



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120039** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 05195**

(22) Дата подання заявки: **14.10.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.09.2019**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **61/890,718**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **14.10.2013**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **12.09.2016, Бюл.№ 17**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.09.2019, Бюл.№ 18**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/US2014/060418,
14.10.2014**

(72) Винахідник(и):

Карлсон Ерік (US),

Хансен Ханс (US),

Маккі Меттью (US),

Шиллер Шон (US),

Огава Тікако (CH),

Девіс Хітер (US),

Ендо Ацусі (US),

Хокінс Лінн (US),

Ісізака Саллі (US)

(73) Власник(и):

**ЕЙСАЙ аР ЕНД Ді МЕНЕДЖМЕНТ КО.,
ЛТД.,**

6-10 Koishikawa, 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo
112-8088, Japan (JP)

(74) Представник:

**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

WO 2005/007672 A2, 27.01.2005
OSTEDOAT-CHALUMEAU N. ET AL., "Why
all systemic lupus erythematosus patients
should be given hydroxychloroquine
treatment?", JOINT BONE SPINE, ELSEVIER,
PARIS, FR, vol. 77, no. 1 (20100101), pages
4-5

(54) СЕЛЕКТИВНО ЗАМІЩЕНІ СПОЛУКИ ХІНОЛІНУ

(57) Реферат:

Варіанти здійснення винаходу стосуються селективно заміщених сполук хінолону, що діють як антагоністи або інгібітори Toll-подібних рецепторів (TLR) 7 і/або 8, і їх застосування у фармацевтичних композиціях, ефективних для лікування системного червоного вовчака (SLE) і вовчакового нефриту.

UA 120039 C2

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] За даною заявкою вимагається пріоритет відповідно до попередньої заявки на патент США № 61/890718, поданої 14 жовтня 2013 р. Дана заявка включена в цей документ як посилання.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Галузь техніки

[0003] Варіанти здійснення винаходу стосуються селективно заміщених сполук хінолону і фармацевтичних засобів, які містять одну або декілька зазначених сполук як активні інгредієнти. Більш конкретно, варіанти здійснення винаходу стосуються сполук, які діють як антагоніст або інгібітор для Toll-подібних рецепторів (TLR) 7 і 8, а також їх застосування в складі фармацевтичної композиції, ефективною для лікування системного червоного вовчака (SLE) і вовчакового нефриту.

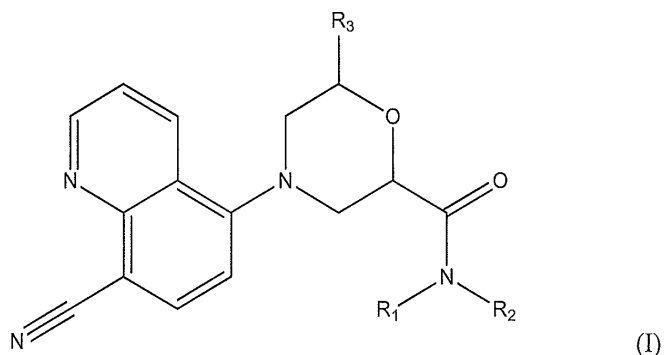
[0004] Опис попереднього рівня техніки

15 [0005] Системний червоний вовчак (SLE) і вовчаковий нефрит являють собою аутоімунні захворювання, що характеризуються запаленням і ураженням тканин. Наприклад, SLE може призвести до ураження шкіри, печінки, нирок, суглобів, легень і центральної нервової системи. Хворі на SLE можуть випробувати загальні симптоми, такі як крайня утомля, біль у суглобах і набряк суглобів, неояснена пропасниця, шкірний висип і порушення функції нирок. Оскільки ураження органів серед пацієнтів розрізняється, симптоми можуть розрізнятися. SLE є захворюванням, яке уражує, переважно, молодих жінок, з піком початку в проміжку 15-40 років, і має приблизно 10-кратну більш високу поширеність у жінок у порівнянні з чоловіками.

20 [0006] Сучасні методи лікування SLE звичайно включають імуномодуючі препарати, такі як беліумаб, гідроксихлорохін, преднізон і циклофосфамід. Кожний з цих препаратів може мати побічні ефекти, що обмежують дозу, і багато пацієнтів як і раніше погано контролюють захворювання.

СУТЬ ВІНАХОДУ

30 [0007] Варіанти здійснення за даним винаходом стосуються сполук і способів їх застосування для профілактики або лікування захворювань або станів, які характеризуються активацією Toll-подібних рецепторів 7 або 8, у пацієнтів. В одному з варіантів здійснення запропонована сполука формули (I):



де щонайменше один з R_1 і R_2 являє собою -H, метил або етил, а інший являє собою -H; або інший являє собою

C_1 - C_6 -алкіл, що необов'язково заміщений:

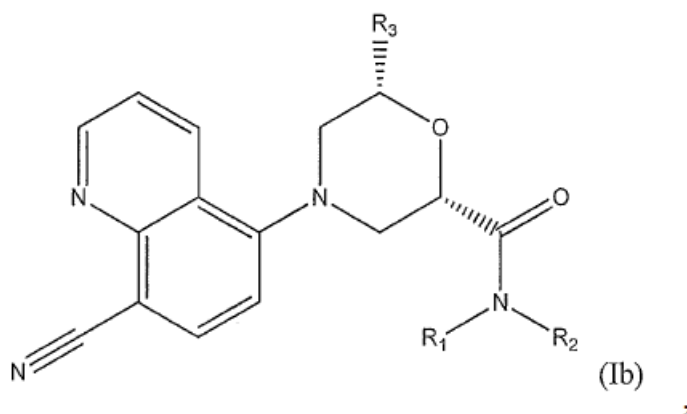
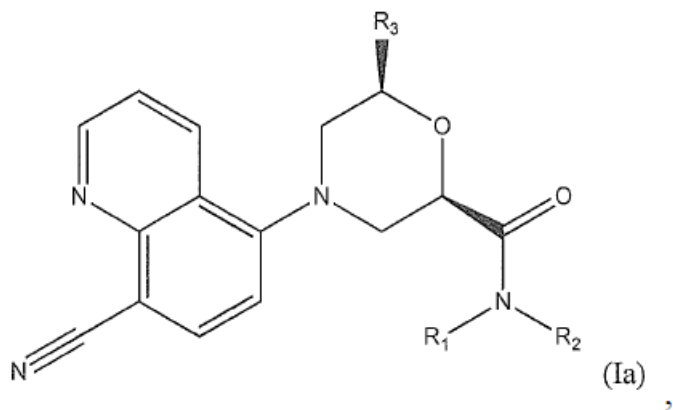
35 -OH, метокси, етокси, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2CH_3$, фенілом, фуранілом, $-O(CH_2)_2OH$, фенокси, метилтіо, -F, $-N(CH_3)_2$, ціано, піридинілокси, фторфенокси, ізохроманілом, фенолом, бензиламіно, $-NHCH_3$, оксо-, аміно, карбоксилом, 7-членним спіроамінілом, три-шестичленним циклоалкілом, який насичений або ненасичений і необов'язково включає один або декілька гетероатомів, вибраних з O і N, і необов'язково заміщений на одному або декількох атомах C або N метилом, ціано, фтором, метиламіно або трифторметилом; або інший являє собою

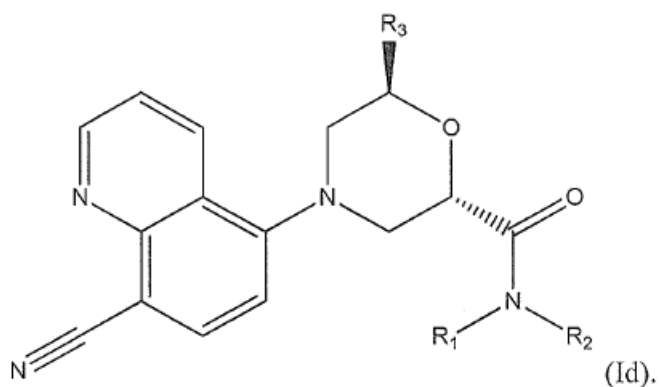
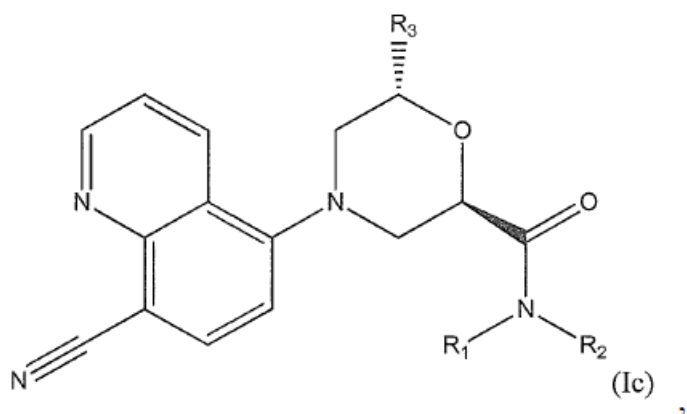
40 C_3 - C_7 -циклоалкан, насичений або ненасичений, необов'язково з'єднаний місточковим зв'язком, що необов'язково включає один або декілька гетероатомів, вибраних з O, S і N, і необов'язково заміщений на одному або декількох атомах C або N метилом, етилом, піридинілом, азетидинілом, ацетамідилом, карбоксамідилом, ціано, фтором, метиламіно або трифторметилом; або

45 R_1 і R_2 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 8-11-членний спіродіамін, 8-членний біциклодіамін, 7-членний спіроксамін, піперидиніл, необов'язково заміщений етилом, або чотирьох-шестичленний циклоалкіл, необов'язково заміщений принаймні одним

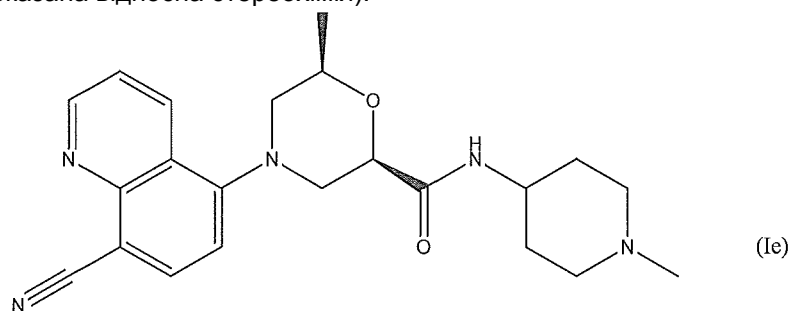
карбоксамідом, амінометилом, метилом, (етиламіно)метилом, (диметиламіно)метилом, диметиламіно, (метиламіно)метилом і аміно; і де R_3 являє собою -H або метил.

[0008] В іншому варіанті здійснення винаходу сполука являє собою сполуку формули (I), яка має стереохімію, показану на одній зі сполук формули (Ia), (Ib), (Ic) або (Id), що мають такі ж набори замісників, як зазначено вище для формули (I):

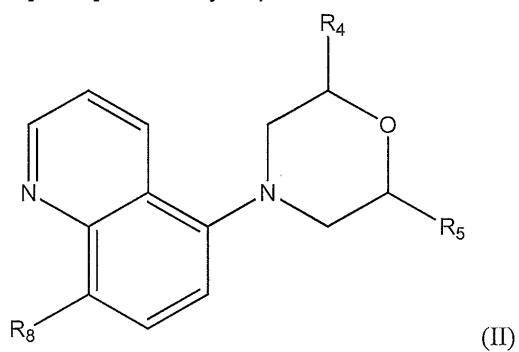




[0009] У ще одному варіанті здійснення винаходу запропонована сполука формули (Ie) (показана відносна стереохімія):



5 [0010] В іншому варіанті здійснення винаходу сполука являє собою сполуку формули (II):



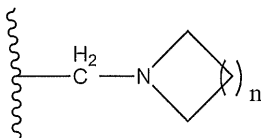
де

R₄ являє собою -H або метил;

R₅ являє собою C₁-C₅-алкіл, який є насиченим, частково насиченим або ненасиченим і який необов'язково заміщений:

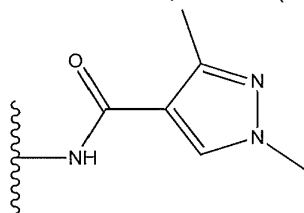
-H, -Cl, -F, -OH, -NH₂, оксо-, -N(CH₂CH₃)₂, фенілом, циклогексиллом, фенілтриазолілом, циклогексилтриазолілом, піридинілом, піролідінілом,

морфолінілом, необов'язково заміщеним метилом або гідроксиметилом,
 -O-, заміщеним:
 C₁-C₆-алкілом, метилфенілом, метилциклогексиллом, піридинілом, діазинілом або фенілом,
 необов'язково заміщеним -F або метилом,
 5 -NH-, заміщеним:
 C₂-C₇-алкілом, що є лінійним, розгалуженим або циклічним, насиченим або ненасиченим, і
 необов'язково заміщеним оксо-, фенілом, метилом або -OH,
 піридинілом, необов'язково заміщеним метилом, метокси, фенілом або аміно,
 діазинілом, необов'язково заміщений етилом,
 10 бензоімідазолілом, метилфенілом, фенілпіразолілом, нафтиридилом,
 фенілом, необов'язково заміщеним -F, метилом, етилом або етокс,
 імідазолідинілом, необов'язково заміщеним метилом,



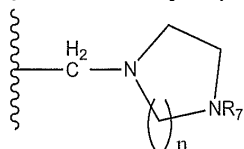
або R₅ являє собою , де n дорівнює 1-3 і де циклічний амін
 необов'язково заміщений

15 C₁-C₃-алкілом, необов'язково заміщеним
 -OH, -F, фенілом, -NH₂, циклогексиллом, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, метилсульфонамідом,
 бензолсульфонамідом, метилбензолсульфонамідом, або
 піролідінілом, необов'язково заміщеним метилом або гідроксилом, або
 -NHC(O)R₆, де R₆ являє собою
 20 C₁-C₅-алкіл, феніл, піридиніл, фторфеніл, метилсульфоніл, фторбензолсульфоніл,
 диметилпіразолсульфоніл або
 піразоліл, необов'язково заміщений метилом;
 піперидиніл, необов'язково заміщений -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, метилом, оксо-, C(O)Ph, -



NH₂, -NH-C(O)CH₃ або

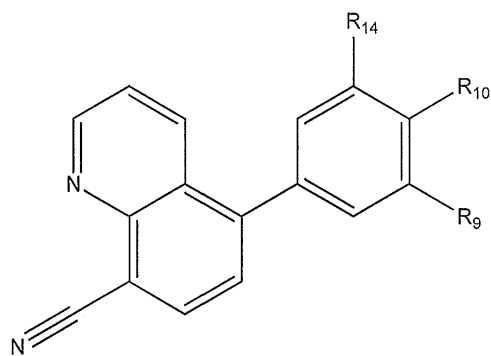
25 піперазиніл, необов'язково заміщений -C(O)OC(CH₃)₃, метилом, -C(O)CH₃, -C(O)Ph,
 C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₃ або метилсульфонілом; або



R₅ являє собою , де n дорівнює 1 або 2 і де циклічний діамін,
 необов'язково, заміщений щонайменше на одному атомі вуглецю

метилом, оксо-, -N(CH₃)₂, аміно, -CH₂CH₃, або
 30 піперидинілом, необов'язково заміщеним метилом, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)Ph або -
 C(O)OC(CH₃)₃, і
 де R₇ являє собою -H, феніл, -C(O)CH₃, C₁-C₃-алкіл, -C(O)NH₂ або -C(O)Ph; і R₈ являє собою
 метокси або ціано.

[0011] У ще одному варіанті здійснення запропонована сполука формули (III):



(III)

де

R_{11} являє собою H або метил;

R_{10} являє собою H або, у випадку, коли обидва, R_{14} і R_9 , є H, являє собою метил-1,4'-біпіперидиніл;

R_9 являє собою -H або являє собою -CH₂-, заміщений 1,4'-біпіперидинілом, оксо-, гідроксиллом, метилпіридинілом або піперидинілом, необов'язково заміщеним гідроксиллом, -N(CH₃)₂ або піперидинілом.

[0012] В іншому варіанті здійснення винаходу сполука вибрана з rel-(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((3R,4S)-4-фторпіролідін-3-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксаміду гідрохлориду, (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)морфолін-2-карбоксаміду, 5-((2S,6R)-2-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу і 5-((2R,7R)-2-(гідроксиметил)-7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-8-карбонітрилу.

[0013] В іншому варіанті здійснення винаходу сполука або її фармацевтично ефективна сіль, зазначені в абзаці вище, мають значення IC₅₀, яке менше або дорівнює 20 нМ, проти рецепторів TLR7 людини, експресованих у клітинній лінії HEK-293. В іншому варіанті здійснення винаходу сполука або її фармацевтично ефективна сіль, зазначені в абзаці даного опису вище, мають значення IC₅₀, яке менше ніж або дорівнює 100 нМ, проти рецепторів TLR7 людини, експресованих у клітинній лінії HEK-293. У ще одному варіанті здійснення винаходу значення IC₅₀ проти рецепторів TLR7 людини, експресованих у клітинній лінії HEK-293, визначають за допомогою (1) культивування клітин лінії HEK-293, стабільно експресуючих TLR7, у модифікованому Дульбекко середовищі Ігла, що містить 10% фетальної бичачої сироватки, при густині 2,22×10⁵ клітин/мл у 384-ямкових планшетах, і інкубування протягом 2-х днів при температурі 37°C, 5% CO₂; (2) додавання сполуки або її фармацевтично прийнятної солі і інкубування клітин протягом 30 хвилин; (3) додавання CL097 (InvivoGen) при концентрації 3 мкг/мл і інкубування клітин протягом приблизно 20 годин; і (4) кількісної оцінки NF-каппаВ-залежної репортерної активації шляхом вимірювання люмінесценції.

[0014] В інших варіантах здійснення даного винаходу сполуки мають значення IC₅₀ проти рецепторів TLR7 людини, експресованих у клітинній лінії HEK-293, яке менше ніж або дорівнює 200 нМ, менше ніж або дорівнює 180 нМ, менше ніж або дорівнює 160 нМ, менше ніж або дорівнює 140 нМ, менше ніж або дорівнює 120 нМ, менше ніж або дорівнює 100 нМ, менше ніж або дорівнює 80 нМ, менше ніж або дорівнює 60 нМ, менше ніж або дорівнює 40 нМ або менше ніж або дорівнює 20 нМ. В інших варіантах здійснення даного винаходу, сполуки мають значення IC₅₀ проти рецепторів TLR7 людини, експресованих у клітинній лінії HEK-293, яке складає від 10 нМ до 30 нМ, від 10 нМ до 50 нМ, від 10 нМ до 100 нМ, від 30 нМ до 50 нМ, від 30 до 100 нМ або від 50 до 100 нМ. В інших варіантах здійснення винаходу IC₅₀ проти рецепторів TLR7 людини, експресованих у клітинній лінії HEK-293, визначають за допомогою (1) культивування клітин клітинної лінії HEK-293, стабільно експресуючих TLR7, у модифікованому Дульбекко середовищі Ігла, що містить 10% фетальну бичачу сироватку, при густині 2,22×10⁵ клітин/мл у 384-ямковому планшеті, і інкубування протягом 2 днів при температурі 37°C, 5% CO₂; (2) додавання сполуки або її фармацевтично прийнятної солі і інкубування клітин протягом 30 хвилин; (3) додавання CL097 (InvivoGen) при концентрації 3 мкг/мл і інкубування клітин протягом приблизно 20 годин; і (4) кількісної оцінки NF-каппаВ-залежної репортерної активації шляхом вимірювання люмінесценції.

[0015] Відповідно до інших варіантів здійснення винаходу запропоновані способи лікування вовчача, включаючи, але ними не обмежуючись, лікування системного червоного вовчача, шкірного вовчача, психоневрологічного вовчача, блокади серця плоду й антифосфоліпідного

синдрому, які полягають у введенні фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за винаходом.

[0016] Відповідно до інших варіантів здійснення винаходу запропоновані способи антагонізму TLR7, які включають введення фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за винаходом.

[0017] Відповідно до інших варіантів здійснення винаходу запропоновані способи антагонізації TLR8, які включають введення фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за винаходом.

[0018] Відповідно до інших варіантів здійснення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції, які містять щонайменше одну сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за винаходом і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

[0019] Відповідно до інших варіантів здійснення винаходу запропоновані способи лікування системного червоного вовчака або вовчака, які включають введення фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за винаходом.

[0020] Відповідно до інших варіантів здійснення винаходу запропоновані способи антагонізації TLR7, які включають введення фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за винаходом.

[0021] Відповідно до інших варіантів здійснення винаходу запропоновані способи антагонізації TLR8, які включають введення фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за винаходом.

[0022] Відповідно до інших варіантів здійснення винаходу запропоновані фармацевтичні композиції, які містять щонайменше одну сполуку або фармацевтично прийнятну сіль за винаходом і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

[0023] Термін "необов'язково заміщений", як він використовується в даному документі, означає, що розглянута структура може включати, але не обов'язково включає, один або декілька замісників, незалежно вибраних з нижчого алкілу, метокси-, -OH, -NH₂, -CH₂-NH-CH₂, -OCH₂CH₂CH₃ або -OCH(CH₃)₂. Якщо необов'язково заміщений фрагмент є циклічним, то необов'язкове заміщення може бути метиловим містком між двома атомами в кільці.

[0024] Символ "C(O)", використовуваний у даному документі, стосується карбонільної групи, що має формулу C=O.

[0025] Якщо не зазначене інше, указання однини, як використано в даному описі, включаючи формулу винаходу, означає "один або декілька".

[0026] Як використовується в даному документі, "нижчий алкіл" стосується прямих або, у випадку три- і чотиривуглецевих груп, прямих, розгалужених або циклічних, насичених вуглеводнів, що містять від одного до чотирьох атомів вуглецю.

[0027] Як використовується в даному документі, термін "приєднаний через атом азоту" відносно гетероциклічної групи, яка містить азот, означає, що точкою приєднання групи до іншої структури є атом азоту, що являє собою частину гетероциклу.

[0028] Як використовується в даному документі, термін "TLR7/8" означає "TLR7 і TLR8" або "TLR7 або TLR8", або "TLR7 і/або TLR8". Конкретне значення може бути зрозумілим фахівцю в даній галузі техніки, виходячи з контексту, у якому зустрічається "TLR7/8".

[0029] Гетероциклічні групи, наведені в даному документі, включають азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, метилазетидиніл, піразоліл, піперазиніл, морфолініл, тiazоліл, піролопіроліл, імідазолідиніл і ізотіазоліл. У випадку, коли згадується гетероциклічна група, якщо не зазначене інше, буде зрозуміло, що гетероциклічний(і) атом(и) у групі може (можуть) бути в будь-якому положенні в групі. Варто також розуміти, що імідазоліл, піразоліл, тiazоліл, піроліл можуть бути ненасиченими або частково ненасиченими. Один з варіантів здійснення винаходу може включати фармацевтичну композицію, яка містить одну або декілька сполук за винаходом разом з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною. Ці фармацевтичні композиції можуть бути використані для лікування або профілактики захворювання або стану, що характеризується активацією TLR7/8, у пацієнта, звичайно у пацієнта-людини, який страждає або схильний до такого стану або захворювання. Приклади захворювань або патологічних станів, що характеризуються активацією TLR7/8, включають системний червоний вовчак (SLE) і вовчаковий нефрит.

[0030] Як використовується в даному документі, "ефективна кількість" сполуки за варіантом здійснення винаходу відповідає ефективній кількості вищевказаних сполук, тобто кількості, достатній для лікування або профілактики системного червоного вовчака і вовчакового нефриту.

[0031] Варіанти здійснення винаходу, представлені в даному документі, можуть включати сполуки, які мають асиметричні або хіральні центри. Варіанти здійснення винаходу включають

різні стереоізомери і їх суміші. Окремі стереоізомери сполук за варіантами здійснення винаходу можуть бути одержані шляхом синтезу, виходячи з комерційно доступних вихідних речовин, що мають асиметричні або хіральні центри, або шляхом одержання сумішей енантіомерів сполук з наступним розділенням цих сполук. Придатні способи розділення включають приєднання

5 рацемічної суміші енантіомерів, що позначаються (+/-), до хіральної допоміжної речовини, розділення одержаного діастереомеру шляхом хроматографії або перекристалізації і виділення оптично чистого продукту з допоміжної речовини; або пряме розділення суміші оптичних енантіомерів на хіральних хроматографічних колонках.

10 [0032] Варіанти здійснення винаходу включають також фармацевтичну композицію, яка містить сполуку за винаходом, а також фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Фармацевтичні композиції можуть бути використані для лікування або профілактики SLE і вовчакового нефриту. Таким чином, варіантами здійснення винаходу також можуть бути способи лікування або профілактики SLE або вовчакового нефриту у пацієнта-людини, що страждає на або має схильність до вовчакового нефриту або SLE.

15 [0033] Варіанти здійснення винаходу включають фармацевтично прийнятні солі сполук, представлені в даному документі. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, які з медичної точки зору придатні для використання в контакт з тканинами людини і тварин без виникнення надмірної токсичності, подразнення або алергічної реакції. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в даній галузі техніки. Наприклад, докладно описані фармацевтично

20 прийнятні солі в роботі Berge S.M. et al., J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19, 1977. Солі можуть бути одержані *in situ* у процесі остаточного виділення й очищення сполуки або окремо шляхом взаємодії групи вільної основи з придатною органічною кислотою. Типові солі приєднання кислот включають ацетат, адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат,

25 гемісульфат, гептонат, гексаноат, гідробромід, гідрохлорид, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, мономалеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоціанат, толуолсульфонат, трифторацетат, ундеканат, валерат тощо. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію тощо, а також нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію й амінів, включаючи, але ними не обмежуючись, амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етиламін тощо.

35 [0034] Термін "фармацевтично прийнятні складні ефіри", використовуваний у даному документі, стосується складних ефірів, які гідролізуються *in vivo*, і включає ефіри, які легко розпадаються в людському організмі з утворенням вихідної сполуки або її солі. Придатними складнооефірними групами є, наприклад, групи, утворені з фармацевтично прийнятних аліфатичних карбонових кислот, зокрема алканових, алкенових, циклоалканових і алкандіонових кислот, у яких кожна алкільна або алкенільна група, як правило, містить не

40 більше 6 атомів вуглецю. Прикладами конкретних ефірів є форміати, ацетати, пропіонати, бутирати, акрилати і етилсукцинати.

[0035] У даній заявці енантіомери позначені символами "R" або "S" або зображуються звичайним чином жирною лінією, що вказує на розташування замісника над площиною сторінки

45 в тривимірному просторі, і переривчастою або пунктирною лінією, що вказує на розташування замісника під площиною сторінки в тривимірному просторі. Якщо стереохімічне позначення не наведене, то визначення структури включає обидва стереохімічні варіанти. Якщо структурна або хімічна назва включає "REL" або "rel", мається на увазі, що цією структурою показана відносна стереохімія.

50 КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0036] На фіг. 1A і фіг. 1B показане нетривале *in vivo* пригнічення шляху TLR7 у мишей за допомогою сполук ER-899742 і ER-899464. Опис фігури. Самкам мишей лінії BALB/c вводили перорально через зонд тільки носій (0,5%-ний водний розчин метилцелюлози) або сполуку, об'єднану з носієм, у дозі 33 мг/кг, 100 мг/кг або 300 мг/кг. Через 6, 13 або 24 год. після перорального введення мишам вводили підшкірно 15 мкг R848 для стимулювання TLR7. Плазму крові збирали пункцією серця, і потім через 1,5 години після стимулювання TLR7 оцінювали рівень IL-6 за допомогою стандартної процедури ELISA (фіг. 1A).

ER-899742 і ER-899464 випробували одночасно в одному експерименті (фіг. 1B). Повторний експеримент виконували з ER-899742, контролюючи всі три дози у всіх трьох часових точках.

[0037] На фіг. 2A - фіг. 2C показані результати дослідження ER-899742 на моделі мишей лінії NZBxNZW (скорочено далі як NZBWF1/J або NZB/W) вовчака. Пояснення до фігур. Самок NZBWF1/J мишей одержували у віці 5 тижнів, здійснювали початкові забори крові, і контролювали прогресування захворювання у мишей по наступних титрах анти-длДНК. Мишей 27-тижневого віку розділяли випадковим чином на групи з еквівалентними середніми титрами анти-длДНК, і у віці 29-ти тижнів обробляли тільки носієм (Veh, 0,5% метилцелюлоза) або перорально один раз на день дозою 33, 100 або 300 мг/кг (QD PO). У віці 46-ти тижнів, через 17 тижнів обробки, у мишей відбирали кров і досліджували титри анти-длДНК. Усіх мишей 50-тижневого віку умертвляли (21 тиждень обробки сполукою). Фіг. 2A. Незадовго до досягнення 50-тижневого віку (через 21 тиждень лікування) у окремих мишей збирали сечу, і для кожної тварини визначали співвідношення альбумін/креатинін у сечі (UACR, протеїнурія) як непрямий показник функції нирок. Фіг. 2B. У цьому дослідженні спостерігали динаміку смертності для груп, оброблених найбільш високою і найбільш низькою дозами. Після обробки сполукою смертність не спостерігалася. Крім того, смертність не спостерігалася в групі, обробленій середньою дозою (не показано). Фіг. 2C. Вплив обробки на титри анти-длДНК через 17 тижнів введення препарату у віці 46-ти тижнів. Не спостерігалось статистично значимого ефекту.

[0038] На фіг. 3A - фіг. 3E показані результати дослідження сполуки ER-899742 на моделі захворювання, що викликається пристаном: DBA/1 штам вовчака. Пояснення до фігур. Самкам мишей DBA/1 9-тижневого віку внутрішньоочеревинно ін'єктували 0,5 мл пристану або PBS. На 9 тижні після обробки пристаном у тварин відбирали кров для титрів аутоантитіл. Через 10 тижнів після ін'єкції пристаном починали пероральне один раз на день введення носія (Veh; 0,5% метилцелюлоза) або ER-899742 у дозі 33 мг/кг, 100 мг/кг або 300 мг/кг і продовжували протягом 13 тижнів лікування. Через 13 тижнів обробки сполукою мишей умертвляли, і в зразках плазми крові вимірювали титри анти-длДНК (фіг. 3A), анти-Sm/яРНП (фіг. 3B), анти-гістон (фіг. 3C) і анти-RiboP (фіг. 3D) методом ELISA (статистична значимість обробки в порівнянні з носієм, визначувана методом ANOVA з післятестовим критерієм Даннетта). Фіг. 3E. Через 13 тижнів обробки ER-899742 у дозі 300 мг/кг вимірювали експресію IFN-регульованих генів у цільній крові за допомогою набору кПЛР, і обчислювали показник профілю експресії гена IFN (дивіться більш докладно розділ Фармакологічні матеріали і способи, який стосується обчислення показника IFN). У таблиці представлений повний перелік генів, значно активованих обробкою пристаном у порівнянні з контролем PBS. При обчисленні показників інтерферону не спостерігали суттєвих відмінностей між обробленими сполукою й обробленими носієм тваринами. Однак шість генів були значно скорочені при обробці сполукою в порівнянні з обробкою носієм (t-критерій Стьюдента) і зазначені в таблиці.

[0039] На фіг. 4A - фіг. 4C показані результати дослідження ER-899464 на моделі захворювання NZB/W в аналогічному експерименті, як показано на фіг. 2A. Пояснення до фігур. Фіг. 4A. Незадовго до досягнення 50-тижневого віку (через 21 тиждень обробки) у окремих мишей збирали сечу, і для кожної тварини визначали співвідношення альбумін/креатинін у сечі (UACR, протеїнурія) як непрямий показник функції нирок. Фіг. 4B. У цьому дослідженні спостерігали динаміку смертності для груп, оброблених найбільш високою і найбільш низькою дозами. У групі, обробленій середньою дозою (не показано), смертність не спостерігалася. Фіг. 5C. Вплив обробки на титри анти-длДНК через 17 тижнів введення препарату, у віці 46-ти тижнів. Не спостерігався статистично значимий ефект.

[0040] На фіг. 5A - фіг. 5D показані результати дослідження ER-899464 на моделі захворювання, що викликається пристаном, в аналогічному експерименті, як показано на фіг. 3A - фіг. 3E. Пояснення до фігур. Через 13 тижнів обробки сполукою мишей умертвляли, і в зразках плазми крові вимірювали титри анти-длДНК (фіг. 5A), анти-Sm/яРНП (фіг. 5B), анти-гістон (фіг. 5C) і анти-RiboP (фіг. 5D) методом ELISA (статистична значимість обробки в порівнянні з носієм, визначувана методом ANOVA з післятестовим критерієм Даннетта). Як це було виконано для ER-899742, досліджували індуковану інтерфероном експресію гена, але жоден з активуючих захворювання генів, показаних на фіг. 3B, не піддавався впливу обробкою ER-899464.

[0041] На фіг. 6 показані структури і відповідні хімічні назви відповідно до різних варіантів здійснення, представлених в даному документі. "ER-номер" є посилальним номером, наданим кожній сполуці. Там, де можливо, також включені показники активності відносно клітинної лінії НЕК, стабільно експресуючої людський TLR7, активності відносно клітинної лінії НЕК, стабільно експресуючої людський TLR9, дані ¹H-ЯМР і дані мас-спектрометрії.

[0042] На фіг. 7A - фіг. 7G показаний ефект від введення доз ER-899742 у мишей DBA/1J із захворюванням, викликаним пристаном. Пояснення до фігур. Самкам мишей DBA/1 9-тижневого віку внутрішньоочеревинно ін'єктували 0,5 мл пристану або PBS. Через 10 тижнів після введення пристану у тварин відбирали кров для визначення титрів аутоантитіл. Через 11 тижнів

після ін'єкції пристаном починали пероральне, один раз на день, введення доз носія (Veh, 0,5% мітилцелюлоза) або ER-899742 у дозі 33 мг/кг або 300 мг/кг, і продовжували протягом 14 тижнів обробки. Через 14 тижнів обробки сполукою мишей умертвляли, і в зразках плазми крові вимірювали титри анти-длДНК (фіг. 7A), анти-RiboP (фіг. 7B), анти-Sm/яРНП (фіг. 7C) і анти-гістон (фіг. 7D) методом ELISA (статистична значимість обробки в порівнянні з носієм, визначувана методом ANOVA з післятестовим критерієм Даннетта). Через 14 тижнів обробки сполукою мишей умертвляли, і вимірювали титри анти-длДНК (фіг. 7A), анти-RiboP (фіг. 7B), анти-Sm/яРНП (фіг. 7C) і анти-гістон (фіг. 7D) у зразках плазми крові методом ІФА (статистична значимість обробки в порівнянні з носієм, визначувана методом ANOVA з післятестовим критерієм Даннетта). Для вимірювання загальних титрів IgG методом ELISA наприкінці дозування (фіг. 7E) використовували аналогічну плазму. Спостерігали контроль аутоантитіл проти длДНК і RiboP при мінімальних змінах загального рівня IgG. У мишей, оброблених пристаном, у даному експерименті розвивався артрит, набряк суглобів задніх лап. Артрит оцінювали залежно від тяжкості, кожну лапку оцінювали по шкалі від 0 до 4 залежно від ознак набряку і запалення. Бали підсумовували для двох задніх лапок, оцінюваних для кожної тварини, і зображували графічно на фіг. 7F зі статистичною оцінкою відносно вищевказаних титрів ELISA. Спостерігали дозозалежну статистично значиму супресію. При підрахунку балів інтерферону не спостерігали суттєвих відмінностей між обробленими сполукою й обробленими носієм тваринами. Однак на фіг. 7G показана понижувальна регуляція п'яти з 28-ти пов'язаних із захворюванням модульованих інтерфероном генів при обробці ER-899742.

[0043] На фіг. 8 представлений результат обробки протягом місяця за допомогою ER-899742 мишей лінії DBA/1J із захворюванням, викликаним пристаном, на пізній стадії після вироблення високих рівнів аутоантитіл. Пояснення до фігури. Мишам лінії DBA/1J у віці 10 тижнів внутрішньоочередово ін'єктували пристан. Через три місяці відбирали титри анти-RiboP і анти-длДНК, і тварин розподіляли у випадковому порядку на групи з відповідними середніми титрами. Через один, два або чотири тижні перорального введення ER-899742 мишей у групах умертвляли, і вимірювали титри RiboP у сироватці. На фіг. 8 не показана статистично значима зміна титрів анти-RiboP або ДНК через 28 днів введення доз, хоча дозування було пов'язане з відсутністю збільшення титрів.

[0044] Фіг. 9 являє собою зображення ORTEP кристалічної структури ER-899742 у вигляді солі HCl.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0045] І. TLR і вовчак

[0046] Крім своєї ролі як рецепторів уродженого імунітету, здатних виявляти екзогенні ("не свої") патогенасоційовані молекулярні патерни (PAMP - тобто виявлення бактеріального LPS за допомогою TLR4), Toll-подібні рецептори (TLR) у ссавців також здатні розпізнавати ендогенний стимул (DAMPs), що вивільняється після ушкодження тканини хазяїна або стресу, Kono H. and Rock K.L., How dying cells alert the immune system to danger. Nat. Rev. Immunol., 2008. 8(4): p. 279-89. В останні десять років з'явилося розуміння зв'язку між активацією TLR ендогенними ("своїми") дистресасоційованими молекулярними патернами (DAMP) і етіологією аутоімунних розладів. Зокрема, TLR7 можуть бути активовані одноланцюжковою РНК (олРНК), одержаною як з ссавців, так і з вірусних джерел, у той час як TLR9 можуть бути активовані ДНК, одержаною з ссавців, вірусних і бактеріальних джерел.

[0047] Вовчак характеризується аутоантитілами, реактивними до самої дволанцюжкової ДНК (длДНК) і зв'язаних білків (гістонів), а також відносно широкого спектра РНК-асоційованих білків, таких як Ro, La, Smith (Sm) і UI малі ядерні нуклеопротейди. 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. Другим загальним симптомом вовчака, що, як було показано, безпосередньо корелює з тяжкістю захворювання, є некерована експресія інтерферонів типу 1 (IFN), зокрема IFN α , і відповідне підвищення великої панелі IFNальфа-регульованих генів у PBMC пацієнтів з вовчаком (так називаний "профіль експресії гена IFN 1-го типу"). Kirou K.A. et al., див. вище. Основним джерелом IFN у крові є спеціалізований імуніцит, називаний плазмацитоїдною дендритною клітиною (pDC), що конститутивно експресує як TLR7, так і TLR9.

[0048] Причинно-наслідковий зв'язок між цими двома характеристиками захворювання, рівнями аутоантитіл і IFN, був встановлений, коли ряд дослідницьких груп колективно показали, що комплекси антитіл, одержаних від хворих на вовчак, але не від здорових донорів, здатні контролювати продукцію IFN за допомогою pDC TLR7/9- і РНК/ДНК-залежного способу. Means T.K. et al., Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. J Clin Invest, 2005. 115(2): p. 407-17; Vollmer J. et al., Immune stimulation mediated by

autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8. *J. Exp. Med.*, 2005. 202(11): p. 1575-85; Savarese E. et al., UI small nuclear ribonucleoprotein immune complexes induce type I interferon in plasmacytoid dendritic cells through TLR7. *Blood*, 2006. 107(8): p. 3229-34. Крім того, IFN стимулюють підвищення експресії TLR7/9 у В-клітинах, тим самим підвищуючи активацію TLR/BCR (рецептор В-клітин) аутореактивних В-клітин для диференціювання в продукуючі антитіла плазматичні клітини. Banchereau J. and Pascual V., Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*, 2006. 25(3): p. 383-92; У цьому способі рівні комплексів аутоантитіл, що містять ліганди нуклеїнові кислоти TLR7/9, обумовлюють прогресію прозапального циклу і вовчача. Автори даного винаходу вважають, як цілком імовірно, що фармакологічний антагонізм TLR7/8 буде забезпечувати терапевтичні ефекти для пацієнтів, що страждають на вовчак, порушуючи зазначений прозапальний цикл, знижуючи рівень IFN і стримуючи процес аутоімунного захворювання, опосередкований pDC і В-клітинами.

[0049] Деякі інші дані вказують на роль TLR7 у етіології вовчача людини і підтверджують ідею про те, що рецептори TLR є важливою метою для лікування захворювання. Специфічні поліморфізми в 3'-UTR TLR7 були ідентифіковані і пов'язані як з підвищеною експресією TLR7, так і з посиленням профілем генної експресії. Shen N. et al., Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) with male systemic lupus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 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. Крім того, протималарійні препарати як стандартне лікування вовчача (SOC), такі як хлорохін, порушують передачу сигналу через ендосомальний TLR7/9 і інгібують продукцію IFN альфа РВМС і/або pDC, індуковану олРНК-рибонуклеопроїдними комплексами або сироваткою пацієнта з вовчаком. Крім того, мієлоїдні DC і моноцити продукують IL-12p40, TNF-альфа і IL-6, підтримуючи власну РНК/TLR8-сигналізацію, передбачаючи додаткову роль TLR8-залежних прозапальних цитокінів у етіології вовчача людини на доповнення до TLR7-індукованого IFN за допомогою pDC. Vollmer, див. вище; Gorden K.B. et al., Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8. *J. Immunol.*, 2005. 174(3): p. 1259-68.

[0050] Експериментальні дані на мишачій моделі підтверджують роль TLR у вовчаку. Опубліковані дослідження в сукупності показали, що фармакологічне інгібування делеції як одного TLR7, так і TLR7/9 гена, або подвійного TLR7/9 знижує тяжкість захворювання в чотирьох різних моделях вовчача. 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. Відзначаючи роль TLR7 як одного з найважливіших факторів аутоімунітету, трансгенна надекспресія TLR7 сама по собі приводить до спонтанної анти-РНК аутореактивності і нефриту в нормально стійкому до захворювання штамі C57BL/6. Deane, див. вище.

[0051] З точки зору безпеки, немає ніяких повідомлень про те, що миші, позбавлені TLR7, 8 або 9-одного або 7/8- і 7/9-подвійного гена, мають ослаблений імунітет, у тому розумінні, що спостерігається інфекція умовно-патогенними мікроорганізмами. Аналогічно, SOC-антиречовини, як вважають, значною мірою безпечні й ефективні при тривалому використанні в організмі людини для контролювання раптового загострення вовчача в дозах, передбачуваних для, принаймні, часткового інгібування передачі сигналу TLR7/9. Lafyatis R., York M. and Marshak-Rothstein A., Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptor? *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 inpatients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(10): p. 3284-90. Фактично, за винятком випадків підвищеної сприйнятливості до грампозитивних бактеріальних інфекцій у дітей і, меншою мірою, у зрілому віці, люди зі значним дефектом TLR і сигнальних шляхів IL-1R (MyD88- і IRAK-4-дефіцит) є, проте, здоровими і підтримують імунологічні захисні механізми на достатньому рівні. Casanova J.L., Abel L. and Quintana-Murci L., Human TLRs and IL-IRs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics. *Annu Rev. Immunol.*, 2010.

[0052] На основі цих і інших даних автори даного винаходу вважають, що TLR7, зокрема, є добре перевіреною метою в контексті доклінічних мишачих моделей SLE-захворювання. Як генетичні, так і функціональні дослідження людини підтверджують гіпотезу про те, що антагонізація шляхів TLR7 і/або TLR8 буде надавати терапевтичний ефект відносно пацієнтів,

що страждають на вовчак. Крім того, обидва дослідження, делеції мишачого гена TLR і довгострокового використання антиречовин в організмі людини, дозволяють передбачити, що фармакологічне пригнічення TLR7, 8 і/або 9 може здійснюватися без суттєвого ураження імунного захисту організму.

5 [0053] Тому сполука, що пригнічує TLR7, TLR8 або обидва, TLR7 і TLR8, як вважають, діє як засіб для терапії або профілактики SLE або вовчакового нефриту.

[0054] Автори даного винаходу знайшли сполуки, що пригнічують TLR7 і/або 8 і, відповідно, як очікується, мають профілактичний або терапевтичний ефект відносно SLE або вовчакового нефриту. Сполуки і способи за винаходом описані в даному документі.

10 [0055] II. Терапевтичне застосування

[0056] Рівні доз активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях за винаходом можуть бути змінені для того, щоб одержати кількість активної(их) сполуки (сполук), що забезпечує(ють) досягнення бажаного терапевтичного ефекту у конкретного пацієнта для даної композиції і способу введення. Вибраний рівень доз залежить від активності конкретної використовуваної сполуки, способу введення, тяжкості стану, що підлягає лікуванню, а також стану і медичного анамнезу пацієнта, що проходить лікування. Дози визначаються для кожного конкретного випадку з використанням стандартних методів відповідно до факторів, специфічних для пацієнта, включаючи вік, вагу, загальний стан здоров'я, а також інші фактори, що можуть впливати на ефективність сполуки (сполук) за винаходом. Звичайно, у випадку перорального введення, сполуку відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі приблизно від 30 мкг до 100 мкг, у дозі від 30 мкг до 500 мкг, у дозі від 30 мкг до 10 г, у дозі від 100 мкг до 5 г або в дозі від 100 мкг до 1 г на дорослу людину на день. У випадку введення у вигляді ін'єкції, сполуку вводять у дозі приблизно від 30 мкг до 1 г, у дозі від 100 мкг до 500 мг або в дозі від 100 мкг до 300 мг на дорослу людину на день. В обох випадках дозу вводять однократно або дозу розділяють на декілька введенень. Доза може бути змодельована, наприклад, за допомогою програми Simcyp®.

[0057] Не передбачається, що введення сполуки за винаходом ссавцю, включаючи людину, буде обмежуватися конкретним способом введення, дозою або частотою введення доз. Даний винахід стосується всіх способів введення, включаючи пероральне, внутрішньоочеревинне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньосуглобове, внутрішньоосередкове, підшкірне введення або будь-який інший спосіб, що відповідає забезпеченню дози, адекватної для профілактики або лікування SLE або вовчакового нефриту. Одну або декілька сполук за винаходом можна вводити ссавцям у вигляді разової дози або декількох доз. При введенні множинних доз, дози можуть бути відділені одна від одної, наприклад, декількома годинами, одним днем, одним тижнем, одним місяцем або одним роком. Варто розуміти, що для будь-якого конкретного суб'єкта конкретні режими дозування повинні бути скоректовані з перебігом часу відповідно до індивідуальної потреби і професійного судження особи, яка призначає або спостерігає за введенням фармацевтичної композиції, що містить сполуку за винаходом.

[0058] Для клінічного застосування сполуку за даним винаходом звичайно можна вводити внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово, у товсту кишку, інтраназально, внутрішньоочеревинно, ректально, букально або перорально. Композиції, які містять щонайменше одну сполуку за винаходом, придатні для використання в медицині або ветеринарії, можуть бути представлені у формах, що забезпечують введення придатним способом. Ці композиції можуть бути одержані відповідно до звичайних способів, з використанням одного або декількох фармацевтично прийнятних ад'ювантів або допоміжних речовин. Допоміжні речовини включають, зокрема, розріджувачі, стерильну воду і різні нетоксичні органічні розчинники. Прийнятні носії або розріджувачі для терапевтичного застосування добре відомі в галузі фармацевтики й описані, наприклад, в огляді Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Philadelphia, і Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and Boylan J. C., 1988, 1999, Marcel Dekker, New York. Композиції можуть бути представлені у вигляді таблеток, пігулок, гранул, порошків, водних розчинів або суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів або сиропів, і композиції можуть необов'язково містити один або декілька агентів, вибраних із групи, що включає підсолоджувачі, смакові добавки, барвники і стабілізатори, для одержання фармацевтично прийнятних препаратів.

[0059] Вибір носія і вміст активної речовини в носії звичайно визначаються згідно з властивостями розчинності і хімічних властивостей продукту, конкретного способу введення, а також нормами, яких повинні дотримуватися у фармацевтичній практиці. Наприклад, для виготовлення таблеток можуть бути використані допоміжні речовини, такі як лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію і дикальцію фосфат, і розпушувальні речовини, такі як крохмаль,

альгінові кислоти і деякі складні силікати в сполученні з мастильними речовинами (наприклад, стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк). Для одержання капсули ефективно використовувати лактозу і поліетиленгліколі з високою молекулярною вагою. При використанні водних суспензій, вони можуть містити емульгуючі речовини, що сприяють утворенню суспензії.

5 Можуть бути використані розріджувачі, такі як сахароза, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин, хлороформ або їх суміші.

[0060] Для парентерального введення використовуються емульсії, суспензії або розчини композицій за винаходом в рослинній олії (наприклад, кунжутна олія, арахісова олія або маслинова олія), водно-органічні розчини (наприклад, вода і пропіленгліколь), ін'єктовані органічні складні ефіри (наприклад, етилолеат) або стерильні водні розчини фармацевтично прийнятних солей. Розчини солей композицій за винаходом, зокрема, використовуються для введення шляхом внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції. Для внутрішньовенного введення можуть бути використані водні розчини, що включають розчини солей у чистій дистильованій воді, за умови, що (I) їх рН відрегульоване відповідним чином, (II) вони відповідним чином забуферені і зроблені ізотонічними за допомогою достатньої кількості глюкози або хлориду натрію, і (III) вони стерилізовані нагріванням, опроміненням або мікрофільтрацією. Придатні композиції, що містять сполуку за винаходом, можуть бути розчинені або суспендовані в придатному носії для використання в розпилювачі або аерозолі-суспензії або аерозолі-розчині або можуть бути поглинені або адсорбовані на придатному твердому носії для застосування в інгаляторі сухого порошку. Тверді композиції для ректального введення включають супозиторії, які одержані відповідно до відомих способів і містять щонайменше одну сполуку за винаходом.

[0061] Дозовані лікарські форми за винаходом, використовувані для терапевтичного введення, повинні бути стерильними. Стерильність легко досягається шляхом фільтрації через стерильні мембрани (наприклад, мембрани з діаметром комірки 0,2 мкм) або іншими відомими способами. Лікарські форми звичайно зберігаються в ліофілізованій формі або у вигляді водного розчину. рН композицій за даним описом в деяких варіантах здійснення, наприклад, може бути в межах від 3 до 11, може бути в межах від 5 до 9 або може бути в межах від 7 до 8, включно.

[0062] У той час як одним зі способів введення є пероральне введення лікарських засобів, можуть бути використані інші способи введення. Наприклад, композиції можна вводити підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, у товсту кишку, ректально, інтраназально або внутрішньоочеревинно у вигляді різних лікарських форм, таких як супозиторії, імплантовані гранули або невеликі циліндри, аерозолі, пероральні дозовані лікарські форми, а також композиції для місцевого застосування, такі як мазі, краплі і шкірні пластири. Сполуки за варіантами здійснення за винаходом можуть бути включені у формовані вироби, такі як імплантати, у тому числі, але ними не обмежуючись, клапани, стенти, трубки і протези, у яких можуть застосовуватися інертні матеріали, такі як синтетичні полімери або силікони (наприклад, композиції Silastic®, силіконовий каучук або інші комерційно доступні полімери). Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідфенол, полігідроксіетиласпартамідфенол або поліетиленоксидполілізін, заміщений пальмітоїльними залишками. Крім того, сполука за винаходом може бути пов'язана з класом біодеградуємих полімерів, використовуваних для досягнення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад з полімолочною кислотою, полігліколевою кислотою, співполімерами полімолочної і полігліколевої кислоти, полі-епсилон-капролактоном, полігідроксимасляною кислотою, поліортоєфірами, поліацеталями, полідигідропіранами, поліціаноакрилатами і поперечноштитими або амфіпатичними блок-співполімерами гідрогелів.

[0063] Сполуку за винаходом також можна вводити у вигляді ліпосомальних систем доставки, таких як невеликі одношарові везикули, великі моноламельярні везикули і багатшарові везикули. Ліпосоми можуть бути утворені з різних ліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні. Сполука за винаходом також може бути доставлена за допомогою антитіл, фрагментів антитіл, факторів росту, гормонів або інших цільових фрагментів, з якими з'єднані молекули сполуки (наприклад, дивіться Remington: The Science and Practice of Pharmacy, vide див. вище), включаючи in vivo кон'югацію сполуки варіанта здійснення за винаходом з компонентами крові.

[0064] III. Синтез

[0065] Запропоновані загальні і конкретні способи синтезу, які автори даного винаходу використовують для одержання прикладів здійснення винаходу. Фахівцям у даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що певні зміни або модифікації цих способів також можуть забезпечити синтез сполук відповідно до винаходу. У деяких випадках фраза "такі як" використовується для перерахування різних альтернатив для більш загальних сполук або структур. Варто розуміти,

що фраза "такі як" не повинна бути витлумачена як обмежуюча і що її значення знаходиться у відповідності з "включаючи, наприклад, але ними не обмежуючись".

[0066] Визначені умови були загальними для конкретних прикладів, представлених нижче.

Мікрохвильове нагрівання здійснювали з використанням мікрохвильового реактора Biotage® Emrys Liberator або Initiator. Колонкову хроматографію здійснювали з використанням системи флеш-хроматографії Biotage® SP4. Видалення розчинника здійснювали з використанням або роторного випарника Buchi, або відцентрового випарника Genevac®. ЯМР-спектри реєстрували при 400 МГц на спектрометрі Varian Unity® з використанням дейтерованих розчинників. Хімічні зсуви наведені відносно залишкового протонowanego розчинника.

[0067] Тонкошарову хроматографію здійснювали на скляних планшетах Whatman®, попередньо покритих 0,25-мм шаром силікагелю, з використанням у різних співвідношеннях одного або декількох наступних розчинників: EtOAc, гептан, дихлорметан або метанол.

[0068] Аналітичну РХ/МС проводили для багатьох прикладів за допомогою системи Waters ACQUITY™ з використанням колонки XBridge™ C18 1,7 мкм 2,1×50 мм. Розчинники А і В являють собою суміші вода мас./0,1% мурашина кислота й ацетонітрил мас./0,1% мурашина кислота, відповідно. Загальний час методу 5 хвилин із градієнтом 5% В - 99% В протягом 4 хв. при швидкості потоку 0,3 мл/хв. Мас-спектральні дані одержували на системі Waters SQD з 100-2000 а.о.м. у режимі позитивної іонізації електроспреем.

[0069] Альтернативно, підтвердження чистоти і маси виконували на системі Waters Autopurification з використанням колонки XBridge™ C8 3,5 мкм 4,6×50 мм. Розчинники А і В являють собою суміш вода мас./0,1% мурашина кислота і суміш ацетонітрил мас./0,1% мурашина кислота, відповідно. Загальний час методу 6 хвилин із градієнтом 10% В - 95% В протягом 5 хв. при швидкості потоку 2,5 мл/хв. Мас-спектральні дані одержували на системі Micromass ZQ™ з 130-1000 а.о.м. у режимі позитивної іонізації електроспреем.

[0070] Препаративну оберненофазову РХ/МС виконували в багатьох прикладах на системі Waters Autopurification з використанням колонки XBridge™ C8 5 мкм, 19×100 мм. Розчинники А і В являють собою суміш вода мас./0,1% мурашина кислота і суміш ацетонітрил мас./0,1% мурашина кислота, відповідно. Загальний час методу 12 хвилин із градієнтом 30% В - 95% В протягом 10 хв. зі швидкістю потоку 20 мл/хв. Мас-спектральні дані одержували на системі Micromass ZQ™ з 130-1000 а.о.м. у режимі позитивної іонізації електроспреем.

[0071] Розділення рацемічних сполук за допомогою препаративної ВЕРХ виконували в багатьох прикладах, використовуючи одну з наступних хіральних колонок: Chiralpak® IA (5×50 см або 2×25 см), Chiralpak® AD (2×25 см) або Chiralcel® OD (2×25 см). Співвідношення енантіомерів очищених сполук визначали за допомогою аналізу ВЕРХ на колонці 0,45×25 см з аналогічною нерухомою фазою (IA, AD або OD).

[0072] Загальні методи й експерименти для одержання сполук за даним винаходом наведені нижче. У деяких випадках, конкретна сполука описана як приклад. Проте, варто брати до уваги, що в кожному випадку був одержаний ряд сполук за даним винаходом згідно зі схемами і даними експерименту, описаними нижче. Для тих сполук, де надані дані ЯМР і/або мас-спектрометрії, дані представлені на фіг. 6.

[0073] У даному документі використовуються наступні скорочення:

AcOH: оцтова кислота,

безвод.: безводний,

вод.: водний,

Bn: бензил,

Boc: трет-бутоксикарбоніл,

CSA: камфорсульфонова кислота,

д: день (дні),

DAMP: дистресасоційований молекулярний патерн,

DBU: 1,8-діазобіцикло[5,4,0]ундец-7-ен,

DCE: 1,2-дихлоретан,

DCM: дихлорметан,

DIPEA: N,N-діізопропілетиламін,

DMA: N,N-диметилацетамід,

DMAp: 4-диметиламінопіридин,

DMF: N,N-диметилформамід,

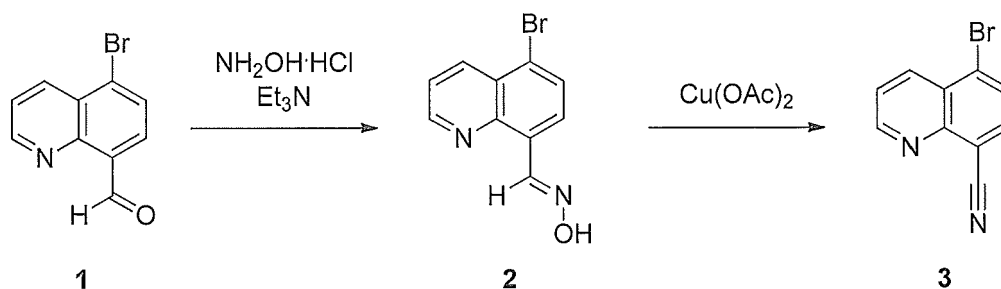
DMCO: диметилсульфоксид,

длДНК: дволанцюжкова ДНК,

EDC: 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид

е.н.: енантіомерний надлишок,

	EtOAc: етилацетат,
	EtOH: етанол,
	год.: година (години),
5	HATU: гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію,
	HCl: соляна кислота,
	HCQ: гідроксихлорохін,
	hep: н-гептан,
	HEPES: 4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота,
10	ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія,
	IFN: інтерферон,
	IPA: ізопропіловий спирт або ізопропанол,
	K ₂ CO ₃ : карбонат калію,
	MeOH: метанол,
15	MgSO ₄ : сульфат магнію (безводний),
	хв.: хвилина (хвилини),
	MTBE: метил-трет-бутиловий ефір,
	Na ₂ CO ₃ : карбонат натрію,
	Na ₂ SO ₄ : сульфат натрію (безводний),
20	NaBH ₄ : борогідрид натрію,
	NaCl: хлорид натрію,
	NaN: 60% гідрид натрію, диспергований в маслі,
	NaHCO ₃ : бікарбонат натрію,
	NaOH: гідроксид натрію,
25	NBS: N-бромсукцинімід,
	NH ₄ Cl: хлорид амонію,
	NH ₄ OH: гідроксид амонію,
	NMP: N-метилпіролідон,
	Ns: нозил або о-нітробензолсульфоніл,
30	°C: градуси Цельсія,
	PAMP: патогенасоційований молекулярний патерн,
	PBMC: моноклеарні клітини периферичної крові,
	PBS: фосфатно-солевий буферний розчин,
	pDC: плазмацитоїдні дендритні клітини,
35	PhNTf ₂ : N-фенілтрифторметансульфонімід,
	кПЛР (qPCR): кількісна полімеразна ланцюгова реакція,
	R848: резиквімод,
	к.т.: кімнатна температура,
	насич.: насичений,
40	SNAP: картридж для флеш-хроматографії з товарним знаком BIOTAGE®,
	SOC: стандарт лікування,
	олРНК: одноланцюжкова РНК,
	ТЗР: ангідрид пропілфосфонової кислоти,
	tBuOK: трет-бутилоксид калію,
45	TEA: триетиламін,
	TEMPO: 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксил,
	Tf: трифторметансульфонат,
	ТФК: трифтороцтова кислота,
	ТГФ: тетрагідрофуран,
	TLDA: Taqman® Low Density Array,
50	TLR: Toll-подібний рецептор,
	TSA: п-толуолсульфонова кислота.
	[0074] Загальні способи синтезу
	[0075] Сполуки одержували відповідно до загальних методів синтезу, показаних на схемах
1-31.	
55	[0076] Схема 1

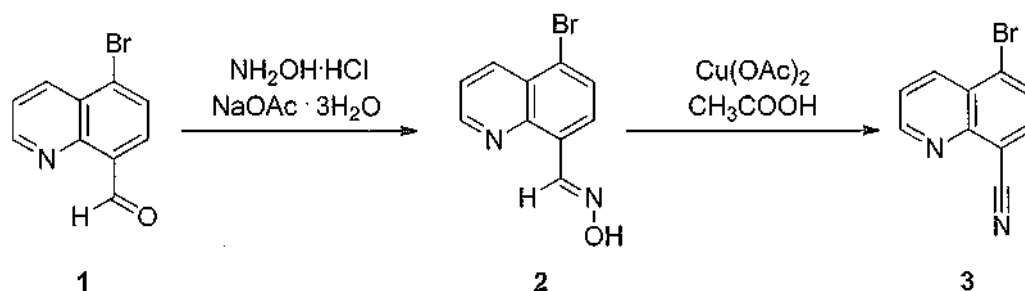


[0077]

[0078] Для одержання сполук за деякими із прикладів використовують ключову проміжну сполуку 3, яка може бути одержана згідно зі способом, зображеним на схемі 1. Комерційно доступний 5-бромхінолін-8-карбальдегід 1 (Frédéric de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, "New Route to Unsymmetrical 9,10-Disubstituted Ethynylantracene Derivatives", Synthesis, 2006, 293-298) обробляють гідроксиламіну гідрохлоридом з одержанням оксиму 2. Потім сполуку 2 перетворюють у відповідний нітрil 3 у присутності каталітичної кількості ацетату міді з одержанням однієї з ключових проміжних сполук, описаних у даному документі. Проміжну сполуку 3 використовують для синтезу сполук, описаних у даному документі, шляхом заміни в 5-му положенні 5-бромхінолін-8-карбальдегіду відповідними ароматичними, гетероароматичними і насиченими гетероциклічними сполуками, такими як піперидини, піперазини і морфоліни, у відповідних умовах. описаних докладно нижче.

[0079] Альтернативний спосіб синтезу ключової проміжної сполуки 3 показаний на схемі 2, де триетиламін на першій стадії синтезу замінений на ацетат натрію.

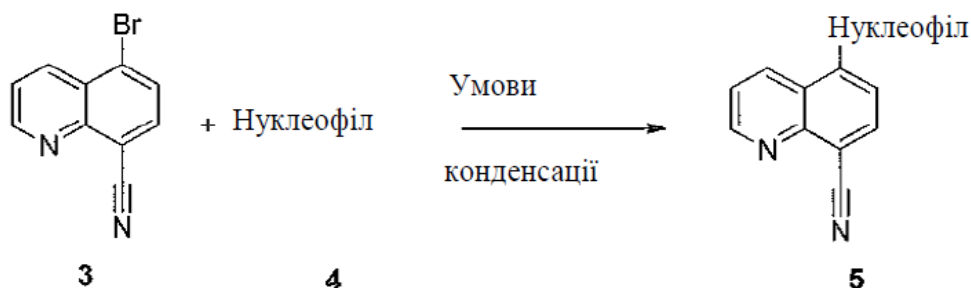
[0080] Схема 2



[0081]

[0082] Деякі сполуки за прикладами одержують шляхом звичайного способу конденсації, як показано на схемі 3, де бромхінолін 3 конденсують з відповідним нуклеофілом 4 з утворенням сполуки 5, яка може являти собою або ключову проміжну сполуку, або кінцеву сполуку, описану більш докладно нижче.

[0083] Схема 3

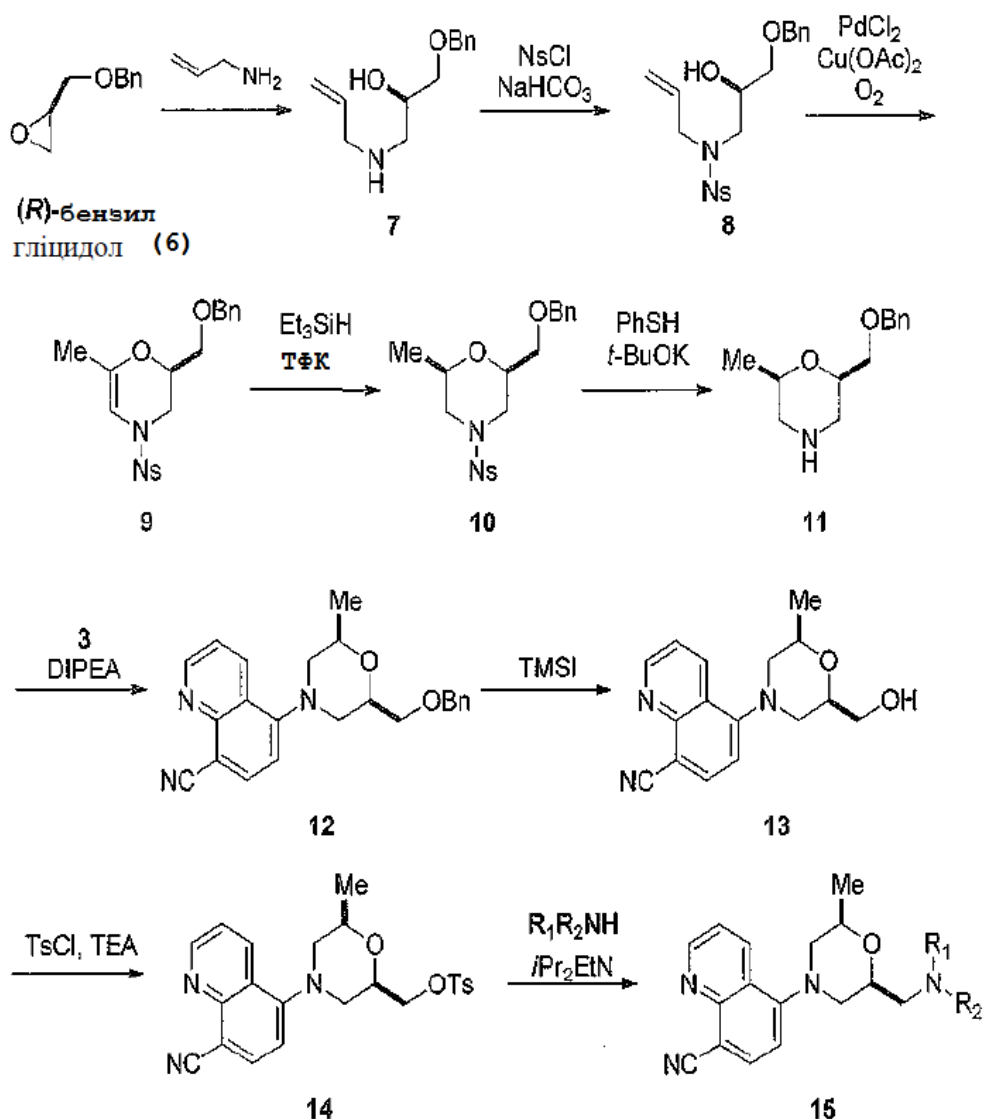


[0084]

[0085] Ряд прикладів, представлених сполукою 15, одержують з додаткової проміжної сполуки 14, як показано в загальному способі, представленою на схемі 4. Відповідним чином захищений хіральний епоксид 6 конденсується з аліламіном з одержанням хіального аміноспирту 7. Після захисту вторинного аміну мезилатом одержану проміжну сполуку 8 міжмолекулярно циклізують з утворенням ненасиченого пірану 9. Відновлення подвійного зв'язку енаміну для одержання сполуки 10, з наступним видаленням мезильної групи, дає

- сполуку 9. Конденсація сполуки 11 із бромідом 3 (схема 1 або 2) з використанням або без використання каталізатора на основі паладію дає сполуку 12, після чого видалення захисної групи у сполуки 13 і наступна активація одержаного спирту дають ключову проміжну сполуку 14. Активована сполука 14 може бути легко перетворена в ряд сполук за прикладами, наведеними
- 5 нижче, з використанням відповідним чином заміщених амінів і реагентів конденсації з одержанням сполук загальної структури 15.

