorua	δ 1,15, (d, 3H), 1,87, (m, 4H), 2,63, (m, 1H), 2,95, (m, 1H), 3,09, (m, 2H), 3,23, (m, 2H), 3,35, (m, 4H), 3,60, (m, 1H), 4,00, (m, 2H), 4,58, (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-carbamoyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	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-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(oxetan-3-ylmetyl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,28-1,33 (d, 3H), 2,67-2,81 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 1H, overlaping with signal of CD3OD), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,48-3,53 (d, 2H), 3,64-3,70 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,38-4,48 (m, 3H), 4,69-4,76 (m, 2H), 7,21-7,25 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8,10-8,14 (d, 1H), 8,61-8,66 (dd, 1H), 8,94-8,97 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H22N4O3 (M+H+): 367,17; phát hiện: 367,29
ER-899122	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	380,45	0,0080	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,28-1,35 (d, 3H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, 2H), 2,65-2,83 (m, 2H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,88-4,00 (m, 3H), 4,05-4,18 (m, 1H), 4,41-4,48 (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).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H24N4O3 (M+H+): 381,19; phát hiện: 381,3
ER-899123	 $C_{20}H_{22}N_4O_3$	366,42	0,0655	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,34 (d, 3H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,67-2,76 (t, 1H), 2,76-2,85 (t, 1H), 3,34-3,41 (d, 1H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,75-3,82 (q, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,90-3,98 (q, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 2H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,62-7,67 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,63-8,68 (dd, 1H), 8,96-8,99 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H22N4O3 (M+H+): 367,17; phát hiện: 367,25
ER-899131	 $C_{21}H_{24}N_4O_3$	366,42	0,0423	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)morpholine-2-carboxamit	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-metyl-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptane-6-carbonyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	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.6WWW

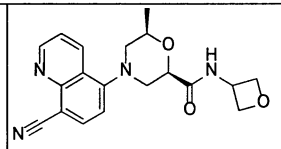
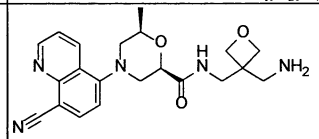
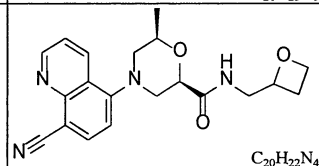
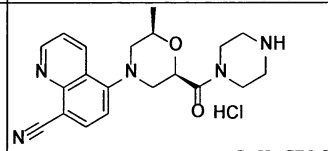
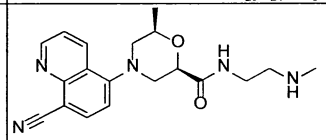
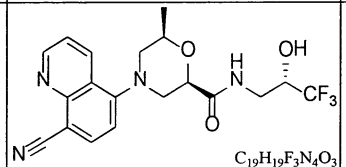
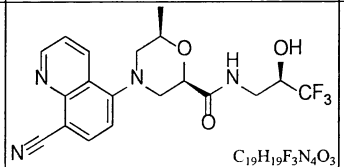
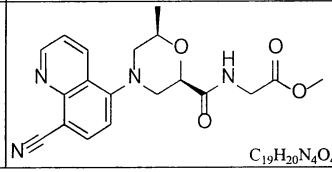
ER-899133	 $C_{19}H_{20}N_4O_3$	378,43	0,1280	>10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(oxetan-3-yl)morpholine-2-carboxamit	δ 1,22, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,77, (t, 1H), 3,34, (d, 1H), 3,49, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,36, (d, 1H), 4,50, (m, 2H), 4,62, (m, 2H), 4,79, (m, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,65, (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-(aminometyl)oxetan-3-yl)metyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	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-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(oxetan-2-ylmetyl)morpholine-2-carboxamit	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	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(piperazin-1-carbonyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril hydroclorua	δ 1,14, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,98, (m, 5H), 3,33, (m, 3H), 3,45, (m, 2H), 3,54, (m, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,69, (d, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,63, (dd, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 8,75, (br, s, 2H), 9,00, (d, 1H)	
ER-899140	 $C_{19}H_{23}N_5O_2$	353,42	0,0160	3,271	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(2-(metylamino)etyl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,67-2,85 (m, 4H), 3,33-3,48 (m, 3H), 3,67-3,74 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,45-4,51 (dd, 1H), 7,25-7,28 (d, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,13-8,17 (d, 1H), 8,65-8,69 (dd, 1H), 8,97-9,00 (dd, 1H). Exact mass calculated: 353,4	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H23N5O2 (M+H+): 354,19; phát hiện: 354,3
ER-899151	 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_3$	408,38	0,0330	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 2,66-2,83 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,58-3,65 (dd, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,47-4,53 (dd, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,13-8,17 (d, 1H), 8,65-8,70 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H19F3N4O3 (M+H+): 409,14; phát hiện: 409,24
ER-899152	 $C_{19}H_{19}F_3N_4O_3$	408,38	0,0260	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,30-1,35 (d, 3H), 2,66-2,83 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,58-3,65 (dd, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,47-4,53 (dd, 1H), 7,23-7,28 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,17 (d, 1H), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H19F3N4O3 (M+H+): 409,14; phát hiện: 409,24
ER-899153	 $C_{19}H_{20}N_4O_4$	368,39	0,0400	> 10,0	metyl 2-((2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamido)acetate	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,36 (d, 3H), 2,68-2,77 (t, 1H), 2,79-2,87 (t, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,50-4,56 (dd, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,18 (d, 1H), 8,64-8,70 (dd, 1H), 8,95-9,00 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C19H20N4O4 (M+H+): 369,15; phát hiện: 369,19

Fig.6XXX

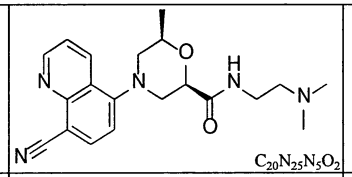
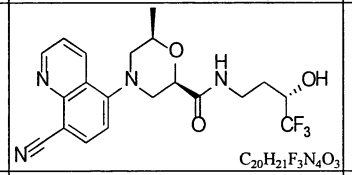
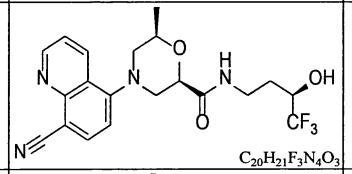
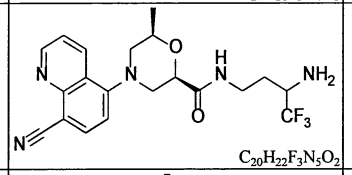
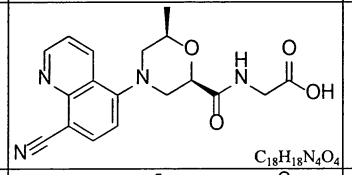
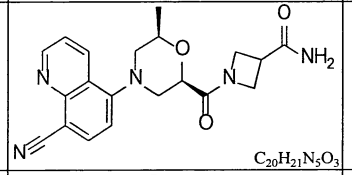
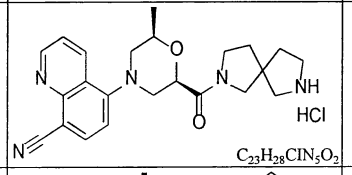
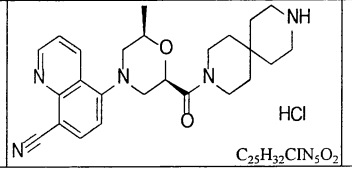
ER-899154	 $C_{20}N_{25}N_5O_2$	367,45	0,0150	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,28-1,35 (d, 3H), 2,65-2,72 (t, 1H), 2,81 (s, 6H), 3,10-3,18 (t, 2H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,35-3,40 (d, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 2H), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,47-4,53 (dd, 1H), 7,20-7,26 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8,08-8,15 (d, 1H), 8,60-8,66 (dd, 1H), 8,94-8,98 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H25N5O4 (M+H+): 368,20; phát hiện: 368,27
ER-899159	 $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$	422,40	0,0360	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,37 (d, 3H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 2H), 3,35-3,54 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,45-4,52 (dd, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,64-7,70 (dd, 1H), 8,13-8,19 (d, 1H), 8,66-8,70 (dd, 1H), 8,97-9,01 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H21F3N4O3 (M+H+): 423,16; phát hiện: 423,19
ER-899160	 $C_{20}H_{21}F_3N_4O_3$	422,40	0,0290	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,37 (d, 3H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 2H), 3,35-3,53 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,45-4,52 (dd, 1H), 7,25-7,30 (d, 1H), 7,63-7,69 (dd, 1H), 8,13-8,18 (d, 1H), 8,65-8,70 (dd, 1H), 8,97-9,01 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H21F3N4O3 (M+H+): 423,16; phát hiện: 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-trifluorobutyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (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).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H22F3N5O2 (M+H+): 422,18; phát hiện: 422,21
ER-899162	 $C_{18}H_{18}N_4O_4$	354,36	0,4280	> 10,0	2-((2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamido)acetic acid	1H NMR (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).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C18H18N4O4 (M+H+): 355,14; phát hiện: 355,22
ER-899191	 $C_{20}H_{21}N_5O_3$	379,42	0,0920	> 10,0	1-((2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carbonyl)azetidine-3-carboxamit	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	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(2,7-diazaspiro[4.4]nonane-2-carbonyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril hydroclorua	δ 1,15, (d, 3H), 1,87, (m, 4H), 2,63, (m, 1H), 2,95, (m, 1H), 3,09, (m, 2H), 3,23, (m, 2H), 3,35, (m, 4H), 3,56, (m, 1H), 3,67, (m, 1H), 3,99, (m, 1H), 4,59, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,64, (m, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 9,01, (d, 1H), 9,21, (br s, 2H)	
ER-899193	 $C_{25}H_{32}ClN_5O_2$	470,01	0,0192	0,087	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carbonyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril hydroclorua	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, (br s, 2H)	