[0086] Схема 4



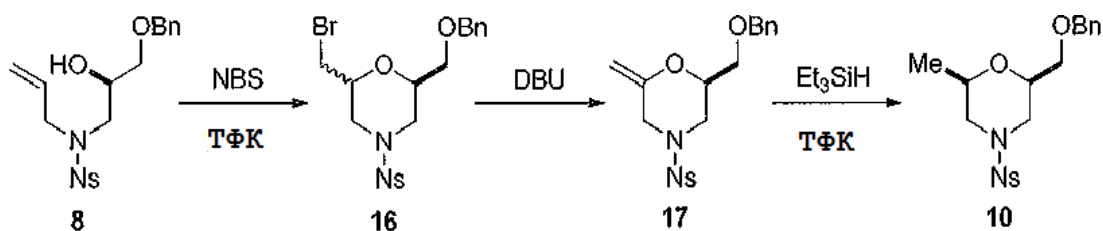
10

[0087]

[0088] Альтернативний спосіб одержання загальної структури 10 показаний на схемі 5. Радикальну циклізацію захищеного спирту 8 можна здійснити шляхом обробки N-бромсукцинімідом з одержанням сполуки 16. Видалення групи бром з використанням основи дає енол 17, який потім відновлюють силаном з одержанням проміжної сполуки 10.

15

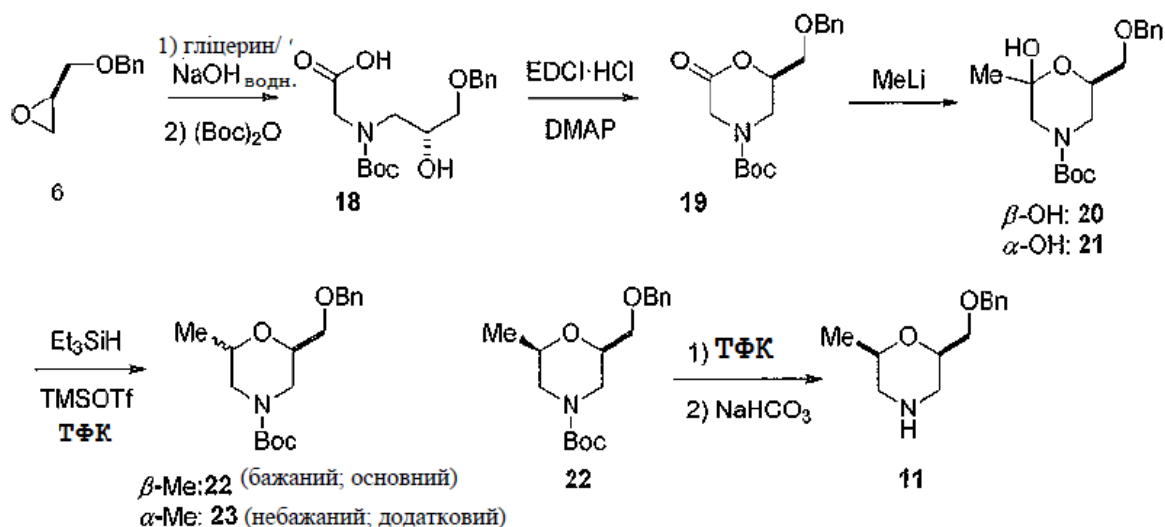
[0089] Схема 5



[0090]

[0091] Альтернативний спосіб одержання сполуки загальної структури 11 зображений на схемі 6. Починаючи з хірального епоксид вихідної речовини 6 після захисту вторинного аміну Вос-захисною групою одержують спирт 18. Утворення лактону з використанням розчинного у воді DCC (дикальцій цитрату) дає сполуку 19, яка потім може бути піддана алкілюванню за допомогою алкіллітію, такого як метиллітій, з утворенням суміші кеталів, 20 і 21. Потім суміш кеталів відновлюють з одержанням діастереомерної суміші сполук морфоліну 22 (що є бажаним діастереоізомером) і сполуки 23, яка може бути легко розділена хроматографією на колонці із силікагелем. Було виявлено, що співвідношення метилморфолінової суміші складає від 4:1 до 9:1 у бік сполуки структури 22. Для наступних додаткових сполук проводили рентгенівське дослідження кристалічної структури для підтвердження абсолютної стереохімії сполуки 22. Сполука 22 легко перетворюється в сполуку 11 шляхом видалення захисту за допомогою кислоти, такої як ТФК, і наступної нейтралізації основою.

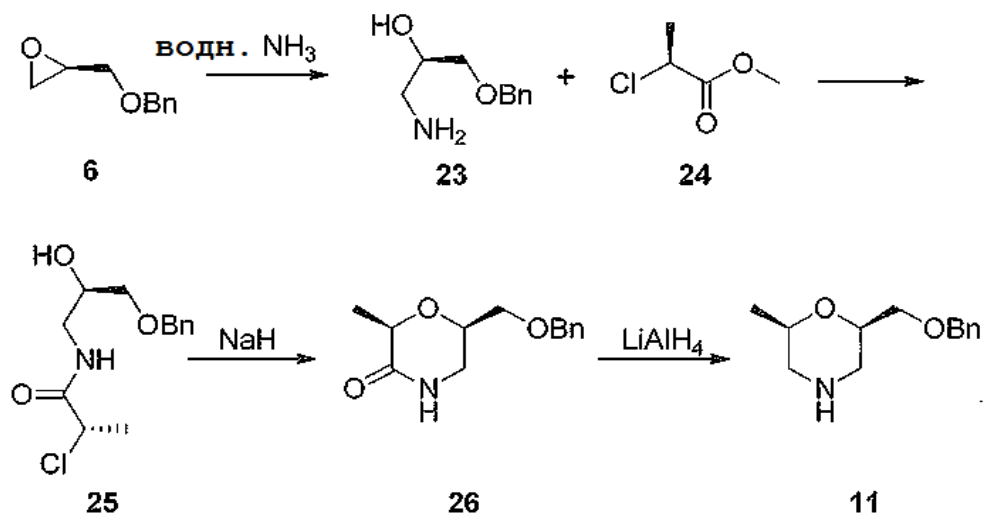
[0092] Схема 6



[0093]

[0094] Третій спосіб одержання ключової проміжної сполуки 11 показаний на схемі 7. Комерційно доступний захищений епоксид 6 конденсують з водним розчином аміаку з одержанням аміноспирту 23, який у свою чергу конденсують з хіральним хлорпропіонатом 24 з утворенням енантімерно чистого амід 25. Утворення ефіру з використанням сильної основи, такої як гідрид натрію, дає лактам 26, який може бути перетворений у проміжну сполуку 11 за допомогою відновлення амід в циклічний амін.

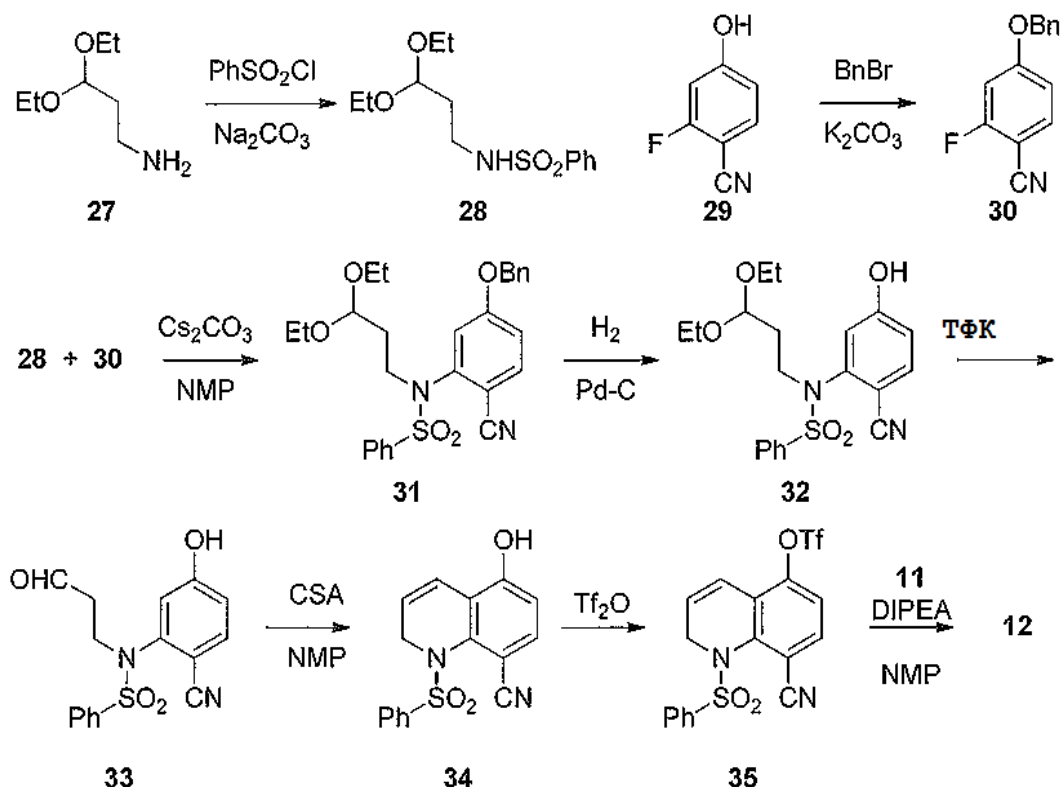
[0095] Схема 7



[0096]

[0097] Альтернативний спосіб одержання сполук за прикладами, охоплюваними загальною структурою 5, представлених на схемі 3, і сполуки 12 на схемі 4, проілюстрований на схемі 8. Вихідні речовини 28 і 30, одержані з комерційно доступних джерел (27 і 29), можуть бути легко конденсовані в присутності неорганічної основи з утворенням сполуки 31. Фенольну захисну групу видаляють шляхом відновного гідролізу з утворенням сполуки 32, захисну ацетальну групу гідролізують кислотою з утворенням альдегіду 33, і потім одержують біциклічний гетероцикл 34 в умовах конденсації, каталізованої кислотою. Гідроксильна група фенолу сполуки 34 потім активується з утворенням сполуки 35, яка далі може бути конденсована зі сполукою 11 з утворенням сполуки 12, як показано на схемі 4. Сполука 11 може бути заміщена іншими нуклеофілами, як показано в наведених нижче прикладах.

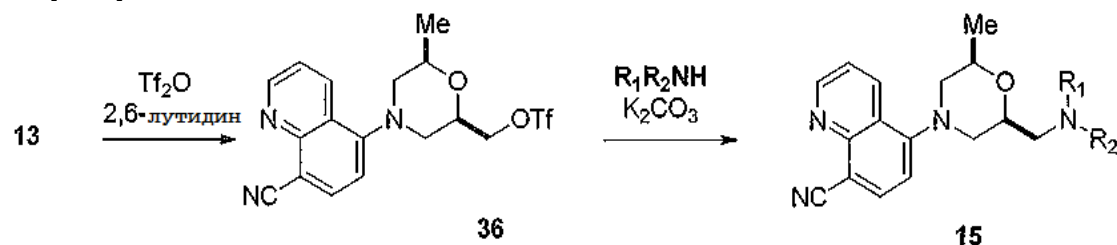
[0098] Схема 8



[0099]

[0100] У двох альтернативних способах одержання сполук із загальною структурою 15 використовують процеси, зображені на схемі 9 і 10. Проміжна сполука 13 активується шляхом утворення трифлату 36 з наступним заміщенням відповідним аміном у присутності основи, такої як карбонат калію, з утворенням бажаної цільової сполуки 15, як показано на схемі 9.

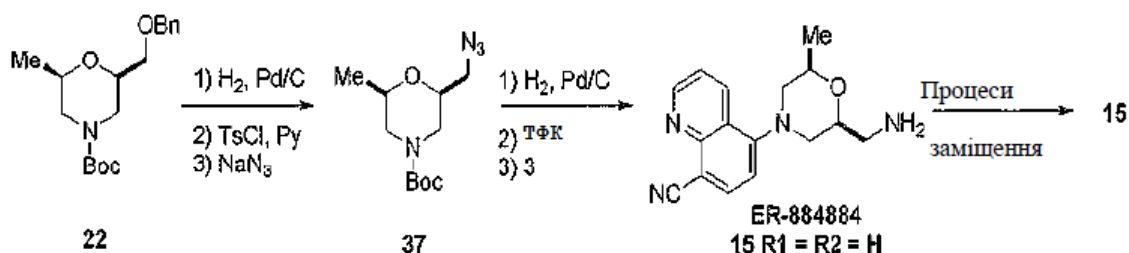
[0101] Схема 9



[0102]

[0103] Виходячи з Вос-захищеного хірального морфоліну 22 на схемі 6, фахівець у даній галузі може запропонувати додаткові приклади одержання сполук загальної структури 15 шляхом перетворення захищеного спирту в проміжну сполуку азиду 37, як показано на схемі 10. Сполука 37 легко перетворюється в первинний амін ER-884884 шляхом відновлення азиду, видалення захисної Вос-групи і конденсації зі сполукою 3. ER-884884 подібним чином може бути перетворений у додаткові аналоги, зображені сполукою загальної структури 15, за допомогою процесів або алкілювання, або ацилювання.

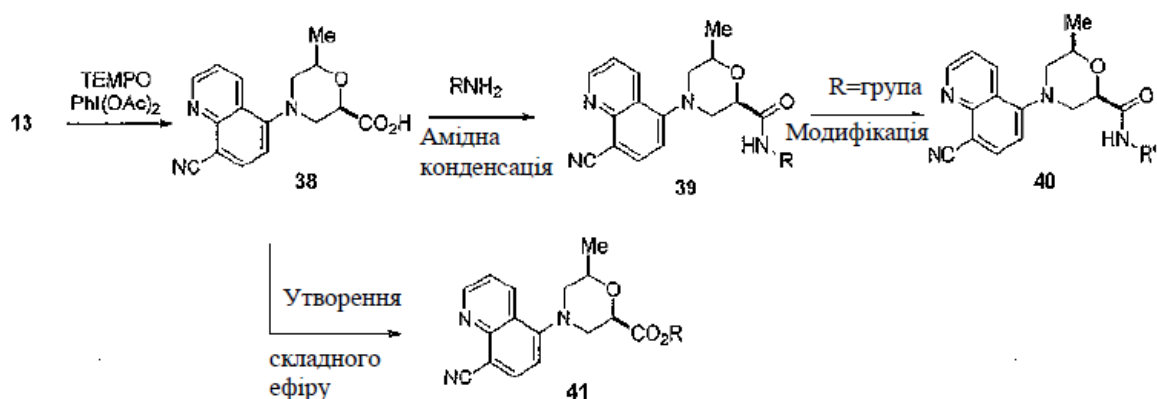
[0104] Схема 10



5 [0105]

[0106] Здійснення альтернативного ряду прикладів сполук проводять шляхом окислювання ключової проміжної сполуки 13 з одержанням сполуки 38 і наступним одержанням сполук за прикладами в умовах амідної конденсації з утворенням сполуки 39, як показано на схемі 11. При одержанні деяких сполук за прикладами, використовуючи зазначений загальний спосіб, будуть потрібні одна або дві додаткові стадії з одержанням бажаних цільових сполук загальної структури 40. Аналогічним чином різні складні ефіри, представлені загальною структурою 41, можна легко одержати зі сполуки 38 з використанням різних способів фахівцями в даній галузі.

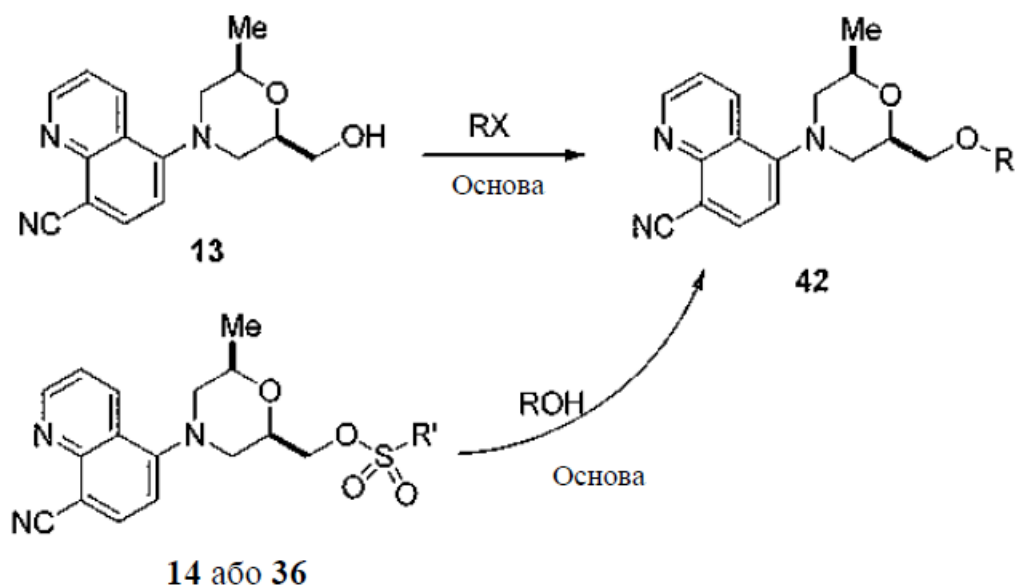
[0107] Схема 11



[0108]

[0109] Аналогічним чином, інші сполуки за прикладами одержують двома можливими способами: (1) заміна активованої групи на алкільну, алкенільну або арильну функціональну групу, використовуючи основу і сполуку 11 за схемою 4; або з використанням активованого спирту 14 або 36 з фенолами або алкіловими спиртами в присутності відповідної основи. Обидва способи одержання сполук за прикладами із загальною хімічною структурою 42 показані на схемі 12.

[0110] Схема 12



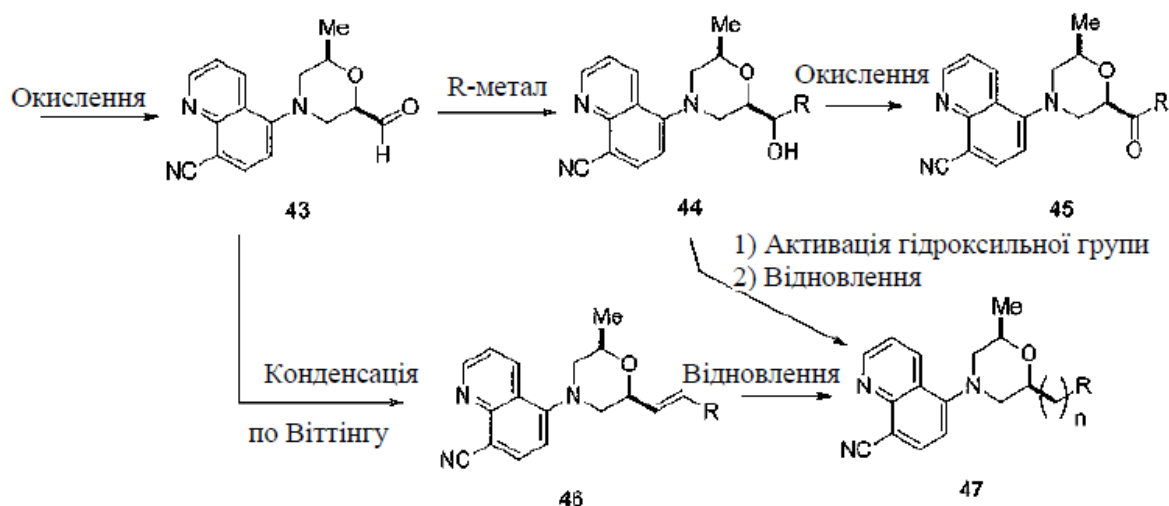
[0111]

5 [0112] Ключова проміжна сполука 13 також може бути окислена з утворенням альдегіду 43 з наступною конденсацією з різними алкільними й арильними конденсуючими агентами з одержанням сполук за прикладом 44 або 46, як показано на схемі 13. Потім одержані продукти можуть бути перетворені в додаткові сполуки за прикладами або окислюванням сполуки 44 з одержанням сполуки загальної структури 45, або відновленням сполуки 46 з одержанням сполук загальної структури 47, де $n=2$. Аналогічним чином, фахівець у даній галузі може синтезувати

10 додаткові сполуки за прикладами із проміжної сполуки 44 шляхом активування гідроксильної групи, наприклад, утворенням трифлату з наступним відновленням з використанням деяких можливих відновних агентів з одержанням сполук за прикладами, що містять на одну менше метиленових груп або сполуки 47, де $n=1$.

[0113] Схема 13

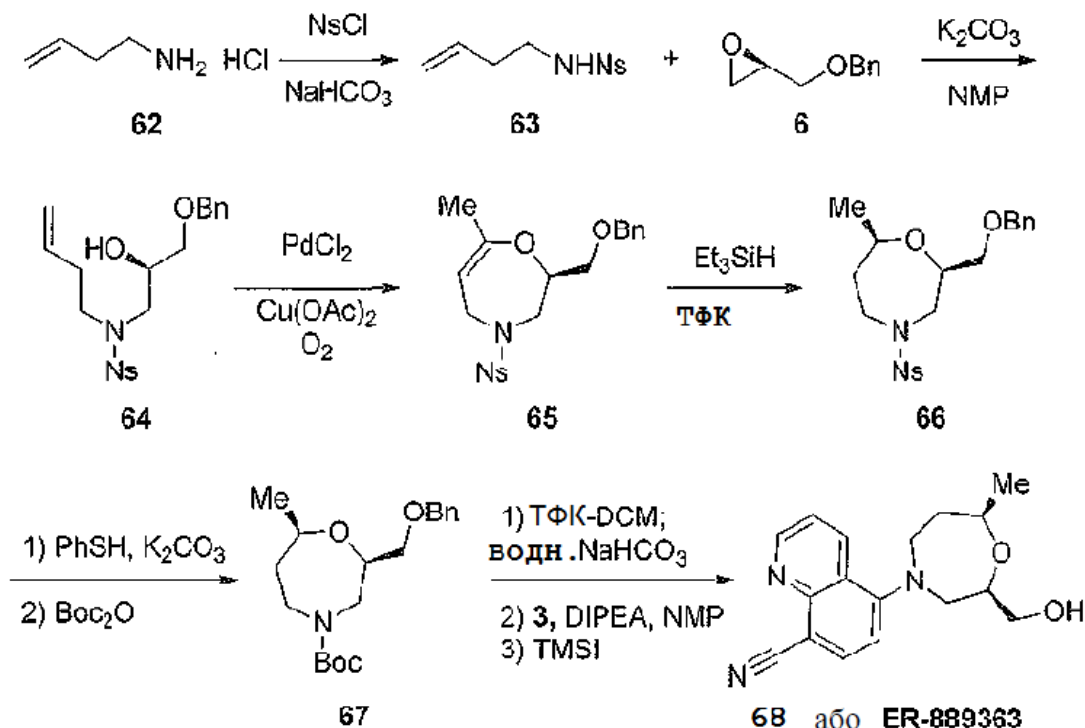
15



[0114]

20 [0115] Остаточний набір сполук за прикладами одержують шляхом використання схеми 14. Використовуючи спосіб синтезу для одержання сполуки 13, аналогічний представленому на схемі 4, можна одержати бажану семичленну гетероциклічну сполуку 68, замінюючи алкіламін на 1-аміно-3-бутен 62. Потім сполука 68 може бути активована і далі конденсована з різними заміщеними амінами для синтезу додаткових аналогів аналогічним чином, як це показано, зокрема, на схемах, представлених вище.

[0116] Схема 14



[0117]

[0118] Одержання сполук за прикладами

5 [0119] Сполука 3 - схема 1

[0120] До суспензії 5-бромхінолін-8-карбальдегіду 1 (1,00 г, 4,24 ммоль) і гідроксиламін гідрохлориду (1,177 г, 16,94 ммоль) в ацетонітрилі (110 мл) додавали TEA (2,362 мл, 16,94 ммоль) з наступним нагріванням зі зворотним холодильником протягом 3 год. і одержанням суспензії жовтого кольору. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, осад відфільтровували, і осад на фільтрі промивали ацетонітрилом (50 мл). Сирий твердий продукт очищали через невеликий шар силікагелю (10 г), елюючи EtOAc (300 мл) з одержанням альдоксиму 2 у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

[0121] Альдоксим 2 (1,001 г, 4,0 ммоль) і моногідрат ацетату міді(II) (84,6 мг, 0,424 ммоль) у безводному ацетонітрилі (180 мл) перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 12 год. Після завершення реакції розчин охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, і шар на фільтрі промивали H₂O, одержуючи тверду речовину коричневого кольору. Сирий твердий продукт очищали через невеликий шар силікагелю (приблизно 10 г), елюючи (DCM 100 мл) з одержанням 5-бромхінолін-8-карбонітрилу 3 (0,783 г, 3,4 ммоль, 79,3%-ний вихід за 2 стадії) після концентрування і сушіння у вакуумі елюйованого продукту у вигляді твердої речовини світло-бежевого кольору. Дивіться: Frédéric de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, Synthesis, 2006, 293.

[0122] Сполука 3 - схема 2

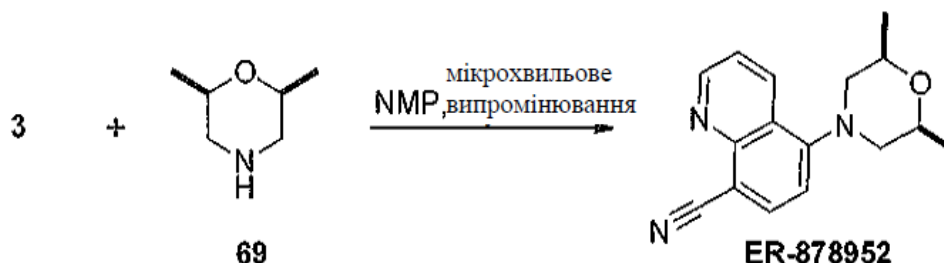
[0123] До перемішаного розчину тригідрату ацетату натрію (31,6 г, 0,232 моль) у етанолі (0,498 л) при 15°C додавали бромхінолін-8-карбальдегід (49,84 г, 0,211 моль), а потім гідрохлорид гідроксиламіну (15,55 г, 0,223 моль). Одержану суміш нагрівали при 70°C протягом 3 год., після чого реакційну суміш охолоджували до 35°C і потім розбавляли водою (250 мл). Суміш частково концентрували до приблизно 250 мл, після чого додавали воду (250 мл), 2-метокси-2-метилпропан (120 мл) і гептан (120 мл), потім повторно концентрували суміш до приблизно 250 мл. Одержану суспензію розбавляли водою (250 мл) і охолоджували до 0°C, після чого додавали 1М розчин NaOH у воді (211 мл), і кінцеву суміш інтенсивно перемішували протягом 10 хв. Суспензію фільтрували, промивали водою (498 мл), і осад на фільтрі сушили при 30°C протягом 18 годин з одержанням альдоксиму 2 (49,75 г, 0,198 моль, 93,9%-ний вихід) у вигляді порошку бежевого кольору.

[0124] До перемішаної суспензії сполуки 2 (48,21 г, 0,192 моль) в ацетонітрилі (386 мл) при 15°C додавали ацетат міді(II) (0,523 г, 2,9 ммоль), потім оцтову кислоту (13,1 мл, 0,229 моль). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 21 год., потім, після повного

завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до 50°C. Додавали воду (0,39 л), і суміш частково концентрували з наступним розведенням водою (290 мл) і охолоджували до 5°C. Додавали 1М розчин NaOH у воді (230 мл) і продовжували інтенсивне перемішування протягом 10 хв. Суспензію фільтрували, осад на фільтрі промивали водою (500 мл) і сушили з одержанням сполуки 3 (42,80 г, 0,183 моль, 95,6%-ний вихід) у вигляді порошку темно-сірого кольору.

[0125] Синтез ER-878952 - схеми 3 і 15 (спосіб 1)

[0126] Схема 15



[0127]

[0128] Сполуку 3 (200,2 мг, 0,86 ммоль) у NMP (1 мл) і комерційно доступний цис-2,6 диметилморфолін 69 (133,4 мг, 1,16 ммоль - як типову сполуку 4 на схемі 3) нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш фільтрували і розподіляли в декілька посудин, розбавляли NMP і очищали з використанням ВЕРХ (колонка C18, градієнт 10/90-95/5 ацетонітрил/вода з 0,1% ТФК, протягом 15 хв., t=8,5-9 хв.) з одержанням після концентрування і сушіння у вакуумі бажаних об'єднаних фракцій ER-878952 (180 мг, 0,68 ммоль, 79,1%-ний вихід).

[0129] ER-880369 (8,2 мг, 0,031 ммоль, 48,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-878952, з використанням сполуки 3 (15 мг, 0,064 ммоль) і 2-етилморфоліну (22,2 мг, 0,191 ммоль). Розділення енантіомерів не виконували.

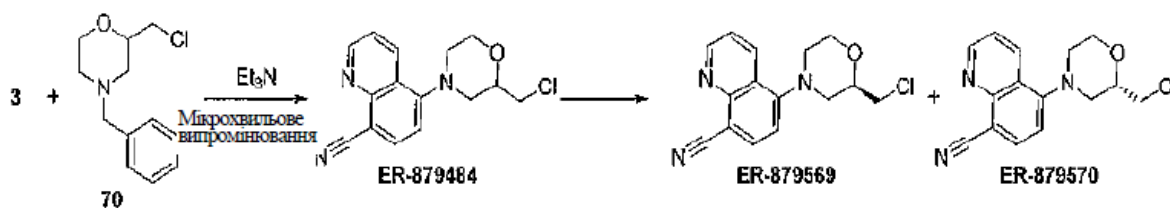
[0130] ER-885618 (385,2 мг, 1,032 ммоль, 60,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-878952 з використанням сполук 3 (400 мг, 1,716 ммоль) і 11 (398,1 мг, 1,799 ммоль) зі схеми 4.

[0131] Синтез сполуки ER-878952 (спосіб 2, схеми 3 і 15)

[0132] До перемішуваної суспензії сполуки 3 (12,00 г, 0,0515 моль) у NMP (30,0 мл) додавали сполуку 69 (14,8 г, 0,129 моль) з наступним нагріванням при 120°C протягом 4 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до 50°C, розбавляли IPA (30 мл), гептаном (60 мл) і потім ще охолоджували до 0°C. Через 30 хв. осад збирали фільтрацією, промивали попередньо охолодженою сумішшю (до 0°C) IPA (18,0 мл)/гептан (36 мл) і сушили в атмосфері N₂/вакуумі протягом 2 годин з одержанням ER-878952 (11,00 г) у вигляді порошку жовтого кольору. Фільтрат концентрували, розподіляли між EtOAc (120 мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (60 мл). Органічний шар відділяли, промивали водою (60 мл) і пропускали через попередньо оброблений (гептан-етилацетат 1:1) силікагель, елюювали за допомогою EtOAc (120 мл), потім концентрували. Одержану таким чином тверду речовину коричневого кольору суспендували в суміші EtOAc (10 мл) і гептану (10 мл) і нагрівали до 70°C, потім залишали охолоджуватися до 20°C. Осад, що випав, збирали фільтрацією, промивали сумішшю EtOAc (5,0 мл) і гептану (5,0 мл), потім сушили в атмосфері N₂/вакуумі протягом 1 години з одержанням додаткової кількості ER-878952 (0,649 г) у вигляді порошку жовтого кольору. У підсумку по способу одержували ER-878952 (11,64 г, 43,6 ммоль, 89,6%-ний вихід).

[0133] ER-879484 (спосіб 3, схеми 3 і 16)

[0134] Схема 16



[0135] До перемішаного розчину сполуки 3 (15 мг, 64,4 ммоль) і 4-бензил-2-(хлорметил)морфоліну 70 (43,6 мг, 0,193 ммоль) у ДМФ (0,5 мл) додавали ТЕА (0,27 мкл, 0,194 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 160°C протягом 1 години, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш напругу очищали на колонці для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою C-18 (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм; елюючи сумішшю ацетонітрилу у воді з 0,05% ТФК із градієнтом 0-40%). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднували, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-879484 (4,2 мг, 0,015 ммоль, 22,7%-ний вихід). Енантіомери ER-879484 (3,0 мг, 0,010 ммоль) розділяли, використовуючи препаративну колонку ВЕРХ, з одержанням після концентрування бажаних фракцій і сушіння у вакуумі ER-879569 (1,0 мг, 0,004 ммоль) і ER-879570 (1,0 мг, 0,004 ммоль). Абсолютна стереохімія була невідомою, але встановлювалася довільним чином.

[0136] ER-879739 (12 мг, 0,047 ммоль, 73,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-879484, виходячи зі сполуки 3 (15 мг, 0,064 ммоль) і 2-метилморфоліну (19,5 мг, 0,195 ммоль). Розділення енантіомерів не проводили.

[0137] ER-880191 (9,5 мг, 0,036 ммоль, 23,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-879484, виходячи зі сполуки 3 (35 мг, 0,150 ммоль) і (2S,6S)-2,6-диметилморфоліну (741 мг, 6,434 ммоль). Також виділяли цис-ізомер ER-878952 (15,2 мг, 0,057 ммоль, 37,9%-ний вихід). У цьому одержанні ТЕА не використовували.

[0138] Додаткові сполуки за прикладами, одержані з ER-878952

[0139] ER-885160. ER-878952 (85,6 мг, 0,320 ммоль) розчиняли в 1,2-етандіолі (1 мл) з наступним додаванням гідроксиду калію (60 мг, 1069 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 10 годин, після чого фільтрували, потім для очищення прямо поміщали на препаративну ВЕРХ-колонку C-18 з оберненою фазою (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм, елюючи 10-100% ацетонітрилом у воді з 0,05% ТФК). Бажані фракції концентрували досуха, розчиняли в MeOH (3 мл) і елювали на колонці із силікагелем, просоченим карбонатом (Biotage Isolute SPE, SiCO₃, 1 г), промивали MeOH (3 мл), концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-885160 (56,2 мг, 0,197 ммоль, 61,6%-ний вихід).

[0140] Одержання сполуки ER-890963 як прикладу сполуки 15, схема 4

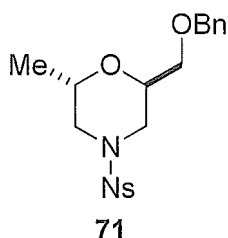
[0141] Сполука 7. У 22-літровий реактор поміщали (2R)-бензил-2-епоксипропіловий ефір (0,7692 кг, 4,684 моль) при внутрішній температурі 18-19°C. При 18-19°C додавали аліламін (3800 мл, 51 моль), і одержану суміш нагрівали при 50°C. Через 20 годин суміш концентрували, відганяли азеотропно з MTBE (3×4 л) з одержанням (R)-1-(аліламіно)-3-(бензилокси)пропан-2-олу 7 (приблизно 1037 г, 4,684 моль, 100%-ний передбачуваний вихід) у вигляді безбарвного масла.

[0142] Сполука 8. До перемішаної суспензії бікарбонату натрію (1180 г, 14,0 моль) у воді (7,2 л) при 10-11°C додавали розчин о-нітробензолсульфонілхлориду (1038 г, 4684 моль) у DCM (3100 мл) з наступним нагріванням одержаної в результаті двофазної суміші до 20°C. Додавали розчин сполуки 7 (приблизно 1037 г, приблизно 4684 моль) у DCM (4100 мл) протягом 3 год. при підтриманні внутрішньої температури в діапазоні 20-23°C і продовжували енергійне перемішування протягом ночі. Суміш при перемішуванні розбавляли водою (4100 мл) і після цього шари розділяли. Водний шар екстрагували MTBE (4100 мл). Об'єднані органічні шари розбавляли n-гептаном (4100 мл), послідовно промивали 1,0M розчином HCl (4700 мл), насиченим розчином NaHCO₃ (2,0 кг), водою (4100 мл), концентрували і досуха відганяли азеотропно з MTBE (3×5200 мл) з одержанням після сушіння протягом 3-х днів у вакуумі (R)-N-аліл-N-(3-(бензилокси)-2-гідроксипропіл)-2-нітробензолсульфонамід 8 (1,855 кг, 4,56 моль, 97%-ний вихід) у вигляді масла коричнево-зеленого кольору.

[0143] Сполука 9. Перемішвану суспензію сполуки 8 (1,80 кг, 4429 моль) у DMA (5,40 л) нагрівали при 40°C до повного розчинення, потім охолоджували до 25°C, після чого суміш поміщали в окремий реактор, що містить ацетат міді(II) (0,145 кг, 0,797 моль), потім промивали початкову посудину DMA (5,40 л). Після заміни внутрішньої атмосфери на кисень (1 бар) додавали хлорид паладію(II) (0,063 кг, 0,354 моль) і нагрівали при 28-32°C протягом 3-х днів. Після повного завершення реакції реакційну суміш розділяли на 2 рівні частини для полегшення обробки. Кожну частину окремо виливали в суміш 0,1M розчину HCl (23 л) і MTBE (9,0 л), підтримуючи при цьому внутрішню температуру <25°C. Шари розділяли, і водний шар екстрагували MTBE (9,0 л і 5,4 л). Всі органічні шари об'єднували, послідовно промивали 0,1M розчином HCl (5,5 л), 8%-ним розчином NaHCO₃ (5,9 кг), 29%-ним розчином NaCl (6,3 кг). До органічного шару додавали Целіт 545 (270 г), перемішували протягом 30 хв., фільтрували, і осад на фільтрі промивали MTBE (2,7 л). Усі фільтрати об'єднували і концентрували. Масло червонуватого відтінку повторно розчиняли в DCM (3,6 л) і обробляли 1,3,5-триазинан-2,4,6-

третіоном (79 г, 0,44 моль) при 25°C протягом 1 години. Суміш розбавляли МТВЕ (18 л) і фільтрували через Целіт 545 (270 г). Реактор і відфільтрований осад промивали МТВЕ (3,6 л), і об'єднаний фільтрат концентрували з одержанням (R)-2-((бензилокси)метил)-6-метил-4-((2-нітрофеніл)сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-1,4-оксазину 9 (1748 г, 4322 моль, 97,6%-ний вихід) у вигляді масла жовтого кольору.

[0144] Сполука 10. Перемішувану суспензію сполуки 9 (1748 г, 4322 моль) у DCM (3,5 л) нагрівали при 33-35°C доти, поки не одержували вільнотекучу суспензію, після чого суміш охолоджували до 18-20°C. В окремому реакторі ТФК (1,67 л, 21,6 моль) у DCM (2,62 л) охолоджували до 5°C при перемішуванні, після чого додавали триетилсилан (1,04 л, 6,48 моль), підтримуючи температуру в діапазоні 5-6°C, з наступним охолодженням до -5°C. Суспензію сполуки 9 у DCM повільно додавали в основний реактор протягом 1,5 год., підтримуючи температуру в інтервалі -5 і -3°C і потім продовжували перемішування протягом 4 год. при температурі від -5 до -3°C. Після повного завершення реакції реакційну суміш розбавляли попередньо охолодженим н-гептаном (8,74 л при -10°C), потім виливали в попередньо охолоджений розчин NaOH (NaOH: 890 г, 22,3 моль у воді: 8,7 л при 5°C), підтримуючи внутрішню температуру <15°C (більше 1 год.), потім у промивальному реакторі промивали МТВЕ (3,5 л). Суміш розбавляли МТВЕ (5,2 л) і шари розділяли. Органічний шар послідовно промивали водою (8,7 л), 30 мас.% NaCl (3,5 кг) у воді, водою (5,2 л), обробляли Целітом 545 (175 г) і фільтрували. Реакційну посудину й осад на фільтрі промивали МТВЕ (1,75 л), і об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі до прибл. 3,5 л, азеотропно відганяли з н-гептаном (8,7 л) і концентрували до прибл. 5 л. Осад рудувато-коричневого кольору збирали фільтрацією, промивали н-гептаном (3,5 л) і сушили в атмосфері N₂/вакуумі протягом 1 години. Одержані 1,65 кг твердої речовини об'єднували з 353 г твердої речовини, одержаної окремою партією, і суспендували в суміші н-гептан/EtOAc 1:1 (8,0 л). Суміш нагрівали при 61-63°C до повного розчинення, охолоджували до 23-25°C протягом 1 год., розбавляли гептаном (4 л) і додатково охолоджували до 10-12°C протягом 30 хв. Перемішування продовжували при цій температурі протягом 30 хв. Осад світло-бежевого кольору збирали фільтруванням, промивали сумішшю н-гептан/EtOAc 6:1 (2 л) і потім н-гептаном (4 л) з наступним сушінням в атмосфері N₂/вакуумі протягом ночі, а потім сушили у вакуумній печі при 35°C протягом 2 днів з одержанням (2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-метил-4-((2-нітрофеніл)сульфоніл)морфоліну 10 (1616 г, 3,98 моль, вихід 74% за 2 стадії зі сполуки 8) у вигляді твердої речовини рудувато-коричневого кольору.



[0145]

[0146] Другорядний продукт. (2R,6S)-2-((бензилокси)метил)-6-метил-4-((2-нітрофеніл)сульфоніл)морфолін 71 (діастереоізомер) виділяли шляхом очищення вихідного розчину 10.

[0147] Сполука 11. До перемішаного 1,0М розчину t-BuOK (0,650 л, 0,650 моль) у ТГФ (0,310 л), охолодженого до 5°C, додавали бензолтіол (63,66 мл, 0,620 моль) при підтриманні температури <10°C. Суміш перемішували при 10°C протягом 30 хв., потім нагрівали до 15°C протягом 1 години, після чого додавали розчин сполуки 10 (240,00 г, 590,5 ммоль) у ТГФ (0,60 л) при підтриманні температури в діапазоні 15-20°C і потім перемішували протягом 2 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш повільно гасили сумішшю 1,0М розчину HCl (1,30 л) у н-гептані (3,60 л, попередньо охолоджений до 10°C) при підтриманні температури реакційної суміші <15°C. Одержану суміш інтенсивно перемішували протягом 10 хв., потім шари розділяли. Органічний шар екстрагували водою (0,24 л) із промиванням н-гептаном (0,24 л). Усі водні шари об'єднували і промивали н-гептаном (3,60 л) з наступним додаванням NaCl (240 г) при перемішуванні. Водну суміш підлогували 5,0М розчином NaOH (165 мл) з наступною екстракцією, два рази, DCM (по 3,60 л і 2,40 л). Об'єднані органічні шари промивали 20 мас.% NaCl у воді (1400 г), концентрували, відганяли азеотропно з МТВЕ (1400 мл), повторно розбавляли МТВЕ (960 мл) і фільтрували через скляний фільтр. Фільтрат концентрували з одержанням (2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфоліну 11 у вигляді прозорого масла коричнюватого кольору, яке використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

[0148] Сполука 12. До перемішаного розчину сполуки 3 (137,6 г, 0,591 моль) у DMA (260 мл) додавали DIPEA (308 мл, 1,77 моль), потім розчин сполуки 11 (130,67 г, 0,5905 моль) у DMA (260 мл), промиваючи DMA (130 мл). Реакційну суміш нагрівали при 125-130°C протягом 2 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до 30°C і розбавляли EtOAc (1,96 л) і водою (0,65 л), після чого виливали у воду (2,61 л) при інтенсивному перемішуванні. Одержану суміш фільтрували через шар з Целіту 545 (260 г) і шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc (1,31 л) з наступним об'єднанням органічних шарів, які промивали два рази 5%-ним розчином NaCl (1,0 кг, кожного разу) і концентрували з одержанням твердої речовини чорного кольору. Тверду речовину розчиняли в DCM (1 л), розбавляли н-гептаном (520 мл) з наступним додаванням силікагелю (196 г) і MgSO₄ (130 г). Одержану суспензію перемішували при 20°C протягом 30 хв., фільтрували і елюювали ізопропілацетатом (2,09 л). Об'єднаний фільтрат концентрували, і одержану тверду речовину коричневого кольору суспендували в суміші EtOAc (196 мл) і н-гептану (523 мл). Суміш нагрівали до 70°C, потім охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Осади збирали фільтруванням, промивали сумішшю EtOAc/н-гептан 3:8 (220 мл) і сушили у вакуумі з одержанням 5-((2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу 12 (178,44 г, 0,478 моль, 80%-ний вихід) у вигляді порошку бежевого кольору.

[0149] Сполука 13. До перемішаної суспензії сполуки 12 (167,3 г, 0,45 моль) в ацетонітрилі (500 мл) додавали триметилсилілійодид (82,9 мл, 0,582 моль) при кімнатній температурі. Одержану суміш нагрівали при 70°C протягом 2 годин, після чого охолоджували до кімнатної температури, повільно гасили водою (167 г) і перемішували при 25-30°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 15°C з наступним додаванням 28% водного розчину гідрохлориду амонію (500 г), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш частково концентрували і потім розбавляли водою (0,5 л), MTBE (0,04 л) і н-гептаном (0,3 л) і потім охолоджували до 0-5°C. Осад збирали фільтруванням і промивали попередньо охолодженою водою (500 мл), потім сумішшю н-гептан/MTBE 7:1 (400 мл) з наступним сушінням у вакуумі (40°C) протягом ночі з одержанням 5-((2R,6R)-2-((гідроксиметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу 13 або ER-885493 (127,2 г, 0,45 моль, 100%-ний вихід) у вигляді порошку бежевого кольору.

[0150] Сполука 14. До перемішаного розчину сполуки 13 (24,8 г, 0,0875 моль) у DCM (200 мл) додавали частинами п-толуолсульфонілхлорид (17,95 г, 94,17 ммоль), потім TEA (24,60 мл, 0,1765 моль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш гасили водою (200 мл). Відділений органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували до смоли коричневого кольору. Сирий продукт очищали на силікагелі (SNAP 340×2 г, елюючи сумішшю гептан/EtOAc=від 5/1 до 3/1, ТШХ гептан/EtOAc=3/1, rf=0,6) з одержанням після концентрування цільових фракцій і сушіння у вакуумі ((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонату 14 (34,98 г, 79,95 ммоль, 84,9%-ний вихід) у вигляді порошку жовтого кольору.

[0151] Сполука 15 у вигляді Вос-захищеного ER-890963. До розчину сполуки 14 (13,9 г, 31,77 ммоль) і TEA (8,86 мл, 63,541 ммоль) у DMA (89 мл) при кімнатній температурі додавали по краплях комерційно доступний (S)-трет-бутил-2-етилпіперазин-1-карбоксилат (7,49 г, 34,95 ммоль) протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 12 годин до повного завершення реакції, після чого реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували для видалення DMA з наступним розведенням DCM (30 мл). Одержаний органічний розчин промивали два рази водою (по 30 мл), насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили над MgSO₄. Сирий продукт фільтрували, концентрували у вакуумі й очищали на силікагелі (SNAP 340 г, елюючи сумішшю 10-30% EtOAc у гептані, ТШХ гептан/EtOAc=3/1, rf=0,6) з одержанням після концентрування об'єднаних бажаних фракцій і сушіння у вакуумі 5-((2S,6R)-2-(((S)-4-(3,3-диметилбутаноїл)-3-етилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)-хінолін-8-карбонітрилу або Вос-захищеного ER-890963 (12,27 г, 24,15 ммоль, 76%-ний вихід) у вигляді порошку жовтого кольору.

[0152] ER-890963 або сполука 15

[0153] Вос-захищений ER-890963 (23,55 г, 49,10 ммоль) розчиняли при перемішуванні в DCM (50 мл), потім у ТФК (50 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Сирю речовину темно-оранжевого кольору розчиняли при перемішуванні в DCM (50 мл) і нейтралізували додаванням насич. водного розчину NaHCO₃ при 20°C доти, поки значення pH розчину не ставало рівним 5-6. Відділений водний шар екстрагували два рази DCM (по 50 мл), після чого об'єднані органічні шари промивали

насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували досуха. Сирий залишок перекристалізовували із суміші $\text{DCM}/i\text{PrOH}/\text{гептан}/\text{Et}_2\text{O}=1/1/1/1$ з одержанням ER-890963 (17,89 г, 47,14 ммоль, 96%) у вигляді жовтого порошку.

5 [0154] ER-886604 (7,8 мг, 0,021 ммоль, 73%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміно-4-метилбензолу (0,030 мл, 0,290 ммоль), при нагріванні в мікрохвильовій печі при 180°C протягом 15 хв. ER-886604 очищали з використанням ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм, елюючи 10% ацетонітрилом у воді, що містить 0,05% ТФК). Фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували досуха з наступним розведенням у MeOH (1 мл), пропускali через основний шар із силікагелю (Biotage SiCO_3 , 1 г, елюючи MeOH (1 мл)), концентрували і сушили у вакуумі. Видалення захисної групи Boc не було потрібне.

10 [0155] ER-886608 (8,2 мг, 0,019 ммоль, 67%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 5-аміно-1,2-диметилбензімідазолу дигідрохлориду (30 мг, 0,128 ммоль) разом з TEA (0,040 мл, 0,290 ммоль).

15 [0156] ER-886609 (7,4 мг, 0,017 ммоль, 59%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 5-аміно-1-етил-2-метилбензімідазолу (30 мг, 0,171 ммоль).

20 [0157] ER-886611 (9,2 мг, 0,027 ммоль, 88%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміноциклогексану (30 мг, 0,171 ммоль).

[0158] ER-886787 (4,5 мг, 0,012 ммоль, 43,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-амінопіримідину (24,7 мг, 0,263 ммоль).

25 [0159] ER-886788 (5,2 мг, 0,014 ммоль, 51%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-амінопіридину (24,4 мг, 0,263 ммоль).

[0160] ER-886789 (4,5 мг, 0,012 ммоль, 42%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-6-метилпіридину (28,1 мг, 0,263 ммоль).

[0161] ER-886790 (4,6 мг, 0,012 ммоль, 43%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-5-метилпіридину (28,1 мг, 0,263 ммоль).

35 [0162] ER-886814 (4,2 мг, 0,012 ммоль, 40,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і D-пролінолу (26,2 мг, 0,263 ммоль).

[0163] ER-886815 (4,0 мг, 0,011 ммоль, 38,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2,2-диметилпіролідину (14,2 мг, 0,145 ммоль).

40 [0164] ER-886816 (6,0 мг, 0,016 ммоль, 60%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-ізопропілпіролідину (29,4 мг, 0,263 ммоль).

[0165] ER-886817 (4,2 мг, 0,012 ммоль, 62%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (R)-2-метилпіролідину (22,1 мг, 0,263 ммоль).

45 [0166] ER-886818 (4,2 мг, 0,010 ммоль, 35,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-890604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (S)-3-фенілпіролідину (38,2 мг, 0,263 ммоль).

[0167] ER-886819 (5,2 мг, 0,015 ммоль, 52%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (R)-3-метилпіролідину (22,1 мг, 0,263 ммоль).

[0168] ER-886820 (6,2 мг, 0,018 ммоль, 62%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (S)-3-гідроксипіролідину (22,6 мг, 0,263 ммоль).

55 [0169] ER-886853 (6,2 мг, 0,017 ммоль, 58%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-4-метилпіридину (28,1 мг, 0,263 ммоль).

60 [0170] ER-886854 (2,9 мг, 0,007 ммоль, 25%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 3-фенілпіролідину гідрохлориду (47,7 мг, 0,263 ммоль).

[0171] ER-886855 (4,9 мг, 0,013 ммоль, 44%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-5-метоксипіридину (32,2 мг, 0,263 ммоль).

5 [0172] ER-886856 (7,8 мг, 0,022 ммоль, 78%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (S)-2-метилпіролідину (22,1 мг, 0,263 ммоль).

[0173] ER-886857 (5,6 мг, 0,015 ммоль, 54%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2,5-диметилпіролідину (25,7 мг, 0,263 ммоль).

10 [0174] ER-886858 (3,6 мг, 0,009 ммоль, 32%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-4-метоксипіридину (32,2 мг, 0,263 ммоль).

15 [0175] ER-886859 (2 мг, 0,005 ммоль, 20%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-6-метоксипіридину (32,2 мг, 0,263 ммоль).

[0176] ER-886860 (2,5 мг, 0,006 ммоль, 21%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 5-аміно-1-фенілпіразолу (41,3 мг, 0,263 ммоль).

20 [0177] ER-886866 (8,2 мг, 0,022 ммоль, 78%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і L-пролінолу (22,1 мг, 0,263 ммоль).

[0178] ER-886867 (4,5 мг, 0,013 ммоль, 45%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (R)-3-гідроксипіролідину (22,6 мг, 0,263 ммоль).

25 [0179] ER-886868 (6,5 мг, 0,019 ммоль, 65%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (S)-3-метилпіролідину (22,1 мг, 0,263 ммоль).

30 [0180] ER-886869 (5,3 мг, 0,015 ммоль, 51%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 3,3-диметилпіролідину (25,7 мг, 0,263 ммоль).

[0181] ER-886948 (6,2 мг, 0,016 ммоль, 56%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-3-метоксипіридину (32,2 мг, 0,263 ммоль).

35 [0182] ER-886949 (4,8 мг, 0,013 ммоль, 46%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (R)-3-гідроксипіперидину (26,2 мг, 0,263 ммоль).

[0183] ER-886950 (5,0 мг, 0,013 ммоль, 46%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (R,S)-2,6-диметилпіперидину (29,4 мг, 0,263 ммоль).

40 [0184] ER-886951 (3,2 мг, 0,009 ммоль, 31%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (S)-3-гідроксипіперидину (26,2 мг, 0,263 ммоль).

45 [0185] ER-886953 (5,8 мг, 0,016 ммоль, 55%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 4-гідроксипіперидину (26,2 мг, 0,263 ммоль).

[0186] ER-886955 (7,5 мг, 0,020 ммоль, 69%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-гідроксиметилпіперидину (29,9 мг, 0,263 ммоль).

50 [0187] ER-887137 (4,5 мг, 0,012 ммоль, 42%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2,3-диметилпіперазину (29,6 мг, 0,263 ммоль).

[0188] ER-887138 (5,9 мг, 0,016 ммоль, 57%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 3-амінопіридину (24,4 мг, 0,263 ммоль).

55 [0189] ER-887139 (6,5 мг, 0,018 ммоль, 63%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 3-амінопіридину (24,4 мг, 0,263 ммоль).

60 [0190] ER-887141 (5,2 мг, 0,014 ммоль, 50%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 4-метилпіперидину (25,7 мг, 0,263 ммоль).

[0191] ER-887142 (4,5 мг, 0,012 ммоль, 41%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 4,4-дифторпіперидину (31,4 мг, 0,263 ммоль).

5 [0192] ER-887143 (4,7 мг, 0,011 ммоль, 38%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 4-фенілпіперидину (41,8 мг, 0,263 ммоль).

[0193] ER-887144 (6,2 мг, 0,017 ммоль, 59%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 4-фторпіперидину (26,8 мг, 0,263 ммоль).

10 [0194] ER-887145 (6,5 мг, 0,019 ммоль, 65%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміноциклопентану (22,1 мг, 0,263 ммоль).

15 [0195] ER-887146 (7 мг, 0,018 ммоль, 60%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміно-3-метилциклогексану (29,4 мг, 0,263 ммоль).

[0196] ER-887177 (5,3 мг, 0,014 ммоль, 49%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-3-метилпіридину (20 мг, 0,145 ммоль).

20 [0197] ER-887253 (10,2 мг, 0,029 ммоль, 60%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (20 мг, 0,046 ммоль) і піперазину (40 мг, 0,460 ммоль).

[0198] ER-887442 (6,2 мг, 0,016 ммоль, 59%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,2 мг, 0,028 ммоль) і 1-аміно-4-метилциклогексану (30 мг, 0,265 ммоль).

25 [0199] ER-887443 (4,5 мг, 0,013 ммоль, 47%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміноциклобутану (10 мг, 0,141 ммоль).

[0200] ER-887444 (7,7 мг, 0,020 ммоль, 70,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміноциклопентану (20 мг, 0,177 ммоль).

[0201] ER-887526 (6,2 мг, 0,016 ммоль, 57%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміно-4-гідроксициклогексану (30 мг, 0,260 ммоль).

35 [0202] ER-887528 (5,4 мг, 0,015 ммоль, 51,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміно-2-гідроксициклопентану (30 мг, 0,297 ммоль).

[0203] ER-887539 (5,3 мг, 0,014 ммоль, 49%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміно-2-метилциклогексану (30 мг, 0,265 ммоль).

40 [0204] ER-887538 (6,5 мг, 0,014 ммоль, 51,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-5-фенілпіридину (50 мг, 0,294 ммоль).

[0205] ER-887540 (6,1 мг, 0,014 ммоль, 49%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-3-фенілпіридину (50 мг, 0,294 ммоль).

45 [0206] ER-887586 (6,2 мг, 0,017 ммоль, 59%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (S,R)-1-аміно-2-гідроксипіролідину (10 мг, 0,099 ммоль).

50 [0207] ER-887587 (7,5 мг, 0,019 ммоль, 65%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-3-етоксипіридину (40 мг, 0,290 ммоль).

[0208] ER-887588 (5,6 мг, 0,013 ммоль, 45%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 4-аміно-2-фенілпіридину (20 мг, 0,118 ммоль).

55 [0209] ER-887589 (2,4 мг, 0,006 ммоль, 19%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-6-фенілпіридину (20 мг, 0,118 ммоль).

60 [0210] ER-887722 (3,5 мг, 0,009 ммоль, 32%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 5-метилпіперазин-2-ону (20 мг, 0,175 ммоль).

[0211] ER-887723 (6,2 мг, 0,017 ммоль, 59%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-N-метилпіперазину (10 мг, 0,100 ммоль).

5 [0212] ER-887724 (6,2 мг, 0,016 ммоль, 55%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-N-пропілпіперазину (40 мг, 0,138 ммоль).

[0213] ER-887725 (7,2 мг, 0,018 ммоль, 64%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 4-(диметиламіно)піперидину (20 мг, 0,156 ммоль).

10 [0214] ER-887927 (10,2 мг, 0,024 ммоль, 82,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1,4'-біпіперидину (20 мг, 0,119 ммоль).

[0215] ER-887928 (3,2 мг, 0,009 ммоль, 31%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (R)-трет-бутилпіперидин-3-ілкарбамату (30 мг, 0,150 ммоль).

[0216] ER-888070 (4,5 мг, 0,012 ммоль, 43%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і трет-бутилпіперидин-4-ілкарбамату (30 мг, 0,150 ммоль).

20 [0217] ER-888202 (6,2 мг, 0,018 ммоль, 62%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і піперидину (0,034 мл, 0,348 ммоль).

[0218] ER-888203 (7,2 мг, 0,020 ммоль, 58%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15,5 мг, 0,035 ммоль) і морфоліну (0,030 мл, 0,350 ммоль).

25 [0219] ER-888204 (6,2 мг, 0,016 ммоль, 57%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (2S,6R)-2,6-диметилморфоліну (0,070 мл, 0,580 ммоль).

[0220] ER-888205 (4,6 мг, 0,012 ммоль, 41%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і ((2R,6R)-6-метилморфолін-2-іл)метанолу або ER-885491 (40 мг, 0,305 ммоль).

[0221] ER-885491. До перемішуваної суспензії сполуки 11 (890,2 мг, 4,023 ммоль) у MeOH (8 мл) додавали 5%-ний паладій на вугіллі (270 мг), після чого суміш продували газоподібним H₂ три рази з вакуумуванням між завантаженнями. Реакційну суміш перемішували в атмосфері H₂ при 40°C протягом 8 годин. Суміш, що не повністю прореагувала, дегазували у вакуумі з продуванням газоподібним N₂, а потім додавали 5%-ний паладій на вугіллі (100 мг) і 2 краплі конц. HCl, після чого реакційну суміш поміщали в атмосферу H₂, як описано вище, протягом 4 год. при 40°C. Після повного завершення реакції реакційну суміш продували газоподібним N₂ з наступним фільтруванням через Целіт 545, елююванням MeOH (5 мл), концентруванням і сушінням у вакуумі. Сирий продукт ER-885491 (378,2 мг, 2,883 ммоль, 71,7%-ний вихід) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0222] ER-888285 (8,6 мг, 0,020 ммоль, 59%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і N-(2-піридил)піперазину (30 мг, 0,184 ммоль).

45 [0223] ER-888286 (10,2 мг, 0,020 ммоль, 71,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (14,6 мг, 0,033 ммоль) і N-(4-піридил)піперазину (30 мг, 0,184 ммоль).

[0224] ER-888288 (7,2 мг, 0,016 ммоль, 52%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і N-(піперидин-4-іл)ацетаміду (20 мг, 0,141 ммоль). HCl-сіль одержували способами, описаними вище.

50 [0225] ER-888289 (16,2 мг, 0,039 ммоль, 21,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (80 мг, 0,183 ммоль) і 1,8-нафтиридин-2-аміну (100 мг, 0,689 ммоль).

[0226] ER-888320 (5,8 мг, 0,015 ммоль, 42%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15,5 мг, 0,035 ммоль) і піперидин-4-карбоксаміду (20 мг, 0,156 ммоль).

55 [0227] ER-888321 (6,2 мг, 0,013 ммоль, 37%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15,5 мг, 0,035 ммоль) і N-(піперидин-4-іл)бензаміду (40 мг, 0,196 ммоль).

[0228] ER-888322 (10,5 мг, 0,027 ммоль, 75,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15,5 мг, 0,035 ммоль) і 1-ізопропілпіперазину (20 мг, 0,156 ммоль).

5 [0229] ER-888330 (4,2 мг, 0,011 ммоль, 30%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15,5 мг, 0,035 ммоль) і піперазин-1-карбоксаміду (20 мг, 0,155 ммоль).

[0230] ER-888479 (7,6 мг, 0,018 ммоль, 51%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і 4-циклогексилпіперидину (30 мг, 0,179 ммоль).

10 [0231] ER-888480 (8,3 мг, 0,020 ммоль, 58%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і 4-(піролідін-1-іл)піперидину (30 мг, 0,194 ммоль).

[0232] ER-888838 (6,2 мг, 0,015 ммоль, 45%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і 3,5-диметилпіридин-2,6-діаміну (20 мг, 0,146 ммоль).

[0233] ER-888977 (1,2 мг, 0,003 ммоль, 11%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1,3-диметил-1Н-піразол-5-аміну (28,8 мг, 0,259 ммоль).

20 [0234] ER-889448 (8,2 мг, 0,022 ммоль, 63%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і 1-етилпіперазину (0,020 мл, 0,136 ммоль).

[0235] ER-889469 (6,5 мг, 0,018 ммоль, 52%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і 1-(азетидин-3-іл)піролідину (20 мг, 0,158 ммоль).

25 [0236] ER-889470 (7,2 мг, 0,017 ммоль, 48%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і 1-(азетидин-3-іл)піперидину (20 мг, 0,158 ммоль).

[0237] ER-889557 (7,7 мг, 0,020 ммоль, 58,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і піперидин-4-ілметанолу (20 мг, 0,174 ммоль).

[0238] ER-889571 (3,2 мг, 0,008 ммоль, 23%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і (R)-1,3'-біпіролідину (20 мг, 0,143 ммоль).

35 [0239] ER-889572 (1,1 мг, 0,003 ммоль, 7,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і (R)-1-(піролідін-3-іл)піперидину (20 мг, 0,130 ммоль).

[0240] ER-889601 (6,7 мг, 0,018 ммоль, 51%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і 1-метил-1,4-діазепану (20 мг, 0,175 ммоль).

40 [0241] ER-889602 (10,2 мг, 0,022 ммоль, 65,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і феніл(піперазин-1-іл)метанону (30 мг, 0,158 ммоль).

[0242] ER-891084 (7,2 мг, 0,016 ммоль, 47%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886608, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і 1-(піперидин-4-іл)азепану (30 мг, 0,165 ммоль).

45 [0243] ER-890108 (15,2 мг, 0,036 ммоль, 58,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (27 мг, 0,062 ммоль) і 1-(азетидин-3-іл)-4-метилпіперазину (90,2 мг, 0,581 ммоль). До реакційної суміші також додавали триетиламін (0,008 мл, 0,062 ммоль).

50 [0244] ER-890112 (296,5 мг, 0,683 ммоль, 74,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (400,6 мг, 0,916 ммоль) і 4,4'-біпіперидину (290 мг, 1,723 ммоль).

[0245] ER-894472 (53,9 мг, 0,143 ммоль, 25%-ний вихід) і ER-894473 (51,2 мг, 0,135 ммоль, 23,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (250 мг, 0,571 ммоль) і 5-метилпіперазин-2-ону (78,3 мг, 0,686 ммоль). Стереохімію кожної діастереомерної метильної групи встановлювали довільно.

55 [0246] ER-886507 (4,2 мг, 0,013 ммоль, 51,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886604, виходячи зі сполуки 14 (10,6 мг, 0,024 ммоль) і піролідину (0,022 мл, 0,257 ммоль), використовуючи як розчинник замість DMA толуол (1 мл). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

[0247] ER-886508 (3,3 мг, 0,010 ммоль, 38,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890507, виходячи зі сполуки 14 (10,8 мг, 0,025 ммоль) і N,N-діетиламіну (0,027 мл, 0,262 ммоль).

5 [0248] ER-886509 (4,8 мг, 0,013 ммоль, 44,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і бензиламіну (0,028 мл, 0,263 ммоль).

[0249] ER-886601 (6,6 мг, 0,018 ммоль, 64,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і феніламіну (0,008 мл, 0,087 ммоль).

10 [0250] ER-886602 (6,4 мг, 0,017 ммоль, 60,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміно-3-метилбензолу (0,028 мл, 0,263 ммоль).

[0251] ER-887104 (2,1 мг, 0,005 ммоль, 17,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (S)-2-(трифторметил)піролідину (36,1 мг, 0,260 ммоль).

15 [0252] ER-886603 (7,6 мг, 0,020 ммоль, 71%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 1-аміно-2-метилбензолу (0,030 мл, 0,290 ммоль), використовуючи як розчинник замість толуолу NMP (1 мл).

20 [0253] ER-886957 (4,7 мг, 0,013 ммоль, 45%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-метилпіперидину (25,7 мг, 0,263 ммоль).

[0254] ER-886958 (6,2 мг, 0,016 ммоль, 57%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-етилпіперидину (29,3 мг, 0,263 ммоль).

25 [0255] ER-887139 (2,1 мг, 0,005 ммоль, 18%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (S)-2-трифторметилпіролідину (36,1 мг, 0,263 ммоль).

[0256] ER-887252 (2,6 мг, 0,006 ммоль, 21%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-аміно-4-фенілпіперидину (20 мг, 0,145 ммоль).

[0257] ER-887258 (4,2 мг, 0,010 ммоль, 34%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і N-фенілпіперазину (0,040 мл, 0,290 ммоль) у толуолі (0,5 мл).

35 [0258] ER-887259 (3,2 мг, 0,009 ммоль, 30%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2,6-диметилпіперидину (30 мг, 0,290 ммоль).

[0259] ER-887260 (3,3 мг, 0,009 ммоль, 30,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і (S,S)-2,5-диметилпіперазину (29,6 мг, 0,263 ммоль).

40 [0260] ER-887261 (4,2 мг, 0,011 ммоль, 39%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886507, виходячи зі сполуки 14 (12 мг, 0,027 ммоль) і N-ацетилпіперазину (40 мг, 0,274 ммоль).

45 [0261] ER-887262 (2,4 мг, 0,006 ммоль, 22%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886507, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 4-(R)-гідрокси-2-(S)-гідроксиметилпіролідину (30,4 мг, 0,263 ммоль).

[0262] ER-887268 (9,3 мг, 0,017 ммоль, 10%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886608, виходячи зі сполуки 14 (50 мг, 0,114 ммоль) і (R)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (100 мг, 0,570 ммоль), використовуючи толуол (1 мл). Для Вос-захисненого ER-890963, зазначеного вище, було потрібне видалення захисної групи Вос. ER-887268 очищали з використанням ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм, елюючи сумішшю 10-40% ацетонітрилу у воді з 0,05% ТФК) з наступною нейтралізацією, як описано для ER-886608.

50 [0263] ER-887269 (6,2 мг, 0,025 ммоль, 21,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-887268, виходячи зі сполуки 14 (51,8 мг, 0,118 ммоль) і (R)-трет-бутил-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (100 мг, 0,570 ммоль).

55 [0264] ER-887270 (12,2 мг, 0,033 ммоль, 30%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-887268, виходячи зі сполуки 14 (50 мг, 0,114 ммоль) і (S)-трет-бутил-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (200 мг, 1,14 ммоль).

[0265] ER-887271 (2,3 мг, 0,006 ммоль, 5,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-887268, виходячи зі сполуки 14 (48,2 мг, 0,110 ммоль) і (R,R)-трет-бутил-2,5-диметилпіперазин-1-карбоксилату гідрохлориду (100 мг, 0,399 ммоль) і DIPEA (0,10 мл, 0,55 ммоль).

5 [0266] ER-887272 (3,2 мг, 0,008 ммоль, 7,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-887268, виходячи зі сполуки 14 (52,7 мг, 0,120 ммоль) і (S,R)-трет-бутил-2,5-диметилпіперазин-1-карбоксилату (100 мг, 0,467 ммоль).

10 [0267] ER-890119 (256,2 мг, 0,630 ммоль, 58,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890963, виходячи зі сполуки 14 (450 мг, 1,029 ммоль) і трет-бутил-4-(азетидин-3-іл)піперазин-1-карбоксилату (314,2 мг, 1,302 ммоль). До реакційної суміші також додавали триетиламін (0,172 мл, 1,23 ммоль). Замість DMA використовували діоксан (2 мл). Було потрібне видалення захисної групи Вос за допомогою ТФК з наступною нейтралізацією кінцевого продукту, як описано вище.