Fig.6YYY

ER-899196	$C_{22}H_{20}N_6O_3$	416,44	0,0640	> 10,0	(2R,6R)-N-(3-carbamoylpyridin-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	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, (ab q, 2H), 8,60, (d, 1H), 8,91, (s, 1H), 9,02, (d, 1H), 12,58, (s, 1H)	
ER-899278	$C_{21}H_{25}N_5O_2$	395,46	0,0020	10,207	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((R)-morpholin-2-ylmetyl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,34 (d, 3H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,68-2,90 (m, 5H), 3,25-3,42 (m, 3H) (partially overlapped with CD3OD signal), 3,52-3,75 (m, 3H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,46-4,51 (dd, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,63-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,17 (d, 1H), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H25N5O3 (M+H+): 396,20; phát hiện: 396,33
ER-899282	$C_{21}H_{19}N_5O_2$	373,41	0,0150	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(pyridin-4-yl)morpholine-2-carboxamit	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-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(pyridin-3-yl)morpholine-2-carboxamit	δ 1,25, (d, 3H), 2,68, (t, 1H), 2,95, (t, 1H), 3,39, (d, 1H), 3,59, (d, 1H), 4,09, (m, 1H), 4,59, (d, 1H), 7,26, (d, 1H), 7,32, (q, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,03, (d, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,25, (d, 1H), 8,60, (d, 1H), 8,78, (s, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,98, (s, 1H)	
ER-899285	HCl $C_{24}H_{28}ClN_7O_2$	481,99	0,0110	1,264	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)morpholine-2-carboxamit hydroclorua	δ 1,24, (d, 3H), 2,07, (m, 5H), 2,65, (t, 1H), 2,84, (t, 1H), 2,97, (m, 2H), 3,37, (d, 1H), 3,57, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,40, (m, 1H), 4,51, (d, 1H), 7,24, (d, 1H), 7,58, (s, 1H), 7,66, (dd, 1H), 7,93, (s, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,58, (d, 1H), 8,69, (br s, 1H), 8,89, (br s, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,90, (s, 1H)	
ER-899286	HCl $C_{22}H_{24}ClN_7O_2$	453,93	0,0480	1,071	(2R,6R)-N-(1-(azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	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, (br s, 2H), 9,98, (s, 1H)	
ER-899287	$C_{20}H_{20}N_6O_2$	376,42	0,0300	> 10,0	(2R,6R)-N-((1H-pyrazol-5-yl)metyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	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.6ZZZ

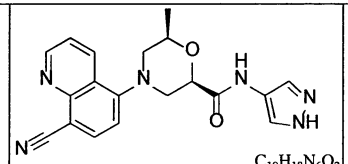
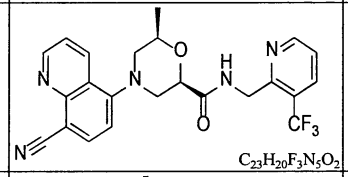
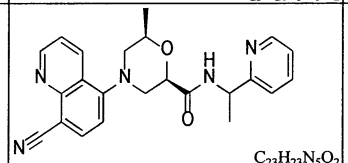
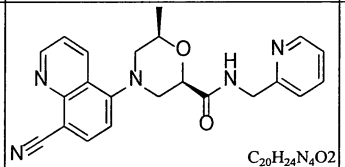
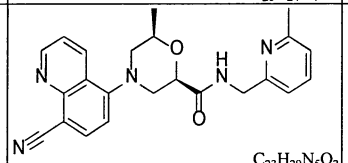
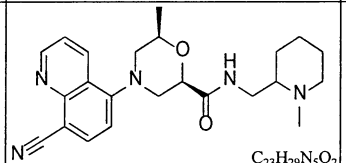
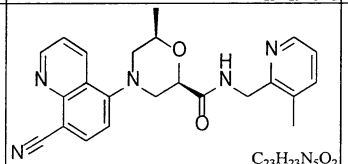
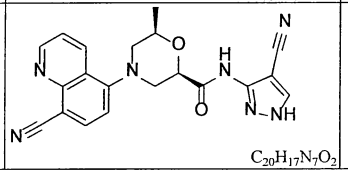
ER-899288	 $C_{19}H_{18}N_6O_2$	376,42	0,1460	> 10,0	(2R,6R)-N-((1H-pyrazol-4-yl)metyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	δ 1,25, (d, 3H), 2,66, (t, 1H), 2,86, (t, 1H), 3,37, (d, 1H), 3,58, (d, 1H), 4,07, (m, 1H), 4,50, (d, 1H), 7,24, (d, 1H), 7,67, (dd, 1H), 7,72, (m, 1H), 8,21, (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-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholine-2-carboxamit	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-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(1-(pyridin-2-yl)etyl)morpholine-2-carboxamit	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-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(pyridin-2-ylmetyl)morpholine-2-carboxamit	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-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)morpholine-2-carboxamit	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-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((1-metylpiperidin-2-yl)metyl)morpholine-2-carboxamit	δ 1,13, (m, 2H), 1,20, (d, 3H), 1,33, (m, 1H), 1,45, (m, 2H), 1,59, (m, 1H), 1,92, (m, 2H), 2,14, (s, 3H), 2,62, (m, 1H), 2,70, (m, 2H), 3,07, (m, 2H), 3,34, (d, 1H), 3,52, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,38, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,48, (br t, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,20, (d, 1H), 8,56, (d, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899294	 $C_{23}H_{23}N_5O_2$	401,47	0,1960	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((3-metylpyridin-2-yl)metyl)morpholine-2-carboxamit	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-xyano-1H-pyrazol-3-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit		

Fig.6AAAA

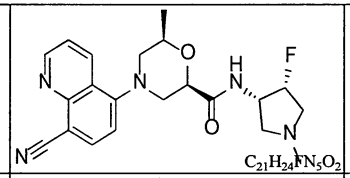
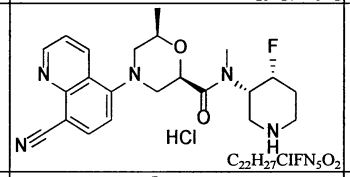
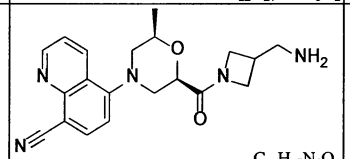
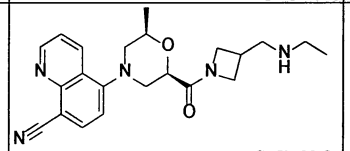
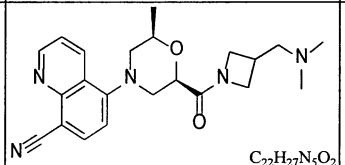
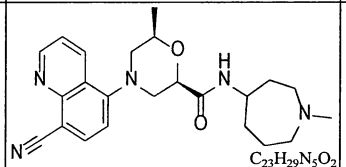
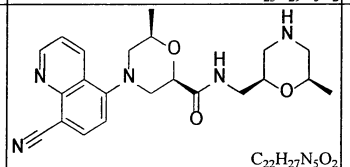
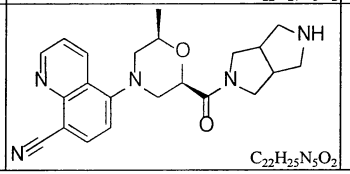
ER-899332	 $C_{21}H_{24}FN_5O_2$	397,45	0,0228	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((3S,4R)-4-fluoro-1-metylpyrrolidin-3-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) 1,34 (3 H), 2,41 (3 H), 2,67 (2 H), 2,84 (2 H), 2,97 (1 H), 3,30 (1 H), 3,80 (1 H), 4,10 (1 H), 4,46 (1 H), 4,60 (1 H), 5,02 (1 H), 5,16 (1 H), 7,13 (2 H), 7,54 (1 H), 8,05 (1 H), 8,48 (1 H), 9,09 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H24FN5O3 (M+H+): 398,19; phát hiện: 398,4
ER-899333	 $C_{22}H_{27}ClFN_5O_2$	447,94	0,0820	7,352	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-yl)-N,6-dimetylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,25 (4 H), 1,94 (1 H), 2,30 (2 H), 2,75 (2 H), 2,92 (1H), 3,21 (4 H), 3,53 (6 H), 4,15 (1 H), 7,34 (1 H), 7,74 (1 H), 8,23 (1 H), 8,82 (1 H), 9,00 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H26FN5O2 (M+H+): 412,60; phát hiện: 412,21
ER-899334	 $C_{20}H_{27}N_5O_2$	365,43	0,1590	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(3-(aminometyl)azetidine-1-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) 1,29 (3 H), 1,60 (2 H), 2,68 (1 H), 2,81 (2 H), 2,96 (1 H), 3,29 (1 H), 3,38 (1 H), 3,65 (1 H), 3,74 (1 H), 4,02 (1 H), 4,14 (2 H), 4,50 (1 H), 4,69 (1 H), 7,12 (1 H), 7,53 (1 H), 8,06 (1 H), 8,46 (1 H), 9,09 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H23N5O3 (M+H+): 366,19; phát hiện: 366,26
ER-899335	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0153	17,740	5-((2R,6R)-2-(3-((etylamino)metyl)azetidine-1-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) d ppm 1,15 (4 H), 1,22 (1 H), 1,30 (3 H), 2,70 (2 H), 2,92 (3 H), 3,29 (1 H), 3,39 (1 H), 3,65 (1 H), 3,74 (1 H), 4,02 (1 H), 4,13 (2 H), 4,52 (2 H), 7,11 (1 H), 7,53 (1 H), 8,05 (1 H), 8,45 (1 H), 9,09 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; phát hiện: 394,22
ER-899336	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0373	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(3-((dimetylamino)metyl)azetidine-1-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril		LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; phát hiện: 394,22
ER-899337	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0030	7,386	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(1-metylazepan-4-yl)morpholine-2-carboxamit	H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d1) 1,30 (3 H), 1,80 (7 H), 2,39 (3 H), 2,54 (2 H), 2,98 (3 H), 3,28 (1 H), 3,79 (1 H), 4,07 (1 H), 4,17 (1 H), 4,37 (1 H), 7,06 (2 H), 7,51 (1 H), 8,02 (1 H), 8,46 (1 H), 9,06 (1 H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H29N5O2 (M+H+): 408,24; phát hiện: 408,1
ER-899366	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	409,49	0,0030	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(((2R,6R)-6-metylmorpholin-2-yl)metyl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (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).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O3 (M+H+): 410,21; phát hiện: 410,3
ER-899367	 $C_{22}H_{25}N_5O_2$	391,47	0,1190	0,684	5-((2R,6R)-2-metyl-6-(octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)morpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (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).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H25N5O2 (M+H+): 392,20; phát hiện: 392,36

Fig.6BBBB

ER-899414	HCl $C_{21}H_{26}ClN_5O_2$	415,92	0,0130	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((R)-pyrrolidin-2-ylmetyl)morpholine-2-carboxamit hydroclorua	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, (br s, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,20, (br s, 1H)	
ER-899415	HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,0050	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((S)-piperidin-2-ylmetyl)morpholine-2-carboxamit hydroclorua	δ 1,22, (d, 3H), 1,35, (m, 2H), 1,53, (m, 1H), 1,69, (m, 3H), 2,64, (t, 1H), 2,80, (m, 2H), 3,07, (m, 1H), 3,18, (d, 1H), 3,31, (m, 3H), 4,03, (m, 1H), 4,41, (d, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 8,13, (t, 1H), 8,23, (d, 1H), 8,44, (br s, 1H), 8,57, (d, 1H), 8,66, (br s, 1H), 9,02, (d, 1H)	
ER-899416	HCl $C_{23}H_{28}ClN_5O_2$	441,96	0,0040	> 10,0	(2R,6R)-N-((1R,3r,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	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, (br s, 1H), 8,89, (br s, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899417	HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,0002		(2R,6R)-N-(azepan-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	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, (br s, 1H), 8,89, (br s, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899418	HCl $C_{21}H_{18}N_4O_2$	413,91	0,0200	> 10,0	(2R,6R)-N-((1R,5S,6s)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	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, (br s, 1H), 9,01, (d, 1H), 9,38, (br s, 1H)	
ER-899431	$C_{17}H_{18}N_4O_2$	310,36	0,0880	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N,6-dimetylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,26 (t, J=7,15 Hz, 1 H) 1,30 - 1,35 (m, 3 H) 1,87 (br. s., 1 H) 2,04 (s, 1 H) 2,67 (dd, J=11,92, 10,32 Hz, 1 H) 2,76 (dd, J=11,94, 10,95 Hz, 1 H) 2,88 (d, J=5,00 Hz, 3 H) 3,30 (dt, J=11,96, 2.01 Hz, 1 H) 3,81 (dt, J=12,09, 2,27 Hz, 1 H) 4,02 - 4.19 (m, 2 H) 4,43 (dd, J=10,74, 2.57 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=4,50 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=8,01 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,56, 4,22 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,48 (dd, J=8,56, 1,66 Hz, 1 H) 9,07 (dd, J=4,20, 1,64 Hz, 1	LCMS (ESI+) được tính toán cho C17H18N4O2 (M+H+): 311,15; phát hiện: 310,9
ER-899457	$C_{23}H_{29}N_5O_2$	423,51	0,0110	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(((2S,6R)-4,6-dimetylmorpholin-2-yl)metyl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,14-1,17 (d, 3H), 1,31-1,35 (d, 3H), 1,75-1,88 (m, 2H), 2,28-2,33 (s, 3H), 2,68-2,83 (m, 4H), 3,33-3,41 (m, 2H), 3,60-3,73 (m, 3H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,45-4,52 (dd, 1H), 7,24-7,29 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,17 (d, 1H), 8,64-8,69 (dd, 1H), 8,96-9,00 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H29N5O3 (M+H+): 424,23; phát hiện: 424,28