15 [0268] ER-892253 (152,3 мг, 0,362 ммоль, 4,0% повний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890119, виходячи зі сполуки 14 (4,0 г, 9,1 ммоль) і трет-бутил-(1-(азетидин-3-іл)піперидин-4-іл)карбамату (2,52 г, 9,9 ммоль).

[0269] ER-888605 (7,6 мг, 0,017 ммоль, 5,0%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890119, виходячи зі сполуки 14 (150 мг, 0,343 ммоль) і [1,4'-біпіперидин]-2-ону гідрохлориду (82,5 мг, 0,377 ммоль). Видалення групи Вос не було потрібне.

20 [0270] ER-888605 (7,6 мг, 0,017 ммоль, 5,0%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890119, виходячи зі сполуки 14 (150 мг, 0,343 ммоль) і [1,4'-біпіперидин]-2-ону гідрохлориду (82,5 мг, 0,377 ммоль). Видалення групи Вос не було потрібне.

25 [0271] ER-890093 (15,2 мг, 0,035 ммоль, 45,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890119, виходячи зі сполуки 14 (33,6 мг, 0,077 ммоль) і 4-(піперидин-4-іл)морфоліну (52 мг, 0,305 ммоль). Видалення групи Вос не було потрібне.

[0272] ER-890104 (569 мг, 1,06 ммоль, 42,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890119, виходячи зі сполуки 14 (1,08 г, 2,5 ммоль) і трет-бутил-4-(піперидин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (1,00 г, 3,7 ммоль). Видалення захисної групи Вос у ER-890104 (21 мг, 0,039 ммоль) виконували способом, описаним вище, з одержанням ER-890106 (12,4 мг, 0,029 ммоль, 73,2%-ний вихід).

30 [0273] ER-890105 (65 мг, 0,122 ммоль, 11,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890119, виходячи зі сполуки 14 (1,08 г, 2,5 ммоль) і трет-бутил-4-(піперидин-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (1,00 г, 3,7 ммоль). До реакційної суміші також додавали DIPEA (0,65 мл, 3,7 ммоль). Виконували видалення захисної групи Вос у ER-890105 (60 мг, 0,112 ммоль), як описано вище, з одержанням ER-890107 (11,3 мг, 0,026 ммоль, 23,2%-ний вихід).

40 [0274] ER-890311 (4,5 мг, 0,011 ммоль, 31%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886608, виходячи зі сполуки 14 (15 мг, 0,034 ммоль) і (S)-1-(піролідин-3-іл)піперидину дигідрохлориду (30 мг, 0,108 ммоль), замінюючи DMA на ацетонітрил (1 мл). До реакційної суміші також додавали триетиламін (0,014 мл, 0,102 ммоль). Дигідрохлоридну сіль продукту одержували способами, описаними вище.

[0275] ER-890342 (41,3 мг, 0,101 ммоль, 11%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890311, виходячи зі сполуки 14 (150,2 мг, 0,916 ммоль) і 4-(азетидин-3-іл)морфоліну (221,6 мг, 1,030 ммоль).

45 [0276] ER-890343 (25,2 мг, 0,062 ммоль, 77,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890311, виходячи зі сполуки 14 (35,2 мг, 0,080 ммоль) і 1-(азетидин-3-іл)-4-метилпіперазину (40,3 мг, 0,0201 ммоль).

[0277] ER-890344 (21,4 мг, 0,059 ммоль, 73,8%) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890311, виходячи зі сполуки 14 (35,2 мг, 0,080 ммоль) і (S)-трет-бутил-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (28,2 мг, 0,201 ммоль). Виконували видалення захисної групи Вос за допомогою ТФК із наступною нейтралізацією.

50 [0278] ER-890963 (685,2 мг, 1,806 ммоль, 86%) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890344, виходячи зі сполуки 14 (919 мг, 2,101 ммоль) і (S)-трет-бутил-2-етилпіперазин-1-карбоксилату (500 мг, 2,333 ммоль). Дигідрохлоридну сіль продукту одержували способами, описаними вище.

55 [0279] ER-891090 (54,2 мг, 0,133 ммоль, 46,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890311, виходячи зі сполуки 14 (137,5 мг, 0,314 ммоль) і (S)-1,3'-біпіролідину дигідрохлориду (30 мг, 0,165 ммоль). Видалення групи Вос не було потрібне.

[0280] ER-895204 (35,2 мг, 0,084 ммоль, 73,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890311, виходячи зі сполуки 14 (50 мг, 0,114 ммоль) і N-етилпіперидин-4-карбоксаміду (21,4 мг, 0,137 ммоль). Гідрохлоридну сіль продукту одержували способами, описаними вище.

5 [0281] Одержання ER-887612 як модифікованого прикладу одержання сполуки 15 за схемою 4

[0282] Суміш сполуки 3 (201 мг, 0,862 ммоль) і (R)-2-гідроксиметилморфоліну гідрохлориду (132 мг, 0,856 ммоль) у NMP (3 мл) нагрівали при 170°C протягом 16 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували, фільтрували, елюювали MeOH (2 мл), потім очищали безпосередньо методом ВЕРХ з використанням колонки C-18, елюючи сумішшю 10-100% ацетонітрилу у воді з 0,1% ТФК. Бажаний продукт збирали і концентрували досуха. Одержаний продукт розчиняли в MeOH (2 мл) і пропускали через основний шар силікагелю (Biotage, 1 г, SiCO₃), елюючи MeOH (5 мл), з одержанням (R)-5-(2-(гідроксиметил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу або ER-886849 (108 мг, 0,401 ммоль, 46,9%-ний вихід).

[0283] До перемішаного розчину ER-886849 (101 мг, 0,375 ммоль) у DCM (2 мл) додавали п-толуолсульфонілхлорид (78,5 мг, 0,412 ммоль), потім DIPEA (0,13 мл, 0,746 ммоль) і DMAP (2,3 мг, 0,019 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого додавали додаткову кількість п-толуолсульфонілхлориду (78,7 мг, 0,413 ммоль) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші після повного завершення реакції при перемішуванні додавали воду (1,2 мл) і DCM (5,9 мл) і потім розділяли шари. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (1,2 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage SP4, Interchim 25 г, елюючи сумішшю EtOAc у гептані з градієнтом 20-100%), бажані фракції збирали, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням (R)-(4-(8-ціанохінолін-5-іл)морфолін-2-іл)метил 4-метилбензолсульфонату (85 мг, 0,201 ммоль, 53,6%-ний вихід).

[0284] Розчин (R)-(4-(8-ціанохінолін-5-іл)морфолін-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонату (27 мг, 0,064 ммоль) і 2-амінопіридину (90 мг, 0,956 ммоль) у NMP (1 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 15 хв. Охолоджену реакційну суміш розбавляли NMP (3 мл) і очищали напругу методом ВЕРХ на колонці C-18, елюючи сумішшю 10-100% ацетонітрилу у воді з 0,1% ТФК. Бажаний продукт збирали і концентрували досуха. Одержаний продукт розчиняли в MeOH (2 мл) і пропускали через основний шар силікагелю (Biotage, 1 г, SiCO₃), елюючи MeOH (5 мл), з одержанням ER-887612 (16 мг, 0,046 ммоль, 71,9%-ний вихід).

[0285] ER-885211 (4 мг, 0,016 ммоль, 24,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886849, виходячи зі сполуки 3 (15 мг, 0,064 ммоль) і (R)-2-метилморфоліну (22 мг, 0,160 ммоль). До реакційної суміші додавали TEA (0,05 мл, 0,359 ммоль).

[0286] Альтернативний синтез сполуки 10 - схема 5

[0287] Сполука 16. До перемішаного розчину сполуки 8 (2,869 г, 7,06 ммоль) в ацетонітрилі (14,4 мл), охолодженого до 5-6°C, додавали ТФК (0,163 мл, 2,12 ммоль), потім NBS (1,385 г, 7,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, після чого додавали 9% NaHCO₃ (6,6 г, 7,1 ммоль), потім сульфат натрію (Na₂SO₄; 0,27 г, 2,1 ммоль) і далі перемішували протягом 5 хв. Суміш розбавляли водою (5,7 мл) і толуолом (29 мл), перемішували протягом ще 5 хв. із наступним розділенням шарів. Водний шар екстрагували толуолом (14,4 мл), після чого об'єднані органічні шари промивали 20%-ним NaCl (7,20 мл), концентрували до приблизно 5 мл, і далі розбавляли MTBE (29 мл). Додавали 2М розчин NaOH (7,1 мл), і одержану двофазну суміш інтенсивно перемішували протягом 10 хв. Органічний шар розділяли і послідовно промивали два рази 20%-ним NaCl (по 14 мл), водою (5,7 мл), концентрували до приблизно 5 мл і розбавляли толуолом (14,4 мл). Одержаний розчин, що містить (2R)-2-((бензилокси)метил)-6-(бромметил)-4-((2-нітрофеніл)сульфоніл)морфолін 16, використовували безпосередньо в наступній реакції.

[0288] Сполука 17. До перемішаного розчину у толуолі сполуки 16 (приблизно 3,43 г, 7,06 ммоль, одержаної вище) додавали DBU (2,66 мл, 17,648 ммоль) і потім нагрівали при 100°C протягом 4 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до 15°C і потім при перемішуванні додавали MTBE (60 мл) і 1М розчин HCl (21,2 мл). Шари розділяли, після чого водний шар екстрагували MTBE (20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (10 мл), 9 мас.% розчином NaHCO₃ у воді (10 г, 10,713 ммоль), 20 мас.% розчином NaCl (10 мл), концентрували досуха. Дане неочищене масло жовтого кольору з домішками солей розбавляли DCM (10 мл), фільтрували і концентрували з одержанням сирого (R)-2-((бензилокси)метил)-6-метил-4-((2-нітрофеніл)сульфоніл)морфоліну 17 (3,2 г) у вигляді масла оранжевого кольору.

[0289] Сполука 10. До перемішаного розчину триетилсилану (1,69 мл, 10,6 ммоль) у DCM (4 мл) при 0°C додавали ТФК (2,72 мл, 35,3 ммоль) і потім охолоджували до -15°C. Додавали сирий продукт 17 (приблизно 2,86 г, 7,06 ммоль) у DCM (4 мл), підтримуючи при цьому температуру -5°C, і потім додавали змиті за допомогою DCM залишки (4 мл). Одержану суміш перемішували при температурі в діапазоні від -10 до -5°C протягом 1 години, потім нагрівали при 2-3°C протягом ще 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до -10°C, виливали в попередньо охолоджений (2°C) 2М розчин NaOH (21,2 мл, 42,4 ммоль), промивши реактор за допомогою DCM (2 мл). Кінцеву суміш екстрагували MTBE (50 мл), і органічний шар промивали водою (10 мл), 20 мас.% розчином NaCl (10 мл) і концентрували з одержанням масла оранжевого кольору. Після об'єднання і концентрування потрібних фракцій з наступним сушінням у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (н-гептан/MTBE 1:2) з одержанням (2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-метил-4-((2-нітрофеніл)сульфоніл)морфоліну 10 (1,437 г, 3,54 ммоль, 50%-ний вихід за 3 стадії, виходячи зі сполуки 8) у вигляді твердого речовину ясно-жовтого кольору.

[0290] Альтернативний синтез сполуки 11 - схема 6

[0291] Сполуки 18 і 19. До перемішаної суспензії гліцину (85,86 г, 1,144 моль) у 1,4-діоксані (660 мл) додавали 1,0М водний розчин NaOH (1144 мл, 1,114 моль) і потім нагрівали до 80°C, після чого у розчин повільно протягом 2 годин додавали (2R)-бензил-2-епоксипропіловий ефір 6 (93,90 г, 0,5718 моль) у 1,4-діоксані (94 мл), підтримуючи внутрішню температуру в інтервалі 77-82°C. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до 18°C і потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (262,1 г, 1,201 моль), підтримуючи температуру в діапазоні 18-21°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого одержану суміш промивали два рази гептаном (2000 мл). Водний шар підкисляли за допомогою 20 мас.% лимонної кислоти (270 г) і екстрагували три рази EtOAc (2000 мл і 2×1000 мл). Об'єднані органічні шари промивали двічі 20 мас.% розчином NaCl (460 г кожний), концентрували, розчиняли в EtOAc (560 мл), фільтрували, концентрували і розбавляли DCM (280 мл) з одержанням (R)-2-((3-(бензилокси)-2-гідроксипропіл)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)оцтової кислоти 18 у розчині.

[0292] До перемішаного розчину EDC (120,6 г, 0,6290 моль) і DMAP (2,10 г, 0,0172 моль), суспендованого в DCM (380 мл), при 15°C додавали вищевказаний розчин сполуки 18 протягом 30 хвилин при підтриманні температури нижче 20°C. Реакційну суміш перемішували при 18-20°C протягом 3 годин, після чого охолоджували до 10°C і потім при перемішуванні гасили 20 мас.% розчином лимонної кислоти (820 г). Шари розділяли, і водний шар екстрагували MTBE (1,4 л). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (480 г), 30%-ним розчином NaCl (470 г) і концентрували. Одержаний таким чином сирий продукт очищали на силікагелі (елюючи сумішшю н-гептан/EtOAc 4:1-3:1) з одержанням після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі (R)-трет-бутил-2-((бензилокси)метил)-6-оксоморфолін-4-карбоксилату 19 (96 г, 0,298 моль, 26,1%-ний вихід за дві стадії) у вигляді прозорого масла жовтого кольору.

[0293] Сполуки 22 і 23. До перемішаного розчину сполуки 19 (134,29 г, 0,418 моль) у ТГФ (1100 мл), охолодженого до -75°C, протягом 1 години додавали по краплях 1,5М розчин комплексу MeLi-LiBr у діетиловому ефірі (334 мл, 0,501 моль), підтримуючи при цьому температуру <-65°C. Суміш охолоджували до -75°C і перемішували протягом 1,5 години, після чого реакційну суміш повільно гасили протягом 10 хв. 20 мас.% водним розчином NH₄Cl (270 г), підтримуючи при цьому температуру <-55°C. Суміш нагрівали при 0°C протягом 1 години, розподіляли між водою (270 г) і MTBE (1340 мл). Водний шар екстрагували MTBE (1100 мл) з наступним об'єднанням органічних шарів і їх промиванням 20 мас.% розчином NaCl (270 г) і концентрували досуха. Залишок розчиняли в толуолі (1100 мл), фільтрували, концентрували, азеотропно відганяли досуха з толуолом (1100 мл) і потім розчиняли в DCM (1200 мл). Суміш охолоджували до -72°C і додавали триетилсилан (0,200 л, 1,25 моль), потім триметилсилілтрифторметансульфонат (151 мл, 0,836 моль) протягом 45 хв., підтримуючи при цьому температуру <-68°C. До реакційної суміші після повного завершення реакції протягом 20 хв. додавали ТФК (129 мл, 1,67 моль) у DCM (336 мл, 5,24 моль), підтримуючи при цьому температуру <-65°C. Суміш нагрівали до -10°C і потім при перемішуванні додавали насичений водний розчин NaHCO₃ (0,70 кг). Шари розділяли, і водний шар екстрагували два рази DCM (по 940 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (0,70 кг), концентрували, розчиняли в ацетонітрилі (400 мл), обробляли ди-трет-бутилдикарбонатом (91,2 г, 0,418 моль) при 20-25°C і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш після повного завершення реакції азеотропно відганяли досуха з толуолом (800 мл) і після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі очищали на силікагелі (елюючи

сумішшю н-гептан/EtOAc 9:1-4:1) з одержанням (2R,6R)-трет-бутил-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфолін-4-карбоксилату 22 (61,90 г, 0,193 моль, 46%-ний вихід, виходячи зі сполуки 19) у вигляді твердої речовини білого кольору. Домішковий стереоізомер (2R,6S)-трет-бутил-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфолін-4-карбоксилат 23 може бути відділений шляхом колонкової хроматографії на силікагелі.

[0294] Сполука 11. До перемішаного розчину сполуки 22 (27 мг, 0,084 моль) у DCM (0,60 мл) при кімнатній температурі додавали ТФК (0,30 мл, 0,0039 моль) і потім перемішували протягом 30 хв. Після повного завершення реакції реакційну суміш концентрували, азеотропно відганяли досуха з толуолом (2×1,8 мл) і розчиняли в DCM (3,0 мл). Органічний розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (0,50 г), концентрували і сушили у вакуумі з одержанням (2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфоліну 11 (19 мг, 100%-ний вихід) у вигляді безбарвної плівки.

[0295] Другий альтернативний синтез сполуки 11 - схема 7

[0296] Сполука 23. Розчин (2R)-бензил-2-епоксипропілового ефіру 6 (21,0 г, 0,128 моль) у EtOH (100 мл) повільно додавали до 7,0М розчину аміаку в MeOH (100 мл) і 28%-ного водн. гідрохлориду амонію (210 мл) при кімнатній температурі. Реакційну посудину щільно закривали і перемішували при кімнатній температурі протягом 23 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі, і сирий продукт азеотропно відганяли досуха двічі з толуолом (100 мл) з одержанням (R)-1-аміно-3-(бензилокси)пропан-2-олу 23 (23 г) у вигляді воскоподібної твердої речовини, що містить близько 15% димеру. Сирий продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Сполука 25. До розчину сполуки 23 (12,0 г, 49,7 ммоль) у EtOH (15 мл) додавали комерційно доступний метил-(S)-(-)-2-хлорпропіонат 24 (6,69 г, 54,6 ммоль). Суміш нагрівали до 70°C і перемішували протягом 14 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт розбавляли EtOAc (50 мл), промивали 1н розчином HCl (20 мл), насиченим сольовим розчином (20 мл), і потім органічну фазу сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Після концентрування і сушіння у вакуумі бажаних об'єднаних фракцій, очищення на силікагелі (SNAP 10 г, гептан/EtOAc=5/1-1/5, потім тільки EtOAc, ТШХ гептан/EtOAc=1/3, $r_f=0,45$) давало (S)-N-((R)-3-(бензилокси)-2-гідроксипропіл)-2-хлорпропанамід 25 (9,86 г, 36,2 ммоль, 73 %-ний вихід) у вигляді безбарвного сиропу.

[0297] Сполука 26. До перемішаної суспензії 60% гідриду натрію (5,82 г, 0,0728 моль) у ТГФ (440 мл), охолодженої до 0°C, додавали по краплях протягом 15 хв. сполуку 25 (9,89 г, 36,4 ммоль) у ТГФ (100 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C ще 30 хв., після чого залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до 0°C, у процесі чого повільно додавали ізопропіловий спирт (100 мл). Сирий розчин нейтралізували за допомогою Dowex H^+ з наступним відділенням смоли фільтруванням, промиванням ізопропанолом два рази (по 20 мл) і концентруванням фільтрату досуха. Після збирання бажаних об'єднаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (SNAP 100 г, гептан/EtOAc=1/1 - тільки EtOAc, ТШХ гептан/EtOAc=1/3, $r_f=0,4$) з одержанням (2R,6R)-6-((бензилокси)метил)-2-метилморфолін-3-ону 26 (6,42 г, 27,3 ммоль, 75 %-ний вихід).

[0298] Сполука 11

[0299] У перемішуваний розчин сполуки 26 (6,67 г, 28,3 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали по краплях при кімнатній температурі 1М розчин тетрагідроалюмінату літію в ТГФ (40,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 години, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до 0°C і потім повільно додавали по краплях воду (13 мл), потім 1М розчин NaOH у воді (0,8 мл). Гашену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, поки не утворився сипкий осад білого кольору. Осад відфільтровували через шар Целіту 545 і промивали EtOAc, DCM і Et_2O (по 10 мл кожного). Фільтрат концентрували й очищали на силікагелі (SNAP 100 г, тільки DCM - DCM/MeOH=97/3, ТШХ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=9/1$, $r_{f\text{транс}}=0,5$, $r_{f\text{цис}}=0,4$). Одержували цис/транс-діастереоізомерну суміш сполуки 11 (4,42 г, 20,0 ммоль, 70,6%-ний вихід), з якої виділяли чисту сполуку 11 (0,93 г, 4,2 ммоль, 15%-ний вихід).

[0300] Альтернативне одержання сполуки 12 - схема 8

[0301] Сполука 28. До суспензії карбонату натрію (31 г, 0,37 моль) у воді (50 мл) додавали розчин 1-аміно-3,3-діетоксипропану (10,00 мл, 61,81 ммоль) у DCM (50 мл) і потім охолоджували до 0°C. При інтенсивному перемішуванні при 0°C додавали бензолсульфонілхлорид (7,65 мл, 60,0 ммоль) і потім нагрівали до 20°C і продовжували перемішування протягом 2 годин, після чого додавали MTBE (150 мл). Органічний шар відділяли, промивали 1,0М розчином HCl (50 мл), насиченим NaHCO_3 (50 г), водою (50 г),

концентрували й азеотропно відганяли досуха два рази з MTBE (2×150 мл) з одержанням N-(3,3-діетоксипропіл)бензолсульфонамід у вигляді прозорого масла ясно-жовтого кольору.

[0302] Сполука 30. До перемішуваного розчину 2-фтор-4-гідроксибензонітрилу 29 (15,00 г, 0,1094 моль) у ДМФ (45,0 мл), охолодженого до 0°C, додавали карбонат калію (37,8 г, 0,274 моль), потім перемішували при 0-5°C протягом 30 хв. До реакційної суміші при температурі <5°C додавали бензилбромід (13,7 мл, 0,115 моль), перемішували при 5°C протягом 1 години з наступним нагріванням до 20°C і перемішували ще протягом 2,5 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш розподіляли між водою (180 мл) і MTBE (220 мл), і шари розділяли, і органічний шар промивали водою (90 мл), концентрували й азеотропно відганяли досуха два рази за допомогою EtOAc (по 150 мл) з одержанням 4-(бензилокси)-2-фторбензонітрилу, сполука 30 (24,64 г, 0,1084 моль, 99%-ний вихід), у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0303] Сполука 32. До перемішуваного розчину сполуки 28 (13,28 г, 46,21 ммоль) у NMP (30,0 мл) при кімнатній температурі додавали сполуку 30 (10,00 г, 44,01 ммоль), потім Cs₂CO₃ (21,5 г, 66,0 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 110°C протягом 16 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розподіляли між водою (120 г) і MTBE (120 мл), і водний шар екстрагували MTBE (120 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (60 г), концентрували й азеотропно відганяли досуха два рази з EtOAc (по 100 мл кожного разу) з одержанням N-(5-(бензилокси)-2-ціанофеніл)-N-(3,3-діетоксипропіл)-бензолсульфонамід 31 у вигляді масла коричнюватого кольору. Сирий продукт протягом 3 годин піддавали гідруванню за допомогою 10 мас.% Pd-C (1,40 г) у EtOAc (100 мл) в атмосфері газоподібного водню (балон, що знаходиться під тиском), після чого очищену реакційну суміш фільтрували через шар з Целіту, промивали EtOAc (100 мл) і концентрували. Одержаний таким чином сирий продукт очищали на силікагелі (елюючи сумішшю н-гептан/MTBE 2:3) з одержанням N-(2-ціано-5-гідроксифеніл)-N-(3,3-діетоксипропіл)-бензолсульфонамід 32 (16,38 г, 40,50 ммоль, 92%-ний вихід) у вигляді в'язкого масла жовтого кольору.

[0304] Сполука 33. До перемішуваного розчину сполуки 32 (5,45 г, 13,5 ммоль) у ТГФ (40 мл), охолодженого до 0°C, додавали воду (5,4 мл), потім ТФК (11 мл, 0,14 моль). Одержану суміш залишали нагріватися до 20°C і перемішували протягом ночі. Після повного завершення реакції реакційну суміш азеотропно відганяли досуха два рази з толуолом (по 54 мл) з одержанням N-(2-ціано-5-гідроксифеніл)-N-(3-оксопропіл)бензолсульфонамід 33 (4,55 г, 13,8 ммоль, 100%-ний вихід) у вигляді в'язкого масла.

[0305] Сполука 34. До перемішуваної суспензії 33 (1,64 г, 4,96 ммоль) у суміші толуолу (29,5 мл) і NMP (1,2 мл), що нагрівається при 70°C, додавали D-(+)-10-камфорсульфонову кислоту (1,15 г, 4,96 ммоль) і потім нагрівали при 100°C протягом 14 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (60 мл), промивали водою (6,3 мл) і концентрували з одержанням масла темно-коричневого кольору. Сирий продукт очищали на силікагелі (елюючи сумішшю н-гептан/EtOAc 1:1) з одержанням 5-гідрокси-1-(фенілсульфоніл)-1,2-дигідрохінолін-8-карбонітрилу 34 (685 мг, 2,19 ммоль, 44%-ний вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

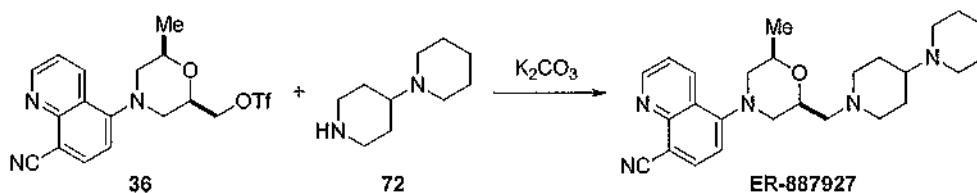
[0306] Сполуки 35 і 12. До перемішуваної суспензії сполуки 34 (0,393 г, 1,26 ммоль) у DCM (3,0 мл) додавали 2,6-лутидин (0,437 мл, 3,78 ммоль) і потім охолоджували до 1-2°C. При підтриманні температури нижче 4°C додавали розчин трифторметансульфонової ангідриду (0,275 мл, 1,64 ммоль) у DCM (1,0 мл). Реакційну суміш перемішували при 2-3°C протягом 1 години, виливали в попередньо охолоджену (5°C) суміш MTBE (20 мл) і 1M розчин HCl (6,3 мл). Одержаний відділений органічний шар промивали 9 мас.% розчином NaHCO₃ (3 г), 20 мас.% розчином NaCl (5 г), сушили над Na₂SO₄ (2 г) протягом 1 години, фільтрували і концентрували з одержанням сирого 8-ціано-1-(фенілсульфоніл)-1,2-дигідрохінолін-5-ілтрифторметансульфонату 35 у вигляді масла жовтого кольору. Сполуку 35 розчиняли в NMP (2,5 мл) і DIPEA (1,75 мл, 10,1 ммоль), потім додавали сполуку 11 (0,446 г, 2,02 ммоль), і одержану суміш нагрівали при 125°C протягом ночі. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (30 мл) і водою (10 мл). Органічний шар промивали водою (10 мл), концентрували й очищали на колонці з силікагелем (елюючи сумішшю н-гептан/EtOAc 1:1) з одержанням 5-((2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу 12 (80,2 мг, 0,215 ммоль, 17%-ний вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

[0307] Синтез сполуки 36 - схема 9. До перемішуваної суспензії сполуки 13 (10,97 г, 38,72 ммоль) у DCM (44 мл) додавали 2,6-лутидин (5,38 мл, 46,5 ммоль) і потім охолоджували до 0°C. Додавали розчин ангідриду трифторметансульфонової кислоти (Tf₂O; 6,84 мл, 40,7 ммоль) у

DCM (22 мл), підтримуючи при цьому температуру $<5^{\circ}\text{C}$ і перемішуючи протягом 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш гасили насиченим розчином бікарбонату натрію (65 г), і суміш нагрівали до 15°C . Шари розділяли, і водний шар екстрагували DCM (55 мл). Об'єднані органічні шари промивали 20 мас.% NaCl (33 г) і перемішували над флоризилом (11 г) протягом 1,5 години, після чого суміш фільтрували, елюювали MTBE (55 мл) і концентрували. Тверду речовину коричневого кольору суспендували в DCM (11 мл), розбавляли н-гептаном (110 мл), фільтрували, промивали сумішшю н-гептан/DCM 10:1 (121 мл) і сушили у вакуумі з одержанням ((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метилу трифторметансульфонату 36 (15,20 г, 36,6 ммоль, 94%-ний вихід) у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору.

[0308] Синтез ER-887927 згідно зі схемами 9 і 17

[0309] Схема 17



[0310]

[0311] До перемішуваної суспензії сполуки 36 (1,002 г, 2,412 ммоль) в ацетонітрилі (6,0 мл) додавали карбонат калію (1,33 г, 9,65 ммоль), потім комерційно доступний 1,4'-біпіперидин 72 (609 мг, 3,62 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (12 мл) і частково концентрували. Додавали н-гептан (10 мл) і MTBE (10 мл), і суміш частково концентрували, у процесі чого одержану таким чином тверду речовину коричневого кольору збирали фільтруванням, промивали: (1) водою (15 мл) і (2) н-гептаном (15 мл) і сушили у вакуумі протягом ночі. Висушену тверду речовину розчиняли в н-гептані (10 мл, 0,2 моль), розбавляли ацетонітрилом (5,0 мл, 0,096 моль), потім при кімнатній температурі протягом 10 хв. обробляли флоризилом (0,50 г). Суміш фільтрували, елюювали ацетонітрилом (10 мл) і концентрували з одержанням твердої речовини коричневого кольору, яку розтирали в суміші MTBE/н-гептан 1:2 (15 мл), фільтрували, промивали сумішшю MTBE/н-гептан 1:3 (10 мл) і сушили в атмосфері N_2 /вакуумі з одержанням ER-887927 у вигляді порошку ясно-коричневого кольору (1,001 г, 2,31 ммоль, 95%-ний вихід).

[0312] ER-893881 (15,2 мг, 0,037 ммоль, 51,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-887927, виходячи зі сполуки 36 (30 мг, 0,072 ммоль) і (S)-1,3'-біпіролідину дигідрохлориду (20,5 мг, 0,144 ммоль), використовуючи замість K_2CO_3 TEA (0,020 мл, 0,141 ммоль).

[0313] ER-894483 (30 мг, 0,079 ммоль, 32,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-893881, виходячи зі сполуки 36 (100 мг, 0,241 ммоль) і (R)-3-метилпіперазин-2-ону (54,9 мг, 0,481 ммоль).

[0314] ER-894484 (30 мг, 0,079 ммоль, 32,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-893881, виходячи зі сполуки 36 (100 мг, 0,241 ммоль) і (S)-3-метилпіперазин-2-ону (54,9 мг, 0,481 ммоль).

[0315] ER-894504 (30 мг, 0,076 ммоль, 31,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-893881, виходячи зі сполуки 36 (100 мг, 0,241 ммоль) і (2S,5R)-2,5-диметилпіперазину (54,9 мг, 0,481 ммоль).

[0316] ER-894505 (30 мг, 0,076 ммоль, 31,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-893881, виходячи зі сполуки 36 (100 мг, 0,241 ммоль) і 2,3-диметилпіперазину (54,9 мг, 0,481 ммоль).

[0317] ER-894655 (140 мг, 0,309 ммоль, 64,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-893881, виходячи зі сполуки 36 (200 мг, 0,482 ммоль) і трет-бутил-2,2-диметилпіперазин-1-карбоксилату (206 мг, 0,961 ммоль). Захисну групу Вос гідролізували, використовуючи 4н HCl-діоксан, з наступним виділенням бажаного продукту шляхом азеотропної відгонки досуха з толуолом і сушіння у вакуумі.

[0318] ER-894151 (1,066 г, 3,16 ммоль, 65,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-893881, виходячи зі сполуки 36 (2,0 г, 4,81 ммоль) і трет-бутилазетидин-3-ілкарбамату (0,995 г, 5,78 ммоль). У Вос-захисненій проміжній сполуці видаляли захисну групу з використанням ТФК (3 мл) у DCM (3 мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 30 хв., після чого реакційну суміш концентрували досуха шляхом азеотропної відгонки три рази з толуолом (по 5 мл). Залишок розбавляли DCM (10 мл), промивали два рази насич. розчином

NaHCO₃ (5 мл), водою (5 мл), насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням бажаного продукту.

[0319] ER-890250. До охолодженого перемішуваного розчину сполуки ER-887927 (50 мг, 0,115 ммоль) у ТГФ (1 мл) при -78°C додавали 1,6М комплексу метиллітій-літійбромід в етиловому ефірі (0,15 мл, 0,24 ммоль), після чого колір розчину змінювався від ясно-жовтого до яскраво-червоного/оранжевого. Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години при температурі -78°C, після чого гасили водним розчином гідрохлориду амонію (2 мл) з наступним повільним нагріванням до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагували три рази за допомогою DCM (5 мл), і об'єднані органічні шари сушили, фільтрували і концентрували досуха.

Сиру проміжну сполуку розчиняли в ацетоні (1 мл), потім додавали розчин нітрату амонію-церію (300 мг, 0,547 ммоль) у воді (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв., після чого реакційну суміш концентрували до сирієї твердої речовини. Тверду речовину суспендували в 5 мл ацетону, перемішували протягом 5 хв., фільтрували, і твердий шар на фільтрі елюювали три рази ацетоном (по 5 мл). Об'єднані фільтрати концентрували, потім очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою (колонка X-Bridge C18, 19×100 мм із використанням градієнта суміші ацетонітрил/вода з 0,1% мурашиною кислотою). Бажані фракції об'єднували, концентрували, розчиняли в MeOH (2 мл), пропускали через колонку з SiCO₃, елюювали два рази MeOH, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-890250 (4,4 мг, 0,010 ммоль, 8,5%-ний вихід).

[0320] Синтез ER-884884 згідно зі схемою 10

[0321] Сполука 37. До перемішуваного розчину сполуки 22 згідно зі схемою 6 (1,003 г, 3,121 ммоль) у EtOH (5 мл) додавали 5% Pd на вугіллі (100 мг) і потім декілька разів заповнювали колбу газоподібним воднем. Реакційну суміш нагрівали до 40°C в атмосфері водню (балон, що знаходиться під тиском) і перемішували протягом ночі, після чого реакційну суміш продували газоподібним азотом декілька разів при вакуумуванні системи за допомогою вакуумного насоса між очищеннями. Після повного завершення реакції реакційну суміш фільтрували через Целіт 545, шар на фільтрі промивали два рази EtOH (по 5 мл кожного разу), потім об'єднані фільтрати концентрували і сушили у вакуумі. Сирий продукт (3R,5S)-трет-бутил-3-(гідроксиметил)-5-метилпіперидин-1-карбоксилат (0,720 г, 3,114 ммоль, 99,8%-ний вихід) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0322] До перемішуваного розчину (3R,5S)-трет-бутил-3-(гідроксиметил)-5-метилпіперидин-1-карбоксилату (0,783 г, 3,385 ммоль) у DCM (5 мл) додавали п-толуолсульфонілхлорид (0,968 г, 5,078 ммоль), потім DMAP (40 мг, 0,33 ммоль) і DIPEA (1,18 мл, 6,77 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім додавали воду (5 мл) з наступним перемішуванням протягом ще 15 хв. Одержаний органічний шар промивали 0,1н розчином HCl (5 мл), насиченим сольовим розчином (3 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage, елюючи сумішшю 3:1 гептан:EtOAc) з одержанням (3S,5R)-трет-бутил-3-метил-5-((тозилокси)метил)піперидин-1-карбоксилату (0,8602 г, 2,232 ммоль, 65,9%-ний вихід).

[0323] До перемішуваного розчину (3S,5R)-трет-бутил-3-метил-5-((тозилокси)метил)піперидин-1-карбоксилату (0,860 г, 2,232 ммоль) у ДМФ (7 мл) при кімнатній температурі додавали азид натрію (0,218 г, 3,347 ммоль), після чого реакційну суміш нагрівали до 80°C і перемішували ще 3 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (25 мл) і промивали три рази водою (по 5 мл). Після концентрування бажаних об'єднаних фракцій і сушіння у вакуумі одержаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, після чого сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage, елюючи сумішшю EtOAc у гептані з градієнтом 0-15%) з одержанням (2R,6R)-трет-бутил-2-(азидометил)-6-метилморфолін-4-карбоксилату 37 (0,545 г, 2,126 ммоль, 95,3%-ний вихід) у вигляді безбарвної кристалічної твердої речовини.

[0324] ER-884884. До перемішуваного розчину сполуки 37 (0,545 г, 2,126 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали 5% паладій на активованому вугіллі (250 мг), потім декілька разів посудину заповнювали газоподібним воднем. Реакційну суміш витримували в атмосфері водню (балон, що знаходиться під тиском) при кімнатній температурі і перемішували протягом 12 годин, після чого реакційну суміш продували газоподібним азотом декілька разів при вакуумуванні системи за допомогою вакуумного насоса між очищеннями. Після повного завершення реакції реакційну суміш фільтрували через Целіт 545, шар на фільтрі промивали два рази EtOH (по 2 мл), потім об'єднані фільтрати концентрували і сушили у вакуумі. Сирий продукт (2S,6R)-трет-бутил-2-(амінометил)-6-метилморфолін-4-карбоксилат (0,489 г, 2,10 ммоль, 99,9%-ний вихід) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0325] До перемішаного розчину (2S,6R)-трет-бутил-2-(амінометил)-6-метилморфолін-4-карбоксилату (50,2 мг, 0,218 ммоль) у DCM (0,5 мл) при кімнатній температурі додавали ТФК (0,25 мл, 3,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, після чого концентрували й азеотропно відганяли досуха два рази з толуолом (по 2 мл) і сушили у вакуумі.

Сирий морфолін з видаленою захисною групою розчиняли при перемішуванні в DMA (1 мл), потім додавали TEA (2 мл) і сполуку 3 (50 мг, 0,214 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 140°C і перемішували протягом 1 години, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і після концентрування бажаних об'єднаних фракцій і сушіння у вакуумі напругу поміщали на колонку для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (після фільтрування) з одержанням ER-884884 (12,1 мг, 0,043 ммоль, 19,7%-ний вихід).

[0326] Заміщена сполука 15, схема 10 або ER-879713. До перемішаного розчину ER-884884 (30,2 мг, 0,107 ммоль) у DCM (0,5 мл) додавали TEA (30 мкл, 0,20 ммоль), потім 2,2-диметилпропаноїлхлорид (20 мкл, 0,162 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували, фільтрували і після концентрування бажаних об'єднаних фракцій і сушіння у вакуумі прямо очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм; елюювали градієнтом ацетонітрилу у воді з 0,05% ТФК) з одержанням ER-879713 (20,5 мг, 0,056 ммоль, 52,3%-ний вихід).

[0327] ER-886432 (10,2 мг, 0,023 ммоль, 52,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-879713, виходячи з ER-884884 (50 мг, 0,177 ммоль) і 1-фенілциклобутанкарбонілхлориду (8,5 мг, 0,044 ммоль).

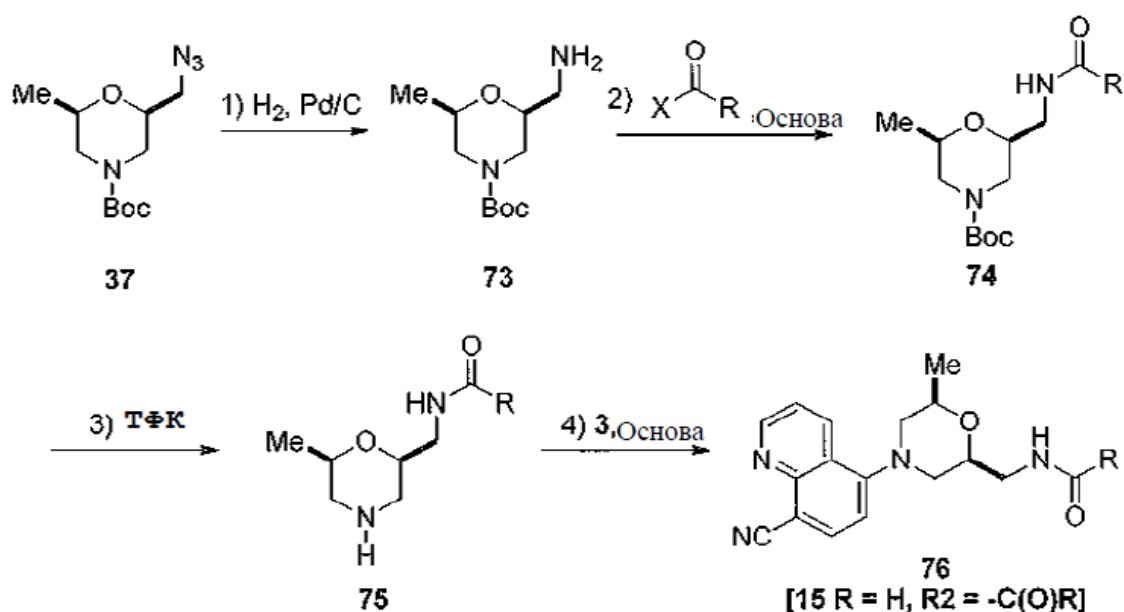
[0328] ER-886563 (3,6 мг, 0,023 ммоль, 20,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-879713, виходячи з ER-884884 (12,4 мг, 0,044 ммоль) і бензоацетилхлориду (0,007 мл, 0,053 ммоль).

[0329] ER-888137. До перемішаного розчину ER-884884 (30,2 мг, 0,107 ммоль) у NMP (0,5 мл) додавали 2-хлор-5-фторпіримідин (140 мг, 1,056 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 5 хв., після чого охолоджену реакційну суміш очищали на колонці для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою C-18, елюючи ацетонітрилом у воді з градієнтом 10-40%. Бажані фракції концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-888137 (6,5 мг, 0,017 ммоль, 9,7%-ний вихід).

[0330] ER-888701 (12,2 мг, 0,031 ммоль, 17,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-888137, виходячи з ER-884884 (50 мг, 0,177 ммоль) і 2-хлор-5-етилпіримідину (150 мг, 1,052 ммоль).

[0331] ER-888896 (3,0 мг, 0,008 ммоль, 23,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-888137, виходячи з ER-884884 (10,1 мг, 0,036 ммоль) і 2-хлорпіразину (30 мг, 0,261 ммоль).

[0332] Схема 18. Альтернативний спосіб одержання заміщеної сполуки 15



[0333]

[0334] ER-879713 або сполука 76 з використанням схеми 18

[0335] Сполука 73. До перемішаного розчину сполуки 37 (0,545 г, 2,126 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали 5%-ний паладій на активованому вугіллі (250 мг), потім декілька разів посудину заповнювали газоподібним воднем. Реакційну суміш витримували в атмосфері водню (балон, що знаходиться під тиском) при кімнатній температурі і перемішували протягом 12 годин, після чого реакційну суміш продували газоподібним азотом декілька разів при вакуумуванні системи за допомогою вакуумного насоса між очищеннями. Після повного завершення реакції реакційну суміш фільтрували через Целіт 545, шар на фільтрі промивали два рази EtOH (по 2 мл), потім об'єднані фільтрати концентрували і сушили у вакуумі. Сирий продукт (2S,6R)-трет-бутил-2-(амінометил)-6-метилморфолін-4-карбоксилат 73 (0,489 г, 2,10 ммоль, 99,9%-ний вихід) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0336] Сполука 74. До перемішаного розчину сполуки 73 (50,2 мг, 0,218 ммоль) у DCM (0,5 мл) додавали TEA (36,5 мкл, 0,268 ммоль), потім 2,2-диметилпропанолхлорид (29,5 мкл, 0,235 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш промивали водою, екстрагували три рази DCM (по 3 мл), і об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням сирого (2R,6S)-трет-бутил-2-метил-6-(піваламідометил)-морфолін-4-карбоксилату 74 (R=tBu).

[0337] ER-879713. До перемішаного розчину сирій сполуки 74 у DCM (5 мл) додавали ТФК (0,25 мл, 3,4 ммоль) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш концентрували й азеотропно відганяли два рази з толуолом і потім сушили у вакуумі протягом 30 хв., після чого сирі бажану проміжну сполуку 75 розчиняли в DMA (1 мл), потім додавали TEA (2 мл) і сполуку 3 (50 мг, 0,214 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 140°C і перемішували протягом 1 години, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і після концентрування бажаних об'єднаних фракцій і сушіння у вакуумі напругу поміщали на колонку для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (після фільтрування) з одержанням сполуки 76 за прикладом або ER-879713 (9,3 мг, 0,025 ммоль, 11,6%-ний вихід, R=tBu).

[0338] ER-879689 (4,3 мг, 0,013 ммоль, 6,0%-ний вихід, R=Me) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-879713, виходячи зі сполуки 73 (50,2 мг, 0,218 ммоль, R=Me) і сполуки 3 (50 мг, 0,215 ммоль).

[0339] ER-886360 (14,3 мг, 0,035 ммоль, 15,8%-ний вихід, R=CH(Me)Ph) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-879713, виходячи зі сполуки 73 (50,2 мг, 0,218 ммоль, R=CH(Me)Ph) і сполуки 3 (50 мг, 0,215 ммоль).

[0340] Додаткові приклади заміщеної сполуки 15

[0341] ER-888603. До перемішаного розчину сполуки 37 (58,1 мг, 0,227 ммоль) і циклогексилацетилену (0,026 мл, 0,200 ммоль) у трет-бутиловому спирті (0,08 мл) і воді (0,07 мл) додавали бікарбонат натрію (2,5 мг, 0,030 ммоль), потім пентагідрат сульфату міді(II) (2,5 мг, 0,010 ммоль) і аскорбат натрію (7,8 мг, 0,039 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, після чого додавали DCM (5 мл) і насичений бікарбонат натрію (5 мл) і перемішували ще 10 хв. Шари розділяли, і водний шар екстрагували два рази DCM (по 3 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирі Вос-захищену проміжну сполуку розчиняли при перемішуванні в DCM (3 мл), потім додавали ТФК (0,8 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували й азеотропно відганяли досуха за допомогою толуолу (2 рази по 5 мл). Сирий продукт очищали за допомогою ВЕРХ (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм; елюювали градієнтом ацетонітрилу у воді з 0,05% ТФК) з одержанням (2R,6R)-2-((4-циклогексил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-6-метилморфоліну (8,9 мг, 0,034 ммоль, 16,8%-ний вихід).

[0342] До перемішаного розчину (2R,6R)-2-((4-циклогексил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-6-метилморфоліну (8,9 мг, 0,034 ммоль) у DMA (0,3 мл) і TEA (0,005 мл, 0,036 ммоль) додавали сполуку 3 (7,85 мг, 0,034 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 30 хв., після чого охолоджену реакційну суміш напругу поміщали на колонку для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою C-18 (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм; елюючи градієнтом 10-40% ацетонітрилу у воді з 0,05% ТФК). Бажані об'єднані фракції концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-888603 (3,3 мг, 0,008 ммоль, 23,3%-ний вихід або 3,9% загальний вихід).

[0343] ER-888604 (5,2 мг, 0,013 ммоль, 6,5% загальний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-888603, виходячи зі сполуки 37 (58,1 мг, 0,227 ммоль), фенілацетилену (0,022 мл, 0,200 ммоль) і сполуки 3 (7,85 мг, 0,034 ммоль).

[0344] ER-889556. До перемішуваної суспензії ER-887268 (140,3 мг, 0,384 ммоль) у воді (1,5 мл) додавали формальдегід (1 мл) і мурашину кислоту (0,55 мл), після чого реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 110°C протягом 1,5 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували і напямку поміщали на колонку для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою C-18, елюючи градієнтом 10-40% ацетонітрилу у воді з 0,1% ТФК. Бажані об'єднані фракції концентрували, розчиняли в MeOH (5 мл), пропускали через шар з SiCO₃, елюючи MeOH (10 мл), концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-889556 (75 мг, 0,197 ммоль, 51,5%-ний вихід).

[0345] ER-890114 (75,9 мг, 0,170 ммоль, 40,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з ER-890112 (182 мг, 0,420 ммоль).

[0346] ER-890108 (72,1 мг, 0,171 ммоль, 40,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з ER-890119 (170,6 мг, 0,420 ммоль).

[0347] ER-890345 (43,5 мг, 0,115 ммоль, 38%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з ER-890344 (110,2 мг, 0,302 ммоль).

[0348] ER-890346 (52,6 мг, 0,139 ммоль, 73,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з ER-887269 (69 мг, 0,189 ммоль).

[0349] ER-890831 (85,2 мг, 0,225 ммоль, 74,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з ER-887270 (110,2 мг, 0,302 ммоль).

[0350] ER-890964 (506,2 мг, 1,286 ммоль, 71,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з ER-890963 (685,2 мг, 1,806 ммоль).

[0351] ER-890186 (10,2 мг, 0,023 ммоль, 20,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з ER-890107 (48 мг, 0,111 ммоль).

[0352] ER-890223 (35 мг, 0,078 ммоль, 42,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з ER-890106 (100 мг, 0,182 ммоль) у вигляді ТФК-солі.

[0353] ER-894656 (31,7 мг, 0,068 ммоль, 61,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з ER-894655 (50 мг, 0,111 ммоль) у вигляді дигідрохлоридної солі.

[0354] ER-889728. До перемішуваного розчину ER-888070 (12,5 мг, 0,034 ммоль) у DCM (0,5 мл) додавали TEA (0,01 мл, 0,072 ммоль), потім нікотиніолхлорид (10 мг, 0,071 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години після чого реакційну суміш розбавляли DCM (5 мл), промивали водою (2 мл), насиченим сольовим розчином (2 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на препаративній колонці з оберненою фазою C-18 ВЕРХ, елюючи градієнтом 10-25% ацетонітрилу у воді з 0,1% ТФК. Бажані об'єднані фракції концентрували, розчиняли в MeOH (5 мл), пропускали через шар з SiCO₃, елюючи MeOH (10 мл), концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-889728 (7,2 мг, 0,015 ммоль, 45%-ний вихід).

[0355] ER-889729 (8,2 мг, 0,017 ммоль, 51,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-888070 (12,5 мг, 0,034 ммоль) і ізонікотиніолхлориду (10 мг, 0,071 ммоль).

[0356] ER-889734 (8,6 мг, 0,018 ммоль, 52,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-888070 (12,5 мг, 0,034 ммоль) і піколіноілхлориду (10 мг, 0,071 ммоль).

[0357] ER-889744 (12 мг, 0,028 ммоль, 80,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-888070 (12,5 мг, 0,034 ммоль) і гесаноілхлориду (9 мг, 0,067 ммоль).

[0358] ER-889745 (8 мг, 0,018 ммоль, 54%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-888070 (12,5 мг, 0,034 ммоль) і ізобутирилхлориду (7 мг, 0,066 ммоль).

[0359] ER-889746 (7,6 мг, 0,017 ммоль, 50%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-888070 (12,5 мг, 0,034 ммоль) і 2,2-диметилпропаноілхлориду (8 мг, 0,066 ммоль).

[0360] ER-890113 (25,6 мг, 0,054 ммоль, 66,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-890112 (35,2 мг, 0,081 ммоль) і оцтового ангідриду (0,093 мл, 0,984 ммоль).

[0361] ER-890120 (20,3 мг, 0,045 ммоль, 54,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-890119 (33,7 мг, 0,083 ммоль) і оцтового ангідриду (0,012 мл, 0,127 ммоль).

[0362] ER-890122 (35,2 мг, 0,069 ммоль, 43,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-890119 (65,2 мг, 0,160 ммоль) і бензоілхлориду (0,037 мл, 0,318 ммоль).

[0363] ER-890142 (45,2 мг, 0,084 ммоль, 53,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-890112 (68,5 мг, 0,158 ммоль) і бензоїлхлориду (0,037 мл, 0,318 ммоль).

5 [0364] ER-890187 (9,4 мг, 0,020 ммоль, 18,0%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-890107 (48 мг, 0,111 ммоль) і оцтового ангідриду (0,125 мл, 1,3 ммоль).

[0365] ER-890188 (8,9 мг, 0,018 ммоль, 16,0%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-890107 (48 мг, 0,111 ммоль) і ізобутирилхлориду (0,051 мл, 0,487 ммоль).

10 [0366] ER-890189 (10 мг, 0,019 ммоль, 16,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-890107 (48 мг, 0,111 ммоль) і бензоїлхлориду (0,056 мл, 0,482 ммоль).

15 [0367] ER-890190 (6,5 мг, 0,014 ммоль, 36,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-890119 (15,6 мг, 0,038 ммоль) і ізобутирилхлориду (0,006 мл, 0,058 ммоль).

[0368] ER-890219 (32,0 мг, 0,067 ммоль, 91,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-890106 (40,2 мг, 0,073 ммоль) у вигляді ТФК-солі, TEA (0,20 мл, 1,43 ммоль) і оцтового ангідриду (0,10 мл, 1,06 ммоль).

20 [0369] ER-890221 (28,2 мг, 0,056 ммоль, 76,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890219, виходячи з ER-890106 (40,2 мг, 0,073 ммоль) у вигляді ТФК-солі і ізобутирилхлориду (0,080 мл, 0,764 ммоль).

[0370] ER-890222 (30,1 мг, 0,056 ммоль, 76,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890219, виходячи з ER-890106 (40,5 мг, 0,074 ммоль) у вигляді ТФК-солі і бензоїлхлориду (0,20 мл, 1,723 ммоль).

25 [0371] ER-892254 (24,2 мг, 0,052 ммоль, 67,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-892253 (32,2 мг, 0,077 ммоль) і оцтового ангідриду (0,015 мл, 0,151 ммоль). До реакційної суміші додавали ацетонітрил (0,5 мл).

30 [0372] ER-892256 (25,2 мг, 0,052 ммоль, 41,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-890119 (50,2 мг, 0,124 ммоль) і метансульфонілхлориду (0,011 мл, 0,142 ммоль).

[0373] ER-893926 (124,2 мг, 0,255 ммоль, 51,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-888070 (180,2 мг, 0,493 ммоль) і 1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбонілхлориду (93,8 мг, 0,592 ммоль).

35 [0374] ER-893927 (45,2 мг, 0,083 ммоль, 57,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-892253 (60,5 мг, 0,144 ммоль) і 1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбонілхлориду (27,4 мг, 0,173 ммоль).

40 [0375] ER-893948 (65,3 мг, 0,147 ммоль, 29,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-888070 (180,2 мг, 0,493 ммоль) і метансульфонілхлориду (68 мг, 0,593 ммоль).

[0376] ER-894149 (67,2 мг, 0,133 ммоль, 80,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-888070 (60,2 мг, 0,165 ммоль) і бензолсульфонілхлориду (0,023 мл, 0,180 ммоль).

45 [0377] ER-894150 (58,2 мг, 0,111 ммоль, 69,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-888070 (58,2 мг, 0,159 ммоль) і 4-фторбензолсульфонілхлориду (0,025 мл, 0,188 ммоль).

[0378] ER-894152 (36,2 мг, 0,095 ммоль, 63,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-894151 (50,6 мг, 0,150 ммоль) і оцтового ангідриду (0,014 мл, 0,135 ммоль).

50 [0379] ER-894153 (5,4 мг, 0,012 ммоль, 7,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-894151 (52,2 мг, 0,155 ммоль) і 4-фторбензоїлхлориду (25 мг, 0,158 ммоль).

[0380] ER-894154 (38,5 мг, 0,093 ммоль, 62,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-894151 (50,4 мг, 0,149 ммоль) і метансульфонілхлориду (0,012 мл, 0,146 ммоль).

55 [0381] ER-894155 (42,1 мг, 0,085 ммоль, 57,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-894151 (50,3 мг, 0,149 ммоль) і 4-фторбензолсульфонілхлориду (29 мг, 0,149 ммоль).

[0382] ER-894159 (20,4 мг, 0,041 ммоль, 27,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-894151 (50,5 мг, 0,150 ммоль) і 1,3-диметил-1Н-піразол-4-сульфонілхлориду (29 мг, 0,149 ммоль).

5 [0383] ER-894160 (47,2 мг, 0,090 ммоль, 65,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-888070 (50,1 мг, 0,137 ммоль) і 1,3-диметил-1Н-піразол-4-сульфонілхлориду (27 мг, 0,139 ммоль).

[0384] ER-894206 (11,3 мг, 0,029 ммоль, 19%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-894151 (50,6 мг, 0,150 ммоль) і ізобутирилхлориду (16 мг, 0,150 ммоль).

10 [0385] ER-894594 (215 мг, 0,487 ммоль, 46,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889728, виходячи з ER-894151 (354 мг, 1,049 ммоль) і бензойного ангідриду (407 мг, 1,81 ммоль). Замість DCM використовували ацетонітрил (2 мл).

15 [0386] Одержання ER-890252. До перемішаного розчину сполуки 36 (2,0 г, 4,8 ммоль) згідно зі схемою 9 в ацетонітрилі (15 мл) додавали (R)-трет-бутилпіролідін-2-ілкарбамат (1,10 г, 5,9 ммоль), потім TEA (1,6 мл, 11,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 3 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували до сирого сиропу, розбавляли DCM (20 мл), промивали водою (5 мл), сушили, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage SP4, 40+M, елюючи градієнтом 5% MeOH у 1:1 EtOAc:DCM - 10% MeOH у 1:1 EtOAc:DCM 10 об'ємів колонки за цикл). Продукт, що містить фракції, об'єднували, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням трет-бутил-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідін-3-іл)карбамату (1,35 г, 3,0 ммоль, 62%-ний вихід).

20 [0387] До перемішаного розчину трет-бутил-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідін-3-іл)карбамату (1,35 г, 3,0 ммоль) у DCM (10 мл) додавали ТФК (8,1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, після чого концентрували й азеотропно відганяли досуха три рази з толуолом (по 10 мл) і потім сушили у вакуумі з одержанням сирого 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу (1,39 г, 3,0 ммоль, 100%-ний вихід) у вигляді ТФК-солі.

30 [0388] ER-890252 (120,3 мг, 0,306 ммоль, 71,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890222, виходячи з 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу (200 мг, 0,430 ммоль) у вигляді ТФК-солі й оцтового ангідриду (0,80 мл, 8,46 ммоль).

35 [0389] ER-890253 (146,5 мг, 0,348 ммоль, 80,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890122, виходячи з 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу (200 мг, 0,430 ммоль) у вигляді ТФК-солі і ізобутирилхлориду (0,50 мл, 4,77 ммоль).

40 [0390] ER-894544 (103,6 мг, 0,227 ммоль, 52,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890122, виходячи з 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу (200 мг, 0,430 ммоль) у вигляді ТФК-солі і бензоїлхлориду (0,50 мл, 4,31 ммоль).

45 [0391] ER-894546 (96,7 мг, 0,214 ммоль, 49,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890222, виходячи з 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу (200 мг, 0,430 ммоль) у вигляді ТФК-солі й оцтового ангідриду (0,80 мл, 8,46 ммоль). 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил одержували способом, аналогічним способу одержання 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу, використовуючи (S)-трет-бутилпіролідін-2-ілкарбамат як вихідну речовину на першій стадії, описаній вище, для одержання ER-890252.

50 [0392] ER-894547 (120,8 мг, 0,287 ммоль, 66,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-894546, виходячи з 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу (200 мг, 0,430 ммоль) у вигляді ТФК-солі і ізомасляного ангідриду (0,70 мл, 4,22 ммоль).

55 [0393] ER-894548 (110,4 мг, 0,242 ммоль, 56,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-894546, виходячи з 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу (200 мг, 0,430 ммоль) у вигляді ТФК-солі і бензойного ангідриду (0,50 г, 2,21 ммоль).

[0394] ER-894545 (32 мг, 0,084 ммоль, 19,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу (200 мг, 0,430 ммоль) у вигляді ТФК-солі.

[0395] ER-894549 (103,8 мг, 0,274 ммоль, 63,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-889556, виходячи з 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-амінопіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу (200 мг, 0,430 ммоль) у вигляді ТФК-солі.

[0396] Одержання 886355, використовуючи модифікації для схеми 7 і схеми 4. До перемішаного розчину (R)-1-аміно-3-(бензилокси)пропан-2-олу, сполука 22 за схемою 7 (8,0 г, 44,1 ммоль), у ДМФ (60 мл) додавали (S)-2-хлорбутанову кислоту (5,0 г, 40,8 ммоль), потім ТЕА (10,5 г, 103,8 ммоль), DMAP (0,4 г, 3,3 ммоль) і, нарешті, EDC (9,52 г, 49,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували до сирого сиропу. Очищення на силікагелі (Biotage, елюючи градієнтом 20-100% EtOAc у гептані) з наступним збиранням бажаних фракцій, концентруванням і сушінням у вакуумі приводило до одержання (S)-N-((R)-3-(бензилокси)-2-гідроксипропіл)-2-хлорбутанаміду (683,5 мг, 2,392 ммоль, 5,9%-ний вихід).

[0397] До перемішаної суспензії гідриду натрію (203,1 мг, 5,1 ммоль у вигляді 60% масляної дисперсії) у ТГФ (18 мл), охолодженої до 0°C, додавали по краплях (S)-N-((R)-3-(бензилокси)-2-гідроксипропіл)-2-хлорбутанаміду (362,8 мг, 1,270 ммоль) у ТГФ (3,8 мл) протягом 5 хв., після чого реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 5 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш гасили повільним додаванням IPA (1 мл) з наступним додаванням Dowex 50, H⁺ форма, доти, поки не досягалася значення pH від нейтрального до кислотного. Кінцеву суспензію фільтрували, і тверду речовину промивали два рази EtOAc. Об'єднаний фільтрат концентрували, і одержаний сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage, елюючи сумішшю 1:1 EtOAc:гептан). Бажані фракції об'єднували, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням (2R,6R)-6-((бензилокси)метил)-2-етилморфолін-3-ону (314 мг, 1,260 ммоль, 99,2%-ний вихід).

[0398] До перемішаного розчину (2R,6R)-6-((бензилокси)метил)-2-етилморфолін-3-ону (362,2 мг, 1,453 ммоль) у ТГФ (2 мл) протягом 2 хвилин додавали по краплях при кімнатній температурі 1M розчин тетрагідроалюмінату літію в ТГФ (2 мл, 2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 години, після чого охолоджували до 0°C, потім по краплях додавали воду (0,6 мл) і потім 1M розчин гідроксиду натрію у воді (0,4 мл). Гашену реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували до утворення гранульованої твердої речовини і фільтрували через шар Целіту 545, промиваючи EtOAc (5 мл), DCM (5 мл) і етиловим ефіром (5 мл). Фільтрат концентрували, і одержаний сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage, елюючи градієнтом 5-10% MeOH у DCM), потім об'єднували бажані фракції, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням (2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-етилморфоліну (50,2 мг, 0,213 ммоль, 14,6%-ний вихід).

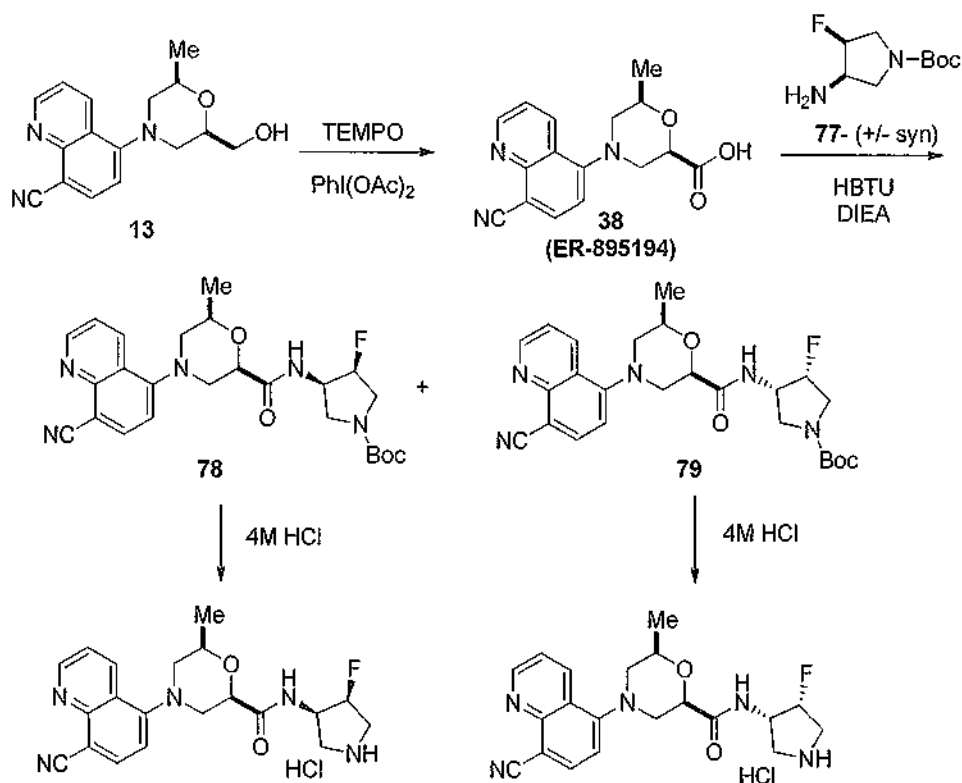
[0399] До перемішаного розчину (2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-етилморфоліну (12,4 мг, 0,053 ммоль) і сполуки 3 (10,2 мг, 0,044 ммоль) у DMA (2 мл) додавали DIPEA (0,015 мл, 0,086 ммоль), і потім нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 7 годин. Охолоджену після повного завершення реакції суміш напряму поміщали на колонку C-18 для ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм, елюючи лінійним градієнтом 10-90% ацетонітрилу у воді з 0,1% мурашиною кислотою) і концентрували продукт бажаного піка, потім упарювали досуха у високому вакуумі з одержанням ER-886355 (6,2 мг, 0,016 ммоль, 36,4%-ний вихід).

[0400] Одержання ER-887199. Перемішуваний розчин (2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-етилморфоліну (552,2 мг, 2,347 ммоль) у MeOH (10 мл) проганяли на колонці 10% Pd(OH)₂ в атмосфері H₂ при тиску 1 атм. протягом 16 годин, використовуючи прилад для гідрування H-Qube. Після повного завершення реакції реакційний розчин концентрували і сушили у вакуумі з одержанням сирого ((2R,6R)-6-етилморфолін-2-іл)метанолу (320 мг, 2,204 ммоль, 93,9%-ний вихід), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0401] ((2R,6R)-6-етилморфолін-2-іл)метанол (145,2 мг, 1,00 ммоль) і сполуку 3 (266,4 мг, 1,143 ммоль) у 1-метилпіролідін-2-оні (2 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 180°C протягом 15 хвилин, після чого охолоджували до кімнатної температури і напряму поміщали на колонку C-18 для ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм, елюючи лінійним градієнтом 10-90% ацетонітрилу у воді з 0,1% мурашиною кислотою) і концентрували продукт бажаного піка, потім упарювали досуха у високому вакуумі з одержанням ER-887199 (92,3 мг, 0,313 ммоль, 31,3%-ний вихід).

[0402] Одержання сполуки ER-899742 за прикладом, використовуючи схеми 11 і 19

[0403] Схема 19



[0404]

[0405] ER-895194 або сполука 38. До перемішаного розчину сполуки 13 (231,0 г, 815,3 ммоль) у DCM (3,93 л) при 0-5°C додавали йодбензолу діацетат (525 г, 1630,6 ммоль), підтримуючи при цьому температуру <5°C. Додавали TEMPO (25,4 г, 162,8 ммоль), потім воду (151 мл), потім одержану реакційну суміш нагрівали до 10°C, перемішували протягом 30 хвилин і далі залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 15 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до <15°C і гасили повільним додаванням 1,34 л 10% (мас./об.) розчину тіосульфату натрію у воді при підтриманні температури реакції ≤15°C з наступним додатковим перемішуванням при кімнатній температурі протягом 45 хв. Значення pH гашеної реакційної суміші доводили до 9 повільним додаванням 1М розчину гідроксиду натрію у воді при підтриманні температури ≤25°C. Перемішувані шари розділяли, і органічний шар промивали водою (560 мл). До об'єднаних водних шарів додавали 1-бутанол (2,31 л), після чого суміш охолоджували до 10-15°C, потім повільно додавали 5М розчин сірчаної кислоти (231 мл), підтримуючи температуру ≤25°C для доведення значення pH приблизно до 5. Одержані шари розділяли, і водний шар екстрагували 3 рази 1-бутанолом (2,31 л) при підтриманні значення pH водного шару рівним близько 5 між екстракціями. Об'єднані водні шари концентрували при нагріванні до 50-55°C, після чого одержану суспензію твердої речовини жовтого кольору концентрували шляхом азеотропної відгонки три рази з н-гептаном (по 693 мл) до об'єму, що дорівнює 1,5 л, з наступним додаванням DCM (2,31 л). Суспензію твердої речовини жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім фільтрували, промивали шар на фільтрі два рази DCM (462 мл). Одержаний осад на фільтрі жовтого кольору сушили у вакуумі протягом ночі при 40°C, потім суспендували в толуолі (1,16 л) і концентрували до повного висушування при 45°C у вакуумі з одержанням сполуки 38 або ER-895194 (187 г, 629 ммоль, 77%-ний вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

[0406] До перемішаного розчину сполуки 38 (300 мг, 1,01 ммоль) у DCM (2 мл) додавали суміш (3S,4R)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіролідін-1-карбоксилату і (3R,4S)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіролідін-1-карбоксилату 77 (205,3 мг, 1,005 ммоль), HBTU (247 мг, 1,211 ммоль) і DIEA (0,70 мл, 4,04 ммоль), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Коли було виявлено, що реакція повністю завершилася, суміш концентрували досуха з наступним розчиненням у EtOAc (20 мл), промивали 1 раз водою (10 мл), 2н розчином лимонної кислоти у воді (10 мл), насиченим розчином NaHCO₃ (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл). Об'єднані водні шари екстрагували 3 рази EtOAc (по 10 мл), потім об'єднані органічні фракції сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на

колонці Biotage із силікагелем (25 г), елюючи 0-10% MeOH у DCM (200 мл усього) з одержанням діастереомірної суміші сполук 78 і 79.