Fig.6CCCC

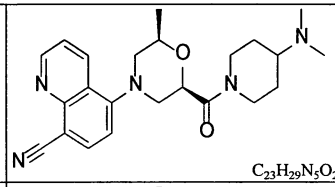
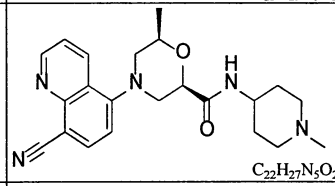
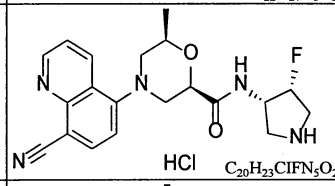
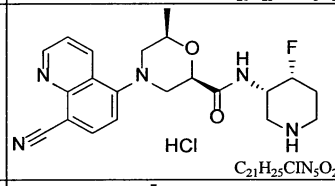
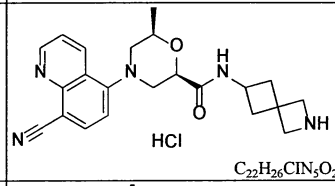
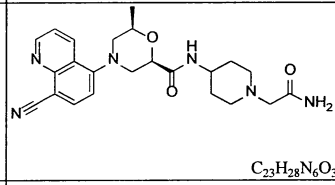
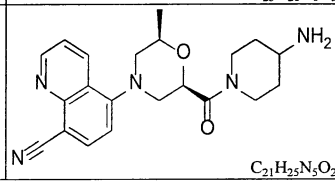
ER-899459	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0560	> 10,0	5-((2R,6R)-2-(4-(dimetylamino)piperidine-1-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,23-1,65 (m, 5H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,30-2,36 (d, 6H), 2,45-2,75 (m, 3H), 3,04-3,23 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 4,10-4,21 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,26-7,32 (d, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 8,13-8,18 (d, 1H), 8,63-8,70 (m, 1H), 8,94-9,00 (m, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H29N5O2 (M+H+): 408,24; phát hiện: 408,37
ER-899464	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0048	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,31-1,36 (d, 3H), 1,57-1,70 (m, 2H), 1,79-1,91 (m, 2H), 2,11-2,22 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,68-2,93 (m, 4H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,64-3,80 (m, 2H), 4,09-4,18 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 8,12-8,16 (d, 1H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,96-8,99 (m, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; phát hiện: 394,3
ER-899476	 HCl $C_{20}H_{23}ClFN_5O_2$	419,89	0,0050	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((3S,4R)-4-fluoropyrrolidin-3-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	δ 1,21, (d, 3H), 2,63, (t, 1H), 2,80, (t, 1H), 3,24, (m, 2H), 3,45, (m, 4H), 4,03, (m, 1H), 4,45, (t, 1H), 5,10, (m, 1H), 5,23, (m, 1H), 7,23, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 8,12, (t, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 9,02, (dd, 1H), 9,26, (br s, 1H), 9,59, (br s, 1H)	
ER-899477	 HCl $C_{21}H_{25}ClN_5O_2$	433,91	0,0160	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	δ 1,20, (d, 3H), 2,08, (m, 2H), 2,65, (t, 1H), 2,81, (t, 1H), 2,89, (m, 1H), 3,12, (m, 3H), 3,35, (d, 1H), 3,48, (d, 1H), 4,02, (m, 1H), 4,45, (d, 1H), 4,79, (m, 1H), 4,92, (m, 1H), 7,22, (d, 1H), 7,66, (dd, 1H), 7,99, (d, 1H), 8,22, (d, 1H), 8,57, (d, 1H), 8,99, (br s, 1H), 9,02, (d, 1H), 9,07, (br s, 1H)	
ER-899479	 HCl $C_{22}H_{26}ClN_5O_2$	427,93	0,0070	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)morpholine-2-carboxamit hydroclorua	δ 1,19, (d, 3H), 1,97, (m, 1H), 2,11, (m, 1H), 2,23, (m, 2H), 2,60, (t, 1H), 2,71, (t, 1H), 3,33, (d, 1H), 3,47, (d, 1H), 3,81, (m, 2H), 3,93, (m, 2H), 4,00, (m, 1H), 4,09, (m, 1H), 4,30, (d, 1H), 7,21, (d, 1H), 7,65, (dd, 1H), 7,96, (d, 1H), 8,03, (br s, 1H), 8,21, (d, 1H), 8,55, (d, 1H), 8,77, (br s, 1H), 9,01, (d, 1H)	
ER-899481	 $C_{23}H_{28}N_6O_3$	436,51	0,0150	> 10,0	(2R,6R)-N-(1-(2-amino-2-oxoetyl)piperidin-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 1,33-1.37 (d, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,97-2.10 (m, 2H), 2,45-2.58 (m, 2H), 2,65-2.80 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,15-3,22 (s, 2H), 3,27-3,35 (d, 1H), 3,76-3,84 (d, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 1H), 4,40-4,45 (dd, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 6,58-6,65 (d, 1H), 7,08-7,13 (d, 1H), 7,52-7,58 (dd, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,46-8,51 (d, 1H), 9,08-9,12 (d, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H28N6O2 (M+H+): 437,23; phát hiện: 437,34
ER-899588	 $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379,46	0,1170	1,376	5-((2R,6R)-2-(4-aminopiperidine-1-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,20-1,60 (m, 5H), 1,85-2,03 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,95-3,25 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,55-3,75 (m, 1H), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,35-4,55 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,25-7,32 (d, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 8,13-8,19 (d, 1H), 8,62-8,70 (m, 1H), 8,95-9,00 (m, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C21H25N5O2 (M+H+): 380,20; phát hiện: 380,33

Fig.6DDDD

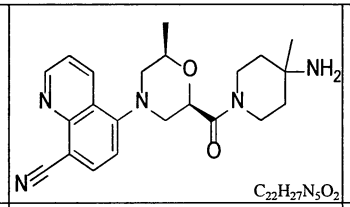
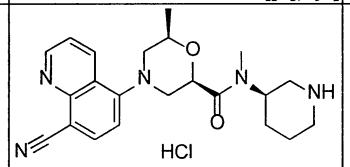
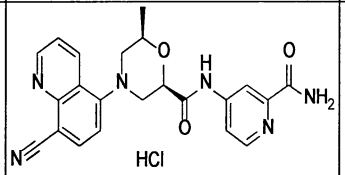
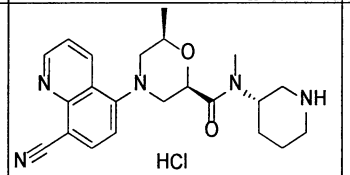
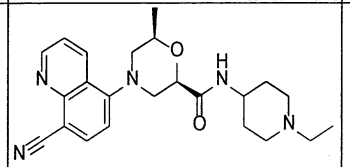
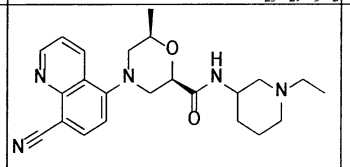
ER-899608	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,1041	7,040	5-((2R,6R)-2-(4-amino-4-metylpiperidine-1-carbonyl)-6-metylmorpholino)quinolin-8-carbonitril	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1,22-1,30 (m, 6H), 1,50-1,75 (m, 4H), 2,66-2,75 (t, 1H), 3,06-3,14 (dd, 1H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,60-3,77 (m, 2H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,11-4.22 (m, 1H), 4,78-4,83 (dd, 1H), 7,27-7,32 (d, 1H), 7,60-7,65 (dd, 1H), 8.14-8,19 (d, 1H), 8,65-8,69 (d, 1H), 8,96-8,99 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; phát hiện: 394.3
ER-899616	 $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,0450	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N,6-dimetyl-N-((R)-piperidin-3-yl)morpholine-2-carboxamit hydroclorua	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,29 (d, 3 H) 1,80 - 2,11 (m, 4 H) 2,65 - 2,80 (m, 1 H) 2,89 - 3,02 (m, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 3,02 - 3,29 (m, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 1 H) 3,47 - 3,58 (m, 1 H) 4,09 - 4,55 (m, 2 H) 4,76 - 4,95 (m, 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 1 H) 7,62 - 7,73 (m, 1 H) 8.14 - 8,24 (m, 1 H) 8.67 - 8,79 (m, 1 H) 8.96 - 9.05 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; phát hiện: 394,32
ER-899618	 $C_{22}H_{21}ClN_6O_3$	452,90	0,0438	> 10,0	(2R,6R)-N-(2-carbamoylpyridin-4-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,41 (d, J=6,20 Hz, 3 H) 2,78 (t, J=10,25 Hz, 1 H) 2,98 (d, J=11,96, 10,68 Hz, 1 H) 3,44 (dt, J=12.12, 2,06 Hz, 1 H) 3.76 (d, J=12.1,1 H) 4.22-4.25 (m, 1 H) 4,68 (dd, J=10.68, 2,56 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8,76, 4.27 Hz, 1 H) 7,94 - 8,00 (m, 1 H) 8,17 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,52 (dd, J=5,55, 0,64 Hz, 1 H) 8.71 (dd, J=8,55, 1.71 Hz, 1 H) 9.00 (dd, J=4,27, 1,50 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H25N6O3 (M+H+): 417.15; phát hiện: 417.23
ER-899619	 $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,4962	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N,6-dimetyl-N-((S)-piperidin-3-yl)morpholine-2-carboxamit hydroclorua	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1.29 (d, 3 H) 1,76 - 2,12 (m, 4 H) 2.68 - 2,77 (m, 1 H) 2,84 - 3,01 (m, 2 H) 3.06 - 3,29 (m, 5 H) 3,32 - 3,62 (m, 2 H) 4,12 - 4,29 (m, 1 H) 4,46 - 4,62 (m, 1 H) 4,79 - 4,85 (m, 1 H) 7.23 - 7,37 (m, 1 H) 7,61 - 7,73 (m, 1 H) 8.15 - 8,20 (m, 1 H) 8.67 - 8.73 (m, 1 H) 8,99 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; phát hiện: 394,35
ER-899626	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0027	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(1-etylpiperidin-4-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,30 - 1,38 (m, 6 H) 1,92 (br. s., 2 H) 2,10 (br. s., 2 H) 2,73 (dd, J=12,07, 10,28 Hz, 1 H) 2,81 (dd, J=11,86, 10,83 Hz, 1 H) 3,01 (br. s., 2 H) 3,13 (q, J=7,30 Hz, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 3.37 - 3,44 (m, 1 H) 3,54 (d, J=11,33 Hz, 2 H) 3,64 - 3,76 (m, 1 H) 4,01 (s, 1 H) 4,50 (dd, J=10,68, 2,63 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=8,05 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=8,58, 4.27 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=8.01 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.67 (dd, J=8.58, 1.68 Hz, 1 H) 8,99 (dd, J=4,23, 1,64 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H29N5O2 (M+H+): 408,24; phát hiện: 408,0
ER-899680	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0148	8,784	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(1-etylpiperidin-3-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (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).	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H29N5O2 (M+H+): 408,24; phát hiện: 408,36.

Fig.6EEEE

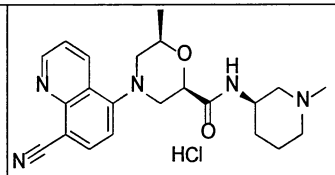
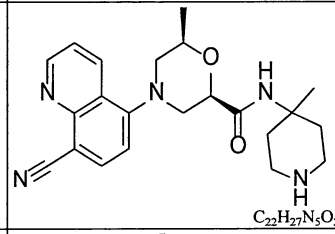
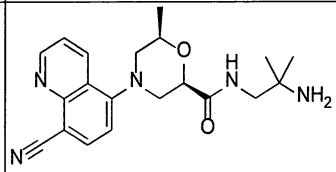
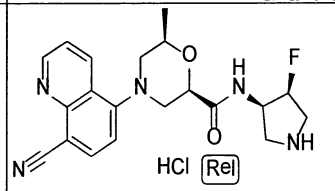
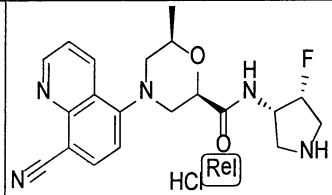
ER-899688	 $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	393,49	0,0082	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-((R)-1-metylpiperidin-3-yl)morpholine-2-carboxamit hydroclorua	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,34 (d, J=6,20 Hz, 3 H) 1,38 - 1,52 (m, 1 H) 1,63 (m, 1 H) 1,69 - 1,85 (m, 2 H) 2,19 (br. s., 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,58 (br. s., 1 H) 2,67 - 2,87 (m, 3 H) 3,40 (d, J=12,07 Hz, 1 H) 3,70 (dt, J=11,96, 2,24 Hz, 1 H) 3,93 - 4,06 (m, 1 H) 4,07 - 4,23 (m, 1 H) 4,47 (dd, J=10,79, 2,67 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=7,90 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 8,67 (dd, J=8,55, 1,50 Hz, 1 H) 8,99 (dd, J=4,27, 1,50 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; phát hiện: 394,28
ER-899718	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393,49	0,0030	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(4-metylpiperidin-4-yl)morpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 1,20 - 1,37 (m, 5 H) 1,46 (s, 3 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 2,39 (d, J=12,51 Hz, 2 H) 2,65 - 2,80 (m, 2 H) 2,97 - 3,15 (m, 3 H) 3,17 - 3,33 (m, 3 H) 3,46 (s, 2 H) 3,75 (d, J=12,02 Hz, 1 H) 4,04 - 4,16 (m, 1 H) 4,35 (dd, J=10,72, 2,56 Hz, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7,10 (d, J=8,01 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,55, 4,23 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=8,56, 1,62 Hz, 1 H) 9,06 (dd, J=4,20, 1,60 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H27N5O2 (M+H+): 394,22; phát hiện: 393.9
ER-899722	 $C_{20}H_{25}N_5O_2$	367,45	0,0040	> 10,0	(2R,6R)-N-(2-amino-2-metylpropyl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,07 (d, 7 H) 1,25 - 1,36 (m, 3 H) 2,64 - 2,86 (m, 3 H) 3,18 (d, 2 H) 3,36 (dt, 1 H) 3,68 (dt, 1 H) 4,13 (m, 1 H) 4,50 (dd, 1 H) 7,23 (d, 1 H) 7,62 (dd, 1 H) ,11 (d, 1 H) 8,63 (dd, 1 H) 8,94 (dd, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H25N5O2 (M+H+): 368,20; phát hiện: 368,2
ER-899742	 $C_{20}H_{23}ClFN_5O_2$	419,89	0,0059	> 10,0	rel-(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((3R,4S)-4-fluoropyrrolidin-3-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,36 (d, 4 H) 2,59 - 2,80 (m, 1 H) 2,86 (t, 1 H) 3,35 (m, 1 H) 3,38 - 3,48 (m, 1 H) 3,48 - 3,65 (m, 1 H) 3,65 - 3,86 (m, 5 H) 4,16 - 4,21 (m, 1 H) 4,58 (dd, 1 H) 5,23 (t, 1 H) 5,37 (t, 1 H) 7,29 (d, 1 H) 7,68 (dd, 1 H) 8,11 (d, 1 H) 8,17 (d, 1 H) 8,69 (dd, 1 H) 9,01 (dd, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H23FN5O2 (M+H+): 384,15; phát hiện: 384,03
ER-899745	 $C_{20}H_{23}ClFN_5O_2$	419,89	0,0081	> 10,0	rel-(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-((3S,4R)-4-fluoropyrrolidin-3-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,35 (d, 4 H) 2,75 (t, 1 H) 2,86 (t, 1 H) 3,43 (d, 2H) 3,59 (t, 1 H) 3,67 - 3,79 (m, 6 H) 4,05 - 4,29 (m, 1 H) 4,59 (dd, 1 H) 7,29 (d, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 8,12 (d, 1 H) 8.18 (d, 1 H) 8,73 (d, 1 H) 9,01 (dd, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C20H23FN5O2 (M+H+): 384,15; phát hiện: 384,06