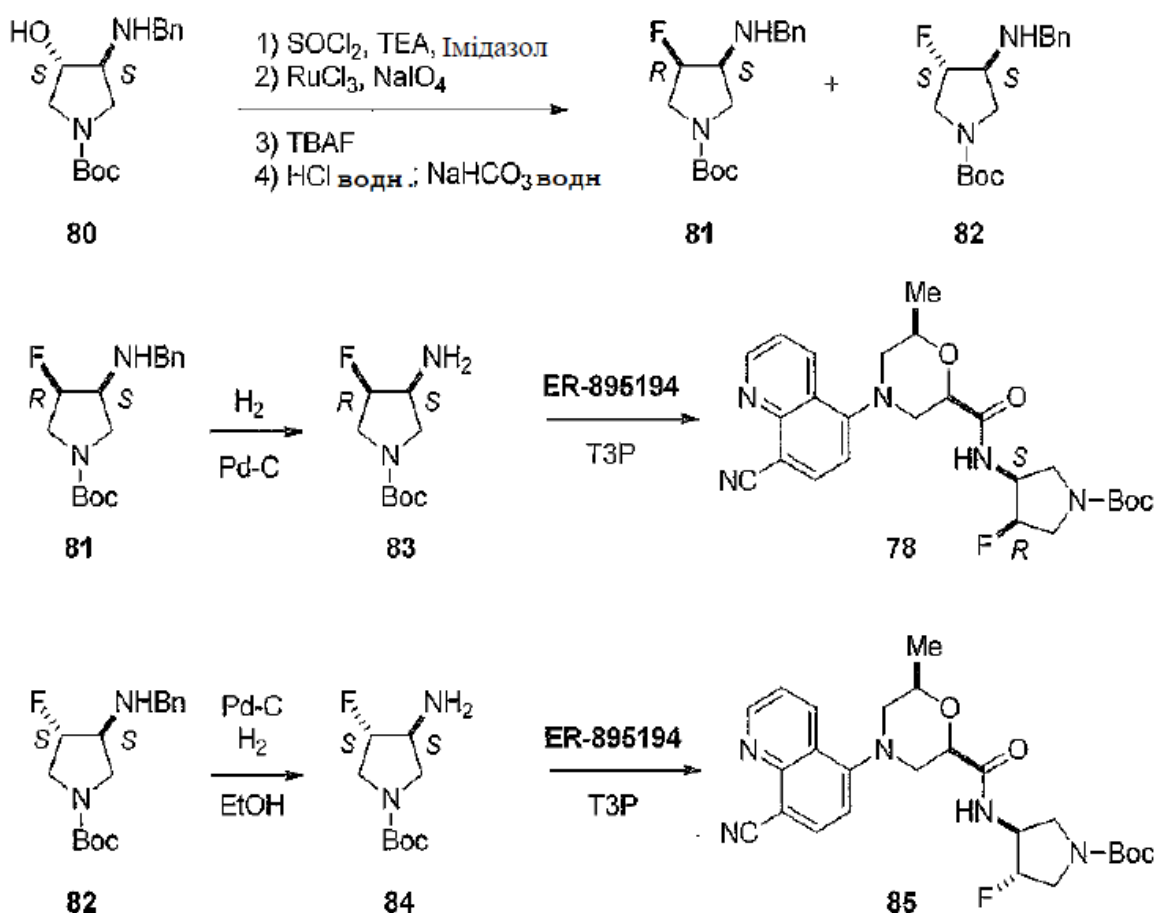
[0407] Сполуки 78 і 79 розділяли на колонці Chiral Technologies' 5 мкМ Chiralpak IA відповідного розміру, елюючи системою розчинників гептан:EtOH:MeOH:DEA (70:15:15:0,1).

Після концентрування і сушіння до твердої речовини за допомогою вакуумного насоса одержували: сполуку 72 (95 мг, 0,196 ммоль, 19,5%-ний вихід) у вигляді першої елюйованої фракції і сполуку 73 (75 мг, 0,155 ммоль, 15,4%-ний вихід) у вигляді другої елюйованої фракції.

[0408] Сполуку 78 (95 мг, 0,196 ммоль) розчиняли при перемішуванні в діоксані (17 мл), потім додавали по краплях 4н розчин HCl у діоксані (0,49 мл 1,97 ммоль, 10 еквівалентів) протягом 3 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ще 4 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували й азеотропно відганяли 3 рази з використанням толуолу (по 10 мл) досуха і далі сушили у високому вакуумі з одержанням ER-899742-HCl (69 мг, 0,164 ммоль, 84%) вихід) у вигляді HCl-солі, що не вимагала додаткового очищення.

[0409] Непряме визначення абсолютної стереохімії ER-899742

[0410] Схема 20



[0411] Для визначення абсолютної стереохімії ER-899742 використовували непрямий спосіб з використанням підтвердженої хіральної вихідної речовини, описаний у роботі Tsuzuki et. al., Tetrahedron Asymmetry, 2001, 12, 29891, з одержанням хіральної сполуки 81 за схемою 20.

[0412] До перемішаного розчину (3S,4S)-трет-бутил-3-(бензиламіно)-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату 80 (3,091 г, 10,57 ммоль) і імідазолу (3,60 г, 52,9 ммоль) у DCM (185 мл) додавали триетиламін (4,42 мл, 31,7 ммоль). Одержану суміш охолоджували до 1-2°C, і потім по краплях додавали розчин тіонілхлориду (1,16 мл, 15,9 ммоль) у DCM (46 мл) протягом 30 хвилин. Суміш перемішували при 1-2°C протягом 6 годин, нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі, після чого реакційну суміш гасили водою (46 мл). Органічний шар розділяли, концентрували з одержанням сирого продукту у вигляді білого кольору твердої речовини/піни, який хроматографували на колонці із силікагелем (н-гептан/EtOAc 2:1) з одержанням 2-оксиду

(3S,6S)-трет-бутил-3-бензилтетрагідропіроло[3,4-d][1,2,3]оксатіазол-5(3H)-карбоксилату (2,10 г, 6,21 ммоль, 58,7 %-ний вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0413] До перемішаного розчину 2-оксиду (3S,6S)-трет-бутил-3-бензилтетрагідропіроло[3,4-d][1,2,3]оксатіазол-5(3H)-карбоксилату (2,10 г, 6,21 ммоль) у 1,2-дихлоретані (10 мл), розведеного ацетонітрилом (10 мл) і водою (10 мл), охолоджуваного до 2-3°C, додавали гідрат рутеній(III)хлориду (14 мг), потім перйодат натрію (1,39 г, 6,50 ммоль). Одержану суміш перемішували при 2-3°C протягом 1 години, нагрівали при 17-18°C протягом 1 години і перемішували при цій температурі протягом 16 годин. Додавали 20 мас.% розчин Na_2SO_4 (5 г), потім EtOAc (30 мл), після чого одержану суміш інтенсивно перемішували протягом 10 хв. і фільтрували через шар з целіту (2 г). Органічний шар розділяли, промивали 20 мас.% розчином сульфату натрію (5 г), 20 мас.% розчином NaCl (5 г) і концентрували з одержанням масла світло-бузкового/сірого кольору. Сире масло пропускали через шар силікагелю (10 г), елюючи EtOAc (120 мл), і концентрували досуха з одержанням 2,2-діоксиду (3S,6S)-трет-бутил-3-бензилтетрагідропіроло[3,4-d][1,2,3]оксатіазол-5(3H)-карбоксилату (1,54 г, 4,35 ммоль, 70,0%-ний вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[0414] 2,2-Діоксид (3S,6S)-трет-бутил-3-бензилтетрагідропіроло[3,4-d][1,2,3]оксатіазол-5(3H)-карбоксилату (20 мг, 0,056 ммоль) розчиняли в TBAF (1M розчин у ТГФ, 1,0 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, після чого реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і підкисляли HCl (1M розчин, 2 мл). Через 2 години суміш нейтралізували за допомогою NaHCO_3 (9% водний розчин, 2,5 г) і екстрагували EtOAc (10 мл). Органічний шар розділяли, концентрували і об'єднували з двома додатковими партіями, використовуючи по 100 мг (по 0,282 ммоль) вихідного оксатіазолу для кожної партії. Об'єднані сирі продукти очищали хроматографією на колонці із силікагелем (н-гептан/EtOAc 1:1) з одержанням (3S,4S)-трет-бутил-3-(бензиламіно)-4-фторпіролідін-1-карбоксилату 82 (29 мг, 0,099 ммоль, 15,9%-ний вихід) у вигляді масла ясно-коричневого кольору і менш полярного на ТШХ (силікагель) і (3S,4R)-трет-бутил-3-(бензиламіно)-4-фторпіролідін-1-карбоксилату 81 (20 мг, 0,068 ммоль, 11,0%-ний вихід) у вигляді масла ясно-коричневого кольору і більш полярного на ТШХ (силікагель).

[0415] (3S,4R)-трет-бутил-3-(бензиламіно)-4-фторпіролідін-1-карбоксилат 81 (16 мг, 0,054 ммоль) піддавали гідруванню за допомогою 10 мас.% Pd-C (10 мг) у етанолі (3 мл). Після повного завершення реакції реакційну суміш фільтрували, концентрували й азеотропно відганяли з CDCl_3 з одержанням (3S,4R)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіролідін-1-карбоксилату 83 (8,3 мг, 0,041 ммоль, 75,9%-ний вихід).

[0416] До перемішаного розчину (3S,4R)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіролідін-1-карбоксилату і сполуки 38 або ER-895194 (15 мг, 0,050 ммоль) у ДМФ (0,2 мл) додавали пропілфосфоновий ангідрид (0,2 г 50% розчину в EtOAc) при 40°C протягом 2 годин. Реакційну суміш пропускали через шар із силікагелю (3 г, елюючи сумішшю гептан-EtOAc 1:3), і потім додатково очищали за допомогою препаративної ТШХ (н-гептан/EtOAc 1:4) з одержанням відповідного аміду 78 у вигляді масла жовто-зеленого кольору (11,2 мг, 0,023 ммоль, 56%-ний вихід за 2 стадії). Дані ^1H -ЯМР і ВЕРХ відповідали сполуці 78, як описано вище, таким чином, абсолютна стереохімія ER-899742 непрямо підтверджувалася.

[0417] Абсолютну стереохімію HER-899742 також підтверджували за допомогою рентгенівської дифракції. Спосіб кристалізації. 5,3 мг ER-899742-01 (партія MC2-1130-120-1) розчиняли в 0,5 мл IPA і 0,3 мл H_2O . Посудину, що містить розчин, закривали кришкою і зберігали при кімнатній температурі протягом дня. Наступного дня кришку знімали, і IPA повільно випарювали протягом дня при кімнатній температурі. Наступного дня посудину закривали кришкою і флакон зберігали при кімнатній температурі протягом 2-х тижнів, після чого з'являлися безбарвні голчасті кристали ER-899742-01, з яких відбирали монокристал для рентгеноструктурного аналізу. Рентгеноструктурний аналіз. Обладнання: R-AXIS RAPID II (RIGAKU); джерело рентгенівських променів: CuK α ($\lambda=1,54187\text{\AA}$); температура: 297 K (23,85°C); вимірювання: метод коливань уздовж осі ω . Розмір кристалів: 0,1×0,1×0,4 мм. Кристалічну структуру розчиняли при кінцевому R-факторі і параметрі Flack -0,01. Структуру ER-899742-01 визначали як гідрохлорид (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-[(3S,4R)-4-фторпіролідін-3-іл]-6-метилморфолін-2-карбоксаміду. Див. фіг. 8 для зображення ORTEP.

[0418] (3S,4S)-трет-бутил-3-(бензиламіно)-4-фторпіролідін-1-карбоксилат 82 (24 мг, 0,082 ммоль) піддавали гідруванню на 10 мас.% Pd-C (10 мг) у етанолі (3 мл). Реакційну суміш фільтрували, концентрували й азеотропно сушили з CHCl_3 з одержанням (3S,4S)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (16,6 мг, 0,081 ммоль, 99,2%-ний вихід), який використовували на наступній стадії без очищення.

[0419] До перемішаного розчину (3S,4S)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (12,5 мг, 0,061 ммоль) і сполуки 38 або ER-895194 (18 мг, 0,061 ммоль) у ДМФ (0,2

мл) обробляли ангідридом пропілфосфонової кислоти (50% розчин у EtOAc; 0,2 г) при 40°C протягом 2 годин. Реакційну суміш пропускали через шар силікагелю (3 г, елюючи сумішшю гептан-EtOAc 1:3), і потім додатково очищали за допомогою препаративної ТШХ (н-гептан/EtOAc 1:4) з одержанням (3S,4S)-трет-бутил-3-((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамідо)-4-фторпіролідін-1-карбоксилату 85 (14,2 мг, 0,029 ммоль, 47%-ний вихід за 2 стадії) у вигляді масла жовто-зеленого кольору.

[0420] ER-899745-HCl (62,3 мг, 0,148 ммоль, 96%-ний вихід) був одержаний з використанням тих же еквівалентів реагентів, що і для ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 79 (75 мг, 0,155 ммоль).

ER-894550 (5,3 мг, 0,016 ммоль, 18,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742, виходячи зі сполуки 38 (25,9 мг, 0,087 ммоль) і гідрохлориду етиламіну (206 мг, 0,962 ммоль). Замість DCM використовували ДМФ (0,5 мл). ER-894550 очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою (колонка X-Bridge C18, 19×100 мм; елюючи градієнтом з підвищуваним вмістом ацетонітрилу з 0,1% мурашиною кислотою), потім об'єднували бажані фракції, концентрували і сушили у вакуумі. Фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували досуха з наступним розведенням у MeOH (1 мл), пропускали через основний шар із силікагелю (Biotage SiCO₃, 1 г, елюючи MeOH (1 мл)), концентрували і сушили у вакуумі.

[0421] ER-895473 (103 мг, 0,261 ммоль, 27,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742, виходячи зі сполуки 38 (286 мг, 0,962 ммоль) і (S)-трет-бутил-2-етилпіперазин-1-карбоксилату (206 мг, 0,962 ммоль). Замість DCM у реакції утворення амідів використовували ДМФ (3 мл), і в способі видалення Вос-групи використовували 2,0М розчин HCl в етиловому ефірі (1,3 мл, 2,6 ммоль) з використанням ацетонітрилу (1 мл) як розчинника. ER-895473 очищали з використанням ВЕРХ з оберненою фазою (колонка X-Bridge C18, 19×100 мм; елюючи градієнтом з підвищуваним вмістом ацетонітрилу у воді з 0,1% мурашиною кислотою). Фракції, що містять продукт, об'єднували і концентрували досуха з наступним розведенням у MeOH (1 мл), пропускали через основний шар із силікагелю (Biotage SiCO₃, 1 г, елюючи MeOH (1 мл)), концентрували і сушили у вакуумі.

[0422] ER-895474 (6,3 мг, 0,015 ммоль, 19,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742, виходячи зі сполуки 38 (22,5 мг, 0,076 ммоль) і (3,4-дифторфеніл)метанаміну (10,83 мг, 0,076 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

[0423] ER-895475 (16,2 мг, 0,044 ммоль, 71,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (18,3 мг, 0,062 ммоль) і (R)-трет-бутилпіролідін-3-ілкарбамату (11,46 мг, 0,062 ммоль).

[0424] ER-895476 (14,0 мг, 0,042 ммоль, 28,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (43,0 мг, 0,145 ммоль) і гідрохлориду азетидину (13,53 мг, 0,145 ммоль).

[0425] ER-895477 (26,1 мг, 0,058 ммоль, 32,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (54,0 мг, 0,182 ммоль) і 1,4'-біпіперидину (30,6 мг, 0,182 ммоль).

[0426] ER-895478 (15,9 мг, 0,047 ммоль, 29,0%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (48,4 мг, 0,163 ммоль) і циклопропанаміну (11,42 мкл, 0,163 ммоль).

[0427] ER-895479 (14,9 мг, 0,042 ммоль, 23,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (53,2 мг, 0,179 ммоль) і трет-бутилазетидин-3-ілкарбамату (30,8 мг, 0,179 ммоль).

[0428] ER-897922 (15,1 мг, 0,041 ммоль, 48,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 1-амінобутан-2-олу (13,0 мг, 0,146 ммоль).

[0429] ER-897923 (13,9 мг, 0,038 ммоль, 44,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-етоксіетанаміну (13,0 мг, 0,146 ммоль).

[0430] ER-897924 (17,0 мг, 0,046 ммоль, 54,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (R)-2-амінобутан-1-олу (14,0 мг, 0,157 ммоль).

[0431] ER-897925 (4,5 мг, 0,012 ммоль, 14,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-амінопропан-1,3-діолу (14,0 мг, 0,154 ммоль).

[0432] ER-897926 (7,6 мг, 0,021 ммоль, 24,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 3-амінопропан-1,2-діолу (15,0 мг, 0,165 ммоль).

5 [0433] ER-897927 (15,0 мг, 0,039 ммоль, 46,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (R)-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну (15,0 мг, 0,148 ммоль).

[0434] ER-897928 (14,9 мг, 0,039 ммоль, 46,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну (16,0 мг, 0,158 ммоль).

10 [0435] ER-897929 (10,3 мг, 0,027 ммоль, 32,0%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-пропоксіетанаміну (16,0 мг, 0,155 ммоль).

[0436] ER-897930 (12,8 мг, 0,033 ммоль, 39,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (R)-2-амінопентан-1-олу (16,0 мг, 0,155 ммоль).

15 [0437] ER-897931 (11,1 мг, 0,029 ммоль, 34,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-ізопропоксіетанаміну (15,0 мг, 0,145 ммоль).

20 [0438] ER-897932 (10,0 мг, 0,026 ммоль, 31,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 1-метоксибутан-2-аміну (0,0160 г, 0,155 ммоль).

[0439] ER-897933 (9,0 мг, 0,021 ммоль, 24,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-аміно-1-(2-фторфеніл)етанолу (23,0 мг, 0,148 ммоль).

25 [0440] ER-897934 (13,3 мг, 0,035 ммоль, 41,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (S)-2-аміно-3-метилбутан-1-олу (15,0 мг, 0,145 ммоль).

[0441] ER-897935 (15,7 мг, 0,041 ммоль, 48,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2,2-диметоксіетанаміну (15,0 мг, 0,143 ммоль).

[0442] ER-897936 (10,4 мг, 0,027 ммоль, 32,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-(2-аміноетоксі)етанолу (16,0 мг, 0,152 ммоль).

35 [0443] ER-897937 (12,1 мг, 0,031 ммоль, 36,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (1S,2S)-2-аміноциклогексанолу (23,0 мг, 0,200 ммоль).

[0444] ER-897938 (8,5 мг, 0,022 ммоль, 25,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-аміноциклогексанолу (17,0 мг, 0,148 ммоль).

40 [0445] ER-897939 (10,1 мг, 0,025 ммоль, 30,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-аміногексан-1-олу (18,3 мг, 0,156 ммоль).

[0446] ER-897940 (10,3 мг, 0,026 ммоль, 30,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (S)-2-аміно-3,3-диметилбутан-1-олу (19,0 мг, 0,162 ммоль).

45 [0447] ER-897941 (14,0 мг, 0,035 ммоль, 42,0%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (S)-2-аміногексан-1-олу (19,0 мг, 0,162 ммоль).

[0448] ER-897942 (9,9 мг, 0,025 ммоль, 29,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (2S,3S)-2-аміно-3-метилпентан-1-олу (18,0 мг, 0,154 ммоль).

[0449] ER-897943 (11,1 мг, 0,028 ммоль, 33,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (S)-2-аміно-4-метилпентан-1-олу (18,0 мг, 0,154 ммоль).

55 [0450] ER-897944 (10,9 мг, 0,027 ммоль, 32,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (R)-2-аміно-4-метилпентан-1-олу (18,0 мг, 0,154 ммоль).

60 [0451] ER-897945 (13,2 мг, 0,032 ммоль, 38,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (4-метилморфолін-2-іл)метанаміну (20,0 мг, 0,154 ммоль).

[0452] ER-897946 (16,1 мг, 0,035 ммоль, 42,0%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (S)-2-аміно-4-(метилтіо)бутан-1-олу (20,0 мг, 0,148 ммоль).

5 [0453] ER-897947 (12,0 мг, 0,029 ммоль, 34,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-феноксіетанаміну (21,0 мг, 0,153 ммоль).

[0454] ER-897948 (12,0 мг, 0,028 ммоль, 33,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (S)-2-аміно-3-фенілпропан-1-олу (24,0 мг, 0,159 ммоль).

10 [0455] ER-897949 (11,7 мг, 0,027 ммоль, 32,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-феноксипропан-1-аміну (29,0 мг, 0,192 ммоль).

[0456] ER-897950 (11,7 мг, 0,027 ммоль, 32,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 1-аміно-3-фенілпропан-2-олу (23,0 мг, 0,152 ммоль).

[0457] ER-897952 (14,0 мг, 0,032 ммоль, 38,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-(піридин-3-ілокси)пропан-1-аміну (24,0 мг, 0,158 ммоль).

20 [0458] ER-897955 (8,2 мг, 0,019 ммоль, 22,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-(4-фторфенокси)етанаміну (23,0 мг, 0,148 ммоль).

[0459] ER-897956 (11,2 мг, 0,026 ммоль, 26%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 2-аміно-1-(3-фторфеніл)етанолу (24,0 мг, 0,155 ммоль).

25 [0460] ER-897957 (9,8 мг, 0,022 ммоль, 26,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (S)-2-аміно-3-циклогексилпропан-1-олу (30,0 мг, 0,191 ммоль).

[0461] ER-897958 (13,6 мг, 0,031 ммоль, 36,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і ізохроман-1-ілметанаміну (24,0 мг, 0,147 ммоль).

[0462] ER-897960 (13,0 мг, 0,029 ммоль, 34,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 1-аміно-3-феноксипропан-2-олу (25,0 мг, 0,150 ммоль).

35 [0463] ER-897961 (9,7 мг, 0,022 ммоль, 25,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і 4-((1S,2R)-2-аміно-1-гідроксипропіл)фенолу (32,0 мг, 0,191 ммоль).

[0464] ER-897962 (17,8 мг, 0,040 ммоль, 47,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (1S,2S)-2-аміно-1-фенілпропан-1,3-діолу (26,0 мг, 0,155 ммоль).

40 [0465] ER-897963 (3,1 мг, 0,007 ммоль, 8,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і трет-бутил-4-(3-аміно-2-гідроксипропіл)піперазин-1-карбоксилату (40,0 мг, 0,154 ммоль).

[0466] ER-897964 (12,7 мг, 0,036 ммоль, 21,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і трет-бутил-3-аміноазетидин-1-карбоксилату (27,0 мг, 0,157 ммоль).

45 [0467] ER-897965 (0,4 мг, 0,001 ммоль, 1,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (S)-трет-бутил-3-амінопіролідін-1-карбоксилату (29,0 мг, 0,156 ммоль).

50 [0468] ER-897966 (0,4 мг, 0,001 ммоль, 1,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (R)-трет-бутил-3-амінопіролідін-1-карбоксилату (29,0 мг, 0,156 ммоль).

[0469] ER-897967 (0,3 мг, 0,001 ммоль, 0,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (S)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (30,0 мг, 0,150 ммоль).

55 [0470] ER-897968 (0,4 мг, 0,001 ммоль, 1,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (30,0 мг, 0,150 ммоль).

60 [0471] ER-897969 (0,2 мг, 0,001 ммоль, 0,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і (S)-трет-бутил-2-(амінометил)піролідін-1-карбоксилату (30,0 мг, 0,150 ммоль).

[0472] ER-897970 (3,4 мг, 0,008 ммоль, 9,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (25 мг, 0,084 ммоль) і трет-бутил-(2-аміноетил)(бензил)карбамату (38,0 мг, 0,152 ммоль).

5 [0473] ER-898560 (11,2 мг, 0,030 ммоль, 30,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (28,8 мг, 0,097 ммоль) і піридин-2-аміну (9,12 мг, 0,097 ммоль).

[0474] ER-898561 (12,8 мг, 0,033 ммоль, 44,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (22,1 мг, 0,074 ммоль) і 6-метилпіридин-2-аміну (8,04 мг, 0,074 ммоль).

10 [0475] ER-898562 (7,4 мг, 0,020 ммоль, 18,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (31,2 мг, 0,105 ммоль) і 5-метилізоксазол-3-аміну (10,30 мг, 0,105 ммоль).

15 [0476] ER-898563 (6,5 мг, 0,017 ммоль, 16,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30,7 мг, 0,103 ммоль) і гідрохлориду 2,2,2-трифторетанаміну (13,99 мг, 0,103 ммоль).

[0477] ER-898564 (1,4 мг, 0,004 ммоль, 3,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 2,2-дифторетанаміну (8,18 мг, 0,101 ммоль).

20 [0478] ER-898565 (3,0 мг, 0,008 ммоль, 7,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30,2 мг, 0,102 ммоль) і 3,3,3-трифторпропан-1-аміну (11,49 мг, 0,102 ммоль).

[0479] ER-898566 (14,6 мг, 0,037 ммоль, 20,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (53,7 мг, 0,181 ммоль) і N2,N2,2-триметилпропан-1,2-діаміну (20,99 мг, 0,181 ммоль).

25 [0480] ER-898914 (31,6 мг, 0,092 ммоль, 28,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (95,2 мг, 0,320 ммоль) і гідрохлориду 2-фторетанаміну (31,9 мг, 0,32 ммоль).

30 [0481] ER-898915 (19,1 мг, 0,054 ммоль, 19,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (82,3 мг, 0,277 ммоль) і гідрохлориду 3-фторпропан-1-аміну (31,4 мг, 0,277 ммоль).

[0482] ER-898916 (14,6 мг, 0,037 ммоль, 21,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (51,4 мг, 0,173 ммоль) і (R)-1,1,1-трифторпропан-2-аміну (20 мг, 0,177 ммоль).

35 [0483] ER-898917 (27,6 мг, 0,066 ммоль, 20,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (95,7 мг, 0,322 ммоль) і (R)-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-аміну (45,4 мг, 0,322 ммоль).

[0484] ER-898918 (15,0 мг, 0,038 ммоль, 19,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (59,2 мг, 0,199 ммоль) і 1,3-диметил-1H-піразол-5-аміну (22,13 мг, 0,199 ммоль).

40 [0485] ER-898919 (13,1 мг, 0,035 ммоль, 10,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (98,1 мг, 0,33 ммоль) і 1-метил-1H-піразол-5-аміну (32,0 мг, 0,33 ммоль).

45 [0486] ER-898920 (20,1 мг, 0,060 ммоль, 21,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (83,3 мг, 0,280 ммоль) і гідрохлориду 2-аміноацетонітрилу (25,9 мг, 0,28 ммоль).

[0487] ER-898921 (11,4 мг, 0,032 ммоль, 12,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (73,1 мг, 0,246 ммоль) і гідрохлориду циклопропанкарбонітрилу (25,5 мг, 0,246 ммоль).

50 [0488] ER-898922 (25,4 мг, 0,067 ммоль, 33,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (59,0 мг, 0,198 ммоль) і 1,2,4-тіадіазол-5-аміну (20,07 мг, 0,198 ммоль).

[0489] ER-898923 (12,6 мг, 0,032 ммоль, 16,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (57,6 мг, 0,194 ммоль) і 3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (22,31 мг, 0,194 ммоль).

55 [0490] ER-899017-HCl (328 мг, 0,769 ммоль, 65,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (350 мг, 1,177 ммоль) і трет-бутил-2,6-діазаспіро[3,4]октан-6-карбоксилату (250 мг, 1,177 ммоль).

60 [0491] ER-899019-HCl (26 мг, 0,059 ммоль, 58,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і трет-бутил-4-(амінометил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (23,4 мг, 0,101 ммоль).

[0492] ER-899020-HCl (25 мг, 0,062 ммоль, 61,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і трет-бутил-3-(амінометил)азетидин-1-карбоксилату (18,8 мг, 0,101 ммоль).

5 [0493] ER-899023-HCl (25,5 мг, 0,060 ммоль, 59,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і трет-бутил-1,6-діазаспіро[3,4]октан-6-карбоксилату (21,4 мг, 0,101 ммоль).

[0494] ER-899024-HCl (30,1 мг, 0,068 ммоль, 67,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і трет-бутил-1,7-діазаспіро[4,4]нонан-1-карбоксилату (22,8 мг, 0,101 ммоль).

10 [0495] ER-899025-HCl (32,1 мг, 0,077 ммоль, 76%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 4-аміно-1-метил-1Н-піразол-3-карбоксаміду (14,1 мг, 0,101 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

15 [0496] ER-899031-HCl (30,1 мг, 0,079 ммоль, 78%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і (3-метилоксетан-3-іл)метанаміну (10,2 мг, 0,101 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

20 [0497] ER-899032-HCl (28,7 мг, 0,079 ммоль, 78%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 2-оксо-6-азаспіро[3,3]гептану (10,0 мг, 0,101 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

[0498] ER-899033-HCl (32,8 мг, 0,093 ммоль, 92%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і оксетан-3-аміну (7,4 мг, 0,101 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

25 [0499] ER-899034-HCl (26,4 мг, 0,067 ммоль, 66,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і дигідрохлориду оксетан-3,3-ділдиметанаміну (19,1 мг, 0,101 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

30 [0500] ER-899035-HCl (25,9 мг, 0,071 ммоль, 70,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і оксетан-2-ілметанаміну (8,8 мг, 0,101 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

[0501] ER-899036-HCl (33,1 мг, 0,082 ммоль, 82%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (18,8 мг, 0,101 ммоль).

35 [0502] ER-899191-HCl (30,7 мг, 0,081 ммоль, 80%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і азетидин-3-карбоксаміду (10,1 мг, 0,101 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

40 [0503] ER-899192-HCl (34,4 мг, 0,078 ммоль, 77%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і трет-бутил-2,7-діазаспіро[4,4]нонан-2-карбоксилату (22,8 мг, 0,101 ммоль).

[0504] ER-899193-HCl (38,1 мг, 0,081 ммоль, 80%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і трет-бутил-3,9-діазаспіро[5,5]ундекан-3-карбоксилату (25,7 мг, 0,101 ммоль).

45 [0505] ER-899196-HCl (23,7 мг, 0,057 ммоль, 56,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 4-амінонікотинаміду (13,84 мг, 0,101 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

[0506] ER-899282-HCl (29,6 мг, 0,079 ммоль, 79%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і піридин-4-аміну (9,5 мг, 0,101 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

[0507] ER-899283-HCl (31,1 мг, 0,083 ммоль, 83%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і піридин-3-аміну (9,5 мг, 0,101 ммоль). Видалення захисної групи Вос не було потрібне.

55 [0508] ER-899285-HCl (28,5 мг, 0,059 ммоль, 58,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і трет-бутил-4-(4-аміно-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (26,9 мг, 0,101 ммоль).

[0509] ER-899286-HCl (31,7 мг, 0,070 ммоль, 69,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і трет-бутил-3-(4-аміно-1Н-піразол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (24,0 мг, 0,101 ммоль).

[0510] ER-899287 (29,7 мг, 0,079 ммоль, 78%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і (1H-піразол-5-іл)метанаміну (9,80 мг, 0,101 ммоль).

5 [0511] ER-899288 (20,7 мг, 0,057 ммоль, 56,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 1H-піразол-4-аміну (8,38 мг, 0,101 ммоль).

[0512] ER-899289 (35,5 мг, 0,078 ммоль, 77%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і (3-(трифторметил)піридин-2-іл)метанаміну (17,77 мг, 0,101 ммоль).

10 [0513] ER-899290 (15,0 мг, 0,034 ммоль, 33,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 1-(піридин-2-іл)етанаміну (12,33 мг, 0,101 ммоль).

[0514] ER-899291 (26,1 мг, 0,067 ммоль, 66,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 15 піридин-2-ілметанаміну (10,91 мг, 0,101 ммоль).

[0515] ER-899292 (31,0 мг, 0,077,2 ммоль, 76,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і (6-метилпіридин-2-іл)метанаміну (12,3 мг, 0,101 ммоль).

20 [0516] ER-899293 (32,0 мг, 0,079 ммоль, 77,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і (1-метилпіридин-2-іл)метанаміну (12,9 мг, 0,101 ммоль).

[0517] ER-899294 (32,2 мг, 0,080 ммоль, 79%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і (3-метилпіридин-2-іл)метанаміну (12,3 мг, 0,101 ммоль).

25 [0518] ER-899334 (51,3 мг, 0,140 ммоль, 11,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895473, виходячи зі сполуки 38 (357,2 мг, 1,201 ммоль) і (R)-трет-бутил-2-(амінометил)піролідін-1-карбоксилату (224 мг, 1,201 ммоль).

[0519] ER-899414-HCl (31,1 мг, 0,075 ммоль, 74,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 30 (R)-трет-бутил-2-(амінометил)піролідін-1-карбоксилату (20,2 мг, 0,101 ммоль).

[0520] ER-899415-HCl (30,5 мг, 0,071 ммоль, 70,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і (S)-трет-бутил-2-(амінометил)піридин-1-карбоксилату (21,6 мг, 0,101 ммоль).

35 [0521] ER-899416-HCl (24,2 мг, 0,055 ммоль, 54,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і трет-бутил-3-аміно-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (22,84 мг, 0,101 ммоль).

[0522] ER-899417-HCl (32,8 мг, 0,076 ммоль, 76%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 40 трет-бутил-4-аміноазепан-1-карбоксилату (21,62 мг, 0,101 ммоль).

[0523] ER-899418-HCl (29,6 мг, 0,072 ммоль, 70,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і (1R,5S,6S)-трет-бутил-6-аміно-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату (20,0 мг, 0,101 ммоль).

45 [0524] ER-899476-HCl (31,0 мг, 0,068 ммоль, 67,4%-ний вихід) або діастереомерну суміш ER-899742 і ER-899745 одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 1:1 суміші (3R,4S)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіролідін-1-карбоксилату і (3S,4R)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (20,6 мг, 0,101 ммоль).

[0525] ER-899477-HCl (25,5 мг, 0,059 ммоль, 58,2%-ний вихід) у вигляді діастереомерної суміші одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі 50 сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і суміші 1:1 (3R,4S)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіридин-1-карбоксилату і (3S,4R)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіридин-1-карбоксилату (22,02 мг, 0,101 ммоль).

[0526] ER-899479-HCl (30,5 мг, 0,071 ммоль, 70,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899742-HCl, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 55 трет-бутил-6-аміно-2-азаспіро[3,3]гептан-2-карбоксилату (21,42 мг, 0,101 ммоль).

[0527] ER-897383 (14,2 мг, 0,017 ммоль, 14,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (35,2 мг, 0,118 ммоль) і 2-аміноетанолу (10,9 мг, 0,178 ммоль). Замість DMAC використовували ДМФ (1 мл).

[0528] ER-897385 (14,2 мг, 0,017 ммоль, 14,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-897383, виходячи зі сполуки 38 (35 мг, 0,118 ммоль) і 2-метоксіетанаміну (13,7 мг, 0,178 ммоль).

5 [0529] ER-897445 (87 мг, 0,245 ммоль, 72,9% загальний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-897383, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і (R)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)пропан-1-аміну (158 мг, 0,505 ммоль) з наступним видаленням трет-бутилдифенілсилілзахисної групи з використанням 1М розчину TBAF у ТГФ (0,43 мл, 0,43 ммоль) у DCM (1,1 мл), перемішуванням протягом 1 години при кімнатній температурі. Бажаний продукт очищали на силікагелі (елюювали 80-100% EtOAc у гептані).

10 [0530] ER-897446 (67 мг, 0,189 ммоль, 75% загальний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-897445, виходячи зі сполуки 38 (75 мг, 0,252 ммоль) і (S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)пропан-2-аміну (103 мг, 0,329 ммоль).

15 [0531] ER-897447 (78 мг, 0,220 ммоль, 65,5% загальний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-897445, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і (R)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)пропан-2-аміну (158 мг, 0,505 ммоль).

[0532] ER-897827 (48,2 мг, 0,131 ммоль, 64,9% загальний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-897445, виходячи зі сполуки 38 (60 мг, 0,202 ммоль) і (S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-аміну (90 мг, 0,303 ммоль).

20 [0533] ER-897828 (49,4 мг, 0,129 ммоль, 64% загальний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-897445, виходячи зі сполуки 38 (60 мг, 0,202 ммоль) і (S)-1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-3-метилбутан-2-аміну (103 мг, 0,303 ммоль).

[0534] ER-897829 (65,2 мг, 0,157 ммоль, 77,7% загальний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-897445, виходячи зі сполуки 38 (60 мг, 0,202 ммоль) і (S)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-фенілетанаміну (114 мг, 0,303 ммоль).

25 [0535] ER-897830 (60,2 мг, 0,145 ммоль, 71,8% загальний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-897445, виходячи зі сполуки 38 (60 мг, 0,202 ммоль) і (R)-2-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-1-фенілетанаміну (114 мг, 0,303 ммоль).

30 [0536] ER-899722 (79 мг, 0,215 ммоль, 25,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895474, виходячи зі сполуки 38 (250 мг, 0,841 ммоль) і 2-метилпропан-1,2-діаміну (0,09 мл, 0,841 ммоль). Замість DMAc використовували DCM (2 мл).

[0537] ER-899295 (27,5 мг, 0,071 ммоль, 70,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899722, виходячи зі сполуки 38 (30 мг, 0,101 ммоль) і 3-аміно-1H-піразол-4-карбонітрилу (10,9 мг, 0,101 ммоль).

35 [0538] ER-898946. Сполуку 38 (50 мг, 0,168 ммоль), NATU (128 мг, 0,336 ммоль) і DIEA (0,176 мл, 1,009 ммоль) розчиняли в суміші DCM:DMF (5:2 мл), потім додавали трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (67,4 мг, 0,336 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого додавали додаткову кількість NATU (128 мг, 0,336 ммоль) і трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату (67,4 мг, 0,336 ммоль) з наступним перемішуванням протягом ще 3 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш концентрували досуха, і сирий продукт очищали хроматографією (25 г силікагелю), елюючи 10% ацетонітрилом у DCM, з одержанням чистого Вос-захищеного продукту. Вос-захищений продукт розчиняли в суміші DCM (4 мл)/ТФК (0,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли в MeOH (10 мл) і додавали 0,3 г МР-карбонату (pH>7). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., після чого полімерні гранули фільтрували, промивали MeOH (10 мл), і розчинник концентрували і сушили у високому вакуумі з одержанням ER-898946 (12 мг, 0,027 ммоль, 16,0%-ний вихід).

40 [0539] ER-898694-2HCl (67 мг, 0,155 ммоль, 46,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-898946, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і (S)-трет-бутил-2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату (95 мг, 0,437 ммоль), з наступним додаванням 3n розчину HCl у діоксані (31 мкл) з одержанням після концентрування і сушіння у високому вакуумі дигідрохлоридної солі.

50 [0540] Альтернативний спосіб одержання ER-899742 і ER-899745. До перемішуваного розчину сполуки 38 (2,91 г, 9,79 ммоль) і TEA (1,706 мл, 12,24 ммоль) у DCM (50,0 мл) додавали сполуку 77 (2,000 г, 9,792 ммоль) і НОВТ (2,65 г, 19,59 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і потім додавали порціями EDC (3,75 г, 19,59 ммоль), після чого суміш нагрівали до 40°C і перемішували протягом 3 годин. Додавали DCM (50 мл), і шари розділяли, після чого органічний шар промивали насиченим розчином хлориду амонію (20 мл), насиченим розчином NaHCO₃ (20 мл), насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage SP4, елюючи сумішшю

10% MeOH:DCM). Діастереомери розділяли, як описано вище, з одержанням сполуки 78 (1,65 г, 3,41 ммоль, 34,8%-ний вихід) і сполуки 79 (1,49 г, 3,08 ммоль, 31,5%-ний вихід).

[0541] Сполуку 78 (470 мг, 0,97 ммоль) розчиняли в перемішуваному розчині DCM (5,0 мл) і потім додавали ТФК (2,5 мл, 32,45 ммоль), після чого реакційну суміш нагрівали до 49°C і перемішували протягом 2 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш азеотропно відганяли досуха три рази з толуолом (по 2 мл) і потім сушили у вакуумі з одержанням ER-899742-ТФК (543 мг, 0,97 ммоль, 100%-ний вихід продукту, що містив 1,5 молекули ТФК на одну молекулу ER-899742 згідно з даними мас-спектра) у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

[0542] Вільна основа ER-899742 може бути одержана шляхом розчинення солі ТФК у MeOH і додавання гідроксидної форми Amberlite IRA 400, і або перемішуючи протягом 10 хв., або відразу досягаючи нейтрального значення pH. Одержану суспензію фільтрували, промивали MeOH два рази рівними об'ємами, і об'єднані фільтрати концентрували до пастоподібного стану. Пасту азеотропно відганяли два рази з толуолом з одержанням ER-899742 у формі вільної основи з кількісним виходом. Потім HCl сольова форма може бути синтезована способом, описаним вище.

[0543] ER-899742-HCl сіль може бути одержана безпосередньо зі сполуки 78 обробкою 5,5н HCl у ізопропанолі з одержанням бажаного продукту з кількісним виходом після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі з наступною азеотропною відгонкою досуха 3 рази з толуолом і сушінням у високому вакуумі у вигляді 1,5 молекули HCl на одну молекулу ER-899742 згідно з даними мас-спектрального аналізу.

[0544] ER-899464-HCl. До перемішуваного розчину сполуки 38 (50 г, 168,2 ммоль) у ДМФ (250 мл) додавали TEA (29,3 мл, 210,2 ммоль), потім 4-аміно-1-метилпіперидин (28,8 г, 252,3 ммоль) і НОBT (45,4 г, 336,4 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C, потім частинами додавали EDC (64,5 г, 336,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 40°C і перемішували протягом ще 6 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш повільно виливали в посудину, що містить воду (1,5 л), при перемішуванні, після чого додавали DCM (1,5 л), перемішували ще 10 хв. Два шари розділяли, і водний шар екстрагували три рази DCM (600 мл кожний). Об'єднані органічні шари концентрували до розчину в ДМФ, потім концентрували при 50°C у вакуумі. Одержану суспензію жовтого кольору розбавляли етиловим ефіром (1 л) і перемішували протягом 15 хв., після чого тверду речовину збирали фільтруванням, потім шар на фільтрі промивали етиловим ефіром (0,5 л) і сушили у вакуумі з одержанням ER-899464 (44,9 г, 114 ммоль, 67,9%-ний вихід). HCl-сіль одержували розчиненням ER-899464 (22,8 г, 57,9 ммоль) у 10 об'ємах ізопропанолу і 1 об'ємі води з наступним додаванням 1 еквівалента 5,5н розчину HCl у ізопропанолі з одержанням осаду білого кольору. Тверду речовину фільтрували і промивали ізопропанолом (2 об.), потім сушили у вакуумі з одержанням ER-899464-HCl (20,3 г, 47,2 ммоль, 81,5%).

[0545] ER-899477 (78 мг, 0,196 ммоль, 58,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і (3S,4R)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (220 мг, 1,009 ммоль).

[0546] ER-897968 (475 мг, 1,252 ммоль, 37,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464, виходячи зі сполуки 38 (1,00 г, 3,364 ммоль) і (R)-трет-бутил-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (2,021 г, 10,091 ммоль).

[0547] ER-899018 (370 мг, 0,975 ммоль, 58,0%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464, виходячи зі сполуки 38 (500 мг, 1,682 ммоль) і трет-бутил-(азетидин-3-ілметил)(метил)карбамату (500 мг, 2,497 ммоль).

[0548] ER-899819 (62 мг, 0,158 ммоль, 31,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464, виходячи зі сполуки 38 (150 мг, 0,505 ммоль) і трет-бутил-3-аміноазепан-1-карбоксилату (324 мг, 1,514 ммоль).

[0549] ER-899416-HCl (53 мг, 0,120 ммоль, 35,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464-HCl, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і (1R,3S,5S)-трет-бутил-3-аміно-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (76 мг, 0,336 ммоль).

[0550] ER-899417-HCl (56 мг, 0,130 ммоль, 38,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464-HCl, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і трет-бутил-4-аміноазепан-1-карбоксилату (144 мг, 0,673 ммоль).

[0551] ER-899285-HCl (52 мг, 0,108 ммоль, 32,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464-HCl, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і трет-бутил-4-(4-аміно-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (179 мг, 0,673 ммоль).

[0552] ER-899021-HCl (62 мг, 0,140 ммоль, 41,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464-HCl, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і трет-бутил-2,6-діазаспіро[3,5]нонан-6-карбоксилату (152 мг, 0,673 ммоль).

5 [0553] ER-899619-HCl (36 мг, 0,084 ммоль, %-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464-HCl, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і (S)-трет-бутил-3-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилату (216 мг, 1,009 ммоль).

[0554] ER-899616-HCl (21 мг, 0,049 ммоль, %-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464-HCl, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і (R)-трет-бутил-3-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилату (216 мг, 1,009 ммоль).

10 [0555] ER-898566-HCl (272 мг, 0,630 ммоль, 37,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464-HCl, виходячи зі сполуки 38 (500 мг, 1,682 ммоль) і N2,N2,2-триметилпропан-1,2-діаміну (586 мг, 5,045 ммоль).

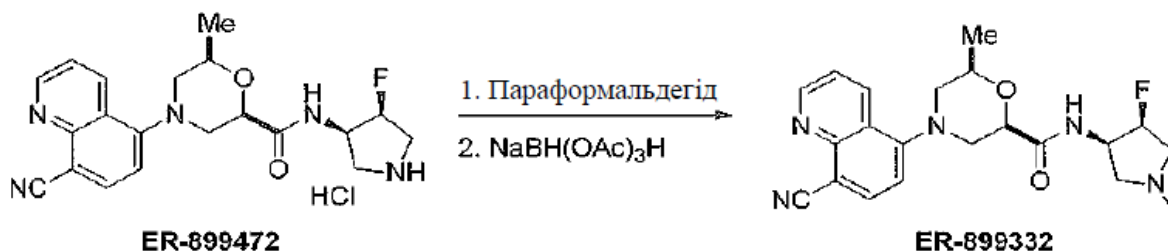
[0556] ER-899618-HCl (4,8 мг, 0,011 ммоль, 3,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464-HCl, виходячи зі сполуки 38 (500 мг, 1,682 ммоль) і 4-амінопіколінамідю (138 мг, 1,009 ммоль).

15 [0557] ER-899477 (78 мг, 0,196 ммоль, 58,3%-ний вихід у вигляді діастереомерної суміші) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899464, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і рацемічної суміші (3S,4R)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіперидин-1-карбоксилату і (3R,4S)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (220 мг, 1,009 ммоль).

20 [0558] ER-895415 як приклад сполуки 41 за схемою 11. До перемішаного розчину сполуки 38 (1,10 г, 3,70 ммоль) у DCM (5 мл) при 0°C протягом 2 хв. по краплях додавали оксалілхлорид (1,0 мл, 11,42 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години, після чого реакційну суміш концентрували і сушили у вакуумі. Висушений сироп охолоджували до 0°C, потім повільно додавали MeOH (5 мл) при перемішуванні. Після повного завершення реакції реакційну суміш концентрували досуха, розбавляли DCM (10 мл), промивали насиченим сульфідом натрію (3 мл), насиченим сольовим розчином (3 мл) і потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха. Після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (елюювання градієнтом 0-50% EtOAc у гептані) з одержанням ER-895415 (894 мг, 2,81 ммоль, 76%-ний вихід).

[0559] Одержання прикладу сполуки ER-899332 згідно зі схемою 21

[0560] Схема 21



[0561]

40 [0562] Розчин ER-899472-HCl (49,8 мг, 0,119 ммоль) і параформальдегіду (8,90 мг, 0,297 ммоль) у DCM (0,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (62,8 мг, 0,297 ммоль), і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Після видалення розчинників, неочищений продукт хроматографували на силікагелі (15% MeOH у DCM) з одержанням ER-899332 (8,16 мг, 0,021 ммоль, 18,3%-ний вихід).

45 [0563] ER-899457 (50 мг, 0,117 ммоль, 97%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899332, виходячи з ER-899336 (50 мг, 0,122 ммоль).

50 [0564] ER-899836. Перемішуваний розчин ER-899477 (76 мг, 0,191 ммоль) у 37%-ному розчині формальдегіду у воді (0,5 г, 16,652 ммоль) і мурашиній кислоті (0,5 мл, 13,036 ммоль) нагрівали при 80°C протягом 3 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш азеотропно відганяли досуха чотири рази з толуолом (по 2 мл кожного разу), і одержаний залишок розчиняли в MeOH (5 мл) і потім додавали гідроксидну форму Amberlite IRA400 (2 г) і перемішували протягом 10 хв. Додавали додаткову кількість Amberlite IRA400 при перемішуванні доти, поки значення pH не ставало нейтральним, після чого суспензію фільтрували, концентрували й азеотропно відганяли два

рази з толуолом (по 2 мл). Потім сиру речовину очищали на силікагелі (Biotage SNAP Ultra, 25 г, елюючи сумішшю 1-40% MeOH у DCM) з одержанням після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі ER-899836 (55 мг, 0,134 ммоль, 69,9%-ний вихід).

5 [0565] ER-899836 (50 мг, 0,124 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (1 мл) з наступним додаванням 2М розчини HCl у діетиловому ефірі (0,062 мл, 0,124 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Одержаний розчин оранжевого кольору концентрували досуха і поміщали у високий вакуум на ніч з одержанням ER-899836-HCl з кількісним виходом.

[0566] ER-899688-HCl (381 мг, 0,886 ммоль, 88,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899836-HCl, виходячи з ER-897968 (600 мг, 1,58 ммоль).

10 [0567] ER-899820-HCl (45 мг, 0,110 ммоль, 69,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899836-HCl, виходячи з ER-899819 (62 мг, 0,158 ммоль).

[0568] ER-899337 (35,6 мг, 0,087 ммоль, 24%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899836, виходячи з ER-897968 (142 мг, 0,361 ммоль) у вигляді вільної основи.

15 [0569] ER-899835 (29 мг, 0,071 ммоль, 81%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899836, виходячи з ER-899718 (34 мг, 0,086 ммоль) у вигляді вільної основи.

[0570] ER-899837 (35,6 мг, 0,087 ммоль, 24,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899836, виходячи з ER-899417 (142 мг, 0,361 ммоль) у вигляді вільної основи.

20 [0571] ER-898707-форміат (17 мг, 0,036 ммоль, 78%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899836, виходячи з ER-898694 (20 мг, 0,046 ммоль), зберігаючи у вигляді форміатної солі замість перетворення в HCl-сіль, як описано вище.

[0572] Інші приклади одержання сполук, зображені загальною структурою 39 або 40 на схемі

25 11

ER-895472. До охолодженого розчину сполуки 38 (22,7 мг, 0,076 ммоль) і TEA (12,8 мкл, 0,092 ммоль) у ТГФ при -15°C додавали етилхлорформіат (8,1 мкл, 0,084 ммоль). Після перемішування протягом 1,5 години додавали гідроксид амонію (6,0 мкл, 0,153 ммоль), потім продовжували перемішування протягом ще 2 години при -10°C. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували ще 2 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину NaHCO₃ (5 мл) з наступним екстрагуванням водної фази 3 рази EtOAc (по 5 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням масла ясно-жовтого кольору. Сирий продукт очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою на колонці C-18 (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм; використовували градієнт суміші ацетонітрил/вода з 0,1% мурашиною кислотою) з одержанням ER-895472 (6,2 мг, 0,021 ммоль, 27,5%-ний вихід).

30 [0573] ER-899122. До охолодженого розчину сполуки 38 (80 мг, 0,24 ммоль) і 4-метилморфоліну (32 мкл, 0,288 ммоль) у ТГФ (4 мл) при 0°C додавали ізопропілхлорформіат (38 мкл, 0,084 ммоль). Після перемішування протягом 30 хв. додавали тетрагідропіран-4-іламін (29,1 мг, 0,288 ммоль), після чого продовжували перемішування протягом ще 2 годин при -10°C. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували ще 16 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину NaHCO₃ (5 мл), потім водну фазу екстрагували 3 рази EtOAc (по 5 мл кожного разу). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням масла ясно-жовтого кольору. Після концентрування бажаних фракцій досуха і поміщення продукту у високий вакуум, сирий продукт очищали на силікагелі (25 г), елюючи лінійним градієнтом 80-100% EtOAc у гептані, з одержанням ER-899122 (40 мг, 0,100 ммоль, 41,7%-ний вихід).

45 [0574] ER-899121 (40 мг, 0,104 ммоль, 43,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (80 мг, 0,24 ммоль) і 3-амінометиллоксетану (25,06 мг, 0,288 ммоль).

[0575] ER-899123 (40 мг, 0,109 ммоль, 45,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (80 мг, 0,24 ммоль) і 3-амінотетрагідрофурану (25,06 мг, 0,288 ммоль).

55 [0576] ER-899140 (20 мг, 0,051 ммоль, 21,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (80 мг, 0,24 ммоль) і трет-бутил-(2-аміноетил)(метил)карбамату (50,1 мг, 0,288 ммоль), після видалення Вос-групи з використанням ТФК і нейтралізації МР-карбонатом, як описано.

60 [0577] ER-899151 (15 мг, 0,035 ммоль, 14,6%-ний вихід) і ER-899152 (15 мг, 0,035 ммоль, 14,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи

зі сполуки 38 (80 мг, 0,24 ммоль) і 3-аміно-1,1,1-трифтор-2-пропанолу (37,1 мг, 0,288 ммоль) у вигляді суміші стереоізомерів. Два продукти розділяли методом хроматографії, описаним для ER-899122. Стереоізомерні центри визначали довільним чином і вони не були визначені однозначно.

5 [0578] ER-899153 (32 мг, 0,083 ммоль, 34,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (80 мг, 0,24 ммоль) і гідрохлориду метилового ефіру гліцину (36,1 мг, 0,288 ммоль).

[0579] ER-899154 (16 мг, 0,041 ммоль, 17,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (80 мг, 0,24 ммоль) і

10 диметилетилендіаміну (31,6 мкл, 0,288 ммоль).

[0580] ER-899159 (14 мг, 0,033 ммоль, 13,8%-ний вихід) і ER-899160 (13 мг, 0,031 ммоль, 12,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (80 мг, 0,24 ммоль) і гідрохлориду 4-аміно-1,1,1-трифторбутан-2-олу (51,6 мг, 0,288 ммоль) у вигляді суміші стереоізомерів. Два продукти розділяли методом хроматографії, описаним для ER-899122. Стереоізомерні центри визначали довільним чином і вони не були визначені однозначно.

[0581] ER-899161 (13 мг, 0,031 ммоль, 12,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (80 мг, 0,24 ммоль) і дигідрохлориду 4,4,4-трифторбутан-1,3-діаміну (61,9 мг, 0,288 ммоль) у вигляді діастереомерної суміші.

20 [0582] ER-899152 (9 мг, 0,024 ммоль, 37,0%-ний вихід) одержували шляхом розчинення ER-899153 (24 мг, 0,65 ммоль) у MeOH (2 мл) і воді (0,5 мл) з наступним додаванням гідроксиду літію (3,12 мг, 13,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш підкисляли 3н розчином HCl до pH 3, потім екстрагували 3 рази EtOAc (по 10 мл), органічні шари об'єднували, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на колонці C-18 для ВЕРХ з оберненою фазою, елюючи лінійним градієнтом 10-90% ацетонітрилу у воді з 0,1% мурашиною кислотою, і концентруючи продукт бажаного піка з наступним сушінням у високому вакуумі.

30 [0583] ER-899278 (20 мг, 0,051 ммоль, 33,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899140, виходячи зі сполуки 38 (50 мг, 0,15 ммоль) і (R)-трет-бутил-2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату (48,6 мг, 0,225 ммоль).

[0584] ER-899366 (70 мг, 0,171 ммоль, 42,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899140, виходячи зі сполуки 38 (120 мг, 0,404 ммоль) і (2S,6R)-трет-бутил-2-(амінометил)-6-метилморфолін-4-карбоксилату (112 мг, 0,484 ммоль).

35 [0585] ER-899367 (40 мг, 0,102 ммоль, 38%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899140, виходячи зі сполуки 38 (80 мг, 0,269 ммоль) і трет-бутилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату (68,5 мг, 0,373 ммоль).

[0586] ER-899459 (30 мг, 0,074 ммоль, 31,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (70 мг, 0,235 ммоль) і N,N-диметилпіперидин-4-аміну (36,2 мг, 0,283 ммоль).

[0587] ER-899464 (20 мг, 0,051 ммоль, 18,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (80 мг, 0,269 ммоль) і 1-метилпіперидин-4-аміну (36,9 мг, 0,323 ммоль).

45 [0588] ER-899588 (40 мг, 0,105 ммоль, 44,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899140, виходячи зі сполуки 38 (70 мг, 0,235 ммоль) і трет-бутилпіперидин-4-ілкарбамату (56,6 мг, 0,283 ммоль).

[0589] ER-899608 (40 мг, 0,102 ммоль, 37,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899140, виходячи зі сполуки 38 (70 мг, 0,235 ммоль) і трет-бутил-(4-метилпіперидин-4-іл)карбамату (63,4 мг, 0,296 ммоль).

50 [0590] ER-899680 (40 мг, 0,098 ммоль, 19,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (100 мг, 0,336 ммоль) і 1-етилпіперидин-3-аміну (43,1 мг, 0,336 ммоль).

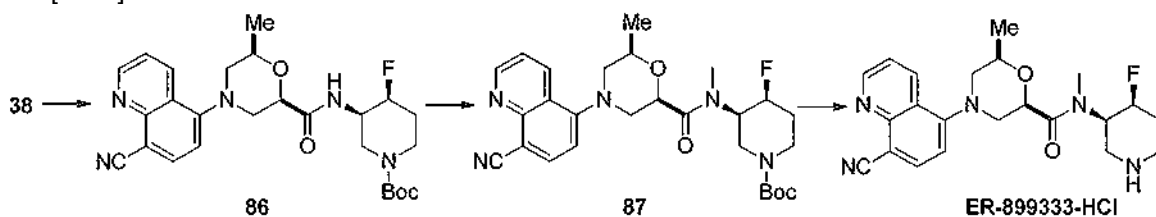
[0591] ER-899431 (53 мг, 0,103 ммоль, 51,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (99 мг, 0,333 ммоль) і метиламіну (2М розчин у ТГФ) (1,50 мл, 3,00 ммоль).

55 [0592] ER-899626 (29 мг, 0,071 ммоль, 35,3%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899122, виходячи зі сполуки 38 (60 мг, 0,202 ммоль) і 4-аміно-1-етилпіперидину (25,9 мг, 0,202 ммоль).

[0593] ER-899718 (32 мг, 0,081 ммоль, 40,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-899140, виходячи зі сполуки 38 (60 мг, 0,202 ммоль) і трет-бутил-4-аміно-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (47,6 мг, 0,222 ммоль).

[0594] Додаткові сполуки за прикладами: модифікація загальної структури 39 за схемою 11

[0595] Схема 22



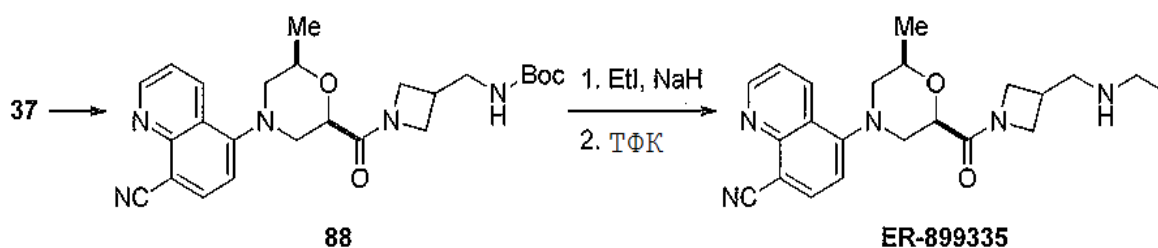
[0596]

[0597] ER-899333-HCl. До перемішаного розчину сполуки 38 (58,2 мг, 0,196 ммоль) і НВТУ (89 мг, 0,235 ммоль) у DCM (1,94 мл) додавали DIEA (137 мкл, 0,783 ммоль), потім (3R,4S)-трет-бутил-3-аміно-4-фторпіперидин-1-карбоксилат (42,7 мг, 0,196 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували і розбавляли EtOAc (10 мл). Органічний розчин промивали 2н водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином NaHCO_3 , сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (50 г, елюючи сумішшю 40-100% EtOAc у гептані, 20 об'ємів колонки) з одержанням сполуки 86 (58,5 мг, 0,118 ммоль, 56,2%-ний вихід) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

[0598] До перемішаного розчину сполуки 86 (58,8 мг, 0,118 ммоль) і метилйодиду (7,39 мкл, 0,118 ммоль) у ДМФ (1 мл), охолодженого до 0°C, додавали NaN (5,20 мг, 0,13 ммоль, дисперсія в маслі). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3,5 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували на бані з льодяною водою і гасили повільним додаванням насиченого розчину хлориду амонію (5 мл), потім води (5 мл) і екстрагували два рази EtOAc (по 10 мл). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (25 г, елюючи 40-100% градієнтом EtOAc у гептані, 20 об'ємів колонки) з одержанням сполуки 87 (42,9 мг, 0,084 ммоль, 71,0%) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

[0599] До перемішаного розчину сполуки 87 (42,9 мг, 0,084 ммоль) у EtOAc (1 мл) додавали 4,0н HCl у 1,4-діоксані (0,419 мл, 1,677 ммоль) і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-89933-HCl (23,4 мг, 0,054 ммоль, 62,3%).

[0600] Схема 23



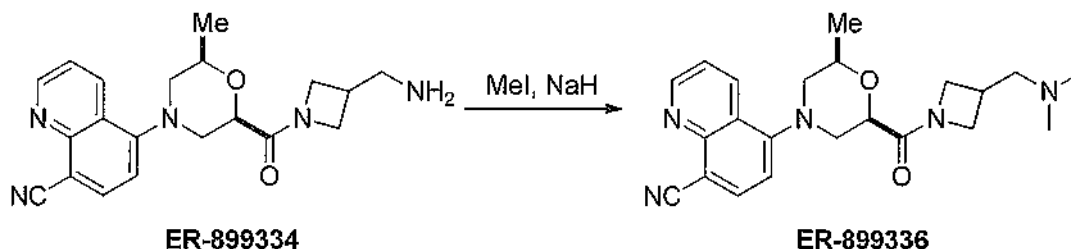
[0601]

[0602] ER-8999335. До перемішуваного розчину сполуки 38 (357,2 мг, 1,201 ммоль) і НВТУ (547 мг, 1,442 ммоль) у DCM (10 мл) додавали DIEA (0,84 мл, 4,806 ммоль) і трет-бутил-(азетидин-3-ілметил)карбамат (224 мг, 1,201 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували, розчиняли в EtOAc (25 мл) і промивали 2н водним розчином лимонної кислоти (20 мл), насиченим розчином NaHCO₃ (20 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на сілікагелі (40 г, елюючи сумішшю 50-100% EtOAc/гептан, 20 об'ємів колонки) з одержанням сполуки 88 (181,6 мг, 0,390 ммоль, 32,5%-ний вихід) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

[0603] До перемішаного розчину сполуки 88 (52,6 мг, 0,113 ммоль) і етильодиду (10,50 мкл, 0,13 ммоль) у ДМФ (1,0 мл, 12,915 ммоль) при 0°C додавали 60%-ний гідрид натрію (5,87 мг, 0,147 ммоль), після чого реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і

перемішували протягом 6 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до 0°C і гасили повільним додаванням насиченого розчину NH_4Cl (5 мл), і потім розбавляли водою (5 мл) і екстрагували два рази EtOAc (по 10 мл). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (25 г, елюючи сумішшю 70-100% EtOAc у гептані, 20 об'ємів колонки) з одержанням Вос-захищеної проміжної сполуки, яку використовували на наступній стадії. Групу Вос видаляли розчиненням проміжної сполуки в EtOAc (1 мл) і додаванням ТФК (0,5 мл), і потім перемішували протягом 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш концентрували досуха, розчиняли в DCM (10 мл), промивали 2 рази насиченим NaHCO_3 , сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували і сушили у високому вакуумі з одержанням ER-899335 (4,1 мг, 0,010, ммоль, 9,3%) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору.

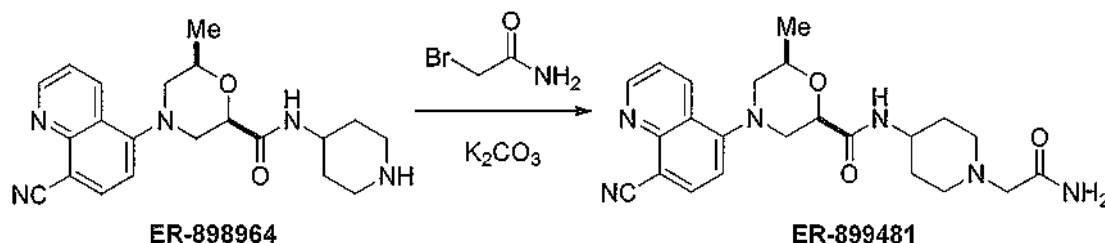
[0604] Схема 24



[0605]

[0606] ER-899336. До перемішаного розчину ER-899334 (35,4 мг, 0,097 ммоль) і йодметану (0,013 мл, 0,213 ммоль) у ДМФ (1 мл) при 0°C додавали 60%-ний гідрід натрію (9,69 мг, 0,242 ммоль), після чого реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до 0°C і гасили повільним додаванням насиченого розчину NH_4Cl (5 мл) і потім розбавляли водою (5 мл) і екстрагували два рази за допомогою EtOAc (по 10 мл). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Після збирання бажаної речовини, концентрування і сушіння у високому вакуумі, сирий продукт очищали на силікагелі (25 г, елюючи сумішшю 70-100% EtOAc у гептані, 20 об'ємів колонки) з одержанням ER-899336 (5,2 мг, 0,013 ммоль, 13,6%-ний вихід).

[0607] Схема 25



[0608]

[0609] ER-899481. До перемішаного розчину ER-898946 (60 мг, 0,158 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали K_2CO_3 (87 мг, 0,632 ммоль) і 2-бромацетамід (43,6 мг, 0,316 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60°C і перемішували протягом 16 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш фільтрували. Після збирання бажаної речовини, концентрування і сушіння у високому вакуумі, одержаний розчин концентрували, і сирий продукт очищали на ВЕРХ-колонці C-18 (елуючи 10-50% ацетонітрилом у воді з 0,1% мурашиною кислотою) з одержанням ER-899481 (43 мг, 0,099 ммоль, 62,3%-ний вихід).

[0610] ER-885612 як приклад сполуки 42 за схемою 12. До охолодженого перемішаного розчину сполуки 13 (25 мг, 0,088 ммоль) у ДМФ (0,5 мл) при 0°C додавали NaH (3,5 мг, 0,088 ммоль, 60%-на масляна дисперсія), потім метилйодид (16,5 мкл, 0,265 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 20 хв., після чого повільно додавали воду (1 мл). Гашену реакційну суміш екстрагували два рази DCM (по 2 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Після об'єднання бажаних об'єднаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі, очищення на колонці для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (колонка X-Bridge C18, 19×100 мм; елюючи 0-50% ацетонітрилом у воді з 0,05% ТФК) давало ER-885612 (16,9 мг, 0,057 ммоль, 64,6%-ний вихід).

[0611] ER-885807 (15,2 мг, 0,049 ммоль, 55,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-885612, виходячи зі сполуки 13 (25 мг, 0,088 ммоль) і йодетану (20,6 мг, 0,132 ммоль).

5 [0612] ER-885808 (8,2 мг, 0,025 ммоль, 28,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-885612, виходячи зі сполуки 13 (25 мг, 0,088 ммоль) і ізопропілйодиду (22,5 мг, 0,132 ммоль).