Fig.6FFFF

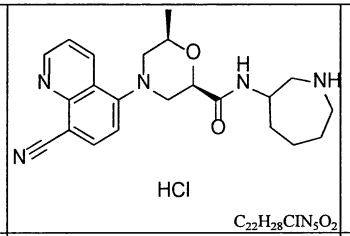
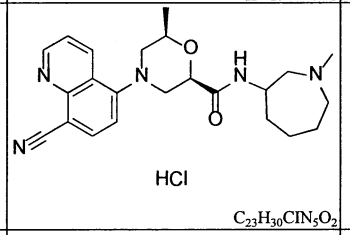
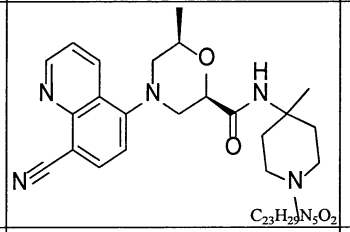
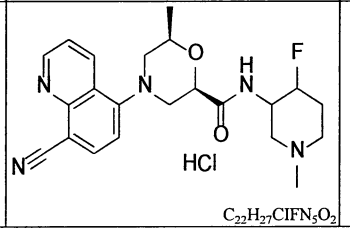
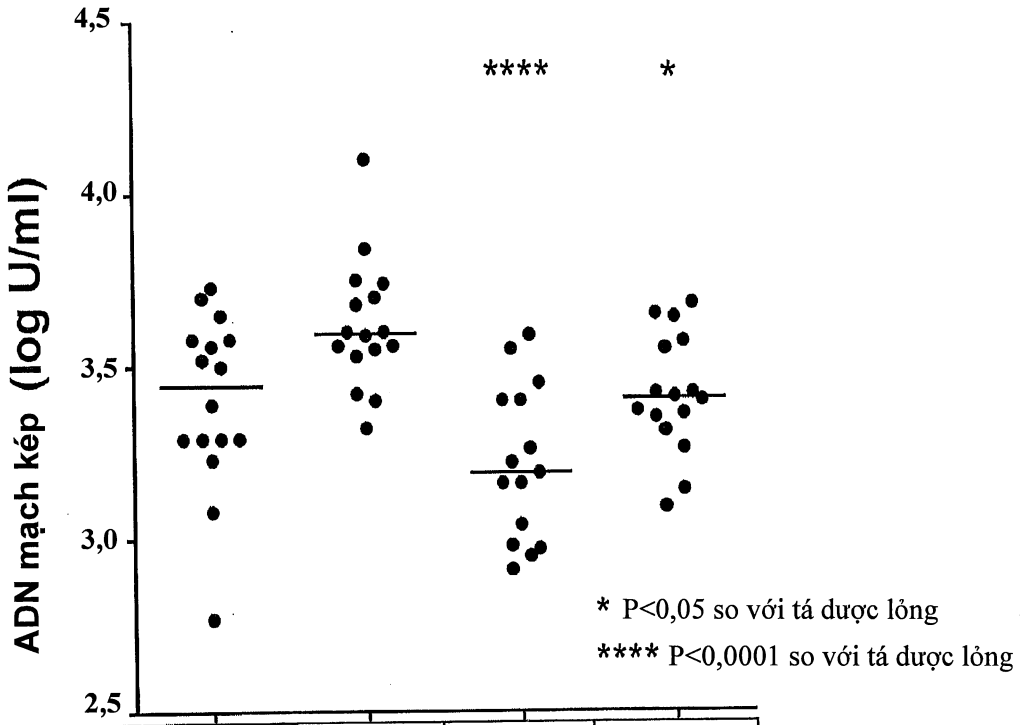
ER-899819	 HCl $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429,95	0,0053	7,490	(2R,6R)-N-(azepan-3-yl)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua		
ER-899820	 HCl $C_{23}H_{30}ClN_5O_2$	443,98	0,0083	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-6-metyl-N-(1-metylazepan-3-yl)morpholine-2-carboxamit hydroclorua		
ER-899835	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407,52	0,0661	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(1,4-dimetylpiperidin-4-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) d ppm 0,84 - 0,91 (m, 1 H) 1,21 - 1,28 (m, 5 H) 1,34 (d, J=6,22 Hz, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,67 - 1,90 (m, 4 H) 2,05 - 2,17 (m, 2 H) 2,21 (d, J=8,09 Hz, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 2,66 - 2,78 (m, 2 H) 3,30 (d, J=11,90 Hz, 1 H) 3,81 (d, J=12,09 Hz, 1 H) 4,03 - 4,16 (m, 1 H) 4,34 (dd, J=10,72, 2,52 Hz, 1 H) 4,85 - 4,93 (m, 1 H) 6,42 (s, 1 H) 7,09 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,55, 4,20 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 8,47 (dd, J=8,54, 1,37 Hz, 1 H) 9,07 (dd, J=4,04, 1,41 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C23H29N5O2 (M+H+): 408,24; phát hiện: 408
ER-899836	 HCl $C_{22}H_{27}ClFN_5O_2$	447,93	0,3190	> 10,0	(2R,6R)-4-(8-xyanoquinolin-5-yl)-N-(4-fluoro-1-metylpiperidin-3-yl)-6-metylmorpholine-2-carboxamit hydroclorua	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d ppm 1,34 (d, J=6,41 Hz, 3 H) 1,92 - 2,14 (m, 2 H) 2,22 - 2,43 (m, 5 H) 2,58 (br, 1 H) 2,64 - 2,89 (m, 3 H) 3,40 (d, J=12,07 Hz, 1 H) 3,70 (dd, J=11,96, 2,14 Hz, 1 H) 4,09 - 4,28 (m, 2 H) 4,53 (ddd, J=10,74, 3,90, 2,67 Hz, 1 H) 4,65 - 4,86 (m, 1 H) 7,28 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=8,55, 4,27 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 8,68 (dd, J=8,65, 1,60 Hz, 1 H) 8,99 (dd, J=4,27, 1,71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) được tính toán cho C22H26FN5O2 (M+H+): 412,18; phát hiện: 412,23

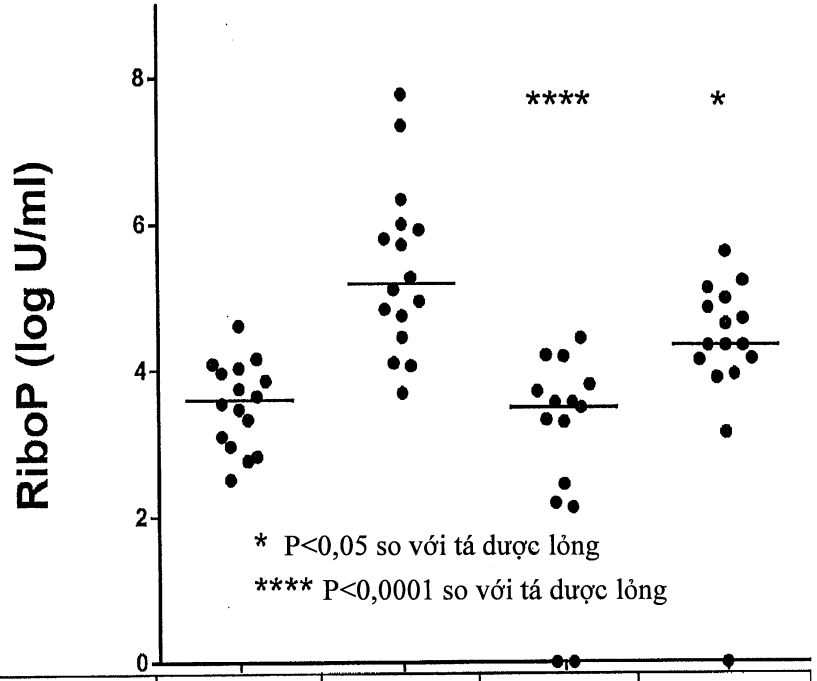
Fig.6GGGG

FIG. 7(A)



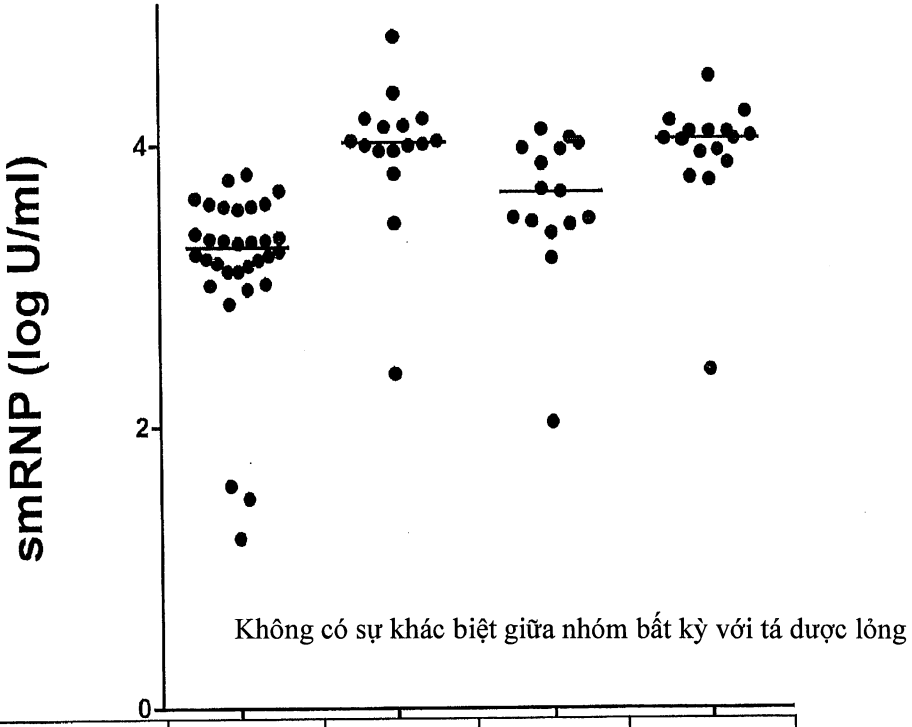
Điều trị	Trước lấy máu	Tá dược lỏng	-742	-742
Liều (mpk)	---	---	300	33
Thời gian (tuần)	---	14	14	14
Tuổi (tuần)	19	34	34	34

FIG. 7(B)



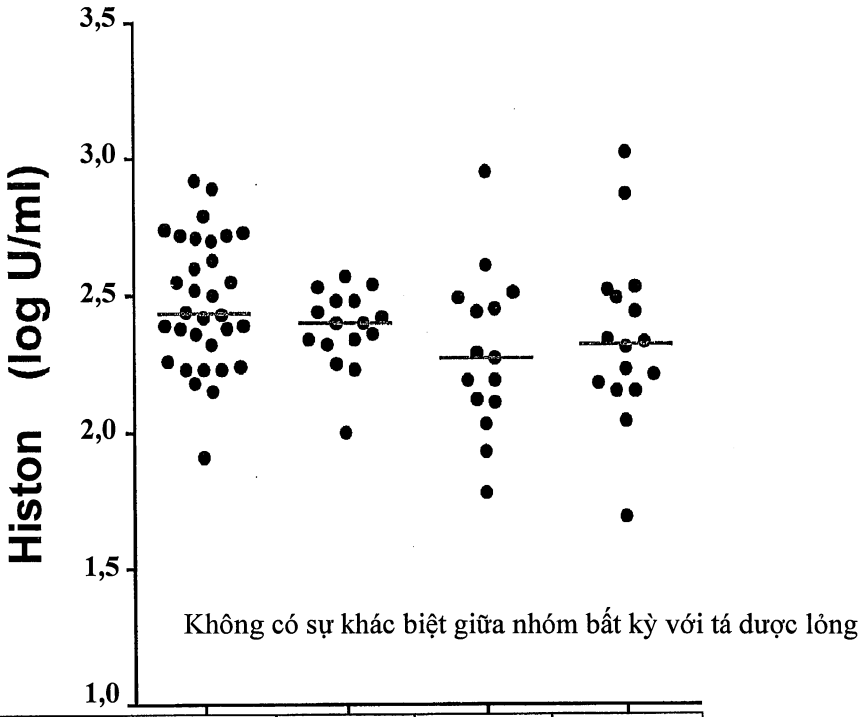
Điều trị	Trước lấy máu	Tá dược lỏng	-742	-742
Liều (mpk)	---	---	300	33
Thời gian (tuần)	---	14	14	14
Tuổi (tuần)	19	34	34	34

FIG. 7(C)



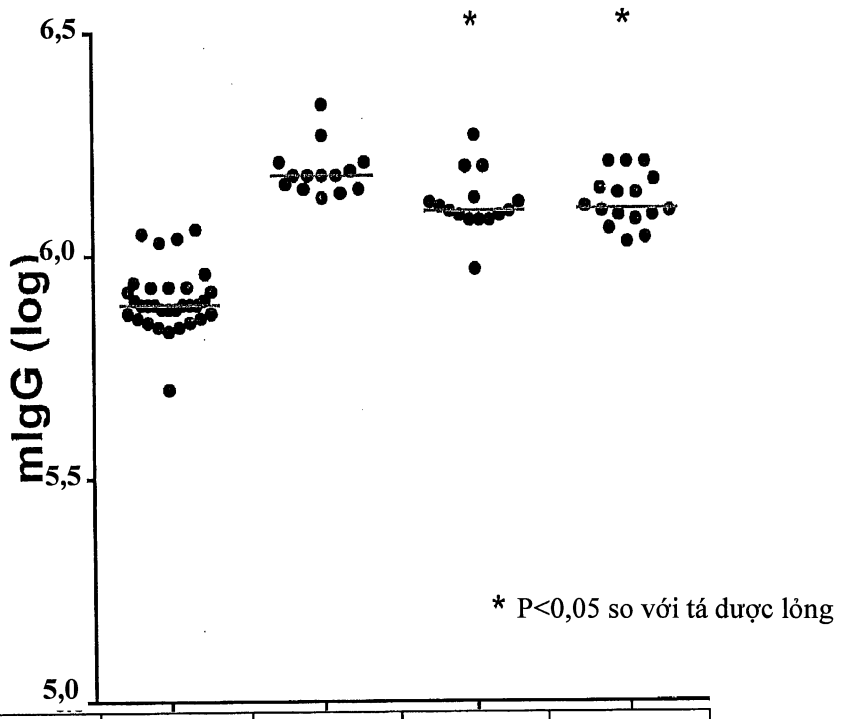
Điều trị	Trước lấy máu	Tá dược lỏng	-742	-742
Liều (mpk)	---	---	300	33
Thời gian (tuần)	---	14	14	14
Tuổi (tuần)	19	34	34	34

FIG. 7(D)



Điều trị	Trước lấy máu	Tá dược lỏng	-742	-742
Liều (mpk)	---	---	300	33
Thời gian (tuần)	---	14	14	14
Tuổi (tuần)	19	34	34	34

FIG. 7(E)



Điều trị	Trước lấy máu	Tá dược lỏng	-742	-742
Liều (mpk)	---	---	300	33
Thời gian (tuần)	---	14	14	14
Tuổi (tuần)	19	34	34	34

FIG. 7(F)