[0613] ER-885892 (3,1 мг, 0,009 ммоль, 10,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-885612, виходячи зі сполуки 13 (25 мг, 0,088 ммоль) і 1-йод-2-метилпропану (15,2 мкл, 0,132 ммоль).

10 [0614] ER-885929 (17,5 мг, 0,048 ммоль, 54,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-885612, виходячи зі сполуки 13 (25 мг, 0,088 ммоль) і 1-йодгексану (37,4 мг, 0,176 ммоль).

[0615] ER-885930 (7,9 мг, 0,021 ммоль, 23,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-885612, виходячи зі сполуки 13 (25 мг, 0,088 ммоль) і циклогексилметилброміду (31,3 мг, 0,177 ммоль).

[0616] ER-895324 (35,2 мг, 0,098 ммоль, 54,7%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-885612, виходячи зі сполуки 13 (50,6 мг, 0,179 ммоль) і 2-бромпіридину (20,4 мкл, 0,214 ммоль). Замість ДМФ використовували ТГФ (1 мл).

20 [0617] ER-895325 (54,2 мг, 0,150 ммоль, 83,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-893324, виходячи зі сполуки 13 (50,6 мг, 0,179 ммоль) і 2-бромпіримідину (57 мг, 0,359 ммоль).

[0618] ER-894552 (5 мг, 0,014 ммоль, 19,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-893324, виходячи зі сполуки 13 (20,4 мг, 0,072 ммоль) і 2-хлорпіразину (8,3 мг, 0,072 ммоль).

25 [0619] ER-886137. У суху посудину для проведення мікрохвильових реакцій додавали карбонат цезію (172,5 мг, 0,529 ммоль), йодид міді(І) (33,6 мг, 0,176 ммоль), 1,1'-бінафтил-2,2'-діамін (50,2 мг, 0,177 ммоль), 2-йод-1,3-диметилбензол (123 мг, 0,53 ммоль) у ДМСО (0,3 мл), потім сполуку 13 (50 мг, 0,177 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 110°C протягом 12 годин, після чого суміш напряму поміщали на колонку для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм; використовуючи градієнт 0-50% ацетонітрилу у воді з 0,05% ТФК) для очищення елююванням з одержанням сирого продукту. Після об'єднання бажаних об'єднаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage елюючи градієнтом 25% EtOAc у гептані - 100% EtOAc) з одержанням ER-886137 (12,1 мг, 0,031 ммоль, 17,6%-ний вихід).

35 [0620] ER-886514. До перемішуваної суспензії сполуки 14 (10,5 мг, 0,024 ммоль) і карбонату калію (30 мг, 0,217 ммоль) у толуолі (1 мл) додавали фенол (24,4 мг, 0,259 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 5 годин, після чого сиру суміш фільтрували і напряму поміщали на колонку для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм; використовуючи градієнт 0-50% ацетонітрилу у воді з 0,05% ТФК) з одержанням після об'єднання бажаних об'єднаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі ER-886514 (4,5 мг, 0,013 ммоль, 54,1%-ний вихід).

[0621] ER-886515 (3,2 мг, 0,009 ммоль, 37,6%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886514, виходячи зі сполуки 14 (10,6 мг, 0,024 ммоль) і 3-метилфенолу (28,1 мг, 0,260 ммоль).

45 [0622] ER-886516 (4,7 мг, 0,013 ммоль, 52,4%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886514, виходячи зі сполуки 14 (10,6 мг, 0,024 ммоль) і 4-метилфенолу (28,1 мг, 0,260 ммоль).

[0623] ER-886605 (7,9 мг, 0,020 ммоль, 85,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886514, виходячи зі сполуки 14 (10,3 мг, 0,024 ммоль) і 3,4-дифторфенолу (20 мг, 0,154 ммоль). У цьому способі одержання замість толуолу використовували 1-метилпіролідинон (1 мл).

[0624] ER-886606 (7,2 мг, 0,019 ммоль, 81,2%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886605, виходячи зі сполуки 14 (10,3 мг, 0,024 ммоль) і 3-фторфенолу (13,2 мг, 0,118 ммоль).

55 [0625] ER-886624 (5,1 мг, 0,014 ммоль, 59%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886605, виходячи зі сполуки 14 (10 мг, 0,023 ммоль) і 2-фторфенолу (10 мг, 0,089 ммоль).

60 [0626] ER-886786 (8,2 мг, 0,022 ммоль, 76,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886605, виходячи зі сполуки 14 (12,5 мг, 0,029 ммоль) і 2-метилфенолу (28,1 мг, 0,260 ммоль).

[0627] Інші приклади використання сполуки 13 або ER-885493 як вихідної речовини

[0628] ER-885621. До перемішаного розчину біс(2-метоксіетил)аміносірки трифториду (24,4 мкл, 0,132 ммоль) у DCM (0,1 мл), охолодженого до -78°C в атмосфері N₂, додавали сполуку 13 (25 мг, 0,088 ммоль) у DCM (0,1 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до -50°C і перемішували протягом 0,5 години, нагрівали до 0°C і перемішували протягом 1,5 години. Реакційну суміш нагрівали до 5°C і перемішували протягом 2 годин, після чого по краплях додавали насичений розчин NaHCO₃ у воді доти, поки значення pH не досягало 10. Шари розділяли, і органічний шар промивали два рази водою (1 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували досуха. Після об'єднання бажаних об'єднаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі очищення на колонці для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, елюючи 0-50% ацетонітрилом у воді, забезпечували ER-885621 (12,5 мг, 0,044 ммоль, 49,8%-ний вихід).

[0629] ER-885906. Перемішуваний розчин сполуки 13 (85,5 мг, 0,302 ммоль) у тіонілхлориді (2 мл) нагрівали при 85°C протягом 24 годин, після чого видаляли надлишкову кількість тіонілхлориду і сирий продукт очищали на колонці для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, елюючи 0-50% ацетонітрилом у воді, з одержанням після об'єднання бажаних об'єднаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі ER-885906 (4,3 мг, 0,014 ммоль, 4,7%-ний вихід).

[0630] Одержання ER-886431 і ER-886480 як прикладів сполуки 44, схема 13

[0631] Сполука 43 або ER-886250. До перемішаного розчину сполуки 13 (200 мг, 0,706 ммоль) у DCM (5 мл) і піридину (0,114 мл, 1,4 ммоль) при 0°C в атмосфері азоту додавали перйодинан Десса-Мартіна (359 мг, 0,846 ммоль), після чого реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Було виявлено, що реакція повністю не завершилася, тому додавали додаткову кількість перйодинану Десса-Мартіна (359 мг, 0,846 ммоль) і піридину (0,114 мл, 1,4 ммоль), потім перемішували протягом ще 30 хв. Після повного завершення реакції реакційну суміш промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (4 мл) з 10% водним розчином тіосульфату натрію (2 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв., після чого суміш екстрагували три рази DCM (по 4 мл кожного разу). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (4 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage SP4, 25 г, елюючи сумішшю 10-100% EtOAc у гептані) з одержанням 5-((2R,6R)-2-форміл-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу 43 або ER-886250 (110 мг, 0,391 ммоль, 55,4%-ний вихід) у вигляді сиропу жовтого кольору.

[0632] До перемішаного розчину сполуки 43 (25 мг, 0,089 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) при 0°C в атмосфері азоту додавали по краплях протягом 2 хвилин 1М розчин вінілмагнійброміду (0,098 мл, 0,098 ммоль) у ТГФ. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, після чого повільно додавали насичений розчин хлориду амонію (0,5 мл), потім воду (0,25 мл). Гашену реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом ще 10 хв. і екстрагували два рази EtOAc (по 2 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (1 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали на пластинах для препаративної ТШХ (пластини Merck Silica Gel 60 F254, 2 20×20 см, елюючи EtOAc) з одержанням після роздільного елюювання бажаних фракцій на силікагелі, концентрування і сушіння у вакуумі ER-886431 (3 мг, 0,010 ммоль, 11,2%-ний вихід, R_f=0,75, EtOAc) і ER-886480 (3 мг, 0,0,10 ммоль, 11,2%-ний вихід, R_f=0,80, EtOAc) у вигляді сиропу жовтого кольору. Для обох прикладів стереохімію вільної спиртової групи визначали довільним чином.

[0633] ER-886530 (11 мг, 0,032 ммоль, 36,4%-ний вихід, R_f=0,80, EtOAc) і ER-886531 (3 мг, 0,0,10 ммоль, 11,2%-ний вихід, R_f=0,75, EtOAc) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886431 і ER-886480, виходячи зі сполуки 43 (25 мг, 0,089 ммоль) і 2М розчину хлориду бутилмагнію в ТГФ (0,131 мл, 0,262 ммоль). Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage SP4, 25 г, елюючи сумішшю 20-100% EtOAc у гептані). Для обох прикладів стереохімію вільної спиртової групи визначали довільним чином.

[0634] ER-886532 (4 мг, 0,011 ммоль, 6,3%-ний вихід, R_f=0,80, EtOAc) і ER-886533 (4 мг, 0,011 ммоль, 6,3%-ний вихід, R_f=0,75, EtOAc) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886530 і ER-886531, виходячи зі сполуки 43 (49 мг, 0,174 ммоль) і 1,3М розчину хлориду циклогексилмагнію в ТГФ (0,20 мл, 0,260 ммоль). Для обох прикладів стереохімію вільної спиртової групи визначали довільним чином.

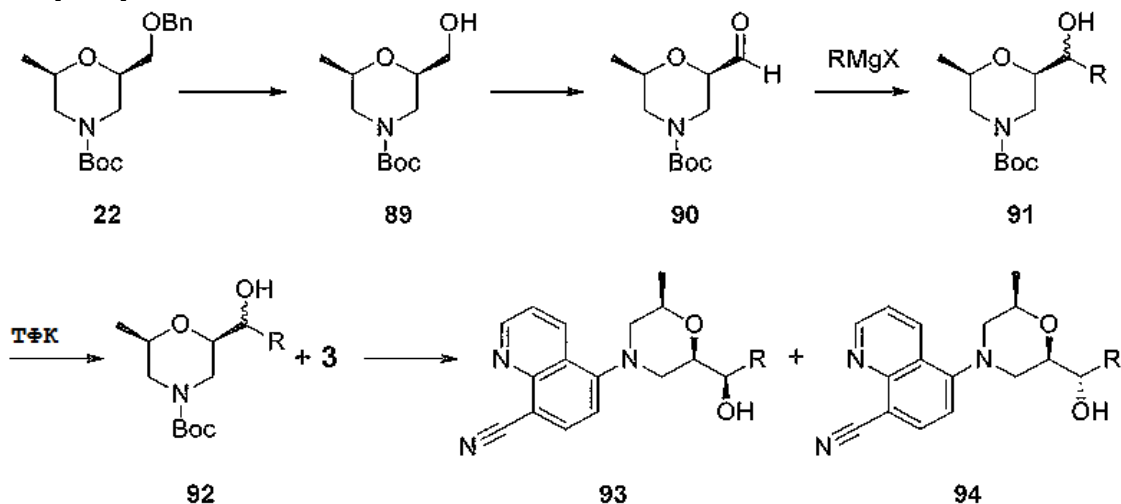
[0635] ER-886567 (3,6 мг, 0,009 ммоль, 5,3%-ний вихід, R_f=0,80, EtOAc) і ER-886568 (8,6 мг, 0,022 ммоль, 12,8%-ний вихід, R_f=0,75, EtOAc) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886530 і ER-886531, виходячи зі сполуки 43 (49 мг, 0,174 ммоль) і 1М розчину

хлориду фенетилмагнію в ТГФ (0,26 мл, 0,260 ммоль). Для обох прикладів стереохімію вільної спиртової групи визначали довільним чином.

[0636] ER-886520 (26 мг, 0,084 ммоль, 49,1%-ний вихід, $R_f=0,80$, EtOAc) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886530 і ER-886531, виходячи зі сполуки 43 (48 мг, 0,171 ммоль) і 2М розчину хлориду етилмагнію в ТГФ (0,128 мл, 0,256 ммоль). Для додаткових досліджень використовували діастереомерну суміш.

[0637] ER-886564 і ER-886565 за схемою 26

[0638] Схема 26



[0639]

[0640] До перемішаного розчину сполуки 22 (2,51 г, 7,8 ммоль) у EtOH (40 мл) додавали 10% паладій на активованому вугіллі в 50% води (1,66 г), потім декілька разів посудину заповнювали газоподібним воднем. Реакційну суміш витримували в атмосфері водню (балон, що знаходиться під тиском) при 40°C і перемішували протягом 16 годин, після чого реакційну суміш продували газоподібним азотом декілька разів при вакуумуванні системи між очищеннями за допомогою вакуумного насоса. Після повного завершення реакції реакційну суміш фільтрували через Целіт 545, шар на фільтрі промивали два рази EtOH (85 мл кожний), потім об'єднані фільтрати концентрували і сушили у вакуумі. Сирий продукт (2R,6R)-трет-бутил-2-(гідроксиметил)-6-метилморфолін-4-карбоксилат 89 (1,56 г, 6,7 ммоль, 86,5%-ний вихід) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0641] До перемішаного розчину сполуки 89 (1,501 г, 6,5 ммоль) у DCM (30 мл) і піридині (1,05 мл, 13,0 ммоль) при 0°C в атмосфері азоту додавали періодинан Десса-Мартіна (3,3 г, 7,8 ммоль), після чого реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Було виявлено, що реакція повністю не завершилася, тому додавали додаткову кількість періодинану Десса-Мартіна (1,4 г, 3,3 ммоль) і піридину (0,52 мл, 6,4 ммоль), і потім перемішували протягом додаткових 2 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (37 мл) з 10% водним розчином тіосульфату натрію (18 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв., після чого суміш екстрагували три рази DCM (по 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (37 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage 40+S, 40 г, елюючи сумішшю 10-100% EtOAc у гептані) з одержанням (2R,6R)-трет-бутил-2-форміл-6-метилморфолін-4-карбоксилату 90 (1,285 г, 5,6 ммоль, 86,2%-ний вихід) у вигляді безбарвного сиропу.

[0642] До перемішаного розчину сполуки 90 (208 мг, 0,907 ммоль) у ТГФ (5 мл) при 0°C в атмосфері азоту додавали по краплях протягом 2 хв. 1М розчин бромиду бензилмагнію (2,3 мл, 2,3 ммоль) у ТГФ. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2,5 години, після чого повільно додавали насичений розчин хлориду амонію (4,8 мл), потім воду (2,5 мл). Гашену реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом ще 10 хв. і екстрагували два рази EtOAc (по 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (9,5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage SP4, 25 г, елюючи сумішшю 25-100% EtOAc у гептані) з одержанням

(2R,6R)-трет-бутил-2-((R,S)-1-гідрокси-2-фенілетил)-6-метилморфолін-4-карбоксилату 91 (172 мг, 0,539 ммоль, 59,4%-ний вихід, $R=-CH_2C_6H_5$) у вигляді безбарвного масла.

[0643] До перемішаного розчину сполуки 91 (172 мг, 0,539 ммоль) у DCM (1,2 мл) додавали ТФК (1,2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при кімнатній температурі, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш, розбавляли толуолом (4,6 мл), концентрували й азеотропно відганяли досуха два рази з толуолом (по 4,6 мл кожного разу) з одержанням 1-((2R,6R)-6-метилморфолін-2-іл)-2-фенілетанолу 92 (179 мг, 0,534 ммоль, 99,0%-ний вихід, $R=-CH_2C_6H_5$) у вигляді солі ТФК без додаткового очищення.

[0644] Сиру сполуку 92 (179 мг, 0,534 ммоль) розчиняли в N-метилпіролідоні (3 мл), потім додавали сполуку 3 (187 мг, 0,802 ммоль) і DIPEA (0,2 мл, 1,1 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 170°C протягом 5 годин, після чого охолоджену суміш напругу поміщали на колонку для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою C18, елюючи 10-60% ацетонітрилом у воді з 0,1% ТФК. Дві елюйовані фракції окремо концентрували досуха, азеотропно відганяли два рази з MeOH (по 5 мл кожного разу). Кожен ізомер розчиняли в MeOH (2 мл) і пропускали через основний шар силікагелю (силікагель- CO_2), елюючи два рази MeOH (по 2 мл), з наступним концентруванням і сушінням у вакуумі з одержанням окремо сполуки 93 або ER-886564 (19 мг, 0,051 ммоль, 9,5%-ний вихід, перша фракція, $R=-CH_2C_6H_5$) і сполуки 94 або ER-886565 (23 мг, 0,062 ммоль, 11,5%-ний вихід, друга фракція, $R=-CH_2C_6H_5$). Стереохімію положення спиртової групи встановлювали довільно.

[0645] ER-895200 (22,2 мг, 0,075 ммоль, 32,1%-ний вихід, перша фракція) і ER-895310 (15,2 мг, 0,051 ммоль, 21,8%-ний вихід, друга фракція) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886564 і ER-886564, виходячи зі сполуки 3 (54,6 мг, 0,234 ммоль) і 1-((2R,5R)-6-метилморфолін-2-іл)етанолу (68,2 мг, 0,470 ммоль). Стереохімію положення спиртової групи встановлювали довільно.

[0646] ER-895326. До перемішаного розчину ER-895200 (17,9 мг, 0,060 ммоль) у ТГФ (0,3 мл) додавали гідрид натрію (4,8 мг, 0,120 ммоль, 60% дисперсія в маслі), потім 2-бромпіримідин (19 мг, 0,120 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60°C і перемішували протягом 30 хв., після чого охолоджували до кімнатної температури і повільно гасили додаванням по краплях води (0,5 мл). Суміш екстрагували три рази DCM (по 3 мл), і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (3 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage, елюючи градієнтом 0-10% EtOAc у гептані) з одержанням після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі ER-895326 (20,3 мг, 0,054 ммоль, 90,1%-ний вихід).

[0647] ER-895327 (6,4 мг, 0,017 ммоль, 63%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-895326, виходячи з ER-895310 (7,9 мг, 0,027 ммоль) і 2-бромпіримідину (8 мг, 0,050 ммоль).

[0648] ER-895412. До перемішаного 1,6M розчину N-бутиллітію в ТГФ (1,36 мл, 2,18 ммоль) при -40°C додавали по краплях 2-бромпіримідин (0,21 мл, 2,20 ммоль) у діетиловому ефірі (2 мл) з наступним перемішуванням протягом 30 хв. при -40°C. Додавали по краплях сполуку 90 (500 мг, 2,18 ммоль) у ТГФ (2 мл) протягом 3 хвилин, після чого реакційну суміш перемішували при -40°C протягом 2 годин і потім при 0°C протягом 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш повільно гасили насиченим розчином хлориду амонію у воді (2 мл), потім нагрівали до кімнатної температури, розділяли шари й екстрагували водний шар два рази EtOAc (по 2 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (2 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали спочатку пропусканням на силікагелі (Biotage, елюючи сумішшю 30% EtOAc у гептані) з наступною кристалізацією з 3:1 DCM:MeOH з одержанням, після фільтрування і сушіння у вакуумі, (2R,6R)-трет-бутил-2-((S)-гідрокси(піридин-2-іл)метил)-6-метилморфолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,486 ммоль, 22,3%-ний вихід).

[0649] До перемішаного розчину (2R,6R)-трет-бутил-2-((S)-гідрокси(піридин-2-іл)метил)-6-метилморфолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,486 ммоль) у DCM (5 мл) додавали ТФК (1 мл), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш концентрували й азеотропно відганяли досуха три рази з толуолом (по 5 мл кожного разу), потім розбавляли DCM (10 мл), промивали два рази насиченим $NaHCO_3$ у воді (2 мл), насиченим сольовим розчином (2 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували і сушили у вакуумі з одержанням сирого (S)-((2R,6R)-6-метилморфолін-2-іл)(піридин-2-іл)метанолу (97,8 мг, 0,469 ммоль, 96,4%-ний вихід).

[0650] До перемішаного розчину (S)-((2R,6R)-6-метилморфолін-2-іл)(піридин-2-іл)метанолу (97,8 мг, 0,469 ммоль) і сполуки 3 (54,6 мг, 0,234 ммоль) у DMAC (1 мл) додавали TEA (0,132 мл, 0,947 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 105°C

протягом 3 годин, після чого охолоджену реакційну суміш напямучи очищали на колонці для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм; використовуючи градієнт 0-50% ацетонітрилу у воді з 0,1% мурашиною кислотою) з одержанням після об'єднання бажаних об'єднаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі ER-895296 (15,2 мг, 0,042 ммоль, 18,0%-ний вихід, R=2-піридил).

[0651] Одержання ER-886625 як прикладу сполуки 45, схема 13

[0652] До перемішаного розчину ER-886520 (19 мг, 0,061 ммоль) у DCM (0,5 мл) і піридину (0,010 мл, 0,124 ммоль) при 0°C в атмосфері азоту додавали періодинан Десса-Мартіна (31,1 мг, 0,073 ммоль), після чого реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Було виявлено, що реакція повністю не завершилася, тому додавали додаткову кількість періодинану Десса-Мартіна (31,1 мг, 0,073 ммоль) і додавали піридин (0,010 мл, 0,124 ммоль) з наступним перемішуванням протягом додаткових 30 хв. Після повного завершення реакції реакційну суміш промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (0,4 мл) з 10% водним розчином тіосульфату натрію (0,2 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв., після чого суміш екстрагували три рази DCM (0,3 мл кожний). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (0,35 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage SP4, 25 г, елюючи сумішшю 10-80% EtOAc у гептані) з одержанням сполуки 45 або ER-886625 (7 мг, 0,023 ммоль, 37,1%-ний вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

[0653] ER-886626 (10,8 мг, 0,030 ммоль, 90,9%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886625, виходячи із суміші ER-886532 і ER-886533 (12 мг, 0,033 ммоль).

[0654] ER-886629 (6,6 мг, 0,017 ммоль, 81%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способом одержання ER-886625, виходячи із суміші ER-886567 і ER-886568 (8 мг, 0,021 ммоль).

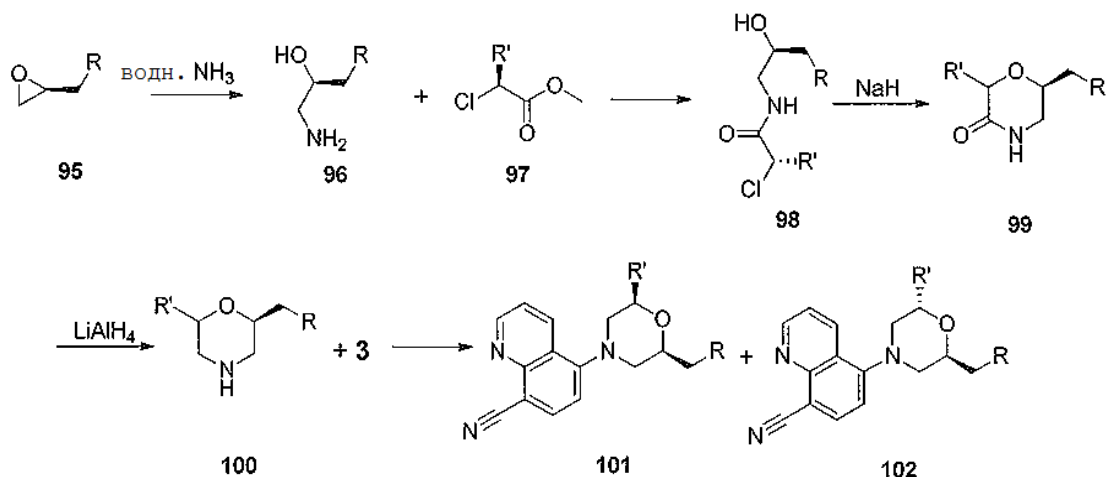
[0655] Одержання ER-886912 і ER-886913

[0656] До перемішаного розчину ER-886568 (124 мг, 0,32 ммоль) у DCM (1,3 мл) при кімнатній температурі додавали метансульфонілхлорид (37 мкл, 0,478 ммоль), потім DMAP (7,8 мг, 0,064 ммоль) і DIPEA (0,17 мл, 0,959 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім додавали воду (1 мл) і DCM (5 мл) з наступним перемішуванням протягом ще 5 хв. і розділенням шарів. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (1 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage SP4, 25 г, елюючи сумішшю 20-100% EtOAc у гептані) з одержанням (R)-1-((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)-3-фенілпропілметансульфонату (136 мг, 0,292 ммоль, 93,5%-ний вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

[0657] Розчин (R)-1-((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)-3-фенілпропілметансульфонату (38 мг, 0,082 ммоль) у NMP (2 мл) і піролідіні (0,10 мл, 1,21 ммоль) нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 15 хв., потім охолоджували, фільтрували і напямучи поміщали на колонку ВЕРХ C-18 (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм; використовуючи градієнт 0-50% ацетонітрилу у воді з 0,05% ТФК). Фракції ER-886912 і ER-886913 роздільно концентрували досуха, розчиняли в MeOH (3 мл) і елювали на колонці з силікагелем, просоченим карбонатом (Biotage Isolute SPE, SiCO₃, 1 г), промивали MeOH (3 мл), концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-886912 (1,4 мг, 0,003 ммоль, 3,9%-ний вихід) у вигляді першого елюйованого піка і ER-886913 (0,6 мг, 0,001 ммоль, 1,5%-ний вихід) у вигляді другого елюйованого піка. Для обох прикладів стереохімію функціональної групи аміну визначали довільним чином.

[0658] Одержання ER-886131: модифікація схеми 7 за схемою 27

[0659] Схема 27



[0660]

[0661] Перемішуваний розчин комерційно доступного (S)-2-пропілоксирану 95 (3,0 г, 34,8 ммоль, R=етил) у гідроксиді амонію (100 мл) герметично закривали і перемішували протягом 24 годин з наступною азеотропною відгонкою досуха три рази з толуолом (100 мл кожний). Сирий безбарвний продукт (S)-1-амінопентан-2-ол 96 (R=етил) використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

[0662] До перемішаного розчину сирові сполуки 96 (0,987 мг, 9,57 ммоль) у EtOH (20 мл) додавали (S)-метил-2-хлорпропаноат 97 (1,568 г, 11,5 ммоль, R'=метил) з наступним нагріванням до 70°C і перемішуванням протягом 24 годин. Реакційну суміш після повного завершення реакції охолоджували до кімнатної температури, концентрували досуха і залишок розчиняли в EtOAc (20 мл). Органічний розчин промивали три рази 1н водним розчином HCl (по 5 мл кожного разу), насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage, елюювали градієнтом 20-100% EtOAc у гептані) з одержанням (S)-2-хлор-N-((S)-2-гідроксипентил)пропанаміду 98 (0,356 г, 1,839 ммоль, 19,2%-ний вихід, R=етил; R'=метил).

[0663] До перемішаного розчину сполуки 98 (0,356 г, 1,839 ммоль) у ТГФ (22 мл) при 0°C додавали гідрид натрію (294,2 мг, 7,277 ммоль, 60% дисперсія в маслі). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв., потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ще 5 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш повільно гасили IPA (1 мл) з наступним додаванням Dowex 50, H⁺ форма, доти, поки не було встановлене нейтральне значення pH. Суспензію фільтрували і промивали два рази IPA (по 5 мл кожного разу). Фільтрат концентрували, потім очищали на силікагелі (Biotage 25 г, елюючи EtOAc). Після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі одержували суміш (2S,6S)-2-метил-6-пропілморфолін-3-ону і (2R,6S)-2-метил-6-пропілморфолін-3-ону 99 (168,2 мг, 1,07 ммоль, 58,2%-ний вихід, R=етил; R'=метил) при співвідношенні цис до транс як 2:1.

[0664] До перемішаного розчину сполуки 99 (168,2 мг, 1,07 ммоль) у ТГФ (0,8 мл) при кімнатній температурі додавали 1М розчин тетрагідроалюмінату літію (1 мл, 1 ммоль) по краплях протягом 2 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом ще 2,5 години, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до 0°C з наступним додаванням води (0,43 мл) і 1М гідроксиду натрію у воді (0,03 мл) і потім перемішували протягом 30 хв. Одержаний осад фільтрували через Целіт 454 і елюювали EtOAc (2 мл), DCM (2 мл) і діетиловим ефіром (2 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і сушили у вакуумі з одержанням сирового (2R,S;6S)-2-метил-6-пропілморфоліну, сполука 100 (R=етил; R'=метил), який використовується безпосередньо в наступній реакції.

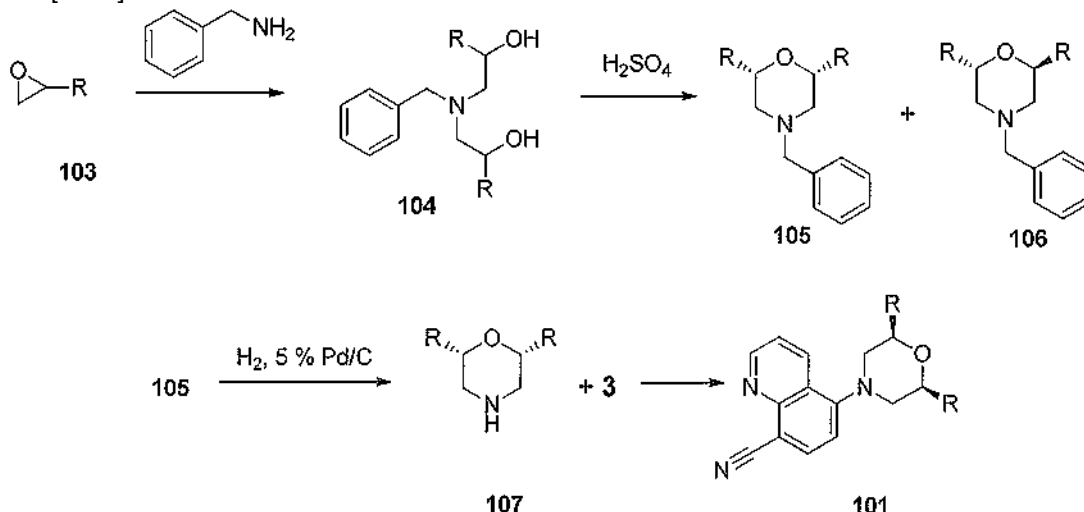
[0665] Сирю сполуку 100 розчиняли в NMP (5 мл), потім додавали сполуку 3 (150 мг, 0,636 ммоль) і DIPEA (0,2 мл, 1,1 ммоль). Суміш нагрівали в мікровхильовій печі при 145°C протягом 7 годин, після чого охолоджену суміш напряму поміщали на колонку для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою C18, елюючи 10-60% ацетонітрилом у воді з 0,1% ТФК. Дві елюювані фракції роздільно концентрували досуха, азеотропно відганяли два рази MeOH (по 5 мл кожного разу). Кожен ізомер розчиняли в MeOH (2 мл) і пропускали через основний шар силікагелю (силікагель-СО₂), елюючи два рази MeOH (по 2 мл) з наступним концентруванням і сушінням у вакуумі з одержанням окремо ER-886131, сполука 101 (64,2 мг, 0,217 ммоль, 34,2%-

ний вихід, цис-ізомер, R=етил; R'=метил), і ER-886132, сполука 102 (25,2 мг, 0,85 ммоль, 13,4%-ний вихід, транс-ізомер, R=етил; R'=метил).

[0666] ER-886212 (315,2 мг, 0,975 ммоль, 8,5% загальний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-886131, виходячи з комерційно доступного (S)-1-аміногептан-2-олу, сполука 90 (3,08 г, 23,5 ммоль, R=n-бутил), і (S)-метил-2-хлорпропанату, сполука 97 (1,568 г, 11,5 ммоль, R'=метил).

[0667] Альтернативні приклади одержання сполуки 101 за схемою 28

[0668] Схема 28



10 [0669]

[0670] Одержання ER-886211

[0671] До перемішаного розчину 2-етилоксирану 103 (621 мг, 8,61 ммоль, R=етил) у DCM (60 мл) в атмосфері азоту додавали бензиламін (996 мг, 9,30 ммоль), потім трифлат скандію (341 мг, 0,693 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш гасили насиченим NaHCO_3 (20 мл), екстрагували три рази DCM (по 10 мл), і об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Після концентрування об'єднаних бажаних фракцій і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage 25 г, елюючи сумішшю гептан:EtOAc:TEA при співвідношенні 10:10:0,1) з одержанням 1,1-(бензилазанеділ)біс(бутан-2-олу) 104 (658 мг, 2,628 ммоль, 30,4%-ний вихід, R=етил).

[0672] До перемішаного розчину сполуки 104 (584 мг, 2,323 ммоль) у воді (0,3 мл) протягом 5 хвилин повільно додавали концентровану сірчану кислоту (2 мл), після чого реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом 2 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і повільно виливали в насичений розчин NaHCO_3 (20 мл) при перемішуванні. Суміш екстрагували два рази DCM (по 10 мл), і об'єднані органічні шари промивали водою (5 мл), насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували досуха. Після концентрації роздільно об'єднаних бажаних фракцій і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage 25 г, елюючи сумішшю гептан:EtOAc при співвідношенні 2:1) з одержанням (3S,5R)-1-бензил-3,5-діетилпіперидину 105 (234,2 мг, 1,003 ммоль, 43,2%-ний вихід, R=етил) і (3R,5R)-1-бензил-3,5-діетилпіперидину 106 (190,2 мг, 0,815 ммоль, 35,1%-ний вихід, R=етил).

[0673] До перемішаного розчину сполуки 105 (107,1 мг, 0,462 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали 5%-ний паладій на активованому вугіллі (250 мг), потім декілька разів посудину заповнювали газоподібним воднем. Реакційну суміш витримували в атмосфері водню (балон, що знаходиться під тиском) при кімнатній температурі і перемішували протягом 12 годин, після чого реакційну суміш продували газоподібним азотом декілька разів при вакуумуванні системи за допомогою вакуумного насоса між очищеннями. Після повного завершення реакції реакційну суміш фільтрували через Целіт 545, шар на фільтрі промивали два рази MeOH (по 2 мл), потім об'єднані фільтрати концентрували і сушили у вакуумі. Сирий продукт, (3S,5R)-3,5-діетилпіперидин 107 (0,066 г, 0,462 ммоль, 99,9%-ний вихід, R=етил), використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0674] До перемішаного розчину сполуки 107 (0,066 г, 0,462 ммоль, R=етил) у NMP (2 мл) додавали DIPEA (0,13 мл, 0,728 ммоль) і сполуку 3 (86,3 мг, 0,370 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 1 години, після чого напряму очищали на

колонці для препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Water's X-Bridge C18, 19×100 мм; елюючи градієнтом 0-50% ацетонітрилу у воді з 0,05% ТФК) з одержанням після об'єднання бажаних об'єднаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі аналога сполуки 101 або ER-886211 (45,2 мг, 0,153 ммоль, 41,4%-ний вихід, R=етил).

5 [0675] Інші приклади

[0676] ER-885113. До перемішаного розчину 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілу (20 мг, 0,067 ммоль) і трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0) (20 мг, 0,022 ммоль) у толуолі (0,8 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали комерційно доступний 5-бром-8-метоксифінолін (201 мг, 0,844 ммоль), трет-бутоксид натрію (122 мг, 1,27 ммоль) і цис-2,6-диметилморфолін (125 мг, 1,085 ммоль), потім толуол (0,8 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником і перемішували протягом 3 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали воду (5 мл). Одержану суміш екстрагували два рази EtOAc (по 5 мл кожного разу), і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (2 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі двічі (Biotage SP4, 25+S, елюючи сумішшю 12-100% EtOAc у гептані) з одержанням після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі ER-885113 (49 мг, 0,180 ммоль, 21,3%-ний вихід).

[0677] ER-887960 (13,7 мг, 0,049 ммоль, 23,5%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-885113, виходячи з 5-бром-8-хлор-1,7-нафтиридину (51 мг, 0,210 ммоль) і цис-2,6-диметилморфоліну (31,4 мг, 0,273 ммоль).

[0678] ER-886133 і ER-886134. Розчин (S)-2-((бензилокси)метил)оксирану (65 г, 0,396 моль) і 28%-ного NH₄OH у воді перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували й азеотропно відганяли два рази з толуолом (150 мл кожний) з одержанням (S)-1-аміно-3-(бензилокси)пропан-2-олу (70,6 г, 0,390 моль, 98%-ний вихід) у вигляді сирої твердої речовини білого кольору.

[0679] До перемішаного розчину сирого (S)-1-аміно-3-(бензилокси)-пропан-2-олу (54,4 г, 0,300 моль) у етанолі (400 мл) додавали метил-(R)-(+)-2-хлорпропіонат (40,44 г, 0,330 моль) по краплях протягом 30 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 75°C і перемішували протягом 16 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш концентрували досуха. Сиру суміш розбавляли EtOAc (200 мл), промивали 1н водним розчином HCl (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха. Після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage, елюючи лінійним градієнтом 30-80% EtOAc у гептані) з одержанням (R)-N-((R)-1-(бензилокси)пропан-2-іл)-2-хлорпропанаміду (65,7 г, 0,239 моль, 79,7%-ний вихід).

[0680] До перемішаного розчину (R)-N-((R)-1-(бензилокси)пропан-2-іл)-2-хлорпропанаміду (8,8 г, 0,032 моль) у ТГФ (440 мл) при 0°C додавали частинами NaNH (5,181 г, 0,130 моль, у вигляді 60% масляної дисперсії) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0°C, потім залишали повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішували ще 6 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш повільно гасили IPA (20 мл), потім Dowex 50, H⁺ смола (30 г) з наступним перемішуванням доти, поки не визначалося кислотне значення pH. Гашену суспензію фільтрували, промивали EtOAc (50 мл) і концентрували досуха. Після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі сирий продукт очищали на силікагелі (200 г, елюючи 30-50% градієнтом EtOAc у гептані) з одержанням (2S,6S)-6-((бензилокси)метил)-2-метилморфолін-3-ону (6,12 г, 0,026 моль, 81,3%-ний вихід).

[0681] До перемішаного розчину (2S,6S)-6-((бензилокси)метил)-2-метилморфолін-3-ону (6,12 г, 0,026 моль) у ТГФ (20 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали по краплях протягом 15 хвилин 1М розчин тетрагідроалюмінату в ТГФ (30 мл, 0,030 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 години, після чого охолоджували до 0°C і потім повільно додавали воду (13 мл) і потім 1н водний розчин NaOH (0,9 мл). Гашену реакційну суміш перемішували доти, поки осад не став гранульованим, після чого додавали Целіт 545 (10 г), потім фільтрували через шар з целіту і промивали три рази DCM (30 мл) і етиловим ефіром (30 мл). Об'єднані фільтрати концентрували й очищали на силікагелі (Biotage, елюючи градієнтом 0-5% MeOH у DCM) з одержанням після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі (2S,6S)-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфоліну (2,7 г, 0,012 моль, 46,2%-ний вихід).

[0682] До перемішаного розчину (2S,6S)-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфоліну (2,7 г, 0,012 моль) у DCM (50 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (6,807 г, 0,031 моль), потім TEA (4,35 мл, 0,031 моль) і DMAP (100 мг, 0,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш промивали 0,1н розчином HCl (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічну фазу

концентрували з наступним очищенням на силікагелі (Biotage, елюючи 10-20% градієнтом EtOAc у гептані) з одержанням після об'єднання бажаних фракцій, концентрування і сушіння у вакуумі (2S,6S)-трет-бутил-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфолін-4-карбоксилату (3,68 г, 11,4 ммоль, 95,4%-ний вихід).

[0683] До перемішаного розчину (2S,6S)-трет-бутил-2-((бензилокси)-метил)-6-метилморфолін-4-карбоксилату (3,102 г, 9,7 ммоль) у етанолі (15 мл) додавали 5%-ний Pd на вугіллі (300 мг), потім вакуумували і заповнювали реакційну посудину три рази газоподібним воднем. Реакційну суміш нагрівали при 40°C, витримуючи в атмосфері водню (балон, що знаходиться під тиском) і перемішували протягом ночі, після чого реакційну суміш продували газоподібним азотом декілька разів при вакуумуванні системи за допомогою вакуумного насоса між очищеннями. Після повного завершення реакції реакційну суміш фільтрували через Целіт 545, шар на фільтрі промивали два рази етанолом (по 10 мл), потім об'єднані фільтрати концентрували і сушили у вакуумі. Сирий продукт (2S,6S)-трет-бутил-2-(гідроксиметил)-6-метилморфолін-4-карбоксилат (2,15 г, 9,3 ммоль, 95,8%-ний вихід) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

[0684] До перемішаного розчину (2S,6S)-трет-бутил-2-(гідроксиметил)-6-метилморфолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,865 ммоль) у DCM (5 мл) при кімнатній температурі додавали ТФК (0,5 мл, 6,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, після чого концентрували й азеотропно відганяли досуха два рази з толуолом (по 5 мл кожного разу) і сушили у вакуумі. Сирий морфолін з видаленою захисною групою розчиняли при перемішуванні в DMAc (1 мл), потім додавали DIPEA (0,23 мл, 1,3 ммоль) і сполуку 3 (152,4 мг, 0,654 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C і перемішували протягом 3 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували й очищали на силікагелі (Biotage, елюючи сумішшю 30-80% EtOAc у гептані) з одержанням після концентрування бажаних об'єднаних фракцій і сушіння у вакуумі 5-((2S,6S)-2-(гідроксиметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил або ER-885477 (165,2 мг, 0,583 ммоль, 89,2%-ний вихід).

[0685] До охолодженого перемішаного розчину біс(2-метоксіетил)-аміносірки трифториду (Deoxo-Fluor®) (0,044 мл, 0,239 ммоль) у DCM (2 мл) в атмосфері азоту при -78°C протягом 3 хвилин додавали по краплях ER-885477 (50,4 мг, 0,178 ммоль) у DCM (2 мл). Реакційну суміш нагрівали до -50°C і перемішували протягом 30 хв., після чого нагрівали до 0°C і перемішували протягом 1,5 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш повільно гасили додаванням по краплях насиченого розчину NaHCO₃ доти, поки значення pH не ставало основним (~5 мл). Суміш розбавляли DCM (10 мл), і шари розділяли, після чого органічний шар промивали два рази водою (по 5 мл кожного разу), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали на колонці ВЕРХ з оберненою фазою (колонка X-Bridge C18 19×100 мм; елюючи лінійним градієнтом 10%-90% ацетонітрилу у воді з 0,1% мурашиною кислотою) і концентрували продукт бажаного піка, потім упарювали досуха у високому вакуумі з одержанням ER-886133 (35,2 мг, 0,123 ммоль, 69,3%-ний вихід).

[0686] До ER-885477 (25,2 мг, 0,089 ммоль) додавали тіонілхлорид (2 мл) з наступним нагріванням до 85°C і перемішуванням протягом 24 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш концентрували досуха шляхом азеотропної відгонки два рази з толуолом (по 5 мл кожного разу). Сирий продукт очищали на колонці ВЕРХ з оберненою фазою (колонка X-Bridge C18, 19×100 мм; елюючи лінійним градієнтом 10-90% ацетонітрилу у воді з 0,1% мурашиною кислотою) і концентрували продукт бажаного піка, потім упарювали досуха у високому вакуумі з одержанням ER-886134 (2,1 мг, 0,007 ммоль, 7,8%-ний вихід).

[0687] Одержання ER-889363 згідно зі схемою 14. До перемішаної суспензії гідрохлориду 3-бутеніламіну 62 (5,45 г, 50,6 ммоль) у DCM (33 мл) додавали NaHCO₃ (110 г), потім о-нітробензолсульфонілхлорид (13,5 г, 60,8 ммоль). Одержану суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого додавали фенілгідазину гідрохлорид (2,9 г, 20 ммоль), і перемішування продовжували протягом ще 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш екстрагували MTBE (70 мл) і потім послідовно промивали 20% водним розчином лимонної кислоти (35 мл), водою (35 мл) і концентрували. Одержану тверду речовину бузкового кольору (13,32 г) розчиняли в NMP (70 мл) і додавали карбонат калію (21 г, 0,15 моль), потім (R)-гліцидолбензиловий ефір 6 (9,98 г, 60,8 ммоль). Суміш нагрівали до 50°C і перемішували протягом 22 годин, після чого розбавляли водою (300 мл) і екстрагували два рази MTBE (200 мл кожний). Всі органічні шари об'єднували і концентрували з одержанням масла оранжевого кольору, яке хроматографували на колонці із силікагелем (н-гептан/MTBE 1:1) з одержанням сполуки 64 (7,90 г, 18,8 ммоль, 37%-ний вихід за 2 стадії) у вигляді масла оранжевого кольору.

[0688] До перемішуваного розчину сполуки 64 (7,90 г, 18,8 ммоль) у DMAC (94,8 мл) при кімнатній температурі додавали ацетат міді(II) (0,853 г, 4,70 ммоль), потім PdCl_2 (0,416 г, 2,35 ммоль). Одержану суміш перемішували в атмосфері O_2 (балон) при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого додавали додаткову кількість PdCl_2 (0,200 г, 1,13 ммоль), і суміш нагрівали до 40°C і перемішували протягом 6 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш гасили піридином (4,5 мл, 56 ммоль), перемішували протягом 5 хв., потім розбавляли MTBE (400 мл). Суміш промивали водою (250 мл), і органічний шар відділяли, концентрували. Сире масло жовтого кольору очищали хроматографією на колонці із силікагелем (н-гептан/MTBE 1:1) з одержанням сполуки 65 (0,740 г, 1,77 ммоль, 9,4%-ний вихід, 31%-ний вихід з розрахунку на виділений субстрат).

[0689] До охолодженого перемішуваного розчину сполуки 65 (1,480 г, 3,54 ммоль) у DCM (14,8 мл) при 0°C додавали триетилсилан (2,96 мл, 18,6 ммоль), потім ТФК (4,44 мл, 57,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, після чого суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ще 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш азеотропно відганяли два рази з толуолом (60 мл кожний) і потім очищали хроматографією на колонці із силікагелем (н-гептан/MTBE 1:1) з одержанням сполуки 66 (1,382 г, 3,29 ммоль, 92%-ний вихід) у вигляді масла жовтого кольору.

[0690] До перемішуваного розчину сполуки 66 (1,382 г, 3,29 ммоль) у ДМФ (8,3 мл, 0,11 моль) додавали карбонат калію (1,45 г, 10,5 ммоль), потім бензолтіол (0,360 мл, 3,50 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 40°C протягом 2 годин, потім після повного завершення реакції реакційну суміш розбавляли водою (12 мл). Додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,897 г, 4,11 ммоль) з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. Після повного завершення реакції реакційну суміш розбавляли водою (29 мл) і екстрагували два рази MTBE (по 40 мл), і об'єднані органічні шари концентрували з одержанням масла жовтого кольору. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем (н-гептан/MTBE 4:1) з одержанням сполуки 67 (847 мг, 2,52 ммоль, 77%-ний вихід) у вигляді безбарвного масла і її стереоізомера (8,3 мг, 0,25 ммоль, 7,5%-ний вихід) у вигляді безбарвного масла.

[0691] До перемішуваного розчину сполуки 67 (0,847 г, 2,52 ммоль) у DCM (4,2 мл) додавали ТФК (4,2 мл, 0,055 моль) при кімнатній температурі і перемішували протягом 30 хв. Після повного завершення реакції реакційну суміш концентрували, азеотропно відганяли з толуолом (20 мл) і розподіляли між насиченим NaHCO_3 (8,5 мл) і DCM (20 мл). Органічний шар розділяли, сушили над MgSO_4 (2,0 г), фільтрували і концентрували досуха. Сиру проміжну сполуку розчиняли в NMP (2,12 мл), потім додавали DIPEA (0,66 мл, 3,8 ммоль) і далі сполуку 3 (0,706 г, 3,03 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 140°C і перемішували протягом 2 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (40 мл) і водою (20 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (20 мл), і об'єднані органічні шари промивали водою (10 мл) і концентрували з одержанням сирого продукту у вигляді твердої речовини/масла коричневого кольору. Сирий продукт очищали на силікагелі (елююючи сумішшю н-гептан/EtOAc 1:1) з одержанням суміші 4:1 бажаної проміжної сполуки:сполуки 3 (0,684 мг).

Сиру проміжну суміш (0,684 мг) суспендували в ацетонітрилі (6,0 мл), потім додавали йодтриметилсилан (0,377 мл, 2,65 ммоль) і потім нагрівали до 60°C і перемішуванням протягом 2 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували до 40°C з наступним додаванням води (3,0 мл), і реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури при перемішуванні протягом ще 1 години. Додавали 28%-ний водн. розчин гідроксиду амонію (1,0 мл), і одержану суміш екстрагували два рази EtOAc (по 20 мл), після чого об'єднані органічні шари концентрували, потім очищали на силікагелі (елююючи 100% EtOAc) з одержанням сполуки 68 або ER-889363 (404 мг, 1,36 ммоль, 53%-ний вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

[0692] До перемішуваного розчину ER-889363 (355 мг, 1,194 ммоль) у DCM (4 мл) додавали п-толуолсульфонілхлорид (350 мг, 1,836 ммоль), потім DIPEA (0,32 мл, 1,837 ммоль) і DMAP (10 мг, 0,082 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім, після повного завершення реакції, реакційну суміш промивали водою (2 мл) і насиченим сольовим розчином (2 мл) з наступним сушінням над Na_2SO_4 , фільтруванням і концентруванням досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage, SP4, 25+M, елююючи сумішшю 10-60% EtOAc у гептані при 20 об'ємах колонки). Бажані фракції об'єднували, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ((2R,7R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-7-метил-1,4-оксазепан-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонату (476,6 мг, 1,056 ммоль, 88,4%-ний вихід).

[0693] ((2R,7R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-7-метил-1,4-оксазепан-2-іл)метил-4-метилбензолсульфонат (19,4 мг, 0,043 ммоль) і 1,4'-біпіперидин (30 мг, 0,178 ммоль) розчиняли

в DMAC (0,5 мл) і потім нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 10 хв. Охолоджену реакційну суміш розбавляли ацетонітрилом (0,5 мл), фільтрували й очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Xbridge C18, елюючи градієнтом 10-40% ацетонітрилу у воді з 0,1% мурашиною кислотою). Об'єднані бажані фракції концентрували, розбавляли MeOH (1 мл) і пропускали через колонку з основним SiCO₃, елюючи MeOH (2 мл), потім концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-889822 (11 мг, 0,025 ммоль, 57,2%-ний вихід).

[0694] Інші приклади

[0695] ER-890094. Розчин (3-(бромметил)феніл)борної кислоти (129,5 мг, 0,603 ммоль) і 1,4'-біпіперидину (190 мг, 1,129 ммоль) у DMAC (1 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 10 хв., після чого реакційну суміш охолоджували і концентрували досуха для використання на наступній стадії у вигляді неочищеної (3-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)феніл)борної кислоти.

[0696] Перемішуваний розчин, що містить сполуку 3 (44,5 мг, 0,191 ммоль), сиру (3-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)феніл)борну кислоту (86,5 мг, 0,286 ммоль), ацетат паладію(II) (6 мг, 0,027 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (12 мг, 0,029 ммоль) і 1M розчин карбонату натрію у воді (0,029 мл, 0,029 ммоль) у EtOH (0,6 мл) і толуолі (0,6 мл), нагрівали при 70°C протягом 16 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш охолоджували, розбавляли DCM (10 мл), промивали водою (3 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт розбавляли сумішшю 1:1 ДМСО:ацетонітрил (2 мл) і напівпрямі очищали методом ВЕРХ (X-Bridge C18, елюючи сумішшю 10-40% ацетонітрилу у воді з 0,1% мурашиною кислотою). Бажаний продукт збирали і концентрували досуха. Одержаний продукт розчиняли в MeOH (2 мл) і пропускали через шар основного силікагелю (Biotage, 1 г, SiCO₃), елюючи MeOH (5 мл) з одержанням, після концентрування і сушіння у вакуумі, ER-890094 (5 мг, 0,012 ммоль, 6,3%-ний вихід).

[0697] ER-890244 (63,2 мг, 0,153 ммоль, 27,3% загальний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-890094, виходячи з (4-(бромметил)феніл)борної кислоти (134,2 мг, 0,625 ммоль) і 1,4'-біпіперидину (125 мг, 0,564 ммоль).

[0698] ER-888200. Перемішуваний розчин, що містить сполуку 3 (251 мг, 1,077 ммоль), (3-форміл-5-метилфеніл)борну кислоту (350 мг, 2,135 ммоль), біс(трифенілфосфін)хлорид паладію(II) (150 мг, 0,214 ммоль), хлорид літію (91 мг, 2,147 ммоль), карбонат натрію (230 мг, 2,17 ммоль) і 10 %-ний карбонат натрію у воді (2,3 мл) у ДМФ (11 мл), нагрівали до 90°C протягом 3 годин. Охолоджену реакційну суміш розбавляли EtOAc (48 мл) і водою (12 мл) при перемішуванні з наступним фільтруванням через Целіт 545 (1,2 г), елюючи EtOAc (10 мл). Відділений водний шар екстрагували два рази за допомогою EtOAc (12 мл кожний), і об'єднані органічні шари промивали водою (24 мл) і насиченим сольовим розчином (24 мл), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage SP4, Interchim 25 г, елюючи сумішшю 20-100% EtOAc у гептані), після чого фракції бажаного продукту об'єднували, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-888200 (163 мг, 0,599 ммоль, 55,6%-ний вихід).

[0699] ER-888201. До перемішувального розчину ER-888200 (21 мг, 0,077 ммоль) у MeOH (2,1 мл), охолодженого до 0°C, додавали тетрагідроборат натрію (3,2 мг, 0,085 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, після чого додавали воду (2,1 мл), суміш концентрували до половини об'єму, потім екстрагували EtOAc (19 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (3,9 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха з одержанням ER-888201 (17,4 мг, 0,63 ммоль, 82,4%-ний вихід).

[0700] ER-888644. До перемішувального розчину ER-888201 (91 мг, 0,332 ммоль) у DCM (1,8 мл) додавали п-толуолсульфонілхлорид (101 мг, 0,530 ммоль), потім додавали DMAP (2 мг, 0,016 ммоль) і DIPEA (1,8 мл, 1,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого додавали додаткову кількість п-толуолсульфонілхлориду (101 мг, 0,530 ммоль) з наступним перемішуванням протягом 2 годин. Після повного завершення реакції реакційну суміш розбавляли при перемішуванні водою (1 мл) і DCM (5,2 мл). Шари розділяли, і органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (1 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували досуха. Сирий продукт очищали на силікагелі (Biotage SP4, Interchim 25 г, елюючи сумішшю 20-100% EtOAc у гептані), після чого фракції бажаного продукту об'єднували, концентрували і сушили у вакуумі з одержанням ER-888644 (63 мг, 0,212 ммоль, 65%-ний вихід).

[0701] ER-888645. Розчин ER-888644 (20 мг, 0,068 ммоль) і 4-гідроксипіперидину (70 мг, 0,692 ммоль) у N-метилпіролідоні (2 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 15 хв. Охолоджену реакційну суміш розбавляли NMP (4 мл) і напівпрямі очищали методом ВЕРХ на колонці C-18 (X-Bridge C18, елюючи 10-40% ацетонітрилом у воді з 0,1% ТФК). Бажаний

продукт збирали і концентрували досуха. Одержаний продукт розчиняли в MeOH (2 мл) і пропускали через основний шар силікагелю (Biotage, 1 г, SiCO₃), елюючи MeOH (5 мл) з одержанням, після концентрування і сушіння у вакуумі, ER-888645 (19,9 мг, 0,056 ммоль, 81,5%-ний вихід).

5 [0702] ER-888646 (17,9 мг, 0,047 ммоль, 68,1%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-888645, виходячи з ER-888644 (20 мг, 0,068 ммоль) і 4-диметиламінопіперидину (87,6 мг, 0,683 ммоль).

[0703] ER-888647 (15,3 мг, 0,043 ммоль, 62,8%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-888645, виходячи з ER-888644 (20 мг, 0,068 ммоль) і 1-метилпіперазину (68,4 мг, 0,683 ммоль).

10 [0704] ER-889504 (46 мг, 0,108 ммоль, 62%-ний вихід) одержували способом, аналогічним способу одержання ER-888645, виходячи з ER-888644 (51 мг, 0,174 ммоль) і 1,4'-біпіперидину (102 мг, 0,606 ммоль).

[0705] Загальне спосіб скринінгового дослідження і фармакологічна стратегія

15 [0706] Для визначення ефективних і селективних TLR7/8-сполук, спочатку досліджували аналоги по клітинній панелі репортерних ліній TLR4, TLR7 і TLR9 людини (більш докладно див. Фармакологічні матеріали і способи). Підгрупу сполук, які були ефективними і селективними відносно TLR7, також досліджували на предмет активності TLR8 (див. таблицю 3 нижче) і ефективності TLR7/8 у первинному аналізі PBMC людини (більш докладно див. Фармакологічні матеріали і способи). Для визначення дозозалежної активності і тривалості дії проти TLR7 миші, деякі сполуки піддавали *in vivo* (STIV) аналізу (більш докладно див. Фармакологічні матеріали і способи). Потім селективні сполуки оцінювали по впливу на одну або декілька наступних мишачих моделей вовчака: BXSБ-Yaa, NZB NZW і Пристан DBA/1.

20 [0707] Багато які сполуки, описані як варіанти здійснення за даним винаходом, демонструють наномолярну активність як проти TLR7 людини і миші, так і TLR8 людини, коли ці рецептори, експресовані або на клітинних лініях, або на первинних клітинах, стимулюються синтетичними низькомолекулярними (CL097, R848) лігандами або лігандами нуклеїнової кислоти (PHK). З іншого боку, більшість сполук, описаних у даному документі як варіанти здійснення, є неактивними відносно шляху TLR9.

25 [0708] Сучасні SOC-препарати для лікування вовчака включають протималарійні засоби, такі як хлорохін і гідроксихлорохін (HCQ), які, як було показано, інгібують активацію TLR7/9 *in vitro*. Це може, принаймні частково, пояснити їх ефективність у боротьбі з розвитком вовчака. Варіанти здійснення за даним винаходом, однак, як було показано, передбачають значно більш ефективне інгібування. Наприклад, було встановлено, що сполука ER-899742 (показана й описана вище) приблизно в 1000 разів більш ефективна проти PHK-Ig TLR7/8-стимулу, ніж HCQ (IC₅₀=0,0009 мкМ, HCQ IC₅₀ ~1,5 мкМ). Це показує, що ER-899742 буде пропонувати набагато більш ефективне інгібування шляху TLR7/8 у порівнянні з існуючими на даний час засобами лікування вовчака. Про це свідчать результати, наведені в таблиці 1 нижче.

[0709]

Таблиця 1

Ефективність і селективність сполуки ER-899742 у порівнянні з гідроксихлорохіном (Плаквеніл)

Вид клітин	Ліганд	Рецептор(и)	Аналіт	ER-899742 IC ₅₀ (мкМ)	HCQ ² IC ₅₀ (мкМ)
HEK-293	LPS	Людський TLR4	NFκB-люцифераза	>10	N.D.
HEK-293	CL097	Людський TLR7	NFκB-люцифераза	0,006	N.D.
HEK-293	CpG-ODN	Людський TLR9	NFκB-люцифераза	>10	N.D.
Hu PBMC	¹ RNA-Ig	Людський TLR7/8	IL-6	0,0009	1-2
Hu PBMC	LPS	Людський TLR4	IL-6		>10
Hu PBMC	CpG-ODN	Людський TLR9	IL-6		0,15-0,30

ПОЯСНЕННЯ ДО ТАБЛИЦІ:

¹RNA-Ig=олPHK, одержана з послідовності IV стовбурової петлі UlsnRNA у комплексі з антитілом (див. "Матеріали і способи" для більш докладної інформації);

²HCQ=гідроксихлорохін.

[0710] Порівняльну ефективність ER-899742 у порівнянні з гідроксихлорохіном додатково досліджували з використанням клонованого TLR7 і сполуки 8 у клітинній лінії HEK 293, як описано нижче в розділі Фармакологічні дослідження *in vitro*. Також порівнювали вплив на TLR7-мишей. Перед зчитуванням інтенсивності люмінесценції клітини стимулювали протягом ночі агоністом TLR7/8 проти CL097 при попередньо визначеній ED₇₀₋₈₀: 3 мкг/мл для HEK-hTLR7, 1,5 мкг/мл для HEK-mTLR7 і 12 мкг/мл для HEK-hTLR8. Здійснювали три дослідження і визначали значення IC₅₀ з використанням програми GraphPad Prism 6 для побудови графіка нелінійної регресії. Окремі результати дослідження і їх середні значення наведені в таблиці 2. Дані показують, що в цьому аналізі ER-899742 мав середнє значення IC₅₀, що дорівнює 0,024 мкМ, у клітинній лінії HEK/TLR7, і середнє значення IC₅₀, що дорівнює 0,0024 мкМ, у клітинній лінії HEK/TLR8.

[0711]

Таблиця 2

Ефекти ER-899742 відносно реакції TLR7 і TLR8 у порівнянні з гідроксихлорохіном

Вид клітин	Тест	IC ₅₀ (мкМ)	
		ER-899742	HCQ
HEK-mTLR7 ¹	1	0,066	13,85
	2	0,071	13,53
	3	0,076	15
	середнє	0,071	14,13
HEK-hTLR7	1	0,024	6,8
	2	0,023	14,55
	3	0,026	5,95
	середнє	0,024	9,10
HEK-hTLR8	1	0,002	>>10
	2	0,0025	>>10
	3	0,0026	>>10
	середнє	0,0024	>>10

[0712] ¹mTLR7, мишачий TLR7; hTLR7, людський TLR7; hTLR8, людський TLR8.

[0713]

Таблиця 3

Ефективність селективних сполук проти людського TLR8 у форматі дослідження HEK-293 (більш докладно див. у розділі Фармакологічні матеріали і способи)

Номер сполуки	HEK/hTLR8 IC ₅₀ (мкМ)	Номер сполуки	HEK/hTLR8 IC ₅₀ (мкМ)
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

Номер сполуки	HEK/hTLR8 IC ₅₀ (мкМ)	Номер сполуки	HEK/hTLR8 IC ₅₀ (мкМ)
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

[0714] Експрес-аналіз *in vivo* (STIV). Для оцінки ефективності сполук *in vivo* проти мишачого TLR7 використовували *in vivo* (STIV). Коротко, мишам перорально вводили сполуки і потім у різні моменти часу для стимулювання TLR7 підшкірно вводили агоніст R848. Потім для оцінки ефективності сполуки і тривалості дії сполуки після стимуляції R848 вимірювали рівень IL-6 у плазмі за допомогою аналізу ELISA. Важливо відзначити, що продукція цитокінів після *in vitro* або *in vivo* стимуляції за допомогою R848, як показано, була повністю TLR7-залежною при використанні мишей з дефіцитом TLR7. Таким чином, активність сполук у дослідженні STIV можна з упевненістю віднести до їх модуляції шляху TLR7. Однократна пероральна доза ER-899742, що складає 300 мг/кг, повністю супресує шлях R848/TLR7/IL-6 *in vivo* протягом принаймні 24 годин (див фіг. 1A і фіг. 1B). Зведені дані активності аналізу STIV для групи сполук представлені в таблиці 4 нижче.

[0715]

Сумарні дані експрес-аналізу in vivo (STIV) для деяких сполук

		% супресії в порівнянні з середовищем															
Час	Доза (мг/кг)	ER-878410	ER-878629	ER-878952	ER-885493	ER-886611	ER-886788	ER-886814	ER-886820	ER-886948	ER-886953	ER-887137	ER-887145	ER-887259	ER-887268	ER-887269	ER-887270
3 години	11					53							6				
	22				3												
	33					90	0	93	93	46	9	10	9				
	67				8												
	100					10	0	10	10	89	9	10	9				
	200				8												
	300	9	6			X	2	10	10	10	9	10	X				
5 годин	22				2												
	67				9												
	200				9												
6 годин	11					0							3		8		
	33					90	0	57	68	35	9	99	9	84	9	95	98
	100					10	2	10	96	44	9	10	9	99	9	10	
	300	6	5			X	2	10	10	81	9	10	X	99		98	
12 годин	200			9													
	400				7												
	600			9													
13 годин	33																37
	100																81
	300																99
18 годин	22				0												
	67				5												
	200			9	2												
	600			9													
19 годин	11					19							0		2		
	33					0	0	14	43	0	2	38	0	15	6	9	
	100					10	1	19	35	5	4	63	9	62	9	58	
	300	3	1			X	2	10	39	49	9	10	X	99		95	
24 години	33																25
	100																26
	300																10

X = миші не переносили зазначену дозу.

		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	
Час	Доза (мг/кг)															
3 години	33			99	9				7	10		98			100	
	100			99	9				9	98	10	10			100	
	200															
	300			99	9											
6 годин	11													85		
	33	62	10	99	9	100	88	3	4	78	78	86	99	10	100	
	100	99	10	99	9	100	10	5	7	99	94	10	10	10	100	
	300	10	10	99	9	100	10	4		97			10			
13 годин	11															
	33										9	87				
	100										31	10				
	300															
19 годин	1,22					56										
	3,67					70										
	11					94								63		
	33	15	77	83	9	98	70	4	0	50		59	24	89		
	100	45	97	91	9	100	90	7	6	53		59	82	98	73	
	300	95	10	99	9	100	99	7					10			
24 години	11															
	33									14						
	100									0						
	300									55						
		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
Час	Доза (мг/кг)															
3 години	33	10	10				93	8	10	9	10	90	96	95	9	
	67															
	100	98	10	96	93	92	99									
6 годин	11															
	33	96	10	95	94	92	82					98		82	8	98
	100	10	10	90	84	95	99					99		99	9	
	300											10				
13 годин	33				0	98						31		0	4	72
	100				99	10						80		19	7	97
	300				95							10				99
19 годин	1,22		44													
	3,67		89					0								
	11		29					0	48	0	0					
	33		47		0			0	52	2	53	45	0			
	100	78	98	96	52		88									
24 години	33				0											48
	100				64							50				71
	300				10							10				99

Час	Доза (мг/кг)	ER-894551	ER-895204	ER-897968	ER-897969	ER-898566	ER-898694	ER-898946	ER-899017	ER-899018	ER-899122	ER-899193	ER-899285
6 годин	11	98									98		
	33		98	81	0	10	9	61	3				
	100					99				73		4	75
	300												
13 годин	11	52									37		
	33	56	22	3	29	73	2	2	0		90		
	100	98	43	35	54	86	3	16	0	12	10	5	0
	300	X	99	85	71	98	5	55	1		X		
24 години	11										0		
	33	53	39	0	0	0	0	28			15		
	100	91	39	8	4	30	0	0	0		89		
	300	X	78	80	29	10	3	34	0		X		

X = миші не переносили зазначену дозу.

Час	Доза (мг/кг)	ER-899322	ER-899337	ER-899369	ER-899417	ER-899418	ER-899457	ER-899464	ER-899476	ER-899477	ER-899481	ER-899616
6 годин	100	95	99	98	71	19	10	9	99	96	5	79
13 годин	100	70	30	62	0	10	74	9	65	68	5	27

Час	Доза (мг/кг)	ER-899619	ER-899688	ER-899718	ER-899722	ER-899742	ER-899745	ER-899777	ER-899835	ER-899836
6 годин	100	79	10	74	89	10	10	9	99	9
13 годин	100	35	96	51	33	61	5	2	79	87

5

[0716] Мишачі моделі вовчака. Для РОС-оцінки сполук були вибрані дві різні моделі захворювань вовчака (NZB/W і пристан), оскільки (1) штам NZB/W розвиває спонтанне захворювання з полігенною етіологією, демонструючи багато ознак вовчака людини, наприклад ДНК-асоційовану аутореактивність, протеїнурію і нефрит, опосередкований імунним комплексом, і (2) позитивні результати цільової оцінки TLR7 і/або TLR9 відзначали для обох моделей захворювань.

[0717] Основні висновки для ER-899742 у моделях SLE є наступними (див. фіг. 2A-2C, фіг. 3A-3E і фіг. 7A-7G, і таблицю 7).

1) ER-899742 у декількох дозах у діапазоні 33-300 мг/кг забезпечує виражене збільшення виживаності в моделі NZB/W, що відповідає суттєвому зниженню протеїнурії і гістологічних ознак гломерулонефриту.

2) ER-899742 супресує різні специфічності аутоантитіл у моделі з пристаном, зокрема сильний вплив на РНК-зв'язану реактивність, наприклад анти-RiboP-титри. Зниження експресії деяких IFN-модульованих генів у цільній крові є результатом обробки ER-899742 у цій моделі. Також у цій моделі спостерігали пригнічення артриту за допомогою ER-899742.

[0718] Основні висновки для ER-899464 у моделях SLE є наступними (див. фігури 4-5).