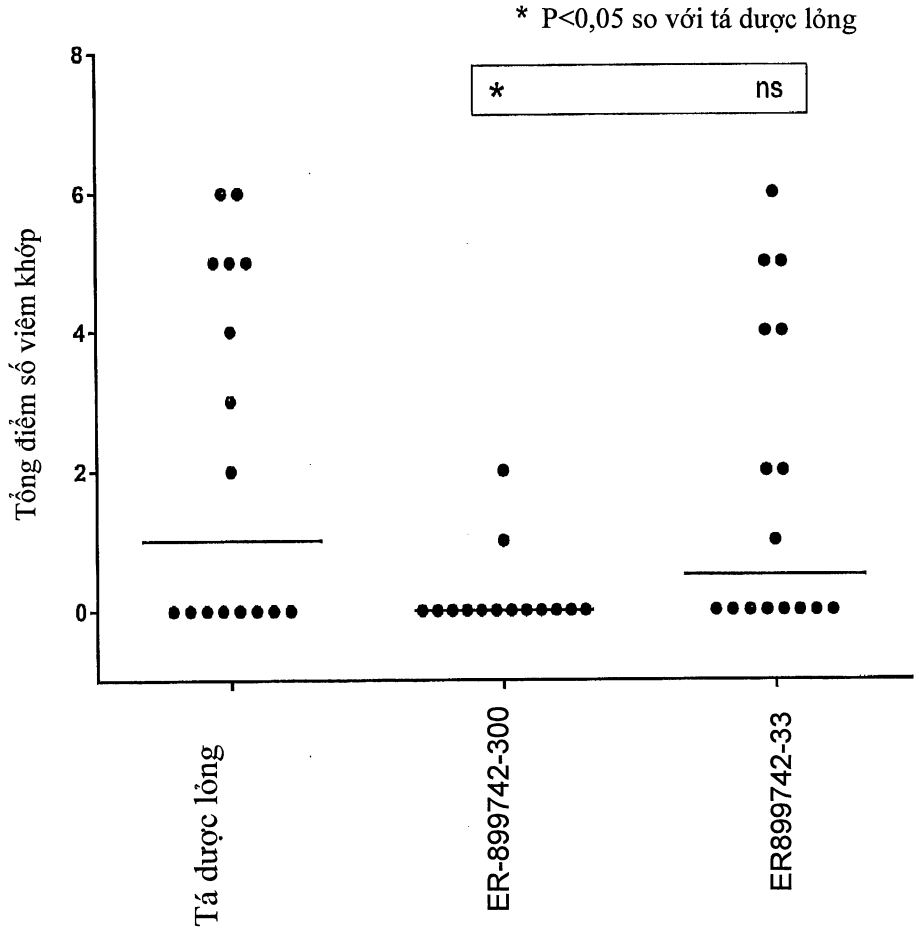
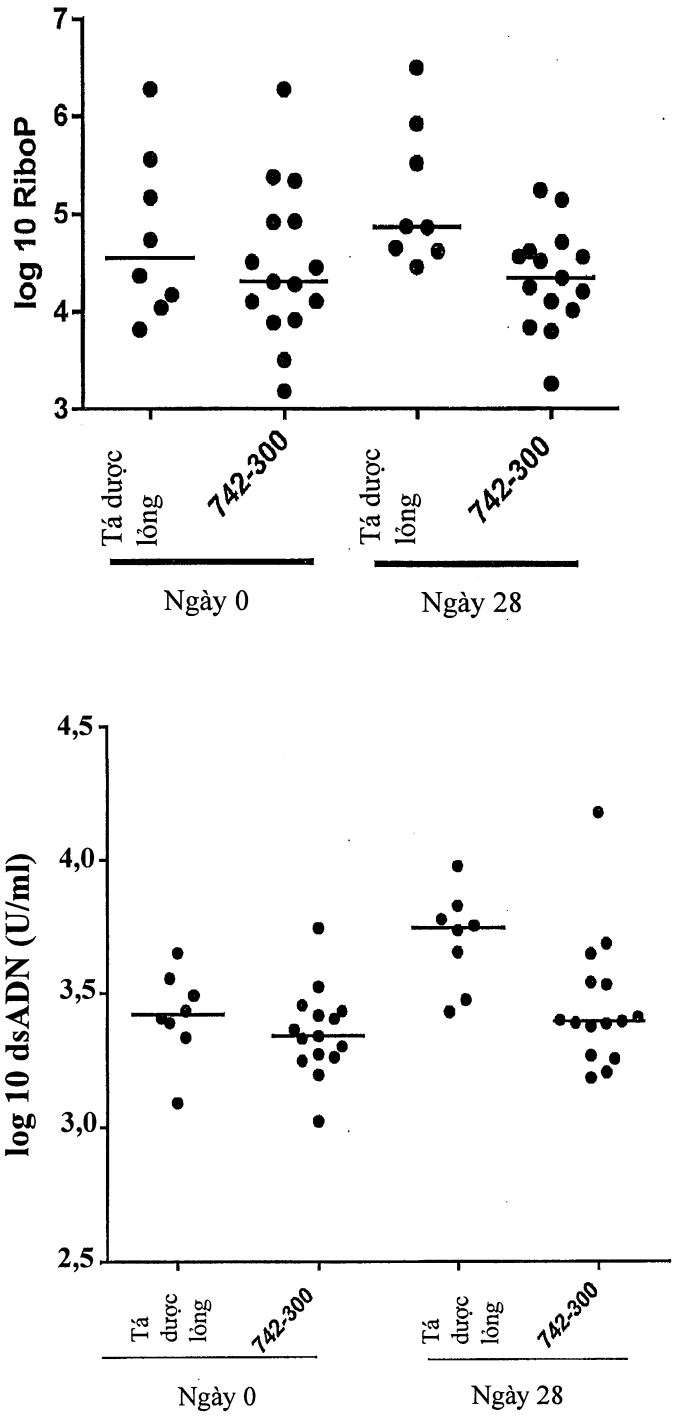

* P<0,05 so với tá dược lỏng
*
ns
Tổng điểm số viêm khớp
8
6
4
2
0
Tá dược lỏng
ER-899742-300
ER899742-33

FIG. 7G

Gen số	Tên 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 gen được điều hòa tăng đáng kể giữa pristan + tá dược lỏng so với đối chứng PBS không được gây cảm ứng (P.adj "FDR" < 0,05, thay đổi ít nhất 1,5 lần)	
Giảm đáng kể bằng 300 mg/kg ER899742 với chuột được gây cảm ứng bởi pristan được xử lý bằng tá dược lỏng (5 gen) (P.adj "FDR" < 0,05, thay đổi ít nhất 1,5 lần)	

FIG. 8



Không có sự thay đổi đáng kể về mặt thống kê trong lượng quan sát được ở các nhóm dùng liều qua thời gian

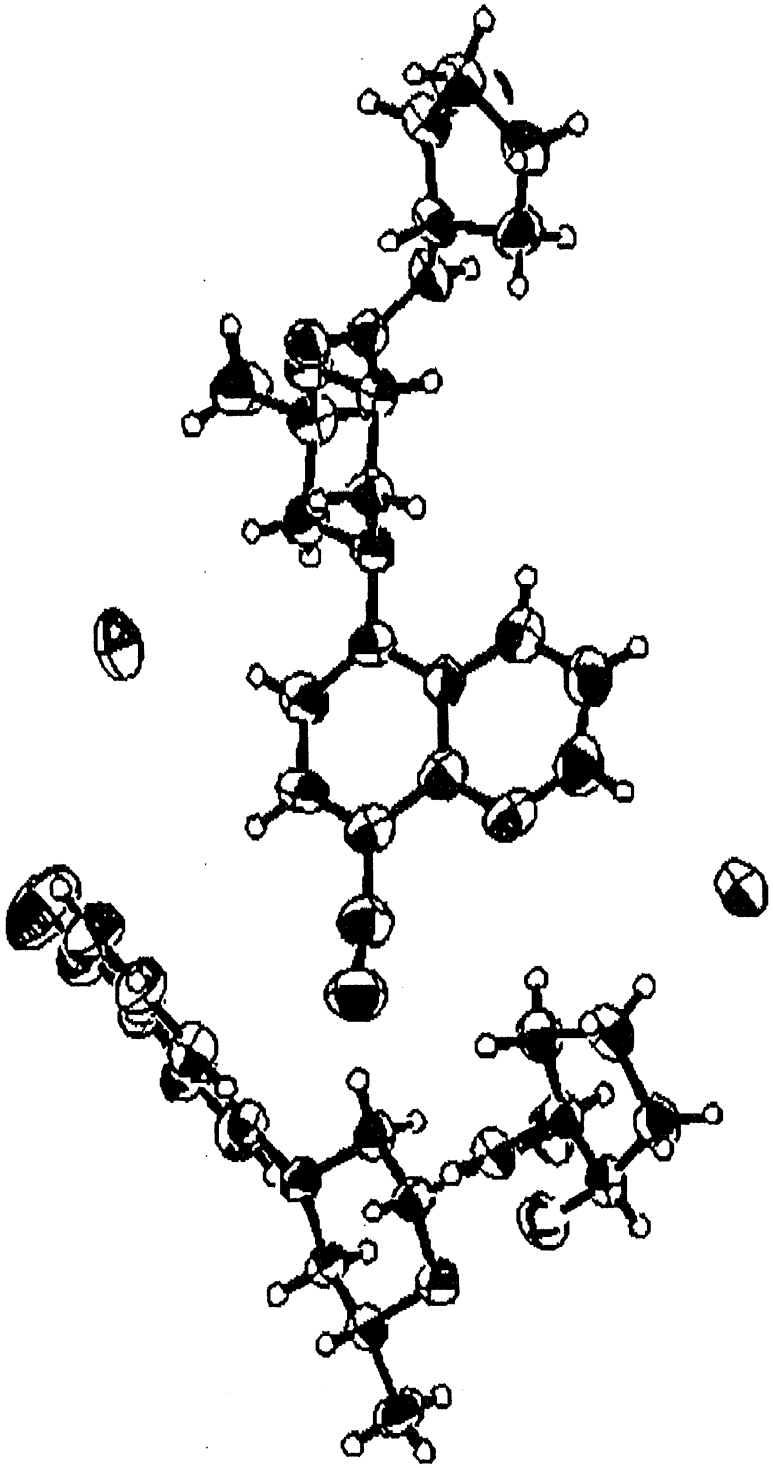


FIG. 9 Đồ thị ORTEP của cấu trúc tinh thể của ER-899742-HCl

DANH MỤC TRÌNH TỰ

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

Hawkins, Lynn

<120> Hợp chất quinolin được thế chọn lọc

<130> 0080171-000083

<150> US 61/890,718

<151> 2013-10-14

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 24

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> cấu trúc tổng hợp

<400> 1

tcgtcgttaa gtcgttaagt cgtt 24

<210> 2

<211> 24

<212> ARN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> cấu trúc tổng hợp

<400> 2

gggggacugc guucgcgcuu uccc 24