1) ER-899464 у декількох дозах, у діапазоні від 33 до 300 мг/кг, забезпечує значне збільшення виживаності в моделі NZB/W, супроводжуване значним зниженням протеїнурії.

2) ER-899464 супресує різні специфічності аутоантитіл у моделі з пристаном, зокрема сильний вплив на РНК-зв'язану реактивність, наприклад анти-RiboP-титри.

5 [0719] ФАРМАКОЛОГІЧНІ МАТЕРІАЛИ І СПОСОБИ

[0720] Фармакологічні дані *in vitro*

[0721] Клітини HEK-293 (ATCC) створювали для стабільної експресії фактора транскрипції NF-каппаВ, індукованого Е-селектин (ELAM-1) люциферазним репортером, одержаного з плазмиди pGL3 (Promega), що містить пари основ, від -224bp до -254bp, із промотору людського гена Е-селектину (інвентарний номер NM_000450). Потім ці клітини створювали для стабільної й індивідуальної експресії TLR4, TLR7 або TLR9 повнорозмірної ORF кДНК людини. Людську кДНК TLR4 (інвентарний номер NM_138554) клонували у вектор експресії pcDNA 3.0 (Invitrogen). TLR4-трансфіковані клітини також створювали для експресії людського MD-2 корецептора [MD-2 кДНК (інвентарний номер NM_015364) клонували у вектор pEF-BOS] і додавали 10 нМ розчинного CD14 (R&D Systems) у середовищі для оптимізації реактивностей LPS. Людську TLR9 кДНК (інвентарний номер NM_017442) клонували у вектор pBluescript II KS (Agilent). Людську TLR7 кДНК (інвентарний номер NM_016562) одержували з OriGene. Клітини HEK-293, стабільно експресуючі людський TLR8 (інвентарний номер NM_138636) або мишачий TLR7 (інвентарний номер NM_133211), придбавали у компанії InyivoGen і потім стабільно трансфікували pNiFty2 (NF-каппаВ)-люцифераза репортерною плазмідною (InvivoGen). Кожен тип клітин висівали в модифікованому Дульбекко середовищі Ігла (DMEM), що містить 10% фетальну бичачу сироватку (FBS), при густині $2,22 \times 10^5$ клітин/мл у 384-ямковий планшет і інкубували протягом 2-х днів при 37°C, 5% CO₂. Потім додавали різні концентрації сполук антагоніста. Потім клітини інкубували протягом ще 30 хвилин, перед додаванням відповідного агоніста TLR, у наступному порядку (зазначені кінцеві концентрації): ліпополісахарид (LPS; Sigma) при 10 мкг/мл для TLR4, CL097 (InvivoGen) при 3 мкг/мл для людського TLR7 і TLR8 і мишачого TLR7, і CpG-2006-2A [послідовність: TCGTCGTAAAGTCGTAAAGTCGTT (SEQ ID NO: 1) з фосфоротіоатним кістяком, синтезований Sigma-Aldrich] у 0,6 мкМ для TLR9. Потім клітини інкубували протягом ночі і кількісно визначали активацію NF-каппаВ-залежного люциферазного репортера шляхом вимірювання люмінесценції за допомогою реагенту SteadyGlo® (Promega) або Steadylite™ (Perkin Elmer) відповідно до протоколу, запропонованого виробником.

[0722] Дослідження на основі PBMC людини. Мононуклеарні клітини периферичної крові людини (PBMC) виділяли зі свіжовзятої гепаринізованої (10 USP одиниць/мл, Hospira, Lakeforest, IL) цільної крові здорового донора по градієнту густини (Histopaque® 1077, Sigma, Inc., St. Louis, MO). Коротко, 25 мл крові з 15 мл PBS (без Ca²⁺, Mg²⁺) розбавляли в 50-мл конічній пробірці, і додавали 12 мл Histopaque за допомогою спінальної голки. Пробірки центрифугували протягом 45 хвилин при 1200 обертах на хвилину (350×g), і PBMC збирали з лейкоцитарної плівки. Потім клітини двічі промивали в PBS, і червоні кров'яні клітини лізували суспензією в 5 мл розчину хлориду амонію (IX Red Blood Cell Lysis Buffer, eBioscience) протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Після остаточного промивання в PBS, PBMC повторно суспендували при кінцевій концентрації 2×10^6 /мл у середовищі RPMI-1640 з L-глутаміном (Invitrogen) і з додаванням 25 мМ HEPES (Mediatech, Inc, Manassas VA), 10% фетальної бичачої сироватки (HyClone, Logan, UT) і пеніцилін-стрептоміцин-глутаміна (Mediatech), і висівали при 100 мкл/ямку (2×10^5 клітини/ямку) у 96-ямкові планшети, оброблені культурою тканини (Falcon).

45 Сполуки антагоніста, солюбілізовані і послідовно розведені в 100% ДМСО, додавали в трьох повторах до клітин з виходом кінцевої концентрації 0,1% (ДМСО об./об.). Гідроксихлорохін (Acros Organics), розчинений і серійно розведений у PBS, додавали в трьох повторах до клітин. PBMC інкубували зі сполуками антагоніста або HCQ протягом 30 хвилин при 37°C, 5% CO₂, потім додавали різні реагенти агоністів TLR у 100 мкл повного середовища на ямку в наступній послідовності (зазначені кінцеві концентрації): R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) при 1 мкМ для TLR7 і TLR8, LPS (Sigma) при 10 нг/мл для TLR4, і CpG-2216 (InvivoGen) при 5 мкг/мл для TLR9. Для одержання агоніста TLR7/8, що імітує РНК-вмісні імунні комплекси аутоантитіл у пацієнтів з вовчаком, синтезували 26-мерну РНК із послідовністю, одержаною з UI-мРНК структури типу "стебло-петля" IV людини [послідовність: GGGGGACUGCGU-UCGCGCUUCCCC (SEQ ID NO:2) з фосфоротіоатним кістяком] (Dharmacon, Inc., Lafayette, CO), який, як було показано раніше, є ефективним агоністом TLR7 і TLR8. Цю молекулу РНК розбавляли до 2,5 мкМ у безсироватковому середовищі RPMI і додавали мишаче моноклональне антитіло до людської одноланцюжкової ДНК (MAB3034, Millipore, Inc., Billerica, MA), що також дає перехресну реакцію з РНК при розведенні 1:25 або при 1 мкг/мл. Перед 60 додаванням до клітин одержаний стимул "РНК-Ig" інкубували при кімнатній температурі

- протягом 15-30 хвилин. PBMC інкубували з різними агоністами TLR протягом 20 годин при 37°C, 5% CO₂. Збирали супернатанти клітинних культур, і рівні різних цитокінів людини оцінювали, як зазначено стандартною процедурою ELISA відповідно до протоколу, рекомендованого виробником (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). Результати наведені в таблиці 5. У наступному дослідженні (таблиця 6) аналізували здатність ER-899742 блокувати стимуляцію нормальних PBMC різними лігандами TLR7/8, але не ДНК-опосередковану активацію TLR9. У цьому аналізі клітини висівали в 96-ямкові планшети при 1×10^5 клітини/ямку в 100 мкл.
- [0723]

Таблиця 5

Дані аналізу PBMC для деяких сполук

Номер сполуки	PBMC людини IC ₅₀ (мкМ)	Номер сполуки	PBMC людини IC ₅₀ (мкМ)
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

Номер сполуки	РВМС людини IC ₅₀ (мкМ)	Номер сполуки	РВМС людини IC ₅₀ (мкМ)
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

Номер сполуки	РВМС людини IC ₅₀ (мкМ)	Номер сполуки	РВМС людини IC ₅₀ (мкМ)
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		

[0724]

Таблиця 6

Блокування IL-6 і IFN- α за допомогою ER-899742 в PBMC людини через багатоцільові ліганди у порівнянні з гідроксихлорохіном

Сполука	Донор #	IC ₅₀ (мкМ)									
		SL4-Ig		RNA40-DOTAP		R848		ODN2006-DOTAP		ODN2216-Ig	
		IL-6	IFN- α	IL-6	IFN- α	IL-6	IFN- α	IX-6	IFN- α	IL-6	IFN- α
ER-899742	1	0,0077	NA ¹	0,035	0,017	0,0034	0,01	>10	>10	NA	NA
	2	0,0032	NA	0,023	NA	0,0065	NA	>10	NA	>10	NA
	3	0,0043	NA	0,054	0,0096	0,007	NA	>10	>10	>10	NA
	4	0,0043	0,0022	0,033	0,018	0,0049	0,012	>10	>10	>10	>10
	5	0,0025	NA	0,029	NA	0,0055	NA	>10	NA	NA	NA
	6	0,0033	0,0005	0,014	0,011	0,0081	0,011	>10	>10	>10	>10
	Середнє	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
	Середнє	4,10	0,3915	12,07	0,598	>10	1,95	1,72	3,02	2,38	0,29

¹NA, дані не представлені, оскільки значення нижче межі виявлення, або повтори показали високу варіативність.

- [0725] Клітинне дослідження селезінки миші. У самок мишей BALB/c (Jackson Labs, Bar Harbor, ME), умертвлених за допомогою CO₂, витягали селезінки. Моноклітинну суспензію одержували шляхом пропускання селезінок через нейлоновий клітинний фільтр із діаметром комірки 40 мкм. Клітини двічі промивали по 50 мл PBS (Mediatech, Inc., Manassas, VA), і еритроцити лізували в 5 мл буфера для лізису RBC (eBioscience, Inc., San Diego, CA) протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Клітини промивали два рази додатково PBS і, нарешті, знову суспендували в доповненому RPMI-1640 при густині $2,5 \times 10^6$ клітин/мл. Клітини висівали при 100 мкл/ямку ($2,5 \times 10^5$ клітин/ямку) у 96-ямкових планшетах, оброблених тканинною культурою (Falcon). Серійні розведення сполук, розчинені в 100% ДМСО, додавали в трьох повторях до клітин з одержанням кінцевої концентрації 0,1% ДМСО. Клітини інкубували зі сполукою протягом 30 хвилин при 37°C, 5% CO₂, потім додавали 100 мкл/ямку 740 мкМ R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) у повному середовищі для кінцевої концентрації 370 нм R848. Клітини інкубували протягом 20 годин при 37°C, 5% CO₂. Супернатанти культур збирали, і рівні IL-6 оцінювали з використанням стандартної процедури ELISA відповідно до протоколу, рекомендованого виробником (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). Одержані дані наведені нижче в таблиці 7.

Таблиця 7

Дані по мишачих спленоцитах

Номер сполуки	Мишачі спленоцити IC ₅₀ (мкМ)	Номер сполуки	Мишачі спленоцити IC ₅₀ (мкМ)
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

Номер сполуки	Мишачі спленоцити IC ₅₀ (мкМ)	Номер сполуки	Мишачі спленоцити IC ₅₀ (мкМ)
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

[0726] Фармакологічні дослідження in vivo

[0727] Експрес-аналіз in vivo (STIV). Шести-вісьмитижневим самкам мишей лінії BALB/c (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) перорально вводили через зонд, в об'ємі 200 мкл, сполуки антагоніста, об'єднані з 0,5% водним розчином метилцелюлози (Sigma, St. Louis, MO). Після цього в різні моменти часу для стимулювання TLR7 мишам вводили підшкірно, в об'ємі 100 мкл, 15 мкг R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA). Плазму крові збирали пункцією серця, і визначали рівні IL-6 через 1,5 години після стимуляції LR7 з використанням стандартної процедури ELISA відповідно до протоколу, рекомендованого виробником (R&D Systems).

[0728] Форми мишачої моделі вовчака. Мишей самок лінії NZBWF1/J придбавали в компанії Jackson Labs (Bar Harbor, ME), обидві з яких демонстрували спонтанний вовчак. Самок мишей лінії DBA/1 придбавали в компанії Harlan Laboratories (Indianapolis, IN) і, у зазначеному віці, внутрішньоочеревинно ін'єктували 0,5 мл пристану (2,6,10,14-тетраметилпентадекан; Sigma, St. Louis, MO) для індукування хімічним способом вовчака, або 0,5 мл PBS для одержання аналогічних за віком нехворих контрольних мишей.

[0729] Подальше дослідження варіанта здійснення показане на фіг. 2A - фіг. 2C, що демонструють дослідження ER-899742 на моделі вовчака у мишей лінії NZB×NZW (далі скорочено NZBWF1/J або NZB/W). Самок мишей лінії NZBWF1/J одержували у віці 5 тижнів, виконували початковий відбір крові і контролювали прогресування захворювання у мишей по наступних титрах анти-длДНК. Мишей у віці 27 тижнів розподіляли у випадковому порядку на групи з еквівалентними середніми анти-длДНК титрами, і у віці 29 тижнів обробляли тільки носієм (Veh; 0,5% метилцелюлози) або перорально один раз на день (QD PO) у дозі 33, 100 або 300 мг/кг. Через 17 тижнів обробки у мишей у віці 46 тижнів відбирали кров і досліджували титри анти-длДНК. Усіх мишей у віці 50 тижнів умертвляли (21 тиждень обробки сполукою). На фіг. 2(A) показано, що незадовго до досягнення 50-тижневого віку (через 21 тиждень обробки) у окремих мишей збирали сечу, і для кожної тварини визначали співвідношення альбумін/креатинін у сечі (UACR, протеїнурія) як непрямий показник функції нирок. На фіг. 2(B) показана динаміка смертності, спостережувана в цьому дослідженні для груп, оброблених найбільш високою і найбільш низкою дозою. Після обробки сполукою смертність не спостерігалася. Крім того, у групі, обробленій середньою дозою (не показано), смертність не спостерігалася. На фіг. 2(C) показаний вплив обробки на анти-длДНК титри через 17 тижнів введення препарату, у віці 46-ти тижнів. Не спостерігався статистично значимий ефект.

[0730] Наприкінці експерименту у піддослідних тварин відбирали нирки, як показано на фіг. 2A-2C, фіксували в 10% формаліні протягом 24 годин, заливали в парафін, і H&E забарвлені зрізи одержували для гістопатологічної оцінки сліпим методом (ступінь 0/1+: від "у межах норми" до мінімального; ступінь 2: помірний; ступінь 3: від помірно вираженого до вираженого; ступінь 4: важкий). Результати представлені в таблиці 8.

[0731]

Таблиця 8

	Середовище	ER-899742, 33 mpk	ER-899742, 100 mpk	ER-899742, 300 mpk
Загальне число досліджених мишей	19	18	17	18
GN Score				
0	0	11	15	9
2+	1	5	1	7
3+	4	1	1	0
4+	14	1	0	2
% об'єднаного захворювання ступеня 3 і 4	74%	11%	6%	11%

[0732] Оцінка титрів аутоантитіл методом ELISA. Титри анти-длДНК, - Sm/яРНП, -RiboP і - гістону оцінювали з використанням стандартного методу ELISA. Коротко, 96-ямкові EIA/RIA ELISA планшети (Corning) покривали 100 мкл розведеного антигену в PBS протягом 90 хвилин при кімнатній температурі в наступній послідовності (зазначені кінцеві концентрації): 10 од./мл комплекс Sm/яРНП (Immunovision), 10 мкг/мл длДНК тимуса теляти (Sigma), 5 од./мл RiboP (Immunovision) і 5 мкг/мл гістон (Immunovision). Планшети промивали PBS/0,05% Tween 20 (промивальний буфер) і блокували протягом ночі PBS/1% BSA (блокувальний буфер) при 4°C. Планшети промивали, зразки плазми миші, розведені в блокувальному буфері (у межах 1:25-1:10000 залежно від моделі й антигену), додавали в ямки в об'ємі 100 мкл на ямку, і планшети інкубували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Потім планшети промивали, у кожен ямку додавали 100 мкл анти-мишачого-IgG-HRPO (Southern Biotech), розведеного 1:50000 у PBS/1%BSA/0,05%>Tween, і планшети інкубували протягом 90 хвилин при кімнатній температурі. Планшети промивали й у ямки додавали 100 мкл 1:1 суміші компонентів субстрату з набору субстрату OptEIA TMB (BD Biosciences). Планшети інкубували при кімнатній температурі і, після достатнього формування кольору, реакцію зупиняли додаванням 100 мкл розчину 0,18M сірчаної кислоти. Планшети зчитували спектрофотометричним методом при довжині хвилі 450 нм.

[0733] Оцінка протеїнурії. У окремих мишей відбирали сечу або вручну, або шляхом поміщення 1-2 мишей на метаболічну клітку на 18 годин, і для кожної тварини визначали співвідношення альбумін/креатинін у сечі (UACR) як непрямий показник функції нирок (UACR обчислювали як співвідношення альбуміну (мг) і креатиніну (г) на децилітр сечі). Визначали рівні альбуміну в зразках сечі, використовуючи спеціальний протокол "сендвіч"-методу ELISA з використанням набору мишачих антитіл до альбуміну (Bethyl Labs), що включав покривне антитіло і вторинне антитіло, мічене кон'югатом HRP для виявлення. Рівні креатиніну визначали з використанням комерційного набору для аналізу креатиніну (Cayman).

[0734] Гістологічна оцінка нефриту. У окремих мишей витягали нирки, фіксували в 10% формаліні протягом 24 годин, заливали в парафін і одержували H&E забарвлені зрізи для патоморфологічної оцінки сліпим способом. Симптоми для оцінки нефриту є наступними: Ступінь 0 - нормальні межі; Ступінь 1 - стрічкоподібне стовщення капілярних стінок; Ступінь 2 - підвищений вміст паренхіматозних клітин, сегментування, утворення серпоподібних тіл; Ступінь 3 - дивіться Ступінь 2, збільшення тяжкості і ступеня (% ураження клубочків) ураження клубочків; Ступінь 4 - склероз; важка гломерулярна хвороба (нефункціональний орган).

[0735] Оцінка експресії генів інтерферону в цільній крові. Експресію IFN-регульованих генів у цільній крові вимірювали за допомогою кПЛР. Коротко, мишей умертвляли, кров відбирали через порожню вену, і 100 мкл зберігали в пробірках, що містять RNeasy (Ambion, Austin TX). Сумарну РНК виділяли з використанням набору Mouse RiboPure Blood RNA Isolation Kit (Ambion). Концентрації РНК визначали з використанням спектрофотометра NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, Waltham MA). Синтезували перший ланцюг кДНК із 100 нг сумарної РНК з використанням суміші Superscript® Vilo™ Master Mix (Life Technologies, Grand Island, NY). Після зворотної транскрипції кДНК розбавляли водою без нуклеаз і перемішували з сумішшю TaqMan® Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems). Потім суміш наносили на спеціальний TaqMan® Low Density Array (TLDA), вироблений фірмою Applied Biosystems, і кПЛР виконували на ABI 7900HT Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems). Вихідні дані об'єднували за

допомогою RQ-Manager 1.2.1 (Applied Biosystems) і аналізували з використанням програмного забезпечення Genedata Analyst 2.2 (Genedata).

- [0736] Панель TLDA містить до 45 генів-мішеней, вибраних з таблиці 9, представленої нижче, і 3 конститутивних гени для нормалізації. Конститутивні гени Hprt1 вибирали для нормалізації на основі коефіцієнта варіації. Відносні величини визначали для генів-мішеней і використовували для обчислення кратності зміни для кожної ураженої захворюванням миші відносно контрольної групи, не ураженої захворюванням, якій вводили внутрішньоочеревинно тільки ін'єкції PBS. Стандартний t-критерій Стьюдента здійснювали з метою визначення того, які гени-мішені значно збільшені між групою, не ураженою захворюванням (обробленою PBS), і групою, ураженою захворюванням і обробленою наповнювачем (обробленою пристаном), представляючи, таким чином, набір захворювання-регульованих генів. На фіг. 7G показана корекція хибних результатів при множинному порівнянні (FDR) за допомогою команди p.adjust у пакеті "базовий" з опцією за замовчуванням. Holm, S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scandinavian Journal of Statistics, 1979. 6(2): p. 65-70. Надалі для кожної миші обчислювали "показник IFN" як медіанну кратну зміну всіх захворювання-регульованих генів, ідентифікованих у t-критерії.

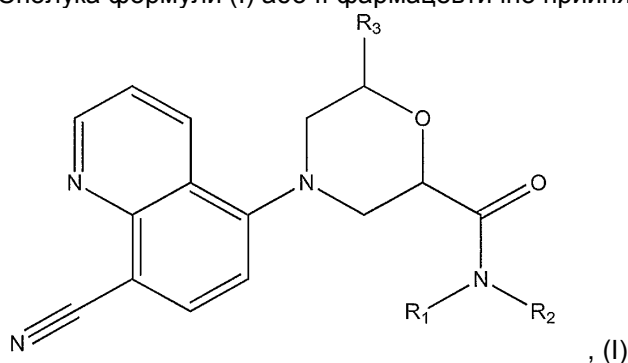
Таблиця 9

Символ гена	Taqman ID	Назва гена
18S	Hs99999901_sl	еукаріотична 18S рРНК
Bst2	Mm01609165_gl	антиген стромальних клітин кісткового мозку 2
C1qa	Mm00432142_ml	компонент комплементу 1, субкомпонент q, альфа-поліпептид
C3	Mm00437858_ml	компонент комплементу 3
C3ar1	Mm02620006_sl	рецептор 1 компонента комплементу 3a
Ccl2	Mm00441243_gl	хемокінний ліганд 2 (C-C мотиву)
Ccl5	Mm01302427_ml	хемокінний ліганд 5 (C-C мотиву)
Ccr2	Mm00438270_ml	хемокінний рецептор 2 (C-C мотиву)
Cd274	Mm00452054_ml	антиген CD274
Cd300e	Mm00468131_ml	антиген CD300e
Cd38	Mm01220906_ml	антиген CD38
Cd40	Mm00441891_ml	антиген CD40
Cdkn2c	Mm00483243_ml	інгібітор циклінзалежної кінази 2C (p18, інгібує CDK4)
Cmpk2	Mm00469582_ml	цитидинмонофосфат (UMP-CMP) кіназа 2
Cxcl10	Mm00445235_ml	хемокінний ліганд 10 (C-X-C мотиву)
Cxcl11	Mm00444662_ml	хемокінний ліганд 11 (C-X-C мотиву)
Ddx60	Mm00460708_ml	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box поліпептид 60
Elane	Mm00469310_ml	еластаза, експресована нейтрофілами
Epsti1	Mm00712734_ml	взаємодія епітеліальних клітин строми 1 (молочна залоза)
Fcgr1	Mm00438874_ml	Fc-рецептор, IgG, висока афінність I
Fpr1	Mm00442803_sl	форміліпептидний рецептор 1
Gapdh	Mm99999915_gl	гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа
Herc6	Mm01341950_ml	гекс-домен і RLD 6
Hprt	Mm00446968_ml	гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансфераза
Ifi202b	Mm00839397_ml	активований інтерфероном ген 202B
Ifi204	Mm00492602_ml	активований інтерфероном ген 204
Ifi2712a	Mm01329883_gH	інтерферон, індукційний альфа-білок 27 типу 2A
Ifi35	Mm00510329_ml	активований інтерфероном білок 35
Ifi44	Mm00505670_ml	активований інтерфероном білок 44
Ifih1	Mm00459183_ml	інтерферон, індукований з доменом 1 гелікази C
Ifit1	Mm00515153_ml	активований інтерфероном білок з тетратрикопептидними повторами 1
Ifit2	Mm00492606_ml	активований інтерфероном білок з тетратрикопептидними повторами 2
Ifit3	Mm01704846_sl	активований інтерфероном білок з тетратрикопептидними повторами 3

Символ гена	Taqman ID	Назва гена
Il3ra	Mm00434273_ml	інтерлейкін 3 рецептора, альфа-ланцюг
Il6	Mm00446190_ml	інтерлейкін 6
Il6ra	Mm00439653_ml	інтерлейкін 6 рецептора, альфа
Irf5	Mm00496477_ml	регуляторний фактор інтерферону 5
Irf7	Mm00516788_ml	регуляторний фактор інтерферону 7
Isg15	Mm01705338_sl	ISG15 убіквітинподібний модифікатор
Isg20	Mm00469585_ml	стимульований інтерфероном білок
Lta	Mm00440228_gH	лімфотоксин А
Ly6e	Mm01200460_gl	комплекс лімфоцит антиген 6, локус Е
Mmp8	Mm00439509_ml	матриксна металопротеїназа 8
Mmp9	Mm00442991_ml	матриксна металопротеїназа 9
Mpo	Mm00447886_ml	мієлопероксидаза
Ms4a6c	Mm00459296_ml	трансмембранні 4-домени, підродина А, член 6С
Mx1	Mm00487796_ml	туховірус (вірус грипу) резистентність 1
Oas3	Mm00460944_ml	2-5 олігоаденілатсинтетаза 3
Oasl2	Mm00496187_ml	2-5 олігоаденілатсинтетазаподібна 2
Ppia	Mm02342430_gl	пептидилпролізізомераза А (циклофілін А)
Prf1	Mm00812512_ml	перфорин 1 (формуючий пори білок)
Rsad2	Mm00491265_ml	радикал S-аденозилметіонін 2, що містить домен
Siglec1	Mm00488332_ml	Ig-подібний лектин 1, що зв'язує сіалову кислоту 1, сіалоадгезин
Stat1	Mm00439531_ml	сигнал датчика й активатор транскрипції 1
Tlr7	Mm00446590_ml	Toll-подібний рецептор 7
Tlr9	Mm00446193_ml	Toll-подібний рецептор 9
Tnf	Mm00443258_ml	фактор некрозу пухлини
Tnfsf10	Mm01283606_ml	фактор некрозу пухлини (ліганд) надсімейство, член 10
Tnfsf13b	Mm00446347_ml	фактор некрозу пухлини (ліганд) надсімейство, член 13b
Trem14	Mm00553947_ml	запускаючий рецептор, експресований на клітинах, подібних мієлоїдним 4
Trex1	Mm00810120_sl	екзонуклеаза три прим репарації 1
Usp18	Mm00449455_ml	убіквітинспецифічна пептидаза 18
Xaf1	Mm01248390_ml	XIAP-зв'язаний фактор 1

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де щонайменше один з R_1 і R_2 являє собою -H, метил або етил, а інший являє собою -H; або інший являє собою:

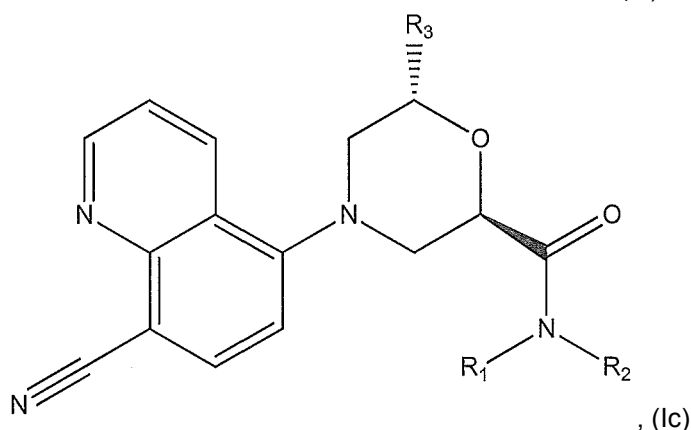
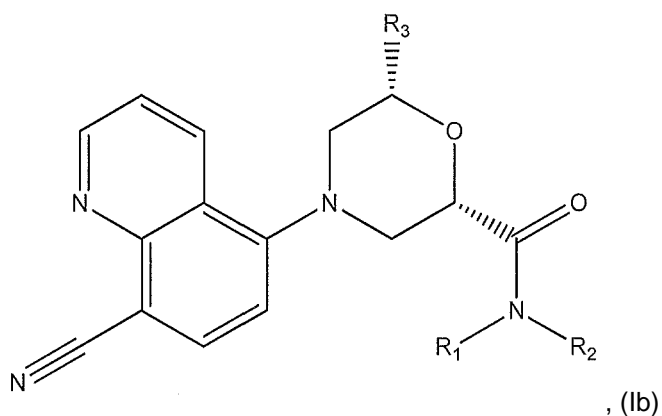
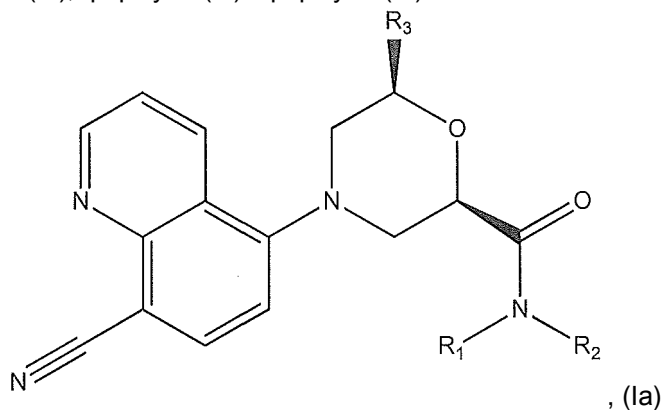
C_1 - C_6 -алкіл, що необов'язково заміщений:

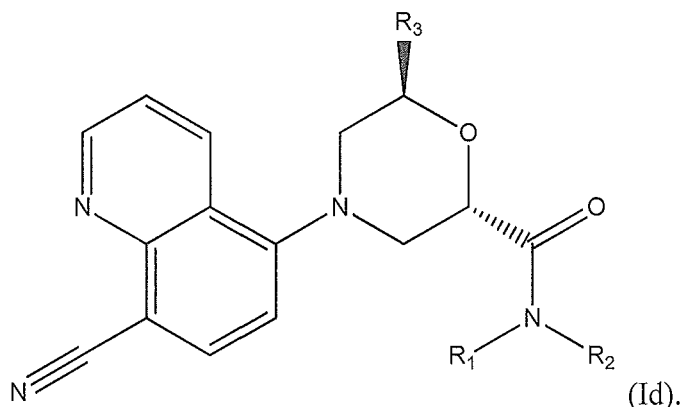
- 10 -OH, метокси, етокси, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2CH_3$, фенолом, фуранілом, $-O(CH_2)_2OH$, фенокси, метилтію, -F, $-N(CH_3)_2$, ціано, піридинілокси, фторфенокси, ізохроманілом, фенолом, бензиламіно, $-NHCH_3$, оксо-, аміно, карбоксилом, 7-членним спіроамінілом, три-шестичленним циклоалкілом, який насичений або ненасичений і необов'язково включає один або декілька гетероатомів, вибраних з O і N, і необов'язково заміщений на одному або декількох атомах C
- 15 або N метилом, ціано, фтором, метиламіно або трифторметилом; або інший являє собою

С₃-С₇-циклоалкан, насичений або ненасичений, необов'язково з'єднаний місточковим зв'язком, що необов'язково включає один або декілька гетероатомів, вибраних з О, S і N, і необов'язково заміщений на одному або декількох атомах С або N метилом, етилом, піридинілом, азетидинілом, ацетамідилом, карбоксамідилом, ціано, фтором, метиламіно або трифторметил; або

R₁ і R₂, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 8-11-членний спіродіамін, 8-членний біциклодіамін, 7-членний спіроксамін, піперидиніл, необов'язково заміщений етилом, або чотири-шестичленний циклоалкіл, необов'язково заміщений принаймні одним карбоксамідилом, амінометилом, метилом, (етиламіно)метилом, (диметиламіно)метилом, диметиламіно, (метиламіно)метилом і аміно; і де R₃ являє собою -H або метил.

2. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де зазначена сполука або сіль має стереохімічну конфігурацію, вибрану з однієї з показаних у групі, що складається з формули (Ia), формули (Ib), формули (Ic) і формули (Id):





3. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де зазначена сполука або сіль вибрана з групи, що включає:

- 5 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-етил-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-ізопропіл-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- 5-((2R,6R)-2-((S)-3-етилпіперазин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(3,4-дифторбензил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- 5-((2R,6R)-2-((S)-3-амінопіролідін-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
- 10 5-((2R,6R)-2-(азетидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
- 5-((2R,6R)-2-([1,4'-біпіперидин]-1'-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-циклопропіл-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- 5-((2R,6R)-2-(3-аміноазетидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідроксіетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- 15 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-метоксіетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-2-гідроксипропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідроксипропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-1-гідроксипропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- 20 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-2-гідрокси-1-фенілетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-2-гідрокси-1-фенілетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідроксипропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- 25 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-етоксіетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-1-гідроксибутан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(((R)-тетрагідрофуран-2-іл)метил)морфолін-2-карбоксамід;
- 30 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)морфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-пропоксіетил)морфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-1-гідроксипентан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-ізопропоксіетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- 35 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1-метоксибутан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(2-фторфеніл)-2-гідроксіетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- 40 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2,2-диметоксіетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(2-гідроксіетоксі)етил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідроксициклогексил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
- 45 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1-гідроксигексан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;

- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3,3-диметилбутан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідроксигексан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((2S,3S)-1-гідрокси-3-метилпентан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 5 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-1-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 10 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((4-метилморфолін-2-іл)метил)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-4-гідрокси-4-(метилтіо)бутан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-феноксіетил)морфолін-2-карбоксамід;
 15 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3-фенілпропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-феноксипропіл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідрокси-3-фенілпропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-(піридин-3-ілокси)пропіл)морфолін-2-карбоксамід;
 20 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(4-фторфеноксі)етил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(3-фторфеніл)-2-гідроксіетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-циклогексил-3-гідроксипропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 25 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(ізохроман-1-ілметил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((1S,2R)-1-гідрокси-1-(4-гідроксифеніл)пропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((1S)-1,3-дигідрокси-1-фенілпропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 30 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідрокси-3-(піперазин-1-іл)пропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-N-(азетидин-3-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-піролідин-3-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 35 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-піролідин-3-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-піперидин-3-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-піперидин-3-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-піролідин-2-ілметил)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-2-((бензиламіно)етил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 40 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(піридин-2-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(6-метилпіридин-2-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(5-метилізоксазол-3-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2,2,2-трифторетил)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2,2-дифторетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 45 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(3,3,3-трифторпропіл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(диметиламіно)-2-метилпропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-морфолін-2-ілметил)морфолін-2-карбоксаміду гідрохлорид;
 50 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(((S)-4-метилморфолін-2-іл)метил)морфолін-2-карбоксаміду ацетат;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-фторетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(3-фторпропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 55 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 60 (2R,6R)-N-(ціанометил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;

- (2R,6R)-N-(1-ціаноциклопропіл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1,2,4-тіадіазол-5-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(піперидин-4-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 5 5-((2R,6R)-2-метил-6-(2,6-діазаспіро[3,4]октан-2-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу
 гідрохлорид;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-(3-((метиламіно)метил)азетидин-1-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-
 карбонітрилу гідрохлорид;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((4-фторпіперидин-4-іл)метил)-6-метилморфолін-2-
 10 карбоксаміду гідрохлорид;
 (2R,6R)-N-(азетидин-3-ілметил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксаміду
 гідрохлорид;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-(2,6-діазаспіро[3,5]нонан-2-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу
 гідрохлорид;
 15 5-((2R,6R)-2-метил-6-(1,6-діазаспіро[3,4]октан-1-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу
 гідрохлорид;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-(1,7-діазаспіро[4,4]нонан-7-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу
 гідрохлорид;
 (2R,6R)-N-(3-карбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-
 20 карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(оксетан-3-ілметил)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(тетрагідрофуран-3-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((3-метилоксетан-3-іл)метил)морфолін-2-карбоксамід;
 25 5-((2R,6R)-2-метил-6-(2-окса-6-азаспіро[3,3]гептан-6-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(оксетан-3-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-N-((3-(амінометил)оксетан-3-іл)метил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-
 карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(оксетан-2-ілметил)морфолін-2-карбоксамід;
 30 5-((2R,6R)-2-метил-6-(піперазин-1-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу гідрохлорид;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-(метиламіно)етил)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)морфолін-2-
 карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)морфолін-2-
 35 карбоксамід;
 метил-2-((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамідо)ацетат;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(диметиламіно)етил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-4,4,4-трифтор-3-гідроксибутил)морфолін-2-
 карбоксамід;
 40 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-4,4,4-трифтор-3-гідроксибутил)морфолін-2-
 карбоксамід;
 (2R,6R)-N-(3-аміно-4,4,4-трифторбутил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 2-((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамідо)оцтову кислоту;
 1-((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоніл)азетидин-3-карбоксамід;
 45 5-((2R,6R)-2-метил-6-(2,7-діазаспіро[4,4]нонан-2-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу
 гідрохлорид;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-(3,9-діазаспіро[5,5]ундекан-3-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу
 гідрохлорид;
 (2R,6R)-N-(3-карбамоїлпіридин-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 50 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-морфолін-2-ілметил)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(піридин-4-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(піридин-3-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)морфолін-2-
 карбоксаміду гідрохлорид;
 55 (2R,6R)-N-(1-(азетидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-
 карбоксаміду гідрохлорид;
 (2R,6R)-N-((1H-піразол-5-іл)метил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-N-((1H-піразол-4-іл)метил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)метил)морфолін-2-
 60 карбоксамід;

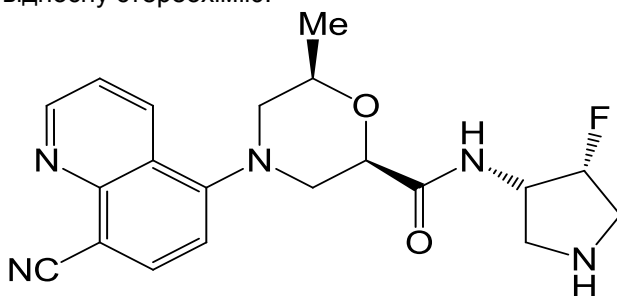
- (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-(піридин-2-іл)етил)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(піридин-2-ілметил)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((6-метилпіридин-2-іл)метил)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((1-метилпіперидин-2-іл)метил)морфолін-2-
 5 карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((3-метилпіридин-2-іл)метил)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-N-(4-ціано-1H-піразол-3-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((3S,4R)-4-фтор-1-метилпіролідин-3-іл)-6-метилморфолін-2-
 10 карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((3S,4R)-4-фторпіперидин-3-іл)-N,6-диметилморфолін-2-
 карбоксаміду гідрохлорид;
 5-((2R,6R)-2-(3-(амінометил)азетидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-(3-((етиламіно)метил)азетидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-
 карбонітрил;
 15 5-((2R,6R)-2-(3-((диметиламіно)метил)азетидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-
 карбонітрил;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-метилазепан-4-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(((2R,6R)-6-метилморфолін-2-іл)метил)морфолін-2-
 карбоксамід;
 20 5-((2R,6R)-2-метил-6-(октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-піролідин-2-ілметил)морфолін-2-карбоксаміду
 гідрохлорид;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-піперидин-2-ілметил)морфолін-2-карбоксаміду
 гідрохлорид;
 25 (2R,6R)-N-((1R,3R,5S)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-
 карбоксаміду гідрохлорид;
 (2R,6R)-N-(азепан-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксаміду гідрохлорид;
 (2R,6R)-N-((1R,5S,6S)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-
 карбоксаміду гідрохлорид;
 30 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-6-диметилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(((2S,6R)-4,6-диметилморфолін-2-іл)метил)-6-метилморфолін-
 2-карбоксамід;
 5-((2R,6R)-2-(4-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 35 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((3S,4R)-4-фторпіролідин-3-іл)-6-метилморфолін-2-
 карбоксаміду гідрохлорид;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((3S,4R)-4-фторпіперидин-3-іл)-6-метилморфолін-2-
 карбоксаміду гідрохлорид;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)морфолін-2-карбоксаміду
 40 гідрохлорид;
 (2R,6R)-N-(1-(2-аміно-2-оксоетил)піперидин-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-
 карбоксамід;
 5-((2R,6R)-2-(4-амінопіперидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 45 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N,6-диметил-N-((R)-піперидин-3-іл)морфолін-2-карбоксаміду
 гідрохлорид;
 (2R,6R)-N-(2-карбамоїлпіридин-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксаміду
 гідрохлорид;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-6-диметил-N-((S)-піперидин-3-іл)морфолін-2-карбоксаміду
 50 гідрохлорид;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1-етилпіперидин-3-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-1-метилпіперидин-3-іл)морфолін-2-карбоксаміду
 гідрохлорид;
 55 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(4-метилпіперидин-4-іл)морфолін-2-карбоксамід;
 (2R,6R)-N-(2-аміно-2-метилпропіл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід;
 rel-(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((3S,4R)-4-фторпіролідин-3-іл)-6-метилморфолін-2-
 карбоксаміду гідрохлорид;
 rel-(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((3S,4R)-4-фторпіролідин-3-іл)-6-метилморфолін-2-
 60 карбоксаміду гідрохлорид;

(2R,6R)-N-(азепан-3-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксаміду гідрохлорид;
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-метилазепан-3-іл)морфолін-2-карбоксаміду
 гідрохлорид;

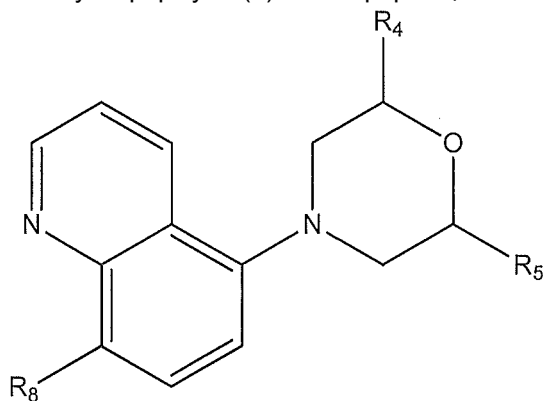
5 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1,4-диметилпіперидин-4-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід і
 (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(4-фтор-1-метилпіперидин-3-іл)-6-метилморфолін-2-
 карбоксаміду гідрохлорид.

4. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де зазначена сполука або сіль вибрана з
 групи, що включає $\text{rel}-(2R,6R)-4-(8\text{-ціанохінолін-5-іл})\text{-N-}((3R,4S)\text{-4-фторпіролідін-3-іл})\text{-6-}$
 метилморфолін-2-карбоксаміду гідрохлорид і $(2R,6R)\text{-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-}$
 10 метилпіперидин-4-іл)морфолін-2-карбоксамід.

5. Сполука, яка представлена нижче, або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має зазначену
 відносну стереохімію:



6. Сполука формули (II) або її фармацевтично прийнятна сіль:



15 , (II)

де

R_4 являє собою метил;

R_5 являє собою $C_1\text{-}C_5$ -алкіл, який є насиченим або ненасиченим і який необов'язково заміщений:
 -H, -Cl, -F, -OH, -NH₂, оксо-, -N(CH₂CH₃)₂, фенілом, циклогексилом, фенілтриазолілом,
 20 циклогексилтриазолілом, піридинілом, піролідінілом, морфолінілом, необов'язково заміщеним
 метилом або гідроксиметилом,

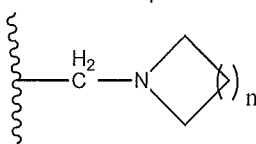
-O-, заміщений:

$C_1\text{-}C_6$ -алкілом, метилфенілом, метилциклогексилом, піридинілом, діазинілом або фенілом,
 необов'язково заміщеним -F або метилом,

25 -NH-, заміщений:

$C_2\text{-}C_7$ -алкілом, що є лінійним, розгалуженим або циклічним, насиченим або ненасиченим, і
 необов'язково заміщений оксо-, фенілом, метилом або -OH,
 піридинілом, необов'язково заміщеним метилом, метокси, фенілом або аміно,
 діазинілом, необов'язково заміщеним етилом,

30 бензоімідазолілом, метилфенілом, фенілпіразолілом, нафтиридилілом,
 фенілом, необов'язково заміщеним -F, метилом, етилом або етокс,
 імідазолідинілом, необов'язково заміщеним метилом,



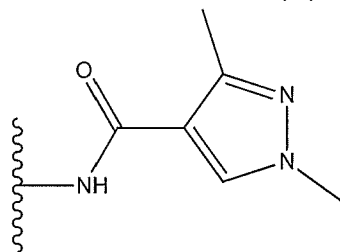
або R_5 являє собою
 необов'язково заміщений

35 $C_1\text{-}C_3$ -алкілом, необов'язково заміщеним

, де n дорівнює 1-3 і де циклічний амін

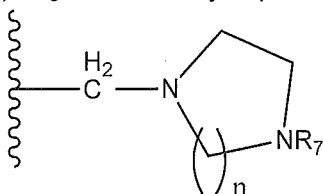
-OH, -F, фенілом, -NH₂, циклогексил, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, метилсульфонамідом, бензолсульфонамідом, метилбензолсульфонамідом, або піролідинілом, необов'язково заміщеним метилом або гідроксильом, або -NHC(O)R₆, де R₆ являє собою

- 5 С₁-С₅-алкіл, феніл, піридиніл, фторфеніл, метилсульфоніл, фторбензолсульфоніл, диметилпіразолсульфоніл, або піразоліл, необов'язково заміщений метилом; піперидиніл, необов'язково заміщений -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, метилом, оксо-, C(O)Ph, -NH₂, -



NH-C(O)CH₃ або

- 10 піперазиніл, необов'язково заміщений -C(O)OC(CH₃)₃, метилом, -C(O)CH₃, -C(O)Ph, C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₃ або метилсульфонілом; або



R₅ являє собою , де n дорівнює 1 або 2 і де циклічний діамін необов'язково заміщений щонайменше на одному атомі вуглецю метилом, оксо-, -N(CH₃)₂, аміно, -CH₂CH₃, або

- 15 піперидинілом, необов'язково заміщеним метилом, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)Ph або -C(O)OC(CH₃)₃, і де R₇ являє собою -H, феніл, -C(O)CH₃, С₁-С₃-алкіл, -C(O)NH₂ або -C(O)Ph; і R₈ являє собою метокси або ціано.

7. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, де зазначена сполука або сіль вибрана з групи, що включає:

- 20 5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
(2R,6S)-метил-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксилат;
5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид;
5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилметансульфонат;
25 5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу біс(2,2,2-трифторацетат);
5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу біс(сульфонат);
5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу сульфат;
5-((2S,6R)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу 2,3-дигідроксисукцинат;
5-((2S,6R)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу диметансульфонат;
30 N-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)ацетамід;
N-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піваламід;
5-((2S,6R)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
5-((2R,6S)-2-(амінометил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
5-(2-(гідроксиметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
35 (2S,6S)-4-(8-метоксихінолін-5-іл)-2,6-диметилморфолін;
5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбоксамід;
(R)-5-(2-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
5-((2R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
5-((2R,6R)-2-(метоксиметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
40 5-((2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
5-((2R,6R)-2-(фторметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
5-((2R,6R)-2-(етоксиметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
5-((2R,6R)-2-(ізопропоксиметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
5-((2R,6R)-2-(ізобутоксиметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
45 5-((2R,6R)-2-(хлорметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
5-((2R,6R)-2-((гексилокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;

- 5-((2R,6R)-2-((циклогексилметокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-пропілморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-(фторметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6S)-2-(хлорметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5 5-((2R,6R)-2-((2,6-диметилфенокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-пентилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-форміл-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 N-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-2-фенілпропанамід;
 5-((2R,6R)-2-(1-гідроксіаліл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 10 5-((2R,6R)-2-((S)-1-гідроксіаліл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 N-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-1-фенілциклобутанкарбоксамід;
 5-((2R,6R)-2-((R)-1-гідроксіаліл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(піролідін-1-ілметил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((діетиламіно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 15 5-((2S,6R)-2-((бензиламіно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-(феноксиметил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-((м-толілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-((п-толілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-(1-гідроксипропіл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 20 5-((2R,6R)-2-((R)-1-гідроксипентил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-((S)-1-гідроксипентил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-((R)-циклогексил(гідрокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-((S)-циклогексил(гідрокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 N-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-2-фенілацетамід;
 25 5-((2R,6R)-2-((R)-1-гідрокси-2-фенілетил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-((S)-1-гідрокси-2-фенілетил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-((R)-1-гідрокси-3-фенілпропіл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-((S)-1-гідрокси-3-фенілпропіл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((феніламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 30 5-((2R,6S)-2-метил-6-((м-толіламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((о-толіламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((п-толіламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-((3,4-дифторфенокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 35 5-((2S,6R)-2-(((1,2-диметил-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)аміно)метил)-6-метилхінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((1-етил-2-метил-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((циклогексиламіно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 40 5-((2R,6R)-2-((2-фторфенокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-пропіонілморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-циклогексанкарбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-(3-фенілпропанойл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-((о-толілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 45 5-((2R,6S)-2-метил-6-((піридин-2-іламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((піридин-2-іламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((6-метилпіридин-2-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((5-метилпіридин-2-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 50 5-((2R,6R)-2-((2,2-диметилпіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((2-ізопропілпіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((S)-2-фенілпіролідін-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((S)-3-фенілпіролідін-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 55 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((R)-3-метилпіролідін-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((4-метилпіридин-2-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-фенілпіролідін-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((6-метоксипіридин-3-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 60 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((R)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;

- [illegible]

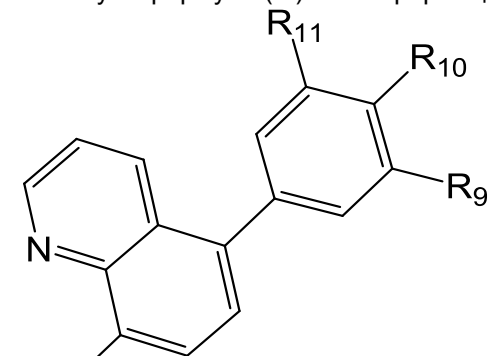
- 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((6-фенілпіридин-2-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((2-метил-5-оксопіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-пропілпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5 5-((2S,6R)-2-((4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-([1,4'-біпіридин]-1'-ілметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-([1,4'-біпіридин]-1'-ілметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу
 дигідрохлорид;
 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-амінопіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 10 (2R,6S)-4-(8-хлор-1,7-нафтиридин-5-іл)-2,6-диметилморфолін;
 5-((2S,6R)-2-((4-амінопіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((5-фторпіримідин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(піперидин-1-ілметил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(морфолінометил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 15 5-((2S,6R)-2-(((2S,6R)-2,6-диметилморфоліно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((2R,6R)-2-(гідроксиметил)-6-метилморфоліно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-
 карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(піридин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 20 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ацетамід;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ацетаміду
 гідрохлорид;
 5-((2S,6R)-2-(((1,8-нафтиридин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід;
 25 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)бензамід;
 5-((2S,6R)-2-((4-ізопропілпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 4-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксамід;
 5-((2S,6R)-2-((4-циклогексилпіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 30 5-((2R,6R)-2-((4-циклогексил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-
 карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-((4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-((2-оксо-[1,4'-біпіридин]-1'-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((5-етилпіримідин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 35 5-((2S,6R)-2-(((6-аміно-3,5-диметилпіридин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-
 карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((піразин-2-іламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-
 карбонітрил;
 40 5-((2S,6R)-2-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-(піролідин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-(піперидин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((R)-2,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 45 5-((2S,6R)-2-((R)-[1,3'-біпіролідин]-1'-ілметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((R)-3-(піперидин-1-іл)піролідин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-
 карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((4-бензоілпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 50 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)нікотинамід;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ізонікотинамід;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)піколінамід;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)гексанамід;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ізобутирамід;
 55 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ізобутираміду
 гідрохлорид;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)піваламід;
 5-((2S,6R)-2-метил-6-((4-морфолінопіперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 трет-бутил-4-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-
 60 іл)піперазин-1-карбоксилат;

- трет-бутил-4-(4-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперазин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(піперазин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(піперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5 5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-(4-метилпіперазин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((4,4'-біпіперидин]-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((1'-ацетил-[4,4'-біпіперидин]-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((1'-метил-[4,4'-біпіперидин]-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 10 5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-(піперазин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((3-(4-ацетилпіперазин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((1'-ізобутирилбіпіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((3-(4-бензоїлпіперазин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 15 5-((2S,6R)-2-((1'-бензоїл-[4,4'-біпіперидин]-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((4-(1-ацетилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 20 5-((2S,6R)-2-((4-(1-ізобутирилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((4-(1-бензоїлпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 25 5-((2S,6R)-2-((3-(4-ізобутирилпіперазин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((4-(4-ізобутирилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 30 5-((2S,6R)-2-((4-(4-бензоїлпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 35 5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу тригідрохлорид;
 5-((2S,6R)-2-([1,4'-біпіперидин]-1'-іл)метил)-6-метилморфоліно)-2-метилхінолін-8-карбонітрил;
 N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)ацетамід;
 N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)ізобутирамід;
 40 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((S)-3-(піперидин-1-іл)піролідин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((S)-3-(піперидин-1-іл)піролідин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид;
 45 5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-морфоліноазетидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-((S)-2-метилпіролідин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((S)-2-метилпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((S)-2,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 50 5-((2S,6R)-2-(((R)-3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((S)-3,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-етилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-етилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид;
 55 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-етил-4-метилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((4-(азепан-1-іл)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((S)-[1,3'-біпіролідин]-1'-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((3-(4-амінопіперидин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;

- N-(1-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)піперидин-4-іл)ацетамід;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-(4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2S,6R)-2-((3-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-1,3-диметил-1H-піразол-4-карбоксамід;
 N-(1-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)піперидин-4-іл)-1,3-диметил-1H-піразол-4-карбоксамід;
 10 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)метансульфонамід;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)бензолсульфонамід;
 15 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-4-фторбензолсульфонамід;
 5-((2S,6R)-2-((3-аміноазетидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)ацетамід;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)-4-фторбензамід;
 20 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)метансульфонамід;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфонамід;
 25 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)-1,3-диметил-1H-піразол-4-сульфонамід;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-1,3-диметил-1H-піразол-4-сульфонамід;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)ізобутирамід;
 30 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((S)-2-метил-5-оксопіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((R)-2-метил-5-оксопіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((R)-2-метил-3-оксопіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-(((S)-2-метил-3-оксопіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((2,4,5-триметилпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 35 5-((2R,6S)-2-метил-6-((2,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)бензамід;
 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)ацетамід;
 40 N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)ізобутирамід;
 N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)бензамід;
 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 45 5-((2R,6R)-2-метил-6-((піразин-2-ілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)бензамід;
 5-((2S,6R)-2-((3,3-диметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид;
 5-((2R,6S)-2-метил-6-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид;
 50 5-((2R,6R)-2-((R)-1-гідроксіетил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-N-етилпіперидин-4-карбоксамід;
 1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-N-етилпіперидин-4-карбоксаміду гідрохлорид;
 55 5-((2R,6R)-2-((S)-1-гідроксіетил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-((піридин-2-ілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-((піримідин-2-ілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-((R)-1-(піримідин-2-ілокси)етил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил;
 5-((2R,6R)-2-метил-6-((S)-1-(піримідин-2-ілокси)етил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил і
 60 5-((2R,6R)-2-((S)-гідрокси(піридин-2-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, що включає 5-(3-метил-5-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)хінолін-8-карбонітрил, 5-((2S,6R)-2-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил, 5-(3-(хлорметил)-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрил, 5-((2R,7R)-2-(гідроксиметил)-7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-8-карбонітрил, 5-(3-метил-5-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)хінолін-8-карбонітрил, 5-((2S,7R)-2-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)-7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-8-карбонітрил, 5-((2S,6R)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил і 5-((2S,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-етилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил.

9. Сполука формули (III) або її фармацевтично прийнятна сіль:



, (III)

де

R_{11} являє собою H або метил;

R_{10} являє собою H або, у випадку, коли обидва R_{11} і R_9 є H, являє собою метил-1,4'-біпіперидиніл;

R_9 являє собою -H або являє собою -CH₂-, заміщений 1,4'-біпіперидинілом, оксо-, гідроксиллом, метилпіперидинілом або піперидинілом, необов'язково заміщеним гідроксиллом, -N(CH₃)₂ або піперидинілом.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 9, де зазначена сполука або сіль вибрана з групи, що складається з:

5-(3-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)феніл)хінолін-8-карбонітрилу;

5-(4-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)феніл)хінолін-8-карбонітрилу;

5-(3-форміл-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрилу;

5-(3-(гідроксиметил)-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрилу;

5-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)метил)-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрилу;

5-(3-((4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)метил)-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрилу;

5-(3-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрилу.

11. Спосіб лікування вовчака, який включає введення фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-10.

12. Спосіб за п. 11, де зазначену сполуку вводять у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

13. Спосіб антагонізації TLR7 в лікуванні вовчака, який включає введення фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-10.

14. Спосіб антагонізації TLR8 в лікуванні вовчака, який включає введення фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-10.

15. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-10 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

16. Фармацевтична композиція за п. 15, де зазначена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль має значення IC₅₀, яке менше або дорівнює 100 нМ, проти рецепторів TLR7 людини у клітинній лінії HEK-293.

17. Фармацевтична композиція за п. 15, де зазначена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль має значення IC₅₀, яке менше або дорівнює 20 нМ, проти рецепторів TLR7 людини, експресованих у клітинній лінії HEK-293.

18. Фармацевтична композиція за п. 15, де зазначена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль має значення IC₅₀, яке менше або дорівнює 5 нМ, проти рецепторів TLR7 людини, експресованих у клітинній лінії HEK-293.

19. Фармацевтична композиція за п. 16, де IC₅₀ проти рецепторів людини TLR7, експресованих у клітинній лінії HEK-293, вимірювали шляхом (1) культивування клітин лінії HEK-293, стабільно експресуючих TLR7 у модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла, що містить 10 %

- фетальної бичачої сироватки, при густині $2,22 \times 10^5$ клітин/мл у 384-ямковому планшеті і інкубованих протягом 2 днів при 37 °C, 5 % CO₂; (2) додавання сполуки або її фармацевтично прийнятної солі і інкубування клітин протягом 30 хвилин; (3) додавання CL097 (InvivoGen) при 3 мкг/мл і інкубування клітин протягом приблизно 20 годин; і (4) кількісної оцінки NF-каппа В-залежної репортерної активації шляхом вимірювання люмінесценції.
- 5 20. Спосіб лікування системного червоного вовчака, шкірного вовчака або психоневрологічного вовчака, який включає введення фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1.
21. Спосіб за п. 20, де зазначену сполуку вводять у вигляді фармацевтично прийнятної солі.
- 10 22. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки за п. 5, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою (2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((3R,4S)-4-фторпіролідін-3-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамиду гідрохлорид.
23. Спосіб лікування вовчака, що включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі за п. 22.
- 15 24. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну сіль за п. 22 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
25. Спосіб лікування системного червоного вовчака, шкірного вовчака або психоневрологічного вовчака, що включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі за п. 22.
- 20 26. Спосіб антагонізації TLR7 в лікуванні вовчака, що включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі за п. 22.
27. Спосіб антагонізації TLR8 в лікуванні вовчака, що включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі за п. 22.
28. Спосіб лікування вовчака, що включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі за п. 5.
- 25 29. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятну сіль за п. 5 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
30. Спосіб лікування системного червоного вовчака, шкірного вовчака або психоневрологічного вовчака, що включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі за п. 5.
- 30 31. Спосіб антагонізації TLR7 в лікуванні вовчака, що включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі за п. 5.
32. Спосіб антагонізації TLR8 в лікуванні вовчака, що включає введення фармацевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі за п. 5.

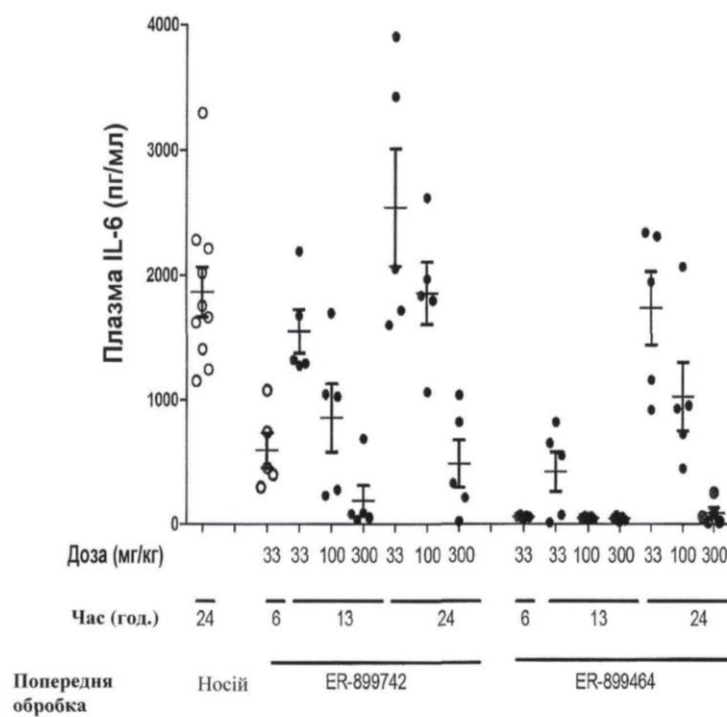


Fig. 1A

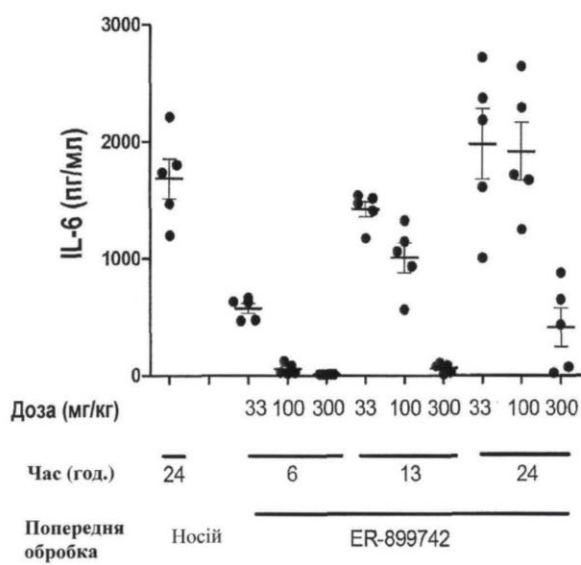
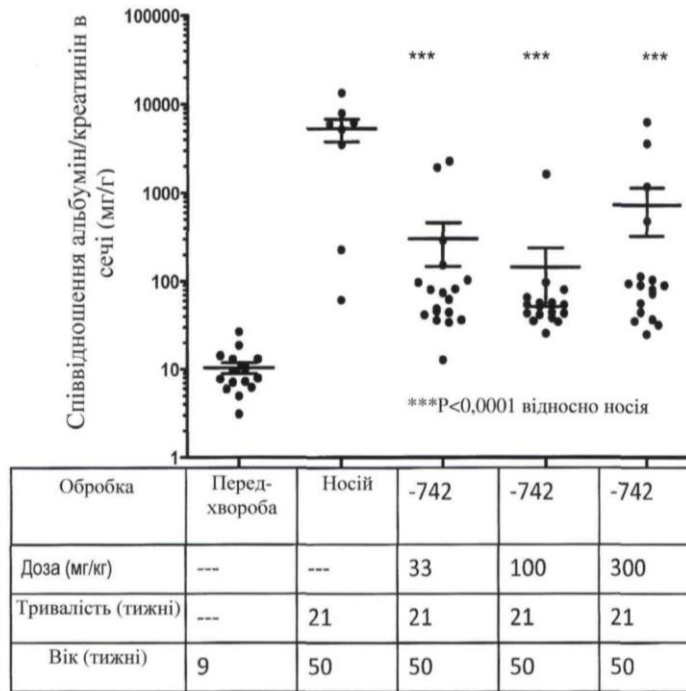
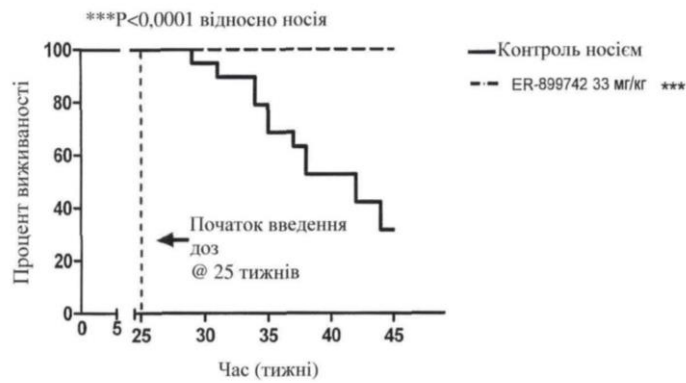
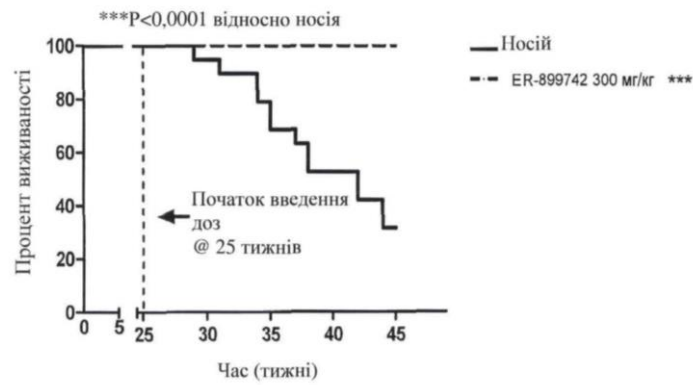


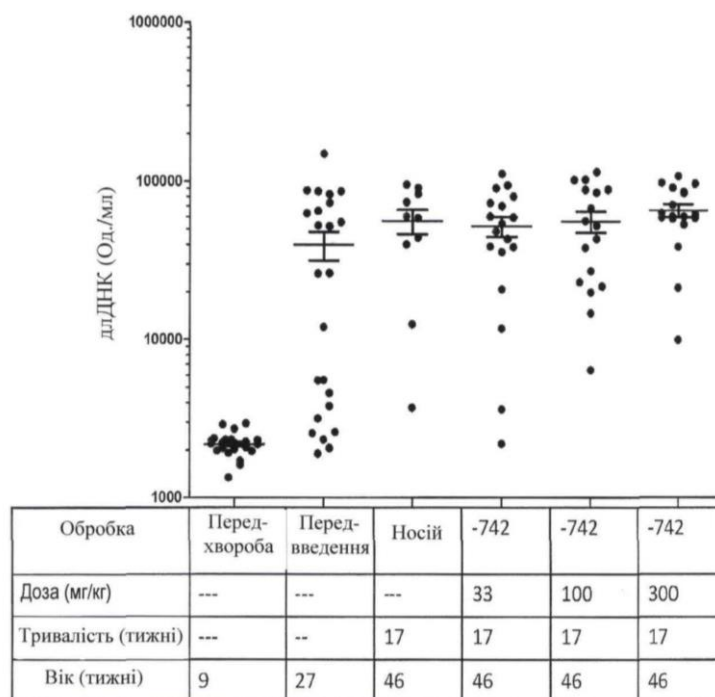
Fig. 1B



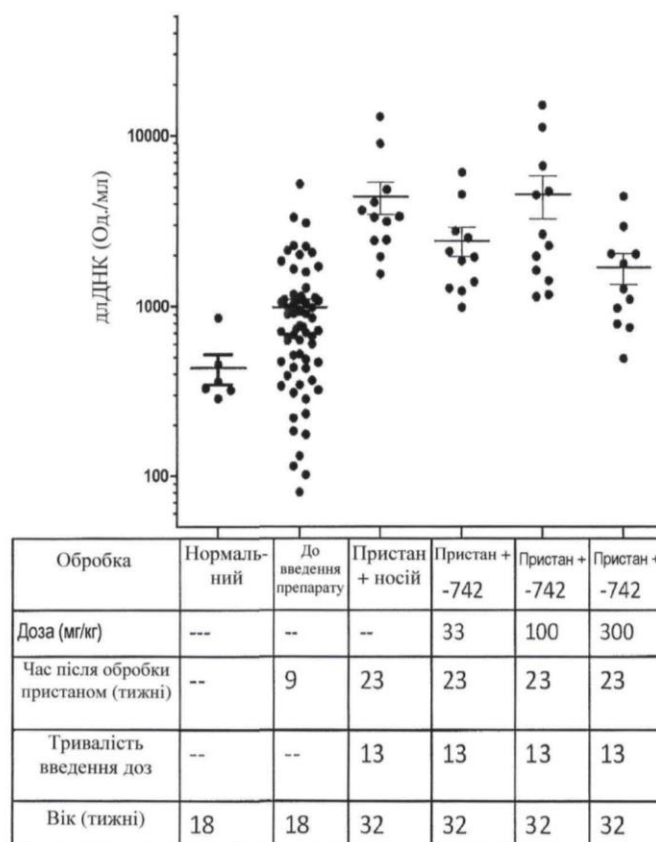
Фіг. 2А



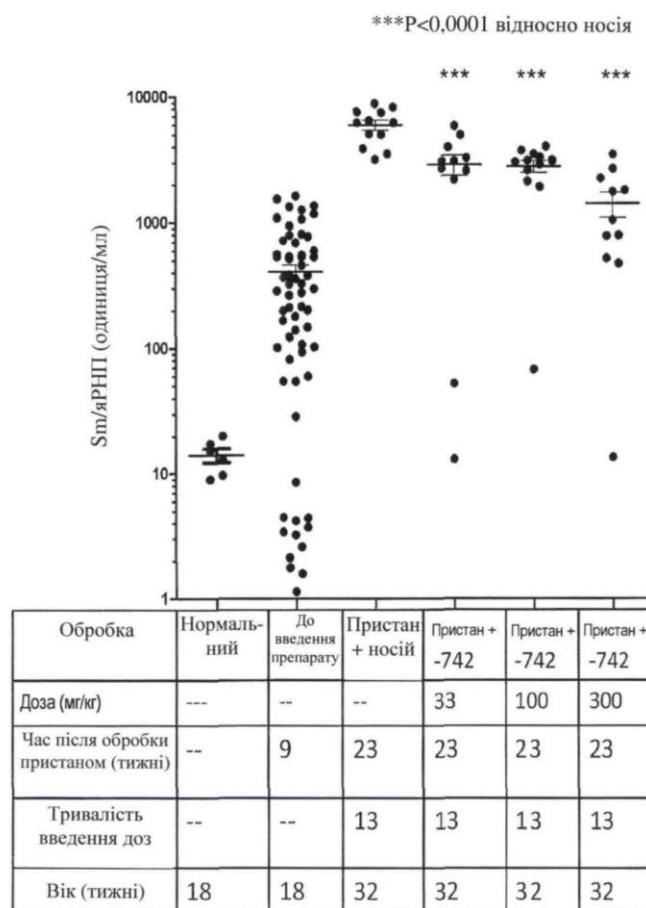
Фіг. 2В



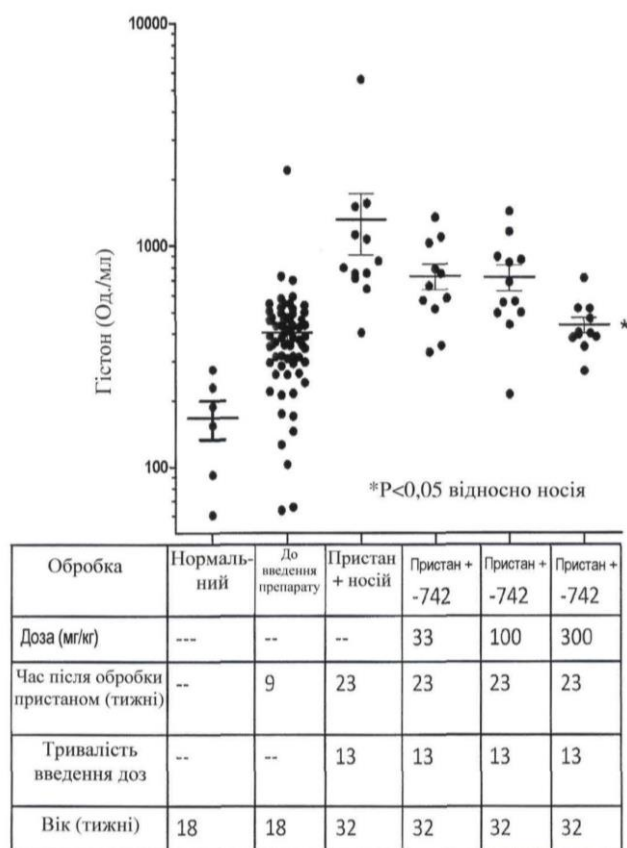
Фіг. 2С



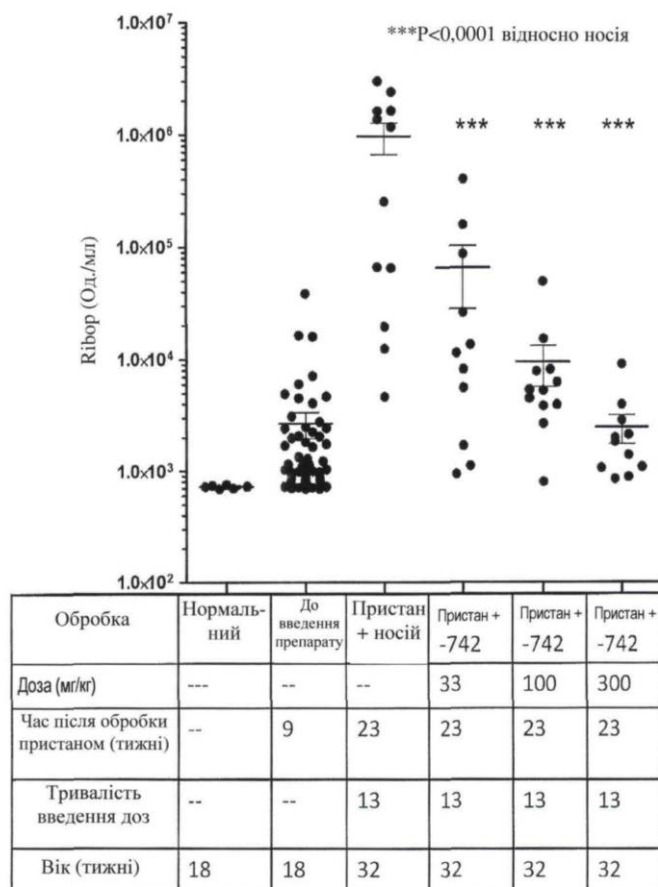
Фіг. 3А



Фіг. 3В



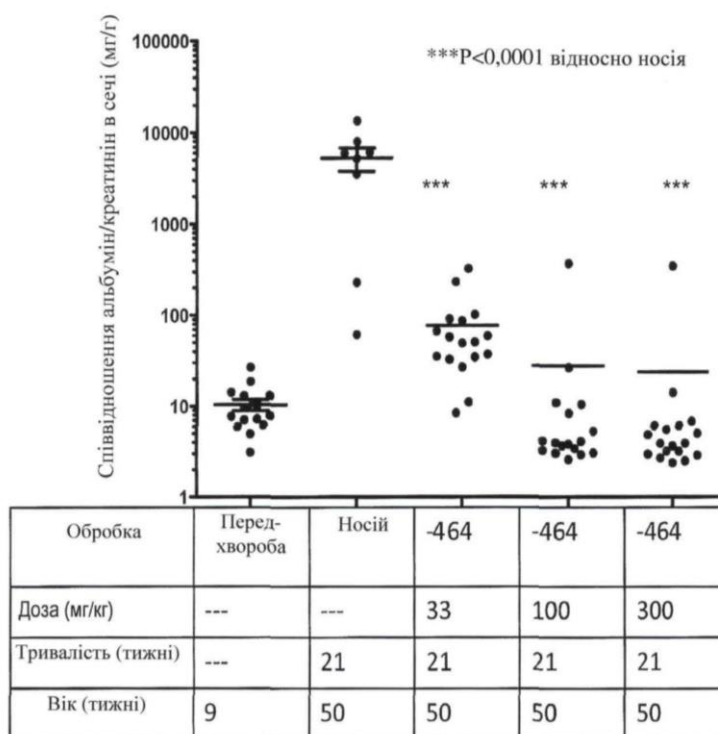
Фіг. 3С



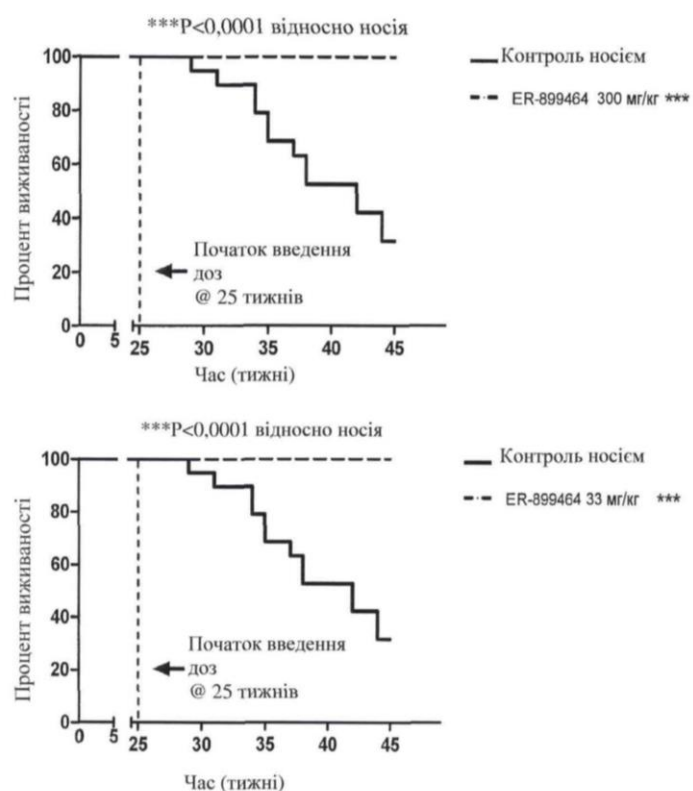
Фіг. 3D

Номер гена	Назва гена
1	Oas3
2	Ifi2712a
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
<p>Двадцять дев'ять (29) генів суттєво змінюються між Пристан + Носій відносно не індукованого PBS контролю ($P < 0.05$, зміна щонайменше в 1.5 разу)</p> <p>Значно редукований ER-899742 відносно індукованих пристаном мишей, оброблених носієм (6 генів) ($P < 0.05$, зміна щонайменше в 1.5 разу)</p>	

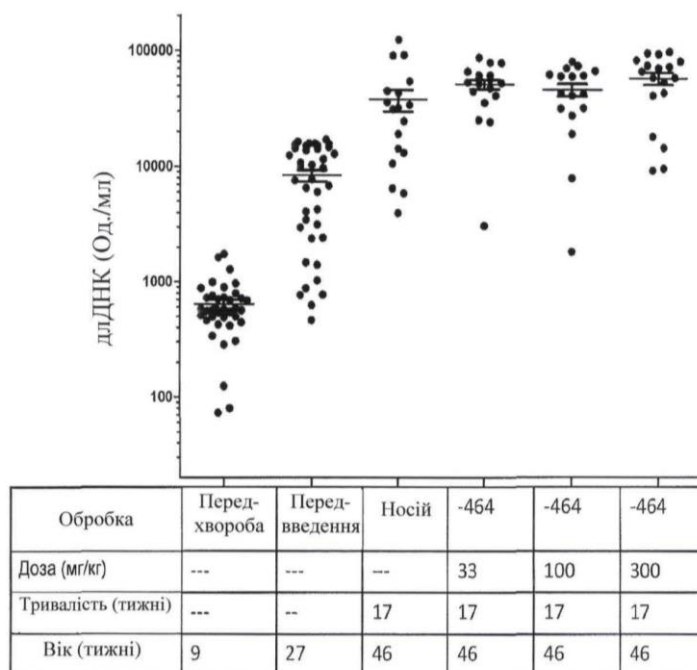
Фіг. 3E



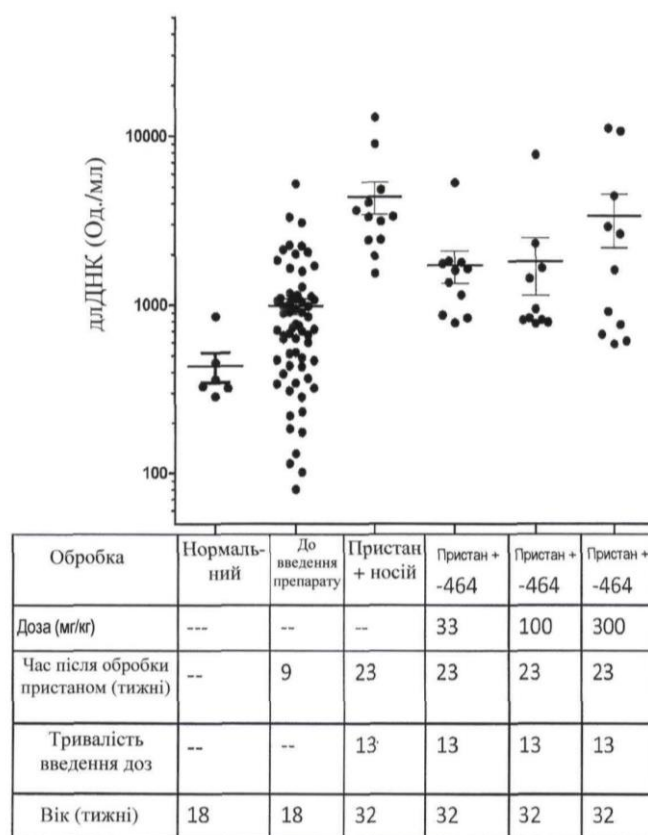
Фіг. 4А



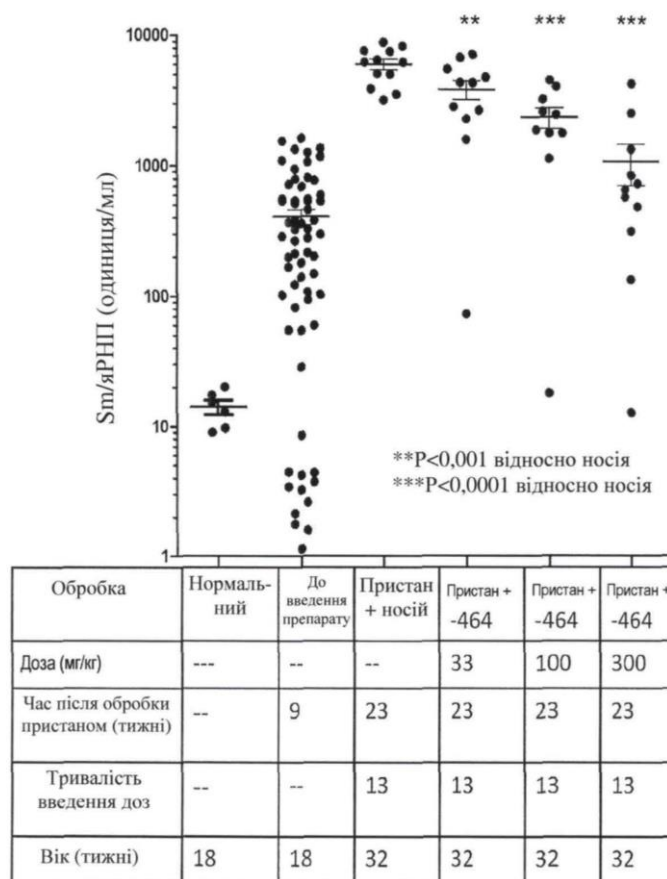
Фіг. 4В



Фіг. 4С



Фіг. 5А



Фіг. 5В

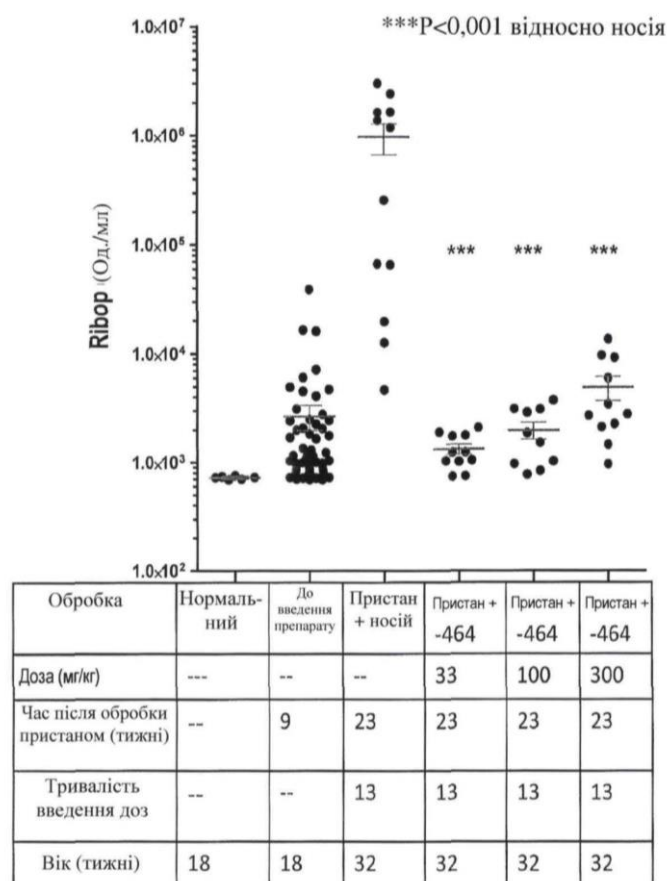
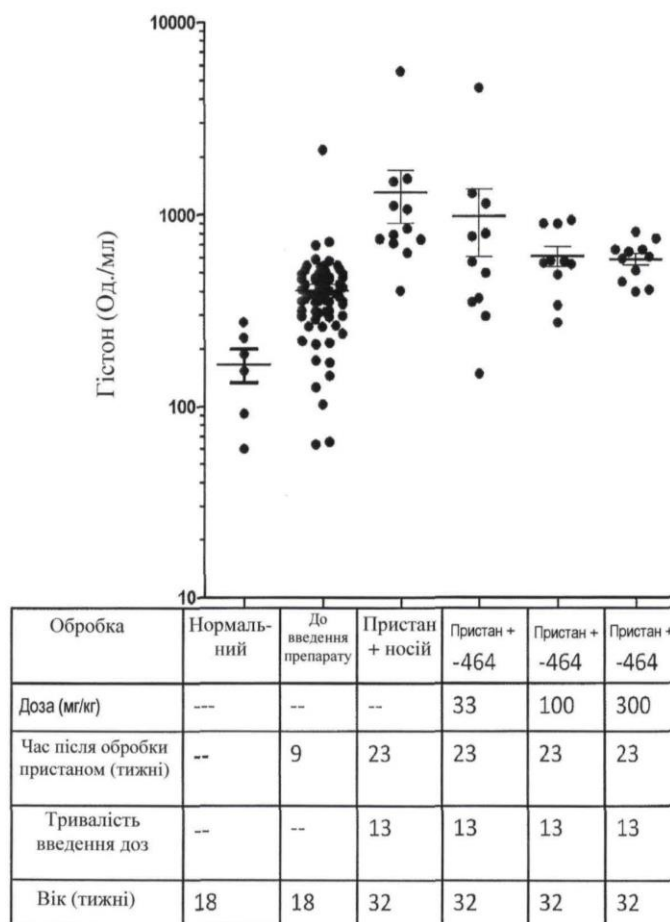
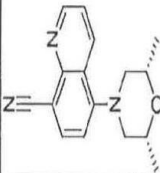
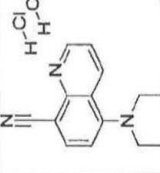
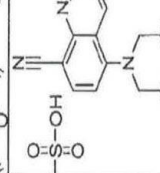
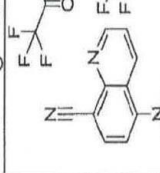
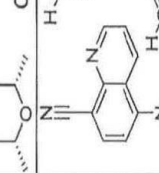


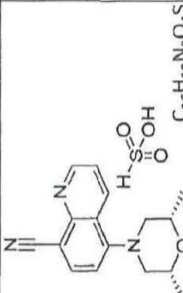
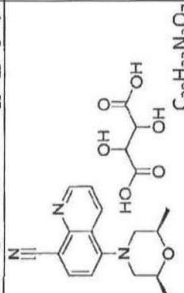
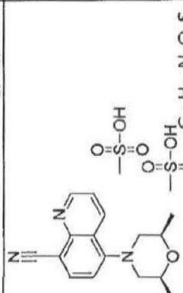
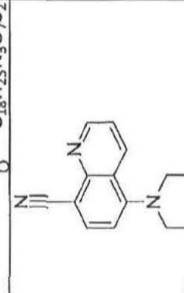
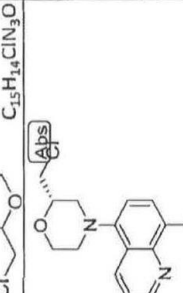
Fig. 5C



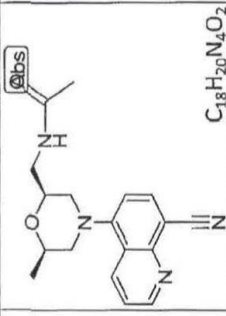
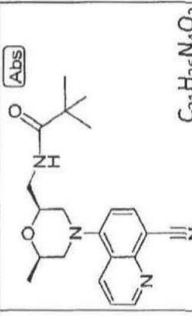
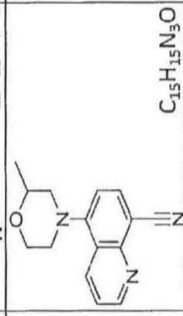
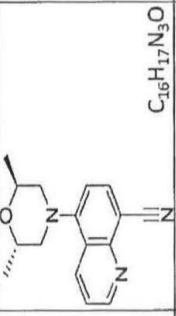
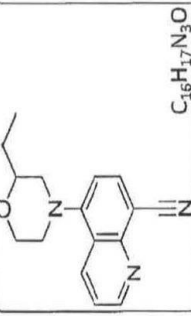
Фіг. 5D

Номер	Структура	ММ	HEK /HTLR7 IC50 (mM)	HEK/ HTLR9 IC50 (mM)	Хімічна назва	¹ H-ЯМР	МС
ER-878952	 <chem>C16H17N3O</chem>	267.3	0.1136	>30	5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 0.93 (6 H, д) 1.97 - 2.12 (2 H, м) 2.31 - 2.45 (2 H, м) 3.35 - 3.47 (2 H, м) 7.09 - 7.22 (1 H, м) 7.53 - 7.62 (1 H, м) 8.01 - 8.10 (1 H, м) 8.46 - 8.56 (1 H, м) 8.86 - 8.95 (1 H, м),	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O (M+H) ⁺ 268.3, знайдено 268.1
ER-878952-02	 <chem>C16H17N3O</chem>	340.3	0.0738	>20	5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 0.93 (6 H, д) 1.97 - 2.12 (2 H, м) 2.31 - 2.45 (2 H, м) 3.35 - 3.47 (2 H, м) 7.09 - 7.22 (1 H, м) 7.53 - 7.62 (1 H, м) 8.01 - 8.10 (1 H, м) 8.46 - 8.56 (1 H, м) 8.86 - 8.95 (1 H, м),	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O (M+H) ⁺ 268.3, знайдено 268.1
ER-878952-13	 <chem>C16H17N3O</chem>	363.4	0.1410	>20	5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу метансульфонат	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1.26 (д, J=6.34 Гц, 7 H) 2.84 - 2.98 (м, 14 H) 3.40 - 3.54 (м, 2 H) 4.02 - 4.13 (м, 2 H) 7.42 (д, J=8.54 Гц, 1 H) 8.22 - 8.35 (м, 2 H) 9.27 (д, J=1.22 Гц, 1 H) 9.44 (д, J=4.64 Гц, 1 H) 12.42 (ушс, 2 H)	
ER-878952-24	 <chem>C16H17N3O</chem>	495.4	0.0490	>20	5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу біс(2,2,2-трифторацетат)	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 0.94 (д, J=6.45 Гц, 9 H) 1.91 (ушс, 1 H) 2.02 (дд, J=7.32, 3.81 Гц, 3 H) 2.39 (т, J=11.57 Гц, 3 H) 3.38 - 3.43 (м, 3 H) 7.16 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.57 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.07 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.52 (дд, J=8.64, 1.61 Гц, 1 H) 8.91 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-878952-25	 <chem>C16H17N3O</chem>	431.5	0.1200	>20	5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу біс(сульфонат)	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1.09 (д, J=6.15 Гц, 8 H) 2.52 (т, J=11.13 Гц, 3 H) 3.26 - 3.30 (м, 5 H) 3.86 - 3.95 (м, 3 H) 7.16 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.62 (дд, J=8.50, 4.10, 1.17 Гц, 1 H) 8.19 (дд, J=7.91, 1.17 Гц, 1 H) 8.51 (дд, J=8.64, 1.32 Гц, 1 H) 8.99 (дт, J=2.71, 1.43 Гц, 1 H)	

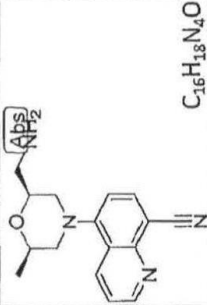
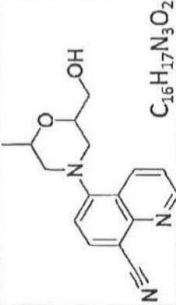
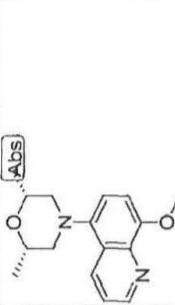
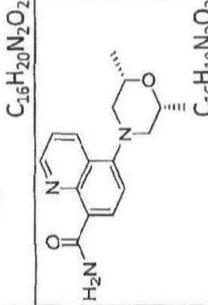
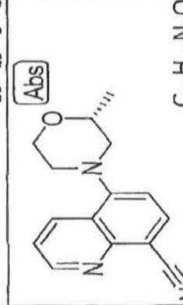
Фіг. 6А

ER-878952-26		349.4	0.0880	>20	5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу сульфонат	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ _{м.ч.} 1.04 - 1.25 (м, 17 Н) 2.44 - 2.67 (м, 8 Н) 3.30 (с, 3 Н) 3.27 (с, 3 Н) 3.82 - 4.09 (м, 7 Н) 7.12 - 7.31 (м, 3 Н) 7.56 - 7.75 (м, 3 Н) 8.09 - 8.33 (м, 3 Н) 8.49 - 8.74 (м, 4 Н) 8.98 (дд, J=4.32, 3.00, 1.76 Гц, 20 Н) 9.09 (м, 1 Н)
ER-87895227		417.4	0.1250	>20	5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу 2,3-дигідроксукцинат	
ER-878952-28		459.5	0.1040	>20	5-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу диметансульфонат	
ER-879484		287.7	0.3435	>20	5-(2-(хлорметил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.20 (д, J=6.15 Гц, 1 Н) 3.31 (с, 1 Н) 3.64 (дд, J=5.57, 0.88 Гц, 2 Н) 4.00 - 4.08 (м, 3 Н) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 Н) 8.09 - 8.14 (м, 2 Н)
ER-879570		287.7	0.2230	>20	(S)-5-(2-(хлорметил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	

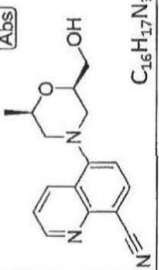
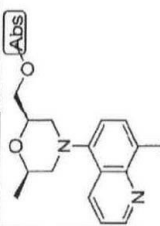
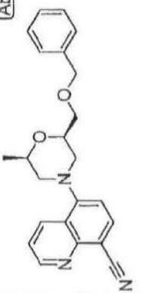
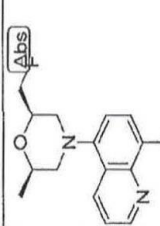
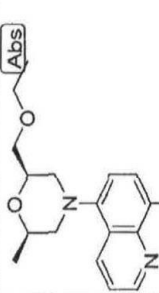
Фіг. 6В

ER-879689	 <chem>C18H20N4O2</chem>	324.4	0.3400	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч} 0.81 (уш.с, 1 H) 1.23 - 1.28 (м, 5 H) 1.54 (с, 4 H) 2.02 - 2.06 (м, 4 H) 2.61 (с, 1 H) 2.63 (с, 1 H) 2.66 (с, 1 H) 2.69 (с, 1 H) 3.17 - 3.24 (м, 2 H) 3.26 - 3.28 (м, 1 H) 3.30 (с, 1 H) 3.60 - 3.66 (м, 1 H) 3.96 - 4.04 (м, 2 H) 5.89 (уш.с, 1 H) 7.05 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.24 (д, J=0.39 Гц, 4 H) 7.50 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.01 (с, 1 H) 8.03 (с, 1 H) 8.41 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 9.05 - 9.07 (м, 1 H)
ER-879713	 <chem>C21H26N4O2</chem>	366.5	0.0920	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піваламід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч} 1.21 - 1.28 (м, 13 H) 2.03 - 2.11 (м, 1 H) 2.49 - 2.54 (м, 1 H) 2.60 - 2.67 (м, 2 H) 2.87 - 2.91 (м, 2 H) 3.19 - 3.33 (м, 3 H) 3.43 - 3.47 (м, 1 H) 3.60 - 3.67 (м, 1 H) 3.98 - 4.05 (м, 2 H) 6.27 (уш.с, 1 H) 7.05 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.23 - 7.26 (м, 2 H) 7.52 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.03 (д, J=7.91 Hz, 1 H) 8.44 (дд, J=8.50, 1.46 Гц, 1 H) 9.07 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-879739	 <chem>C15H15N3O</chem>	253.3	0.2750	>20	5-(2-метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч} 1.16 - 1.21 (м, 4 H) 2.67 (дд, J=12.01, 9.96 Гц, 1 H) 2.94 - 3.02 (м, 1 H) 3.29 - 3.36 (м, 2 H) 3.93 - 4.01 (м, 4 H) 7.21 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.11 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.63 (дд, J=8.64, 1.61 Гц, 1 H) 8.94 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-880191	 <chem>C16H17N3O</chem>	267.3	0.3095	>20	5-((2S,6S)-2,6-диметилморфоліно)хіно лі н-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч} 1.20 (д, J=6.15 Гц, 8 H) 1.38 (д, J=6.45 Гц, 1 H) 2.55 - 2.64 (м, 3 H) 3.29 - 3.36 (м, 3 H) 3.97 - 4.06 (м, 2 H) 7.18 - 7.22 (м, 1 H) 7.62 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.09 - 8.13 (м, 1 H) 8.64 (дд, J=8.64, 1.61 Гц, 1 H) 8.94 (дд, J=4.39, 1.46 Гц, 1 H)
ER-880639	 <chem>C16H17N3O</chem>	276.3	0.3490	>20	5-(2-етилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч} 1.00 (т, J=7.47 Гц, 3 H) 1.46 - 1.67 (м, 2 H) 2.05 (уш.с, 4 H) 2.70 - 2.74 (м, 1 H) 3.03 (тд, J=11.57, 3.22 Гц, 1 H) 3.21 - 3.31 (м, 2 H) 3.69 - 3.76 (м, 1 H) 3.96 (тд, J=11.35, 2.49 Гц, 1 H) 4.04 - 4.09 (м, 1 H) 7.07 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.50 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 8.03 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.46 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 9.06 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)

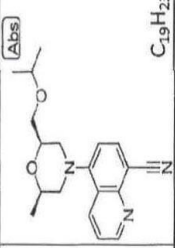
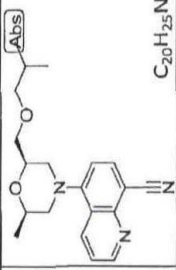
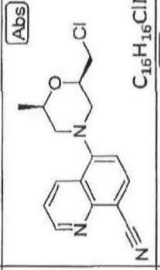
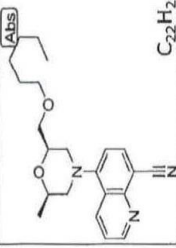
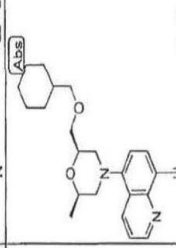
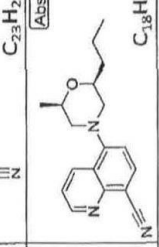
Фіг. 6С

ER-884884		282.3	0.3060	>20	5-(2S,6R)-2-(амінометил)-6-метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч, 1.27 (д, J=6.15 Гц, 11 H) 2.63 - 2.67 (м, 2 H) 2.69 - 2.74 (м, 2 H) 2.97 (д, J=13.48 Гц, 1 H) 3.15 (с, 1 H) 3.18 (с, 1 H) 3.41 (с, 3 H) 3.37 (с, 3 H) 4.81 - 4.85 (м, 53 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 3 H) 7.60 - 7.63 (м, 2 H) 8.12 (с, 1 H) 8.14 (с, 1 H) 8.60 (д, J=1.46 Гц, 1 H) 8.62 (д, J=1.46 Гц, 1 H) 8.96 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 2 H)	
ER-885047		283.3	0.9558	>20	5-(2-(гідроксиметил)-6-метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил		
ER-885113		272.4	0.5285	>20	(2R,6S)-4-(8-метоксихінолін-5-іл)-2,6-диметилморфолін		
ER-885160		285.3	2.1600	>20	5-(2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-8-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч, 1.21 (6 H, д) 2.63 - 2.81 (2 H, м) 3.34 - 3.48 (2 H, м) 3.95 - 4.12 (2 H, м) 7.34 - 7.48 (1 H, м) 7.91 - 8.02 (1 H, м) 8.49 - 8.67 (1 H, м) 9.08 - 9.18 (1 H, м) 9.18 - 9.27 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчислено для C16 H19 N3 O2 (M+H+) 286.3, знайдено 286.3
ER-885211		253.3	0.0420	>20	(R)-5-(2-метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил		

Фіг. 6D

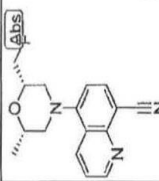
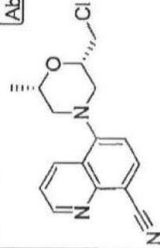
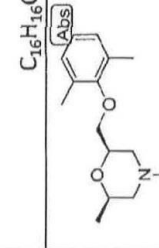
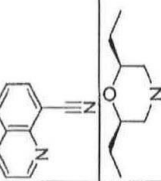
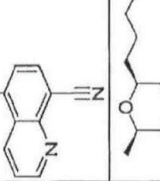
ER-885493	 $C_{16}H_{17}N_3O_2$	283.3	0.1043	>20	5-((2R,6R)-2- (гідроксиметил)-6- метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{M, ч}$: 1.21 (3 H, d), 2.58 - 2.66 (1 H, м), 2.67 - 2.75 (1 H, м), 3.30 - 3.37 (1 H, м), 3.38 - 3.44 (1 H, м), 3.53 (1 H, dd), 3.63 (1 H, dd), 3.91 - 3.98 (1 H, м), 4.00 - 4.08 (1 H, м), 7.15 - 7.25 (1 H, м), 7.56 - 7.65 (1 H, м), 8.07 - 8.15 (1 H, м), 8.56 - 8.68 (1 H, м), 8.88 - 8.96 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчислено для C16 H17 N3 O2 (M+H+) 284.3, знайдено 284.3
ER-885612	 $C_{16}H_{17}N_3O_2$	373.5	0.2750	>20	5-((2R,6R)-2- (метоксиметил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{M, ч}$: 1.22 (3 H, d), 2.62 (1 H, т), 2.82 (1 H, т), 3.30 - 3.41 (2 H, м), 3.99 - 4.27 (2 H, м), 4.41 (1 H, d), 4.53 (1 H, d), 7.18 - 7.32 (1 H, м), 7.62 (1 H, dd), 8.12 (1 H, d), 8.64 (1 H, dd), 8.89 - 8.99 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчислено для C16 H16 F N3 O (M+H+) 286.3, знайдено 286.3
ER-885618	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	373.5	0.0270	>20	5-((2R,6R)-2- (бензилоксиметил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{M, ч}$: 1.21 (d, J=6.45 Гц, 4 H), 2.59 - 2.63 (м, 1 H), 2.65 (с, 1 H), 2.70 - 2.76 (м, 1 H), 3.30 - 3.43 (м, 3 H), 3.50 - 3.54 (м, 1 H), 3.58 - 3.63 (м, 1 H), 4.01 - 4.06 (м, 1 H), 4.08 - 4.13 (м, 1 H), 4.54 (с, 2 H), 4.82 - 4.87 (м, 7 H), 7.18 - 7.32 (м, 5 H), 7.57 - 7.61 (м, 1 H), 8.11 (d, J=7.91 Гц, 1 H), 8.58 - 8.62 (м, 1 H), 8.92 - 8.94 (м, 1 H)	
ER-885621	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	285.3	0.1800	>20	5-((2R,6R)-2- (фторметил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил		
ER-885807	 $C_{18}H_{21}N_3O_2$	311.4	0.1560	>20	5-((2R,6R)-2- (етоксиметил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta_{M, ч}$: 1.20 (т, J=7.03 Гц, 3 H), 1.26 (d, J=6.45 Гц, 3 H), 2.00 (с, 1 H), 2.68 (с, 1 H), 2.71 (d, J=1.46 Гц, 1 H), 2.74 (с, 1 H), 2.78 (с, 1 H), 2.81 (с, 1 H), 2.84 (с, 1 H), 3.27 (d, J=12.01 Гц, 1 H), 3.38 (d, J=11.72 Гц, 1 H), 3.49 - 3.64 (м, 4 H), 4.02 - 4.14 (м, 2 H), 5.77 (шс, 1 H), 7.14 (d, J=8.20 Гц, 1 H), 7.24 - 7.25 (м, 2 H), 7.64 (dd, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H), 8.09 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J=8.50, 1.46 Гц, 1 H), 9.13 - 9.15 (м, 1 H)	

Фіг. 6Е

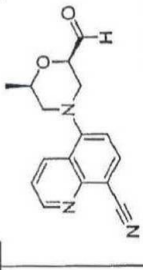
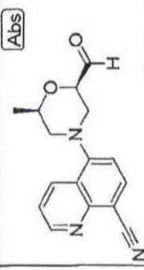
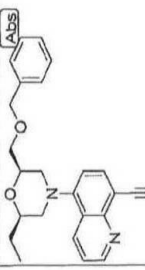
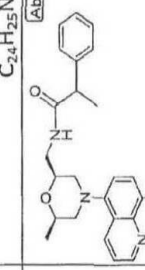
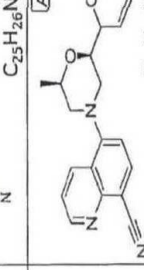
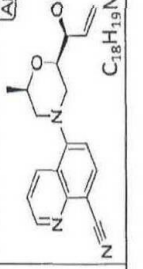
ER-885808	 $C_{19}H_{23}N_3O_2$	325.4	0.0880	>20	5-((2R,6R)-2- (ізопропоксиметил)-6- метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1.15 (дд, J=7.91, 6.15 Гц, 6 H) 1.25 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.65 (с, 1 H) 2.68 (д, J=1.46 Гц, 1 H) 2.70 - 2.73 (м, 1 H) 2.76 (с, 1 H) 3.25 (с, 1 H) 3.28 (с, 1 H) 3.41 - 3.47 (м, 2 H) 3.59 - 3.66 (м, 3 H) 4.01 - 4.08 (м, 1 H) 7.10 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.24 - 7.24 (м, 4 H) 7.54 - 7.57 (м, 1 H) 8.04 (с, 1 H) 8.06 (с, 1 H) 8.52 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 9.09 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)
ER-885892	 $C_{20}H_{25}N_3O_2$	339.4	0.0740	>20	5-((2R,6R)-2- (ізобутоксиметил)-6- метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 0.87 (д, J=6.74 Гц, 7 H) 1.25 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.68 (с, 21 H) 1.81 - 1.88 (м, 1 H) 2.63 - 2.66 (м, 1 H) 2.69 - 2.74 (м, 1 H) 3.19 - 3.28 (м, 4 H) 3.41 - 3.48 (м, 3 H) 3.59 (дд, J=9.96, 4.98 Гц, 1 H) 7.05 (с, 1 H) 7.07 (с, 1 H) 7.24 (с, 6 H) 7.48 - 7.51 (м, 1 H) 8.02 (с, 1 H) 8.04 (с, 1 H) 8.45 (д, J=1.76 Гц, 1 H) 8.47 (д, J=1.76 Гц, 1 H) 9.06 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-885906	 $C_{20}H_{25}N_3O$	301.8	0.1980	>20	5-((2R,6R)-2- (хлорметил)-6- метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1.27 (д, J=6.15 Гц, 7 H) 1.60 (с, 83 H) 2.67 - 2.75 (м, 2 H) 3.48 (с, 1 H) 3.51 - 3.53 (м, 2 H) 3.64 (д, J=4.69 Гц, 1 H) 7.09 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.24 - 7.24 (м, 31 H) 7.50 - 7.54 (м, 1 H) 8.04 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.44 (д, J=7.03 Гц, 1 H)
ER-885929	 $C_{26}H_{37}N_3O_2$	367.5	0.2190	>20	5-((2R,6R)-2- (гексилокси)метил)-6- метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 0.81 - 0.87 (м, 3 H) 1.21 - 1.33 (м, 11 H) 1.51 - 1.64 (м, 3 H) 2.62 - 2.76 (м, 3 H) 3.26 (дт, J=11.72, 2.05 Гц, 1 H) 3.38 - 3.50 (м, 5 H) 3.58 (дд, J=9.96, 5.27 Гц, 1 H) 3.99 - 4.11 (м, 2 H) 7.06 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.24 (с, 1 H) 7.47 - 7.51 (м, 1 H) 8.01 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.45 (дд, J=8.50, 1.46 Гц, 1 H) 9.05 (дд, J=4.10, 1.47 Гц, 1 H)
ER-885930	 $C_{22}H_{29}N_3O_2$	379.5	0.0710	>20	5-((2R,6R)-2- (циклогексилметокси)м- етил)-6- метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 0.83 - 0.93 (м, 2 H) 1.10 - 1.27 (м, 6 H) 1.55 - 1.73 (м, 5 H) 2.66 - 2.70 (м, 1 H) 2.73 (д, J=7.32 Гц, 1 H) 2.76 (д, J=1.17 Гц, 1 H) 2.79 (с, 1 H) 3.24 - 3.32 (м, 3 H) 3.39 - 3.52 (м, 2 H) 3.59 (дд, J=9.96, 4.98 Гц, 1 H) 3.80 (ушс, 7 H) 4.01 - 4.12 (м, 2 H) 7.11 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.24 - 7.25 (м, 2 H) 7.58 (дд, J=8.79, 4.39 Гц, 1 H) 8.07 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.54 - 8.57 (м, 1 H) 9.11 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-886131	 $C_{18}H_{21}N_3O$	295.4	0.1240	>20	5-((2R,6S)-2-метил-6- пропілморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, CDCl3-d) δ м.ч. 0.93 (3 H, т) 1.25 (3 H, д) 1.35 - 1.66 (4 H, м) 3.92 - 2.74 (2 H, м) 3.26 (2 H, д) 3.79 - 3.91 (1 H, м) 3.92 - 4.05 (1 H, м) 6.99 - 7.14 (1 H, м) 7.49 - 7.59 (1 H, м) 7.98 - 8.12 (1 H, м) 8.43 - 8.53 (1 H, м) 9.02 - 9.14 (1 H, м)

Фіг. 6F

PXMS (ESI+)
обчисл. для C18
H21 N3 O
(M+H+) 296.3,
знайдено 296.1

ER-886133	 $C_{16}H_{16}FN_3O$	285.3	0.3410	>20	5-((2S,6S)-2- (форметил)-6- метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta_{м.ч.}$ 1.27 (д, J=6.45 Гц, 4 H) 1.67 (уш.с, 9 H) 2.64 (с, 1 H) 2.67 (д, J=1.76 Гц, 1 H) 2.69 (с, 1 H) 2.72 (с, 1 H) 2.75 (д, J=1.46 Гц, 1 H) 2.78 (с, 1 H) 3.26 (т, J=2.05 Гц, 1 H) 3.29 (т, J=2.05 Гц, 1 H) 3.48 - 3.55 (м, 3 H) 3.65 (дд, J=11.43, 4.98 Гц, 1 H) 4.04 - 4.14 (м, 2 H) 7.09 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.24 (с, 4 H) 7.50 - 7.54 (м, 1 H) 8.03 (с, 1 H) 8.05 (с, 1 H) 8.44 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 9.07 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-886134	 $C_{16}H_{16}ClN_3O$	301.8	0.2700	>20	5-((2S,6S)-2- (хлорметил)-6- метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta_{м.ч.}$ 1.23 - 1.29 (м, 6 H) 1.55 (с, 9 H) 2.26 (с, 7 H) 2.68 (д, J=11.13 Гц, 1 H) 2.72 (с, 1 H) 2.82 (д, J=11.43 Гц, 1 H) 2.86 (с, 1 H) 3.29 (с, 1 H) 3.32 (с, 1 H) 3.47 - 3.53 (м, 1 H) 3.55 (с, 1 H) 3.91 - 3.95 (м, 1 H) 4.07 - 4.16 (м, 2 H) 4.25 - 4.29 (м, 1 H) 6.52 (с, 2 H) 6.60 (с, 1 H) 7.07 (с, 1 H) 7.09 (с, 1 H) 7.24 (д, J=0.88 Гц, 5 H) 7.49 - 7.53 (м, 1 H) 8.02 (с, 1 H) 8.04 (с, 1 H) 8.45 - 8.48 (м, 1 H) 9.07 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-886137	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387.5	0.2500	>20	5-((2R,6R)-2-((2,6- диметилфеноксид)метил)- 6- метилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta_{м.ч.}$ 0.99 - 1.03 (м, 7 H) 1.47 - 1.57 (м, 2 H) 1.59 - 1.66 (м, 2 H) 2.61 (с, 1 H) 2.64 (с, 1 H) 2.67 (с, 1 H) 3.27 (с, 1 H) 3.30 (с, 1 H) 3.71 - 3.77 (м, 2 H) 7.06 (с, 1 H) 7.08 (с, 1 H) 7.24 - 7.24 (м, 6 H) 7.51 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 8.02 (с, 1 H) 8.04 (с, 1 H) 8.45 - 8.48 (м, 1 H) 9.07 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-886211	 $C_{18}H_{21}N_3O$	295.4	2.7795	>20	5-((2R,6S)-2,6- діетилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta_{м.ч.}$ 0.99 - 1.03 (м, 7 H) 1.47 - 1.57 (м, 2 H) 1.59 - 1.66 (м, 2 H) 2.61 (с, 1 H) 2.64 (с, 1 H) 2.67 (с, 1 H) 3.27 (с, 1 H) 3.30 (с, 1 H) 3.71 - 3.77 (м, 2 H) 7.06 (с, 1 H) 7.08 (с, 1 H) 7.24 - 7.24 (м, 6 H) 7.51 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 8.02 (с, 1 H) 8.04 (с, 1 H) 8.45 - 8.48 (м, 1 H) 9.07 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-886212	 $C_{20}H_{25}N_3O$	323.4	0.2410	>20	5-((2R,6S)-2-метил-6- пентилморфоліно)хінолі н-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d) $\delta_{м.ч.}$ 0.88 (3 H, т) 1.25 (3 H, д) 1.28 - 1.35 (3 H, м) 1.39 - 1.53 (2 H, м) 1.54 - 1.65 (1 H, м) 2.60 - 2.69 (2 H, м) 2.73 - 2.83 (2 H, м) 3.19 - 3.33 (2 H, м) 3.76 - 3.88 (1 H, м) 3.93 - 4.06 (1 H, м) 7.00 - 7.14 (1 H, м) 7.48 - 7.61 (1 H, м) 7.98 - 8.10 (1 H, м) 8.38 - 8.56 (1 H, м) 9.00 - 9.13 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O (M+H ⁺) 324.4, знайдено 324.5

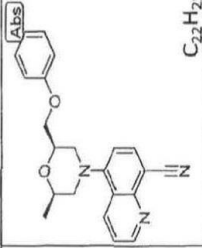
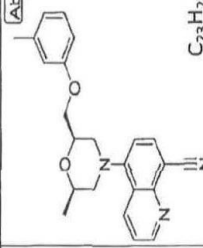
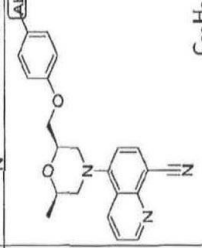
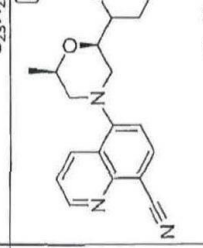
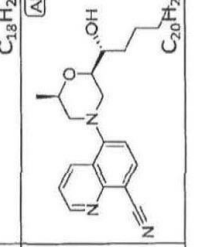
Фіг. 6G

ER-886250	 C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	281.3	0.1860	>10.0	((2R,6R)-2-форміл-6-метилморфоліно)хіноліл н-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d) 1.35 (3 H, d) 2.65 - 2.85 (2 H, m) 3.24 (1 H, 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, c) 9.75 (1 H, c)
ER-886250	 C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	309.4	0.1670	>20	5-((2R,6R)-2-форміл-6-метилморфоліно)хіноліл н-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.Ч.} 1.37 (d, 3 H) 2.64 - 2.88 (m, 2 H) 3.33 (дт, J=11.96, 2.14 Гц, 1 H) 3.56 (дт, J=11.96, 2.46 Гц, 1 H) 4.06 - 4.22 (m, 1 H) 4.40 (дд, J=10.79, 2.88 Гц, 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 (дд, J=8.65, 1.82 Гц, 1 H) 9.05 - 9.15 (m, 1 H) 9.73 (c, 1 H)
ER-886355	 C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	387.5	0.0250	>20	5-((2R,6R)-2-((бензилокси)метил)-6-етилморфоліно)хіноліл н-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.Ч.} 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 (c, 1 H) 3.30 (c, 1 H) 3.39 (c, 1 H) 3.42 (c, 1 H) 3.51 (дд, J=9.96, 5.86 Гц, 2 H) 3.64 (дд, J=10.25, 4.98 Гц, 2 H) 4.57 (c, 5 H) 5.28 (c, 3 H) 7.05 (c, 1 H) 7.07 (c, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 19 H) 7.29 - 7.33 (m, 8 H) 7.49 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 2 H) 8.01 (c, 1 H) 8.03 (c, 1 H) 8.44 (дд, J=8.79, 1.76 Гц, 2 H) 9.05 - 9.06 (m, 1 H)
ER-886360	 C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂	414.5	0.3710	>20	N-((2S,6R)-2-((1-гідроксіаліл)-6-метилморфоліно)хіноліл)метил-2-фенілпропанамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.Ч.} 1.15 - 1.18 (m, 4 H) 1.43 (дд, J=7.03, 3.81 Гц, 1 H) 1.51 - 1.57 (m, 5 H) 2.42 (c, 1 H) 2.45 (c, 1 H) 2.55 (c, 1 H) 2.58 (c, 1 H) 3.16 - 3.23 (m, 2 H) 3.62 (c, 1 H) 6.94 (c, 1 H) 6.96 (c, 1 H) 7.02 (c, 1 H) 7.04 (c, 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 ₃ O ₂	387.5	0.2770	>20	5-((2R,6R)-2-((1-гідроксіаліл)-6-метилморфоліно)хіноліл) н-8-карбонітрил	
ER-886431	 C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂	387.5	0.2070	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-гідроксіаліл)-6-метилморфоліно)хіноліл н-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.Ч.} 1.30 (д, 3 H) 2.57 - 2.72 (m, 1 H) 2.80 (т, J=11.32 Гц, 1 H) 3.30 (д, 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 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 7.48 - 7.60 (m, 1 H) 8.00 - 8.12 (m, 1 H) 8.43 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.09 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H)
						РХМС (ESI+) обчисл. для C18H19N3O2 (M+H+) 310.15, знайдено 310.16

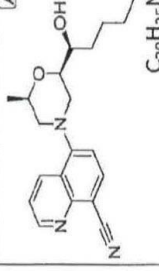
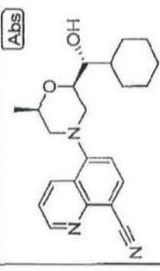
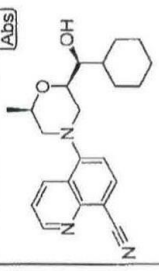
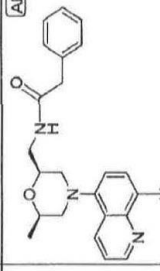
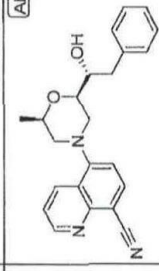
Фіг. 6H

ER-886432		440.5	0.3050	>20	N-((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил-1-фенілциклобутанкарбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} 0.81 - 0.88 (м, 1 H) 1.10 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.22 - 1.29 (м, 2 H) 1.62 (уш.с, 1 H) 1.84 - 1.93 (м, 1 H) 2.08 - 2.16 (м, 1 H) 2.31 - 2.38 (м, 2 H) 2.40 - 2.56 (м, 2 H) 2.72 - 2.80 (м, 1 H) 2.83 - 2.90 (м, 1 H) 3.07 - 3.14 (м, 2 H) 3.22 - 3.29 (м, 1 H) 3.37 - 3.44 (м, 1 H) 3.80 - 3.88 (м, 2 H) 5.57 - 5.62 (м, 1 H) 6.90 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.21 - 7.26 (м, 2 H) 7.28 - 7.37 (м, 4 H) 7.47 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 7.99 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.35 (дд, J=8.50, 1.46 Гц, 1 H) 9.04 (дд, J=4.10, 1.46 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ 310.15, знайдено 310.14
ER-886480		309.4	0.2070	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-гідроксіаліл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} 1.29 (д, 3 H) 2.23 (д, J=3.85 Гц, 1 H) 2.65 (дд, J=11.75, 10.25 Гц, 1 H) 2.91 (дд, J=11.96, 10.47 Гц, 1 H) 3.23 - 3.39 (м, 2 H) 3.94 (дд, J=10.47, 4.27, 2.35 Гц, 1 H) 4.02 - 4.13 (м, 1 H) 4.28 - 4.41 (м, 1 H) 5.27 (дт, J=10.68, 1.50 Гц, 1 H) 5.41 (дт, J=17.09, 1.50 Гц, 1 H) 5.95 (дд, J=17.30, 10.68, 5.77 Гц, 1 H) 7.09 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 7.48 - 7.58 (м, 1 H) 8.05 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.44 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.08 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H)	
ER-886507		336.4	0.0750	13.287	5-((2R,6S)-2-метил-6-(піролідин-1-ілметил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.28 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.99 - 2.07 (м, 2 H) 2.15 (д, J=4.10 Гц, 2 H) 2.65 - 2.79 (м, 2 H) 3.12 - 3.25 (м, 3 H) 3.30 - 3.42 (м, 5 H) 3.67 - 3.74 (м, 2 H) 4.11 - 4.17 (м, 1 H) 4.29 - 4.35 (м, 1 H) 4.83 - 4.86 (м, 6 H) 7.24 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.57 - 7.63 (м, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.63 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.96 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-886508		338.5	0.1200	14.481	5-((2S,6R)-2-((діетиламіно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.24 - 1.36 (м, 21 H) 2.65 - 2.75 (м, 3 H) 3.29 - 3.41 (м, 14 H) 4.81 - 4.85 (м, 12 H) 7.25 (д, J=8.20 Гц, 2 H) 7.62 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.62 - 8.65 (м, 1 H) 8.93 - 8.97 (м, 2 H)	
ER-886509		372.5	0.0440	3.94	5-((2S,6R)-2-((бензиламіно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.28 (д, J=6.45 Гц, 4 H) 2.64 - 2.72 (м, 2 H) 2.74 - 2.79 (м, 1 H) 3.07 - 3.13 (м, 1 H) 3.22 (д, J=2.93 Гц, 2 H) 3.34 - 3.41 (м, 2 H) 4.09 - 4.13 (м, 1 H) 4.22 - 4.30 (м, 3 H) 4.82 - 4.85 (м, 9 H) 7.23 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.43 - 7.50 (м, 5 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.12 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.57 - 8.61 (м, 1 H) 8.94 - 8.96 (м, 1 H)	

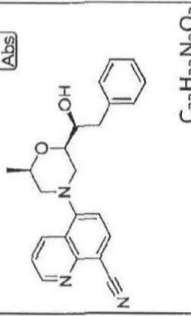
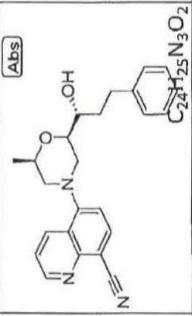
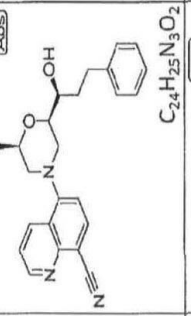
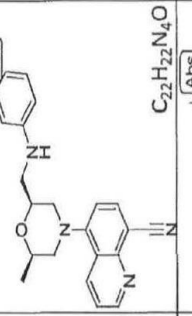
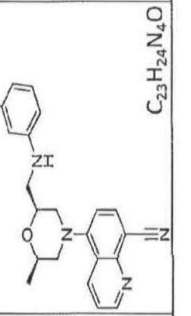
Фіг. 6I

ER-886514		359.4	0.0030	>20	5-((2R,6R)-2-метил-6-(феноксиметил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _М : 1.29 (д, J=6.15 Гц, 3 H), 1.96 (ушс, 9 H), 2.68 (с, 1 H), 2.71 (д, J=1.76 Гц, 1 H), 2.74 (с, 1 H), 2.84 - 2.90 (м, 1 H), 3.29 - 3.30 (м, 1 H), 3.33 (т, J=2.05 Гц, 1 H), 3.52 - 3.54 (м, 1 H), 3.58 (с, 1 H), 3.98 (дд, J=9.67, 6.74 Гц, 1 H), 4.10 (ддд, J=10.25, 6.45, 2.34 Гц, 1 H), 4.17 (д, J=9.67, 4.69 Гц, 1 H), 4.28 - 4.32 (м, 1 H), 6.88 - 6.91 (м, 2 H), 6.93 - 6.98 (м, 1 H), 7.10 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 7.24 - 7.29 (м, 6 H), 7.53 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H), 8.04 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 8.49 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H), 9.08 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-886515		373.5	0.0360	>20	5-((2R,6R)-2-метил-6-((м-толілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _М : 1.29 (д, J=6.15 Гц, 3 H), 1.90 (ушс, 9 H), 2.30 (с, 3 H), 2.88 (с, 1 H), 2.70 (д, J=1.76 Гц, 1 H), 2.73 (с, 1 H), 2.82 - 2.86 (м, 1 H), 2.88 (с, 1 H), 3.55 - 3.29 (т, J=2.05 Гц, 1 H), 3.32 (с, 1 H), 3.48 - 3.53 (м, 1 H), 3.55 - 3.56 (м, 1 H), 3.93 - 3.96 (м, 1 H), 4.07 - 4.12 (м, 1 H), 4.16 (дд, J=9.67, 4.69 Гц, 1 H), 4.27 - 4.31 (м, 1 H), 6.88, 6.73 (м, 2 H), 6.77 (д, J=7.32 Гц, 1 H), 7.09 (с, 1 H), 7.10 - 7.13 (м, 1 H), 7.15 - 7.17 (м, 1 H), 7.24 (с, 4 H), 7.52 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H), 8.03 (с, 1 H), 8.05 (с, 1 H), 8.48 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H), 9.08 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-886516		373.5	0.0180	>20	5-((2R,6R)-2-метил-6-((п-толілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _М : 1.31 (д, J=6.15 Гц, 3 H), 1.58 (с, 6 H), 2.29 (с, 3 H), 2.70 (с, 1 H), 2.73 (д, J=1.76 Гц, 1 H), 2.75 (с, 1 H), 2.85 (с, 1 H), 2.87 (д, J=1.46 Гц, 1 H), 2.90 (с, 1 H), 3.31 - 3.33 (м, 1 H), 3.34 - 3.35 (м, 1 H), 3.50 (с, 1 H), 3.55 (т, J=2.05 Гц, 1 H), 3.57 - 3.59 (м, 1 H), 3.97 (дд, J=9.67, 6.74 Гц, 1 H), 4.18 (д, J=4.69 Гц, 1 H), 4.16 (д, J=4.69 Гц, 1 H), 4.30 (с, 1 H), 6.80 - 6.83 (м, 2 H), 7.07 - 7.11 (м, 2 H), 7.13 (с, 1 H), 7.54 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H), 8.05 (с, 1 H), 8.07 (с, 1 H), 8.48 (д, J=1.76 Гц, 1 H), 8.50 (д, J=1.76 Гц, 1 H), 9.09 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)
ER-886520		311.4	0.2150	>20	5-((2R,6R)-2-(1-гідроксипропіл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _М : 1.04 (т, J=7.37 Гц, 3 H), 1.23 - 1.33 (м, 3 H), 1.44 - 1.72 (м, 2 H), 2.02 (д, 1 H), 2.64 (дд, J=11.96, 10.25 Гц, 1 H), 2.83 - 3.01 (м, 1 H), 3.24 - 3.43 (м, 2 H), 3.73 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H), 3.76 - 3.90 (м, 1 H), 3.97 - 4.15 (м, 1 H), 7.06 - 7.15 (м, 1 H), 7.47 - 7.57 (м, 1 H), 8.00 - 8.11 (м, 1 H), 8.46 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H), 9.01 - 9.14 (м, 1 H)
ER-886530		339.4	0.0440	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-гідроксипентил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _М : 0.83 - 1.01 (м, 3 H), 1.20 - 1.30 (м, 3 H), 1.30 - 1.42 (м, 3 H), 1.44 - 1.60 (м, 3 H), 2.09 (д, J=3.42 Гц, 1 H), 2.63 (дд, J=11.75, 10.25 Гц, 1 H), 2.94 (дд, J=11.86, 10.15 Гц, 1 H), 3.20 - 3.44 (м, 2 H), 3.71 - 3.89 (м, 2 H), 3.99 - 4.14 (м, 1 H), 7.10 (д, J=7.90 Гц, 1 H), 7.51 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H), 8.04 (д, J=7.90 Гц, 1 H), 8.46 (дд, J=8.65, 1.82 Гц, 1 H), 9.07 (дд, J=4.06, 1.71 Гц, 1 H)

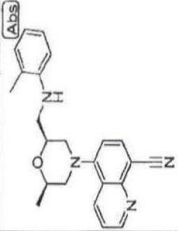
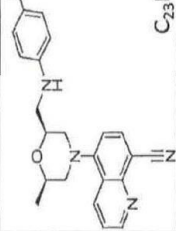
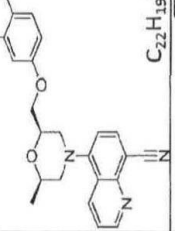
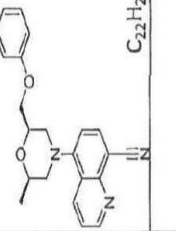
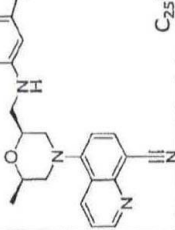
Фіг. 6J

ER-886531	 $C_{20}H_{25}N_3O_2$	339.4	0.1930	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-гідроксипентил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} 0.82 - 0.97 (м, 3 H) 1.21 - 1.28 (м, 3 H) 1.29 - 1.48 (м, 3 H) 1.50 - 1.55 (м, 3 H) 2.59 - 2.70 (м, 1 H) 2.89 (дд, J=11.75, 10.47 Гц, 1 H) 3.21 - 3.34 (м, 2 H) 3.57 (м, 1 H) 3.72 - 3.86 (м, 1 H) 4.00 - 4.13 (м, 1 H) 7.05 - 7.15 (м, 1 H) 7.45 - 7.57 (м, 1 H) 7.99 - 8.10 (м, 1 H) 8.46 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.04 - 9.17 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H25N3O2 (M+H+) 340.20, знайдено 340.26
ER-886532	 $C_{22}H_{27}N_3O_2$	365.5	0.0690	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-циклогексил(гідрокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} 0.98 - 1.37 (м, 6 H) 1.27 (д, 3 H) 1.47 - 1.72 (м, 2 H) 1.73 - 1.85 (м, 2 H) 2.02 (м, 1 H) 2.27 (д, 1 H) 2.63 (дд, J=11.96, 10.25 Гц, 1 H) 2.91 - 3.03 (м, 1 H) 3.25 - 3.41 (м, 2 H) 3.56 (дд, J=7.42, 4.54, 3.20 Гц, 1 H) 3.95 (дд, J=10.31, 4.75, 2.24 Гц, 1 H) 4.01 - 4.17 (м, 1 H) 7.06 - 7.15 (м, 1 H) 7.46 - 7.56 (м, 1 H) 8.06 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 8.41 - 8.52 (м, 1 H) 9.01 - 9.13 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N3O2 (M+H+) 366.21, знайдено 366.22
ER-886533	 $C_{22}H_{27}N_3O_2$	365.5	0.0780	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-циклогексил(гідрокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} 1.07 - 1.37 (м, 6 H) 1.28 (д, 3 H) 1.41 - 1.56 (м, 1 H) 1.62 - 1.74 (м, 2 H) 1.79 (ушс, 2 H) 1.87 (д, J=8.33 Гц, 1 H) 2.28 (д, J=6.20 Гц, 1 H) 2.63 (дд, J=11.96, 10.25 Гц, 1 H) 2.98 (дд, J=11.54, 10.47 Гц, 1 H) 3.16 - 3.35 (м, 3 H) 3.96 (дд, J=10.31, 4.65, 2.35 Гц, 1 H) 4.00 - 4.15 (м, 1 H) 7.05 - 7.15 (м, 1 H) 7.47 - 7.56 (м, 1 H) 8.06 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.39 - 8.52 (м, 1 H) 9.00 - 9.15 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N3O2 (M+H+) 366.21, знайдено 366.24
ER-886563	 $C_{22}H_{27}N_3O_2$	400.5	0.2100	>20	N-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-2-фенілацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} 1.14 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.40 (ушс, 5 H) 2.48 (с, 1 H) 2.50 (с, 1 H) 2.53 (д, J=2.05 Гц, 1 H) 2.57 (д, J=11.43 Гц, 1 H) 3.18 - 3.24 (м, 3 H) 3.54 - 3.60 (м, 1 H) 3.64 (с, 2 H) 3.91 - 3.96 (м, 2 H) 5.99 (с, 1 H) 7.00 (с, 1 H) 7.02 (с, 1 H) 7.23 - 7.28 (м, 6 H) 7.31 - 7.38 (м, 2 H) 7.51 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.01 (с, 1 H) 8.03 (с, 1 H) 8.40 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 9.07 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H23N3O2 (M+H+) 374.18, знайдено 374.16
ER-886564	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373.5	0.1020	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-гідрокси-2-фенілетил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} 1.30 (д, J=6.41 Гц, 3 H) 2.38 (д, J=5.77 Гц, 1 H) 2.65 (дд, J=11.96, 10.25 Гц, 1 H) 2.84 - 2.94 (м, 1 H) 2.94 - 3.06 (м, 2 H) 3.15 - 3.33 (м, 2 H) 3.73 - 3.93 (м, 2 H) 3.95 - 4.12 (м, 1 H) 7.06 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 7.23 - 7.29 (м, 3 H) 7.29 - 7.36 (м, 2 H) 7.49 (дд, J=8.55, 4.06 Гц, 1 H) 8.02 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.38 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.06 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H23N3O2 (M+H+) 374.18, знайдено 374.16

Фіг. 6К

ER-886565	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373.5	0.0490	> 2	5-((2R,6R)-2-((S)-1-гідрокси-2-фенілетил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.Ч.} 1.30 (д, J=6.41 Гц, 3 H) 2.38 (д, J=5.77 Гц, 1 H) 2.65 (дд, J=11.96, 10.25 Гц, 1 H) 2.84 - 2.94 (м, 1 H) 2.94 - 3.06 (м, 2 H) 3.15 - 3.33 (м, 2 H) 3.73 - 3.93 (м, 2 H) 3.95 - 4.12 (м, 1 H) 7.06 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 7.23 - 7.29 (м, 3 H) 7.29 - 7.36 (м, 2 H) 7.49 (дд, J=8.55, 4.06 Гц, 1 H) 8.02 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.38 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.06 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H23N3O2 (M+H+) 374.18, знайдено 374.14
ER-886567	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	387.5	0.0225	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-гідрокси-3-фенілпропіл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.Ч.} 1.27 (д, 4 H) 1.72 - 1.93 (м, 2 H) 2.07 (д, J=3.42 Гц, 1 H) 2.56 - 2.79 (м, 2 H) 2.85 - 2.99 (м, 2 H) 3.21 - 3.39 (м, 2 H) 3.75 - 3.88 (м, 2 H) 4.05 (м, 1 H) 7.09 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 7.15 - 7.38 (м, 5 H) 7.51 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 8.05 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.44 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.08 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C24H25N3O2 (M+H+) 388.20, знайдено 388.17
ER-886568	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$	387.5	0.0540	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-гідрокси-3-фенілпропіл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.Ч.} 1.27 (д, 4 H) 1.70 - 1.99 (м, 2 H) 2.46 (д, J=5.34 Гц, 1 H) 2.63 (дд, J=11.86, 10.15 Гц, 1 H) 2.75 (дд, J=13.62, 9.24, 7.05 Гц, 1 H) 2.82 - 3.00 (м, 2 H) 3.26 (дд, J=18.08, 11.72, 2.08, 2.08 Гц, 2 H) 3.51 - 3.65 (м, 1 H) 3.73 - 3.89 (м, 1 H) 4.05 (дд, J=10.15, 6.20, 2.24 Гц, 1 H) 7.01 - 7.14 (м, 1 H) 7.15 - 7.34 (м, 5 H) 7.47 - 7.59 (м, 1 H) 8.04 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.38 - 8.48 (м, 1 H) 9.03 - 9.14 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C24H25N3O2 (M+H+) 388.20, знайдено 388.16
ER-886601	 $C_{22}H_{22}N_4O$	358.4	0.0115	>20	5-((2R,6S)-2-метил-6-((феніламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.24 (д, J=6.15 Гц, 5 H) 2.62 (с, 1 H) 2.65 (д, J=1.76 Гц, 1 H) 2.67 (с, 1 H) 2.72 (с, 1 H) 2.74 (с, 1 H) 2.77 (с, 1 H) 3.24 (д, J=5.27 Гц, 3 H) 3.34 (с, 1 H) 3.37 (с, 1 H) 3.46 (с, 1 H) 3.48 (с, 1 H) 4.12 (с, 1 H) 6.59 - 6.67 (м, 3 H) 7.09 (дд, J=8.79, 7.32 Гц, 2 H) 7.20 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.53 - 7.57 (м, 1 H) 8.09 (с, 1 H) 8.11 (с, 1 H) 8.52 - 8.55 (м, 1 H) 8.92 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-886602	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372.5	0.1850	>20	5-((2R,6S)-2-метил-6-((M-толіламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.32 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 2.39 (с, 3 H) 2.66 - 2.80 (м, 2 H) 3.36 - 3.42 (м, 2 H) 3.49 - 3.56 (м, 2 H) 4.06 - 4.18 (м, 2 H) 7.19 - 7.27 (м, 4 H) 7.38 - 7.42 (м, 1 H) 7.56 - 7.60 (м, 1 H) 8.12 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.55 - 8.58 (м, 1 H) 8.94 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	

Фіг. 6L

ER-886603		$C_{23}H_{24}N_4O$	372.5	0.0110	>20	5-((2R,6S)-2-метил-6-((o-толіламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.32 (д, J=5.57 Гц, 4 H) 2.39 (с, 3 H) 2.68 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 2.74 (д, J=13.48 Гц, 1 H) 2.78 (с, 1 H) 2.81 (с, 1 H) 3.38 - 3.45 (м, 4 H) 3.53 (д, J=3.22 Гц, 1 H) 3.57 (д, J=3.52 Гц, 1 H) 4.09 (д, J=4.69 Гц, 1 H) 4.17 (с, 1 H) 4.85 (с, 9 H) 7.20 - 7.25 (м, 3 H) 7.28 - 7.33 (м, 2 H) 7.57 - 7.60 (м, 1 H) 8.12 (д, J=7.32 Гц, 1 H) 8.57 (д, J=8.50 Гц, 1 H) 8.94 (д, J=4.39 Гц, 1 H)	
ER-886604		$C_{23}H_{24}N_4O$	372.5	0.0860	>20	5-((2R,6S)-2-метил-6-((п-толіламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.33 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 2.38 (с, 4 H) 2.66 - 2.80 (м, 3 H) 3.34 - 3.41 (м, 2 H) 3.47 - 3.57 (м, 3 H) 4.04 - 4.16 (м, 2 H) 7.23 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.34 - 7.40 (м, 4 H) 7.56 - 7.60 (м, 1 H) 8.11 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.56 (д, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.92 - 8.94 (м, 1 H)	
ER-886605		$C_{23}H_{19}F_2N_3O_2$	395.4	0.0220		5-(2R,6R)-2-((3,4-дифторфенокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.23 (д, J=6.45 Гц, 4 H) 2.66 (д, J=11.72, 10.25 Гц, 1 H) 2.88 (д, J=11.72, 10.55 Гц, 1 H) 3.39 (с, 1 H) 3.36 (с, 1 H) 3.49 (с, 1 H) 3.46 (с, 1 H) 3.99 - 4.13 (м, 4 H) 4.25 - 4.31 (м, 1 H) 4.82 - 4.86 (м, 4 H) 6.68 - 6.74 (м, 1 H) 6.85 - 6.91 (м, 1 H) 7.08 - 7.16 (м, 1 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.59 - 7.63 (м, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.61 - 8.65 (м, 1 H) 8.94 (д, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-886606		$C_{22}H_{19}F_2N_3O_2$	377.4	0.0030	>20	5-(2R,6R)-2-((3-фторфенокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.24 (з, J=6.15 Гц, 4 H) 2.68 (1 H, т) 2.88 (1 H, т) 3.38 (1 H, д) 3.49 (1 H, д) 3.99 - 4.14 (3 H, м) 4.25 - 4.36 (1 H, м) 6.59 - 6.80 (3 H, м) 7.17 - 7.30 (2 H, м) 7.58 - 7.65 (1 H, м) 8.08 - 8.18 (1 H, м) 8.58 - 8.69 (1 H, м) 8.90 - 8.99 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H20 F N3O2 (M+H+) 378.4, знайдено 378.5
ER-886608		$C_{25}H_{26}N_6O$	426.5	0.0130	3.366	5-((2S,6R)-2-(((1,2-диметил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.24 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 2.62 - 2.68 (м, 1 H) 2.72 (с, 3 H) 2.77 - 2.84 (м, 1 H) 3.29 - 3.39 (м, 4 H) 3.46 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 3.86 (с, 3 H) 4.08 (д, J=6.74 Гц, 1 H) 4.16 (д, J=7.62 Гц, 1 H) 4.80 (с, 1 H) 6.78 (д, J=2.05 Гц, 1 H) 6.95 - 6.98 (м, 1 H) 7.22 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.49 (д, J=8.79 Гц, 1 H) 7.55 - 7.58 (м, 1 H) 8.11 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.56 - 8.59 (м, 1 H) 8.92 - 8.94 (м, 1 H)	

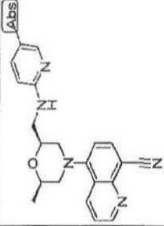
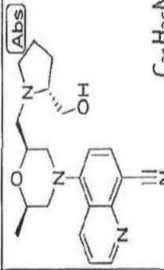
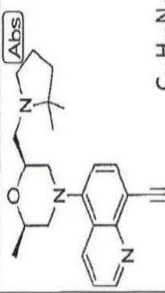
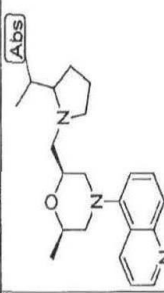
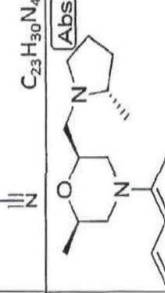
Фіг. 6М

ER-886609		440.6	0.0120	6.929	5-((2S,6R)-2-((1-етил-2-метил-1Н-бензо[д]імідазол-5-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.26 - 1.28 (м, 3 H) 1.31 - 1.40 (м, 4 H) 1.70 (д, J=12.89 Гц, 1 H) 1.87 (д, J=8.20 Гц, 2 H) 2.11 (уш.с. 2 H) 2.64 - 2.71 (м, 1 H) 2.73 - 2.77 (м, 1 H) 3.07 - 3.15 (м, 2 H) 3.22 (уш.с. 1 H) 3.41 (с, 1 H) 3.38 (с, 1 H) 4.09 - 4.13 (м, 1 H) 4.22 (т, J=9.96 Гц, 1 H) 4.84 - 4.85 (м, 8 H) 7.24 (дд, J=7.91, 2.34 Гц, 1 H) 7.59 - 7.63 (м, 1 H) 8.12 - 8.15 (м, 1 H) 8.59 - 8.63 (м, 1 H) 8.95 - 8.97 (м, 1 H)
ER-886611		364.5	0.1070	8.112	5-((2S,6R)-2-((циклогексиламіно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.24 (дд, J=6.15, 0.88 Гц, 5 H) 2.67 (д, J=10.84 Гц, 1 H) 2.87 - 2.90 (м, 1 H) 2.92 (с, 1 H) 3.37 (с, 1 H) 3.40 (с, 1 H) 3.53 (с, 1 H) 3.56 (с, 1 H) 4.06 - 4.10 (м, 1 H) 4.16 - 4.20 (м, 1 H) 4.83 - 4.85 (м, 17 H) 7.03 - 7.11 (м, 3 H) 7.24 (с, 1 H) 7.26 (с, 1 H) 7.60 - 7.63 (м, 1 H) 8.12 (д, J=0.88 Гц, 1 H) 8.14 (д, J=0.88 Гц, 1 H) 8.63 (с, 1 H) 8.65 (с, 1 H) 8.94 - 8.96 (м, 1 H)
ER-886624		377.4	0.0027	>20	5-(2R,6R)-2-((2-фторфенокси)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.ч.} 1.02 - 1.16 (м, 3 H) 1.33 (д, J=6.20 Гц, 3 H) 2.58 - 2.86 (м, 5 H) 3.30 (дт, J=1.96, 2.14 Гц, 1 H) 3.62 (дт, J=12.02, 2.43 Гц, 1 H) 4.01 - 4.16 (м, 1 H) 4.37 (дд, J=10.58, 2.67 Гц, 1 H) 7.10 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 7.53 (дд, J=8.65, 4.17 Гц, 1 H) 8.04 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.46 (дд, J=8.65, 1.82 Гц, 1 H) 9.08 (дд, J=4.06, 1.71 Гц, 1 H)
ER-886625		309.4	0.1570	>20	5-((2R,6R)-2-метил-6-пропіонілморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.ч.} 1.15 - 1.44 (м, 9 H) 1.71 (д, J=11.54 Гц, 1 H) 1.75 - 1.90 (м, 2 H) 1.90 - 2.03 (м, 1 H) 2.68 (дд, J=11.96, 10.25 Гц, 1 H) 2.79 (дд, J=12.18, 10.68 Гц, 1 H) 2.90 - 3.11 (м, 1 H) 3.31 (дт, J=11.91, 2.06 Гц, 1 H) 3.61 (дт, J=12.07, 2.30 Гц, 1 H) 4.08 (дд, J=10.15, 6.30, 2.14 Гц, 1 H) 4.44 (дд, J=10.58, 2.67 Гц, 1 H) 7.11 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 7.53 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 8.06 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.46 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.09 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H)
ER-886626		363.5	0.0730	>20	5-((2R,6R)-2-((циклогексанкарбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.ч.} 1.15 - 1.44 (м, 9 H) 1.71 (д, J=11.54 Гц, 1 H) 1.75 - 1.90 (м, 2 H) 1.90 - 2.03 (м, 1 H) 2.68 (дд, J=11.96, 10.25 Гц, 1 H) 2.79 (дд, J=12.18, 10.68 Гц, 1 H) 2.90 - 3.11 (м, 1 H) 3.31 (дт, J=11.91, 2.06 Гц, 1 H) 3.61 (дт, J=12.07, 2.30 Гц, 1 H) 4.08 (дд, J=10.15, 6.30, 2.14 Гц, 1 H) 4.44 (дд, J=10.58, 2.67 Гц, 1 H) 7.11 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 7.53 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 8.06 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.46 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.09 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H)

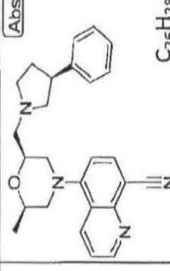
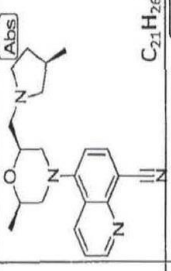
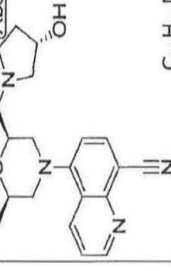
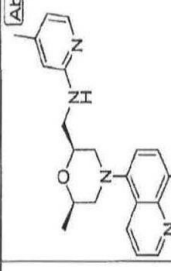
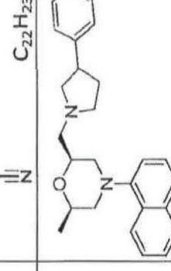
Фіг. 6N

ER-886629		385.5	0.1930	>20	5-((2R,6R)-2-метил-6-(3-фенілпропанойл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.32 (d, J=6.41 Hz, 3H), 2.56-2.79 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.29 (dt, J=11.96, 2.14 Hz, 1H), 3.58 (dt, J=11.96, 2.35 Hz, 1H), 3.97-4.15 (m, 1H), 4.35 (dd, J=10.47, 2.78 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.90 Hz, 1H), 7.15-7.38 (m, 5H), 7.53 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.90 Hz, 1H), 8.44 (dd, J=8.65, 1.82 Hz, 1H), 9.09 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1H). PMSC (ESI+) обчисл. для C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂ (M+H ⁺) 386.18, знайдено 386.15
ER-886786		373.5	0.0090	>2.0	5-((2R,6R)-2-метил-6-(((о-толілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.29 (d, J=6.15 Hz, 4H), 1.99 (s, 1H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.17 (s, 4H), 2.72 (dd, J=11.72, 10.25 Hz, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 8.04 (d, J=7.91 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1H), 9.07 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1H).
ER-886787		360.4	0.0229	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((піримідин-2-іламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-886788		359.4	0.0060	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((піридин-2-іламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-886789		373.5	0.0070	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((6-метилпіридин-2-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.15 (d, J=6.15 Hz, 7H), 2.66-2.71 (m, 9H), 2.94 (d, J=11.72 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 4.84-4.85 (m, 6H), 6.83 (d, J=6.74 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.20 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.79 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.64 Hz, 1H).

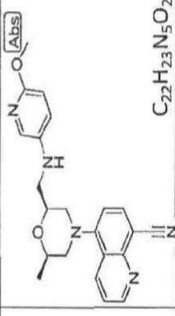
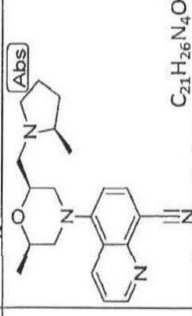
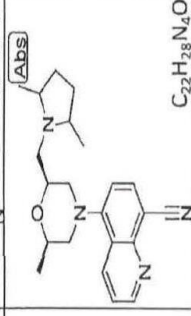
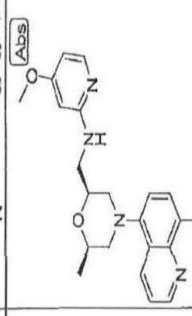
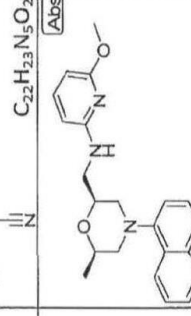
Фіг. 60

ER-886790		$C_{22}H_{23}N_5O$	373.5	0.0085	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((5-метилпіридин-2-іл)аміно)метил)-морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-886814		$C_{22}H_{25}N_4O_2$	366.5	0.0720	>2.0	5-((2S,6R)-2-(((R)-2-(гідроксиметил)-піролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-886815		$C_{21}H_{25}N_4O_2$	364.5	0.3950	>2.0	5-((2R,6R)-2-((2,2-диметилпіролідін-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-886816		$C_{22}H_{28}N_4O$	378.5	0.1970	>2.0	5-((2S,6R)-2-((2-ізопропілпіролідін-1-іл)метил)-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{H, \text{H}}$ 1.28 - 1.34 (м, 4 H) 1.86 - 1.96 (м, 1 H) 2.04 - 2.28 (м, 4 H) 2.68 - 2.80 (м, 2 H) 3.26 - 3.51 (м, 8 H) 3.52 - 3.60 (м, 1 H) 3.73 - 3.81 (м, 1 H) 4.11 - 4.21 (м, 1 H) 4.35 - 4.44 (м, 1 H) 4.85 - 4.91 (м, 8 H) 7.23 - 7.28 (м, 1 H) 7.65 (dd, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 8.15 (d, J=7.62 Гц, 1 H) 8.64 - 8.69 (м, 1 H) 8.98 (dd, J=4.10, 1.46 Гц, 1 H)
ER-886817		$C_{23}H_{30}N_4O$	350.5	0.0600	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((S)-2-метилпіролідін-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{H, \text{H}}$ 1.26 - 1.34 (м, 4 H) 1.48 (d, J=6.74 Гц, 3 H) 1.71 - 1.77 (м, 1 H) 1.98 - 2.14 (м, 3 H) 2.29 - 2.38 (м, 2 H) 2.67 - 2.81 (м, 4 H) 3.19 - 3.26 (м, 1 H) 3.33 (с, 1 H) 3.38 - 3.46 (м, 4 H) 3.52 (dd, J=13.48, 2.34 Гц, 1 H) 3.61 - 3.68 (м, 1 H) 3.81 - 3.88 (м, 1 H) 4.11 - 4.17 (м, 1 H) 4.32 - 4.39 (м, 1 H) 7.26 (d, J=7.91 Гц, 1 H) 7.61 - 7.65 (м, 1 H) 8.15 (d, J=7.91 Гц, 1 H) 8.63 - 8.67 (м, 1 H) 8.95 - 8.98 (м, 1 H)

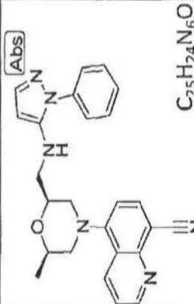
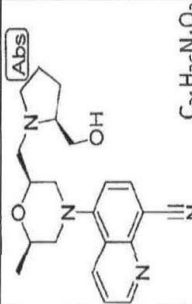
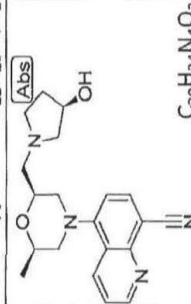
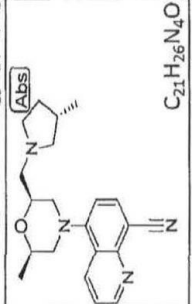
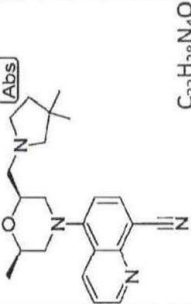
Фіг. 6Р

ER-886818	 C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O	412.5	0.0800	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-фенілпіролідин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.08 - 1.25 (м, 4 H) 1.30 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.73 - 1.78 (м, 1 H) 2.66 - 2.82 (м, 3 H) 3.32 - 3.48 (м, 6 H) 4.02 - 4.24 (м, 1 H) 4.24 - 4.40 (м, 1 H) 7.26 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.63 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.06 - 8.23 (м, 1 H) 8.57 - 8.73 (м, 1 H) 8.97 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-886819	 C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O	350.5	0.0360	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-фенілпіролідин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-886820	 C ₂₇ H ₂₉ N ₄ O	352.4	0.0626	>2.0	5-((2S,6R)-2-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метил)-6-метилморфолінохінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.28 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.96 - 2.07 (м, 1 H) 2.12 (д, J=4.39 Гц, 1 H) 2.32 (т, J=6.20 Гц, 1 H) 2.64 - 2.79 (м, 4 H) 3.20 (д, J=12.31 Гц, 1 H) 3.29 - 3.54 (м, 7 H) 3.58 (д, J=11.72 Гц, 1 H) 3.75 - 3.89 (м, 2 H) 4.09 - 4.17 (м, 1 H) 4.35 (уш.с, 1 H) 4.55 (д, J=15.23 Гц, 1 H) 4.81 - 4.87 (м, 7 H) 7.22 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.57 - 7.62 (м, 1 H) 8.11 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.61 (д, J=8.50 Гц, 1 H) 8.91 - 8.95 (м, 1 H)
ER-886853	 C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂	373.5	0.0040	>2	5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-фенілпіролідин-2-іл)аміно)метил)морфолінохінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.13 - 1.21 (м, 3 H) 2.34 - 2.39 (м, 3 H) 2.67 (дд, J=12.01, 10.25 Гц, 1 H) 2.76 - 2.83 (м, 1 H) 3.36 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 3.53 (д, J=11.72 Гц, 1 H) 3.99 (дд, J=10.25, 6.15, 2.34 Гц, 1 H) 4.21 - 4.37 (м, 3 H) 4.82 - 4.86 (м, 5 H) 6.76 (дд, J=7.03, 1.76 Гц, 1 H) 6.86 (с, 1 H) 7.22 - 7.27 (м, 1 H) 7.58 - 7.63 (м, 1 H) 7.79 (д, J=7.03 Гц, 1 H) 8.10 - 8.14 (м, 1 H) 8.60 - 8.65 (м, 1 H) 8.92 - 8.96 (м, 1 H)
ER-886854	 C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O	412.5	0.0190	>2	5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-фенілпіролідин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.25 - 1.31 (м, 4 H) 2.50 - 2.53 (м, 1 H) 2.65 - 2.78 (м, 2 H) 3.24 (уш.с, 1 H) 3.29 - 3.32 (м, 1 H) 3.41 (с, 1 H) 3.38 (с, 1 H) 3.44 - 3.54 (м, 3 H) 3.54 - 3.64 (м, 1 H) 3.73 (уш.с, 1 H) 3.82 - 3.96 (м, 1 H) 3.99 - 4.09 (м, 1 H) 4.15 (уш.с, 1 H) 4.37 (уш.с, 1 H) 4.81 - 4.85 (м, 5 H) 7.22 - 7.31 (м, 2 H) 7.31 - 7.37 (м, 4 H) 7.61 (д, J=4.10 Гц, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.60 - 8.65 (м, 1 H) 8.95 (уш.с, 1 H)

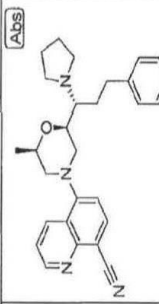
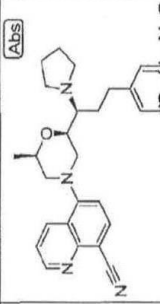
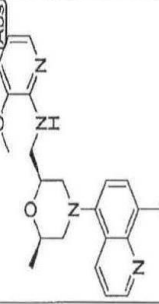
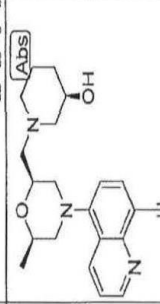
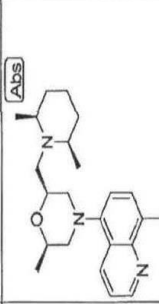
Фіг. 6Q

ER-886855		389.5	0.0260	>2	5-((2S,6R)-2-(((6-метоксипіридин-3-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.21 - 1.26 (м, 3 H) 2.60 - 2.67 (м, 1 H) 2.76 - 2.83 (м, 1 H) 3.29 - 3.43 (м, 5 H) 3.99 - 4.17 (м, 5 H) 4.83 - 4.87 (м, 5 H) 7.18 - 7.23 (м, 2 H) 7.59 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 7.86 (д, J=2.64 Гц, 1 H) 7.76 - 7.81 (м, 1 H) 8.08 - 8.12 (м, 1 H) 8.56 - 8.61 (м, 1 H) 8.86 - 8.99 (м, 1 H)
ER-886856		350.5	0.0760	>2	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((R)-2-метилпіролідин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.19 - 1.37 (м, 4 H) 1.37 - 1.53 (м, 3 H) 1.67 - 1.85 (м, 1 H) 2.01 - 2.20 (м, 2 H) 2.20 - 2.39 (м, 1 H) 2.58 - 2.86 (м, 3 H) 3.14 (д, J=12.89 Гц, 1 H) 3.33 - 3.59 (м, 5 H) 3.69 - 3.90 (м, 1 H) 4.04 - 4.22 (м, 1 H) 4.34 (т, J=10.25 Гц, 1 H) 7.14 - 7.30 (м, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39, 0.88 Гц, 1 H) 8.12 (дд, J=8.20, 0.88 Гц, 1 H) 8.63 (дд, J=8.50, 1.46 Гц, 1 H) 8.86 - 9.07 (м, 1 H)
ER-886857		364.5	0.1030	>2	5-((2S,6R)-2-((2,5-диметилпіролідин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.21 - 1.30 (м, 4 H) 1.34 - 1.37 (м, 1 H) 1.46 - 1.51 (м, 5 H) 1.73 - 1.86 (м, 2 H) 2.23 - 2.32 (м, 2 H) 2.60 - 2.79 (м, 2 H) 3.24 - 3.45 (м, 6 H) 3.54 - 3.66 (м, 1 H) 3.69 - 3.84 (м, 2 H) 4.04 - 4.17 (м, 1 H) 4.33 - 4.41 (м, 1 H) 4.86 (с, 4 H) 7.19 - 7.25 (м, 1 H) 7.58 - 7.63 (м, 1 H) 8.09 - 8.13 (м, 1 H) 8.60 - 8.65 (м, 1 H) 8.92 - 8.96 (м, 1 H)
ER-886858		389.5	0.0080	>2	5-((2S,6R)-2-((4-метоксипіридин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.15 - 1.22 (м, 3 H) 2.65 (д, J=10.55 Гц, 1 H) 2.69 (с, 1 H) 2.75 - 2.82 (м, 1 H) 3.37 (с, 1 H) 3.34 (с, 1 H) 3.52 (д, J=11.43 Гц, 1 H) 3.92 - 4.02 (м, 4 H) 4.16 - 4.23 (м, 1 H) 4.26 - 4.34 (м, 2 H) 6.42 (д, J=2.64 Гц, 1 H) 6.53 - 6.56 (м, 1 H) 7.23 - 7.27 (м, 1 H) 7.59 - 7.70 (м, 1 H) 7.79 (д, J=7.62 Гц, 1 H) 8.11 - 8.15 (м, 1 H) 8.61 - 8.65 (м, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)
ER-886859		389.5	0.0810	>2	5-((2S,6R)-2-(((6-метоксипіридин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.ч.} 1.21 - 1.25 (м, 3 H) 2.66 (дд, J=12.01, 10.25 Гц, 1 H) 2.76 - 2.82 (м, 1 H) 3.34 - 3.51 (м, 3 H) 3.56 (д, J=3.81 Гц, 1 H) 3.59 (д, J=3.81 Гц, 1 H) 3.96 - 3.98 (м, 3 H) 4.07 - 4.12 (м, 1 H) 4.18 (дд, J=6.74, 4.39 Гц, 1 H) 4.83 - 4.85 (м, 7 H) 6.27 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 6.52 (д, J=8.50 Гц, 1 H) 7.23 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.58 - 7.62 (м, 1 H) 7.74 - 7.79 (м, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.61 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.95 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)

Фіг. 6R

ER-886860		424.5	0.3280	>2	5-((2R,6S)-2-метил-6- (((1-феніл-1H-піразол-5- іл)аміно)метил) морфоліно)хінолін-8- карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,CH} : 1.23 (д, J=6.45 Гц, 3 H) 2.52 - 2.59 (м, 1 H) 3.13 (с, 1 H) 3.16 (с, 1 H) 3.32 - 3.35 (м, 1 H) 3.98 - 4.08 (м, 3 H) 4.85 - 4.87 (м, 12 H) 6.02 (д, J=3.52 Гц, 1 H) 7.17 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.58 - 7.63 (м, 2 H) 7.72 - 7.76 (м, 2 H) 8.11 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.19 (д, J=3.52 Гц, 1 H) 8.50 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.97 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-886866		366.5	0.1160	>2	5-((2S,6R)-2-((3S)-2- (гідроксиметил)піролідін н-1-іл)метил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,CH} : 1.25 - 1.29 (м, 3 H) 1.85 - 1.94 (м, 1 H) 2.00 - 2.26 (м, 3 H) 2.64 - 2.77 (м, 2 H) 3.26 - 3.40 (м, 14 H) 3.59 - 3.71 (м, 2 H) 3.74 - 3.83 (м, 2 H) 3.87 - 3.92 (м, 1 H) 4.09 - 4.17 (м, 1 H) 4.32 - 4.39 (м, 1 H) 4.82 (с, 1 H) 4.87 (д, J=0.88 Гц, 1 H) 7.20 - 7.24 (м, 1 H) 7.58 - 7.62 (м, 1 H) 8.08 - 8.12 (м, 1 H) 8.60 - 8.64 (м, 1 H) 8.92 - 8.95 (м, 1 H)
ER-886867		352.4	0.0870	>2	5-((2S,6R)-2-(((R)-3- гідроксипіролідін-1- іл)метил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил	
ER-886868		350.5	0.0370	>2	5-((2R,6S)-2-метил-6- (((S)-3-метилпіролідін- 1-іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,CH} : 1.12 - 1.21 (м, 3 H) 1.28 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.65 - 2.76 (м, 2 H) 3.30 - 3.49 (м, 5 H) 3.75 - 3.81 (м, 1 H) 4.10 - 4.16 (м, 1 H) 4.82 - 4.85 (м, 5 H) 7.24 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.13 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.62 (д, J=8.50 Гц, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)
ER-886869		364.5	0.0310	>2	5-((2S,6R)-2-((3,3- диметилпіролідін-1- іл)метил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,CH} : 1.19 - 1.29 (м, 9 H) 1.86 - 1.93 (м, 1 H) 1.95 - 1.99 (м, 1 H) 2.65 - 2.74 (м, 2 H) 2.96 - 3.05 (м, 1 H) 3.08 (с, 1 H) 3.30 - 3.52 (м, 7 H) 3.75 - 3.81 (м, 1 H) 4.10 - 4.15 (м, 1 H) 4.32 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 4.83 - 4.85 (м, 5 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.59 - 7.63 (м, 1 H) 8.11 - 8.14 (м, 1 H) 8.62 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.94 - 8.96 (м, 1 H)

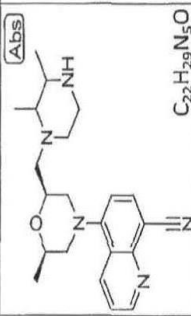
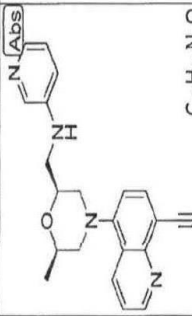
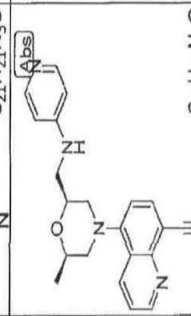
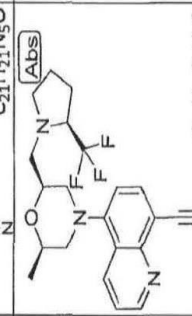
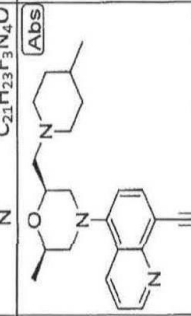
Фіг. 6S

ER-886912	 <chem>Cc1cn2c(ccc2n1)C#N[C@@H]3CCN(C3)CCc4ccccc4</chem> $C_{28}H_{32}N_4O$	440.6	0.6480	5-((2R,6R)-2-метил-6-((R)-3-феніл-1-(піролідин-1-іл)пропіл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ_{MCH} : 1.21 - 1.32 (м, 5 H) 1.72 (д, J=5.77 Гц, 4 H) 1.85 - 1.98 (м, 2 H) 2.59 - 2.83 (м, 6 H) 3.28 (д, J=12.18 Гц, 1 H) 3.46 - 3.55 (м, 1 H) 3.98 (ушс, 2 H) 7.07 (т, J=7.16 Гц, 1 H) 7.14 - 7.34 (м, 5 H) 7.49 (дт, J=8.92, 4.62 Гц, 1 H) 8.04 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 8.45 (д, J=8.55 Гц, 1 H) 9.03 - 9.11 (м, 1 H)	PXMC (ESI+) обчисл. для C28H32N4O2 (M+H+) 441.26, знайдено 441.33
ER-886913	 <chem>Cc1cn2c(ccc2n1)C#N[C@@H]3CCN(C3)CCc4ccccc4</chem> $C_{28}H_{32}N_4O$	440.6	1.8930	5-((2R,6R)-2-метил-6-((S)-3-феніл-1-(піролідин-1-іл)пропіл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ_{MCH} : 1.16 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 2.67 (дд, J=12.01, 10.25 Гц, 1 H) 2.78 - 2.85 (м, 1 H) 3.36 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 3.54 (д, J=11.43 Гц, 1 H) 3.96 - 4.03 (м, 5 H) 4.34 - 4.43 (м, 3 H) 4.82 - 4.86 (м, 7 H) 6.82 - 6.86 (м, 1 H) 7.26 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.36 (д, J=7.62 Гц, 1 H) 7.52 - 7.55 (м, 1 H) 7.62 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 8.14 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.64 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)	
ER-886948	 <chem>Cc1cn2c(ccc2n1)C#N[C@@H]3CCN(C3)CCc4ccccc4</chem> $C_{22}H_{23}N_5O_2$	389.5	0.0030	5-((2S,6R)-2-(((3-метоксипіридин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил		
ER-886949	 <chem>Cc1cn2c(ccc2n1)C#N[C@@H]3CCN(C3)CCc4ccccc4</chem> $C_{22}H_{23}N_5O_2$	366.5	0.1450	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-гідроксипіридин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ_{MCH} : 1.23 - 1.29 (м, 4 H) 1.69 (ушс, 1 H) 1.72 - 1.87 (м, 2 H) 2.63 - 2.76 (м, 2 H) 3.13 (ушс, 1 H) 3.16 - 3.26 (м, 3 H) 3.30 - 3.45 (м, 4 H) 3.70 (д, J=12.31 Гц, 1 H) 4.16 (ушс, 1 H) 4.40 (д, J=9.96 Гц, 1 H) 4.81 - 4.85 (м, 7 H) 7.24 (д, J=7.62 Гц, 1 H) 7.59 - 7.63 (м, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.59 - 8.64 (м, 1 H) 8.96 (д, J=4.39 Гц, 1 H)	
ER-886950	 <chem>Cc1cn2c(ccc2n1)C#N[C@@H]3CCN(C3)CCc4ccccc4</chem> $C_{23}H_{30}N_4O$	378.5	0.7360	5-((2S,6R)-2-(((2R,6S)-2,6-диметилпіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ_{MCH} : 1.23 - 1.28 (м, 3 H) 1.34 - 1.36 (м, 2 H) 1.38 - 1.42 (м, 3 H) 1.47 (д, J=5.57 Гц, 1 H) 1.61 - 1.68 (м, 1 H) 1.80 (с, 1 H) 2.62 - 2.71 (м, 1 H) 2.74 (с, 1 H) 2.76 - 2.82 (м, 1 H) 3.05 - 3.11 (м, 1 H) 3.34 (д, J=14.65 Гц, 1 H) 3.42 (с, 1 H) 3.38 (с, 1 H) 3.46 - 3.56 (м, 1 H) 4.11 (д, J=9.67 Гц, 1 H) 4.84 (д, J=1.17 Гц, 12 H) 7.25 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.62 (дд, J=8.79, 4.39 Гц, 1 H) 8.14 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.60 - 8.64 (м, 1 H) 8.95 - 8.97 (м, 1 H)	

Фіг. 6Т

ER-886951		366.5	0.6320	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-гідроксипіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{M.C.} : 1.28 (д, J=6.45 Гц, 1 H), 3.22 (с, 7 H), 3.38 (с, 1 H), 4.81 - 4.85 (м, 1 H), 7.25 (д, J=8.20 Гц, 2 H), 7.62 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 2 H), 8.14 (д, J=8.20 Гц, 2 H), 8.63 (д, J=7.03 Гц, 1 H), 8.95 (с, 1 H)
ER-886953		366.5	0.0930	5-((2S,6R)-2-((4-гідроксипіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{M.C.} : 1.27 (д, J=6.15 Гц, 3 H), 1.70 - 1.84 (м, 1 H), 1.86 - 2.14 (м, 2 H), 2.63 - 2.75 (м, 2 H), 3.07 - 3.16 (м, 1 H), 3.20 - 3.26 (м, 1 H), 3.29 - 3.40 (м, 5 H), 3.44 - 3.51 (м, 1 H), 3.67 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 3.80 - 3.86 (м, 1 H), 4.05 - 4.17 (м, 2 H), 4.37 - 4.47 (м, 1 H), 4.86 (с, 1 H), 4.89 - 4.92 (м, 4 H), 7.21 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 7.56 - 7.61 (м, 1 H), 8.09 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 8.60 (д, J=8.50 Гц, 1 H), 8.93 (д, J=4.10 Гц, 1 H)
ER-886955		380.5	0.1840	5-((2S,6R)-2-((2-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{M.C.} : 1.22 - 1.29 (м, 4 H), 1.58 - 1.72 (м, 2 H), 1.75 - 1.95 (м, 5 H), 2.63 - 2.79 (м, 2 H), 3.20 - 3.25 (м, 1 H), 3.29 - 3.42 (м, 4 H), 3.46 - 3.59 (м, 1 H), 3.61 - 3.74 (м, 2 H), 3.89 - 3.93 (м, 1 H), 4.08 - 4.16 (м, 1 H), 4.43 - 4.49 (м, 1 H), 4.82 - 4.85 (м, 6 H), 7.22 - 7.26 (м, 1 H), 7.59 - 7.63 (м, 1 H), 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 8.60 - 8.64 (м, 1 H), 8.95 (д, J=4.39 Гц, 1 H)
ER-886957		364.5	0.0500	5-((2R,6S)-2-метил-6-((2-метилпіперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{M.C.} : 1.24 - 1.35 (м, 5 H), 1.39 - 1.45 (м, 2 H), 1.60 - 1.65 (м, 1 H), 1.82 (д, J=13.48 Гц, 1 H), 1.93 (вш с, 1 H), 2.63 - 2.79 (м, 2 H), 3.13 - 3.26 (м, 2 H), 3.29 - 3.51 (м, 5 H), 3.76 (д, J=12.89 Гц, 1 H), 4.11 - 4.16 (м, 1 H), 4.30 - 4.42 (м, 1 H), 4.85 (с, 5 H), 7.25 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 7.62 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H), 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 8.61 - 8.66 (м, 1 H), 8.96 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-886958		378.5	0.0840	5-((2S,6R)-2-((2-етилпіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{M.C.} : 0.98 - 1.04 (м, 3 H), 1.24 - 1.29 (м, 3 H), 1.57 - 1.69 (м, 1 H), 1.73 - 1.96 (м, 3 H), 2.64 - 2.79 (м, 2 H), 3.08 - 3.26 (м, 2 H), 3.29 - 3.49 (м, 3 H), 3.52 - 3.55 (м, 1 H), 3.74 (д, J=13.18 Гц, 1 H), 4.10 - 4.17 (м, 1 H), 4.41 (с, 1 H), 4.85 - 4.88 (м, 4 H), 7.24 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H), 8.12 (д, J=8.20 Гц, 1 H), 8.60 - 8.66 (м, 1 H), 8.94 - 8.97 (м, 1 H)

Фиг. 6U

ER-887137		379.5	0.0157	> 10 < 20.9	5-((2S,6R)-2-((2,3-диметилпиперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,ч} : 1.22 - 1.41 (м, 11 H) 2.63 - 2.76 (м, 2 H) 3.05 - 3.11 (м, 1 H) 3.33 - 3.46 (м, 4 H) 3.52 (с, 1 H) 3.72 - 3.77 (м, 1 H) 4.07 - 4.12 (м, 1 H) 7.21 - 7.25 (м, 1 H) 7.59 - 7.63 (м, 1 H) 8.11 - 8.14 (м, 1 H) 8.59 - 8.64 (м, 1 H) 8.95 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-887138		359.4	0.0440	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((піридин-3-іламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,ч} : 1.18 - 1.23 (м, 3 H) 2.63 - 2.69 (м, 1 H) 2.71 - 2.82 (м, 1 H) 3.36 (д, J=10.84 Гц, 1 H) 3.53 (д, J=10.84 Гц, 1 H) 3.97 - 4.05 (м, 1 H) 4.33 - 4.40 (м, 1 H) 4.43 - 4.49 (м, 1 H) 4.68 (д, J=13.48 Гц, 1 H) 4.86 (д, J=1.17 Гц, 4 H) 7.25 (дд, J=8.20, 1.17 Гц, 1 H) 7.60 - 7.68 (м, 3 H) 8.02 - 8.05 (м, 1 H) 8.07 - 8.15 (м, 2 H) 8.61 - 8.66 (м, 1 H) 8.96 (дт, J=4.10, 1.46 Гц, 1 H)	
ER-887139		359.4	0.0080	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((піридин-4-іламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,ч} : 1.19 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.60 - 2.72 (м, 2 H) 3.35 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 3.47 (д, J=11.43 Гц, 1 H) 3.96 - 4.03 (м, 1 H) 4.14 - 4.20 (м, 1 H) 4.22 - 4.28 (м, 1 H) 4.34 (д, J=2.05 Гц, 1 H) 4.38 (с, 1 H) 4.85 - 4.87 (м, 5 H) 6.80 - 6.83 (м, 2 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.59 - 7.63 (м, 1 H) 8.05 - 8.09 (м, 2 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.61 - 8.65 (м, 1 H) 8.95 - 8.97 (м, 1 H)	
ER-887140		404.4	0.3086	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((S)-2-(трифторметил)піролідин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,ч} : 1.20 - 1.25 (м, 4 H) 2.64 (д, J=9.96 Гц, 1 H) 2.75 (д, J=10.55 Гц, 1 H) 2.79 (с, 1 H) 3.09 (с, 1 H) 3.15 - 3.19 (м, 1 H) 3.30 - 3.40 (м, 4 H) 4.08 (д, J=7.03 Гц, 1 H) 4.80 - 4.86 (м, 9 H) 7.22 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.13 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.62 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.93 - 8.96 (м, 1 H)	
ER-887141		364.5	0.0630	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-метилпиперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,ч} : 0.99 (3 H, д) 1.27 (3 H, д) 1.40 - 1.60 (2 H, м) 1.63 - 1.76 (1 H, м) 1.83 - 2.03 (2 H, м) 2.60 - 2.77 (2 H, м) 2.96 - 3.09 (2 H, м) 3.23 - 3.26 (2 H, м) 3.32 - 3.46 (2 H, м) 3.60 - 3.72 (2 H, м) 4.08 - 4.24 (1 H, м) 4.33 - 4.49 (1 H, м) 7.19 - 7.26 (1 H, м) 7.56 - 7.66 (1 H, м) 8.08 - 8.17 (1 H, м) 8.56 - 8.66 (1 H, м) 8.90 - 8.99 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H28N4O (M+H+) 365.4, знайдено 365.2

Фіг. 6V

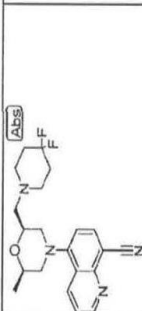

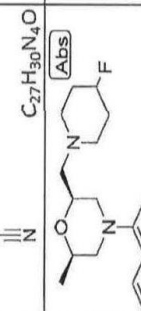
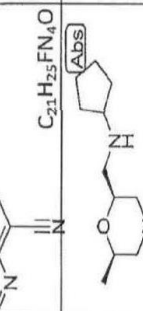
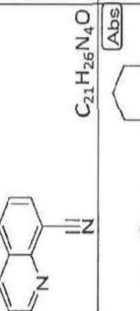
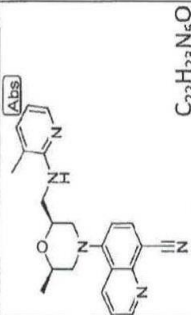
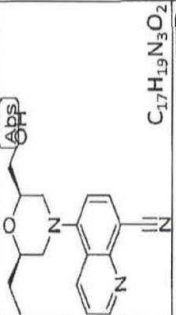
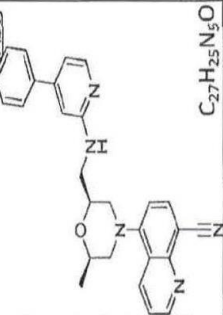
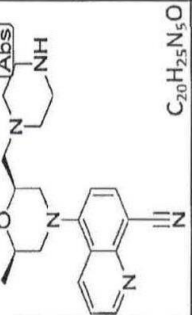
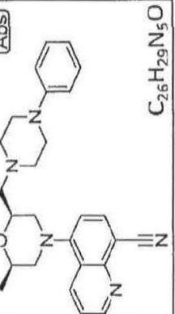
ER-887142		386.4	0.1060	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4,4-дифторпіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} : 1.28 (д, J=5.57 Гц, 3 H) 1.33 (с, 1 H) 2.39 (уш.с, 3 H) 2.45 (уш.с, 1 H) 2.66 - 2.76 (м, 2 H) 3.33 - 3.43 (м, 4 H) 4.11 - 4.19 (м, 1 H) 4.41 - 4.48 (м, 1 H) 7.22 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.58 - 7.62 (м, 1 H) 8.09 - 8.13 (м, 1 H) 8.61 (д, J=8.79 Гц, 1 H) 8.93 - 8.95 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C27 H30 N4O (M+H) ⁺ 427.5, знайдено 427.6
ER-887143		426.6	0.0430	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-фенілпіперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} : 1.29 (3 H, д) 1.97 - 2.20 (4 H, м) 2.63 - 2.80 (2 H, м) 2.83 - 2.96 (1 H, м) 3.14 - 3.26 (2 H, м) 3.34 - 3.56 (4 H, м) 3.72 - 3.86 (2 H, м) 4.08 - 4.22 (1 H, м) 4.38 - 4.56 (1 H, м) 7.14 - 7.38 (6 H, м) 7.55 - 7.66 (1 H, м) 8.05 - 8.16 (1 H, м) 8.57 - 8.66 (1 H, м) 8.88 - 8.99 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C27 H30 N4O (M+H) ⁺ 427.5, знайдено 427.6
ER-887144		368.5	0.0760	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-фторпіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} : 1.28 (3 H, д) 1.95 - 2.39 (5 H, м) 2.62 - 2.83 (2 H, м) 3.27 - 3.39 (2 H, м) 3.51 - 3.77 (2 H, м) 4.05 - 4.21 (2 H, м) 4.35 - 4.55 (3 H, м) 4.99 - 5.08 (1 H, м) 7.23 (1 H, д) 7.55 - 7.67 (1 H, м) 8.06 - 8.17 (1 H, м) 8.62 (1 H, д) 8.87 - 8.98 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C21 H25 F N4O (M+H) ⁺ 369.4, знайдено 369.2
ER-887145		350.5	0.0870	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((циклопентиламіно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} : 1.28 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.61 - 1.71 (м, 4 H) 1.81 (уш.с, 2 H) 2.09 - 2.16 (м, 2 H) 2.65 - 2.77 (м, 2 H) 3.07 - 3.14 (м, 1 H) 3.22 - 3.26 (м, 1 H) 3.37 - 3.42 (м, 2 H) 3.58 (т, J=7.32 Гц, 1 H) 4.07 - 4.15 (м, 1 H) 4.20 - 4.27 (м, 1 H) 4.85 - 4.87 (м, 5 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.60 - 7.64 (м, 1 H) 8.13 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.60 - 8.63 (м, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C21 H25 F N4O (M+H) ⁺ 369.4, знайдено 369.2
ER-887146		378.5	0.0680	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((3-метилциклогексил)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} : 0.86 - 1.10 (м, 5 H) 1.25 - 1.40 (м, 4 H) 1.47 - 1.54 (м, 1 H) 1.62 (с, 1 H) 1.67 - 1.76 (м, 1 H) 1.85 - 1.91 (м, 1 H) 2.09 (д, J=5.27 Гц, 2 H) 2.64 - 2.77 (м, 2 H) 3.09 - 3.17 (м, 2 H) 3.22 - 3.26 (м, 1 H) 3.37 - 3.43 (м, 2 H) 4.07 - 4.15 (м, 1 H) 4.20 - 4.27 (м, 1 H) 4.88 (уш.с, 1 H) 7.23 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.61 (д, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.61 (д, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.95 (д, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C27 H30 N4O (M+H) ⁺ 427.5, знайдено 427.6

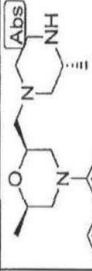
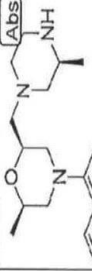
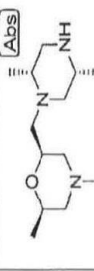
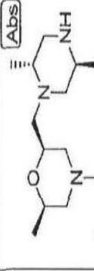
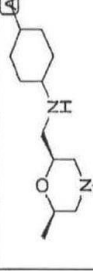
Fig. 6W

ER-887177		373.5	0.0030	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((3-метилпіридин-2-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.12 - 1.16 (м, 3 H) 2.24 - 2.28 (м, 3 H) 2.61 - 2.68 (м, 1 H) 2.77 - 2.84 (м, 1 H) 3.24 - 3.26 (м, 1 H) 3.31 - 3.36 (м, 1 H) 3.55 (д, J=11.72 Hz, 1 H) 3.94 - 4.01 (м, 1 H) 4.30 - 4.47 (м, 3 H) 4.82 - 4.87 (м, 5 H) 6.80 - 6.85 (м, 1 H) 7.19 - 7.24 (м, 1 H) 7.56 - 7.61 (м, 1 H) 7.74 (д, J=7.32 Гц, 1 H) 7.83 (д, J=6.74 Гц, 1 H) 8.07 - 8.11 (м, 1 H) 8.57 - 8.62 (м, 1 H) 8.90 - 8.93 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C17 H19 N3 O2 (M+H+) 298.3, знайдено 298.4
ER-887199		297.4	0.1050	> 2.0	5-((2R,6R)-2-етил-6-(гідроксиметил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 0.99 (3 H, т) 1.43 - 1.68 (2 H, м) 2.60 - 2.73 (1 H, м) 2.74 - 2.89 (1 H, м) 3.31 - 3.46 (2 H, м) 3.76 - 3.88 (1 H, м) 4.21 - 4.29 (т H, м) 4.48 (2 H, ушс) 7.24 (1 H, с) 7.53 - 7.67 (1 H, м) 7.96 - 8.19 (1 H, м) 8.53 - 8.70 (1 H, м) 8.88 - 9.04 (1 H, м)	
ER-887252		435.5	0.0066	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((4-фенілпіридин-2-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.16 - 1.22 (м, 4 H) 2.70 (д, J=12.01, 10.25 Гц, 1 H) 2.79 - 2.88 (м, 1 H) 3.31 - 3.39 (м, 1 H) 3.57 (д, J=11.43 Гц, 1 H) 4.00 - 4.06 (м, 1 H) 4.29 - 4.44 (м, 3 H) 4.80 - 4.85 (м, 5 H) 7.20 - 7.33 (м, 3 H) 7.52 - 7.64 (м, 4 H) 7.74 - 7.79 (м, 2 H) 7.99 (д, J=7.03 Гц, 1 H) 8.11 - 8.15 (м, 1 H) 8.29 (ушс, 1 H) 8.62 - 8.67 (м, 1 H) 8.93 - 8.97 (м, 1 H)	
ER-887253		351.5	0.0072		5-((2R,6S)-2-метил-6-((піперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.25 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.96 - 2.04 (м, 1 H) 2.27 - 2.34 (м, 1 H) 2.64 - 2.79 (м, 3 H) 3.25 (ушс, 1 H) 3.29 - 3.43 (м, 5 H) 3.48 (с, 1 H) 3.52 - 3.63 (м, 9 H) 4.07 - 4.14 (м, 1 H) 4.38 - 4.46 (м, 1 H) 7.16 - 7.24 (м, 1 H) 7.57 - 7.67 (м, 1 H) 8.08 - 8.13 (м, 1 H) 8.58 - 8.62 (м, 1 H) 8.94 (д, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-887258		427.6	0.0852	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-фенілпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.29 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.67 - 2.79 (м, 2 H) 3.30 - 3.43 (м, 7 H) 4.13 - 4.19 (м, 1 H) 4.44 - 4.51 (м, 1 H) 4.82 - 4.86 (м, 5 H) 6.88 - 6.93 (м, 1 H) 6.98 - 7.03 (м, 2 H) 7.22 - 7.29 (м, 3 H) 7.59 - 7.64 (м, 1 H) 8.11 - 8.15 (м, 1 H) 8.61 - 8.65 (м, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)	

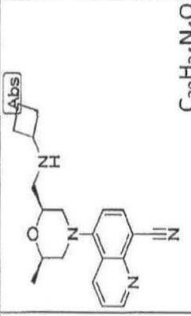
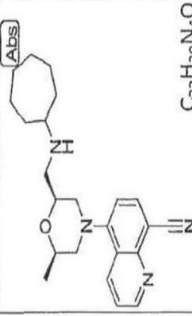
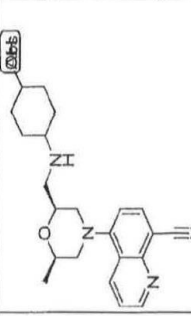
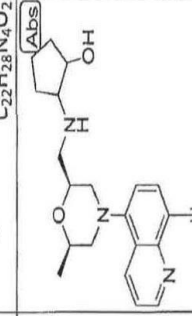
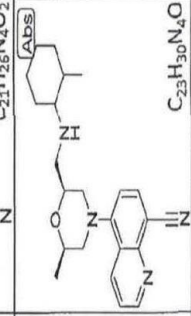
Фіг. 6X

ER-887259		374.4	0.0019	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((6-амінопіридин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{\text{M.Ч.}}$ 1.20 - 1.24 (м, 4 H) 2.61 - 2.68 (м, 1 H) 2.77 - 2.84 (м, 1 H) 3.34 - 3.43 (м, 4 H) 3.47 - 3.52 (м, 1 H) 4.05 - 4.19 (м, 2 H) 4.84 - 4.87 (м, 6 H) 5.96 - 6.04 (м, 2 H) 7.22 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.51 - 7.62 (м, 2 H) 8.11 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.59 - 8.63 (м, 1 H) 8.92 - 8.95 (м, 1 H)
ER-887260		379.5	0.0901	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((2,5-диметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{\text{M.Ч.}}$ 1.28 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.61 - 1.71 (м, 4 H) 1.81 (вшс, 2 H) 2.09 - 2.16 (м, 2 H) 2.65 - 2.77 (м, 2 H) 3.07 - 3.14 (м, 1 H) 3.22 - 3.26 (м, 1 H) 3.37 - 3.42 (м, 2 H) 3.58 (т, J=7.32 Гц, 1 H) 4.07 - 4.15 (м, 1 H) 4.20 - 4.27 (м, 1 H) 4.85 - 4.87 (м, 5 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.60 - 7.64 (м, 1 H) 8.13 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.60 - 8.63 (м, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)
ER-887261		393.5	0.0917	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-ацетилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-887262		382.5	0.2720	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((2S,4R)-4-гідрокси-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{\text{M.Ч.}}$ 1.25 - 1.34 (м, 3 H) 1.98 - 2.05 (м, 1 H) 2.07 - 2.16 (м, 2 H) 2.30 - 2.34 (м, 1 H) 2.66 - 2.79 (м, 3 H) 3.31 (с, 1 H) 3.36 - 3.44 (м, 5 H) 3.64 - 3.68 (м, 1 H) 3.70 (с, 1 H) 3.74 - 3.84 (м, 2 H) 3.95 (д, J=3.81 Гц, 1 H) 3.97 - 4.02 (м, 1 H) 4.11 - 4.15 (м, 1 H) 4.34 - 4.40 (м, 1 H) 4.53 (вшс, 1 H) 7.25 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.62 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.63 - 8.66 (м, 1 H) 8.96 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)
ER-887268		365.5	0.0360	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((R)-2-метилпіперазин-1-іл)метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{\text{M.Ч.}}$ 1.23 - 1.27 (м, 3 H) 1.34 - 1.44 (м, 4 H) 1.98 - 2.04 (м, 1 H) 2.30 - 2.34 (м, 1 H) 2.64 - 2.71 (м, 1 H) 2.74 - 2.80 (м, 2 H) 3.10 - 3.25 (м, 2 H) 3.36 - 3.51 (м, 6 H) 3.55 - 3.63 (м, 3 H) 3.81 - 3.86 (м, 1 H) 4.08 - 4.14 (м, 1 H) 4.35 - 4.41 (м, 1 H) 7.22 - 7.25 (м, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.61 - 8.64 (м, 1 H) 8.95 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)

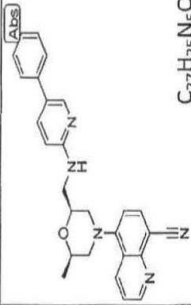
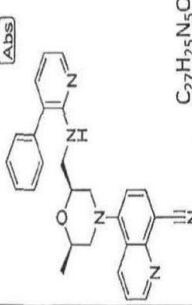
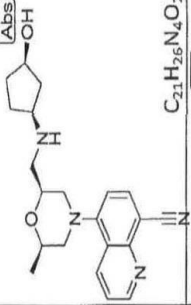
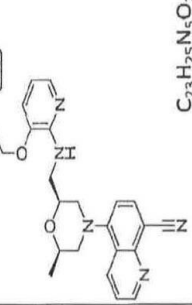
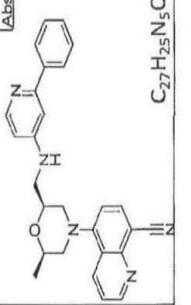
Фіг. 6Y

ER-887269		$C_{21}H_{27}N_5O$	365.5	0.0195	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((R)-3-метилпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ_{MCH} : 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, 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)	РХМС (ESI+) обчисл. для C21 H27 N5 O (M+H+) 366.4, знайдено 366.5
ER-887270		$C_{21}H_{27}N_5O$	365.5	0.0120	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((S)-3-метилпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ_{MCH} : 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)	РХМС (ESI+) обчисл. для C21 H27 N5 O (M+H+) 366.4, знайдено 366.5
ER-887271		$C_{21}H_{27}N_5O$	379.5	0.0150	> 2.0	5-((2R,6S)-2-((2R,5R)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ_{MCH} : 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)	РХМС (ESI+) обчисл. для C22 H29 N5 O (M+H+) 380.5, знайдено 380.7
ER-887272		$C_{22}H_{29}N_5O$	379.5	0.0340	> 2.0	5-((2R,6S)-2-((2R,5S)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил		
ER-887442		$C_{23}H_{30}N_4O$	378.5	0.1487	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((4-метилциклогексил)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил		

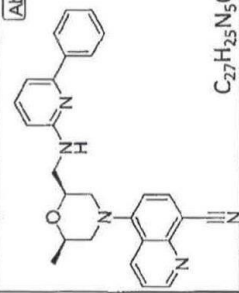
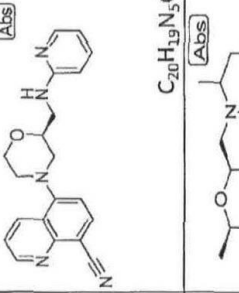
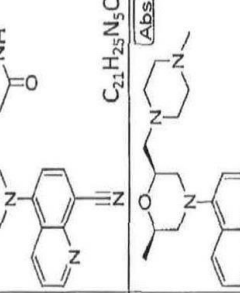
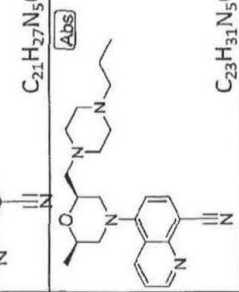

Фіг. 6Z

ER-887443	 <chem>C20H24N4O</chem>	336.4	0.1250	>2.0	5-((2S,6R)-2-((циклобутиламіно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.28 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.85 - 1.95 (м, 2 H) 2.13 - 2.26 (м, 2 H) 2.33 (д, J=9.38 Гц, 2 H) 2.64 - 2.75 (м, 2 H) 2.95 - 3.01 (м, 1 H) 3.09 - 3.15 (м, 1 H) 3.40 (с, 1 H) 3.37 (с, 1 H) 3.75 - 3.81 (м, 1 H) 4.09 (д, J=6.15 Гц, 1 H) 4.16 - 4.23 (м, 1 H) 4.85 - 4.86 (м, 6 H) 7.23 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.12 (дт, J=7.91, 0.88 Гц, 1 H) 8.61 (д, J=8.79 Гц, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)
ER-887444	 <chem>C23H30N4O</chem>	378.5	0.1007	>2.0	5-((2S,6R)-2-((циклогептиламіно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.25 - 1.29 (м, 4 H) 1.55 (уш.с, 4 H) 1.60 (уш.с, 4 H) 1.63 - 1.71 (м, 3 H) 1.78 (уш.с, 2 H) 2.08 (д, J=5.86 Гц, 2 H) 2.63 - 2.77 (м, 2 H) 3.08 - 3.15 (м, 1 H) 3.23 (д, J=14.65 Гц, 1 H) 3.29 (уш.с, 1 H) 3.40 (с, 1 H) 3.37 (с, 1 H) 4.11 (д, J=7.62 Гц, 1 H) 4.18 - 4.25 (м, 1 H) 4.85 - 4.87 (м, 6 H) 7.21 - 7.25 (м, 1 H) 7.58 - 7.63 (м, 1 H) 8.10 - 8.14 (м, 1 H) 8.58 - 8.63 (м, 1 H) 8.93 - 8.96 (м, 1 H)
ER-887526	 <chem>C23H30N4O</chem>	380.5	0.1190	>2.0	5-((2S,6R)-2-(((4-гідроксициклогексил)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.24 - 1.37 (м, 6 H) 1.40 - 1.54 (м, 2 H) 2.04 (с, 1 H) 2.01 (с, 1 H) 2.09 - 2.17 (м, 2 H) 2.64 - 2.76 (м, 2 H) 3.06 - 3.15 (м, 2 H) 3.21 - 3.25 (м, 1 H) 3.40 (с, 1 H) 3.37 (с, 1 H) 3.49 - 3.57 (м, 1 H) 4.07 - 4.14 (м, 1 H) 4.19 - 4.26 (м, 1 H) 4.80 - 4.85 (м, 7 H) 7.23 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.60 (дд, J=8.79, 1.76 Гц, 1 H) 8.95 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-887528	 <chem>C22H28N4O2</chem>	366.5	>2.0	>2.0	5-((2S,6R)-2-(((2-гідроксициклопентил)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-887538	 <chem>C23H30N4O</chem>	378.5	0.0400	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((2-метилциклогексил)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	

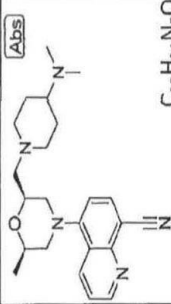
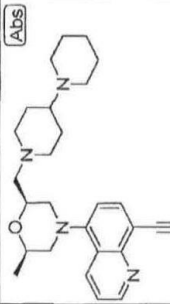
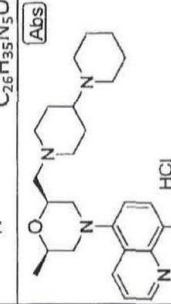
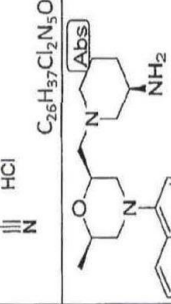
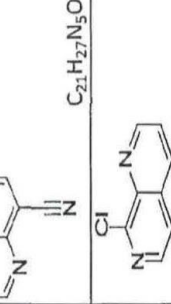
Фіг. 6AA

ER-887539		435.5	0.0020	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((5-фенілпіридин-2-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M, H} : 1.19 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 2.72 (дд, J=12.01, 10.25 Гц, 1 H) 2.83 - 2.89 (м, 1 H) 3.37 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 3.59 (д, J=11.43 Гц, 1 H) 4.00 - 4.05 (м, 1 H) 4.39 - 4.48 (м, 4 H) 4.80 - 4.86 (м, 1 H) 7.18 (д, J=9.38 Гц, 1 H) 7.28 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.39 - 7.50 (м, 3 H) 7.57 - 7.64 (м, 4 H) 8.14 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.19 - 8.26 (м, 2 H) 8.64 - 8.68 (м, 1 H) 8.96 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)
ER-887540		435.5	0.0060	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((3-фенілпіридин-2-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M, H} : 1.17 - 1.21 (м, 4 H) 2.67 - 2.73 (м, 1 H) 2.84 - 2.90 (м, 1 H) 3.38 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 3.59 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 4.02 - 4.08 (м, 1 H) 4.41 - 4.53 (м, 3 H) 4.83 - 4.87 (м, 14 H) 7.00 - 7.05 (м, 1 H) 7.28 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.44 - 7.64 (м, 6 H) 7.78 (дд, J=7.32, 1.17 Гц, 1 H) 7.99 - 8.03 (м, 1 H) 8.14 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.63 - 8.67 (м, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)
ER-887586		366.5	0.0860	>2.0	5-((2S,6R)-2-(((1S,3R)-3-гідроксициклопентил)аміно)метил)-6-метилморфоліно)-хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M, H} : 1.23 - 1.29 (м, 4 H) 1.80 - 1.87 (м, 3 H) 1.93 - 2.04 (м, 3 H) 2.12 - 2.19 (м, 2 H) 2.29 - 2.34 (м, 2 H) 2.64 - 2.79 (м, 5 H) 3.09 - 3.16 (м, 1 H) 3.24 (д, J=2.93 Гц, 1 H) 3.36 - 3.43 (м, 4 H) 3.64 - 3.70 (м, 1 H) 4.08 - 4.13 (м, 1 H) 4.20 - 4.26 (м, 1 H) 4.30 - 4.34 (м, 1 H) 4.82 - 4.86 (м, 7 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.59 - 7.63 (м, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.59 - 8.63 (м, 1 H) 8.94 - 8.96 (м, 1 H)
ER-887587		403.5	0.0020	>2.0	5-((2S,6R)-2-(((3-етоксипіридин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M, H} : 1.14 - 1.18 (м, 4 H) 1.45 - 1.50 (м, 4 H) 2.63 - 2.70 (м, 1 H) 2.80 - 2.87 (м, 1 H) 3.33 - 3.42 (м, 1 H) 3.54 (д, J=11.43 Гц, 1 H) 3.97 - 4.03 (м, 1 H) 4.24 (м, J=7.03 Гц, 3 H) 4.35 - 4.43 (м, 3 H) 4.81 - 4.85 (м, 7 H) 6.80 - 6.86 (м, 1 H) 7.23 - 7.28 (м, 1 H) 7.32 - 7.41 (м, 1 H) 7.51 - 7.54 (м, 1 H) 7.59 - 7.64 (м, 1 H) 8.12 - 8.15 (м, 1 H) 8.60 - 8.66 (м, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)
ER-887588		435.5	0.0030	>2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((2-фенілпіридин-4-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M, H} : 1.18 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.32 (с, 1 H) 2.57 (д, J=11.72 Гц, 1 H) 2.79 (с, 1 H) 3.03 (д, J=11.72 Гц, 1 H) 3.39 - 3.43 (м, 1 H) 4.05 - 4.10 (м, 1 H) 4.20 - 4.23 (м, 1 H) 4.81 - 4.86 (м, 21 H) 6.73 (д, J=2.93 Гц, 1 H) 6.87 - 6.89 (м, 1 H) 7.11 (с, 1 H) 7.13 (с, 1 H) 7.52 - 7.61 (м, 6 H) 8.08 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.21 (с, 1 H) 8.23 (с, 1 H) 8.40 (с, 1 H) 8.41 (с, 1 H) 8.93 - 8.95 (м, 1 H)

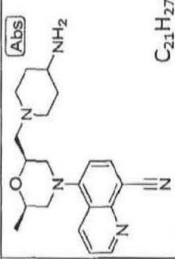
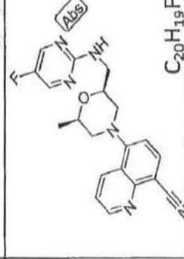
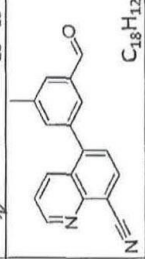
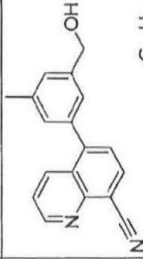
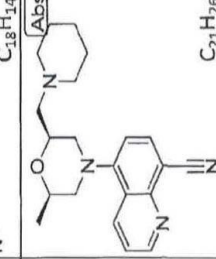
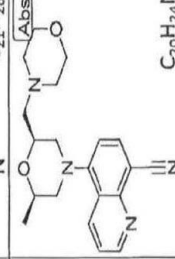
Фіг. 6ВВ

ER-887589	 <chem>C20H25N5O</chem>	435.5	0.1730	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((6-фенілпіридин-2-іл)аміно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,CH} : 1.06 (уш.с, 1 H) 1.97 - 2.02 (м, 1 H) 2.30 - 2.32 (м, 1 H) 2.64 (д, J=9.96 Гц, 1 H) 2.79 (с, 1 H) 2.85 - 2.88 (м, 1 H) 3.33 (с, 1 H) 3.36 - 3.41 (м, 1 H) 3.43 (д, J=4.98 Гц, 1 H) 3.47 (с, 1 H) 3.75 - 3.79 (м, 1 H) 4.81 - 4.85 (м, 19 H) 7.12 (д, J=9.38 Гц, 1 H) 7.19 (д, J=7.32 Гц, 1 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.58 - 7.63 (м, 4 H) 7.78 - 7.82 (м, 2 H) 7.98 - 8.03 (м, 1 H) 8.12 (с, 1 H) 8.13 (с, 1 H) 8.61 - 8.64 (м, 1 H) 8.94 - 8.96 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C20 H19 N5O (M+H+) 346.16, знайдено 346.33
ER-887612	 <chem>C20H19N5O</chem>	345.4	0.6110	> 2.0	(S)-5-(2-((піридин-2-іламіно)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{M,CH} : 2.64 - 2.78 (м, 1 H) 3.04 (тд, J=11.80, 3.10 Гц, 1 H) 3.25 (д, 1 H) 3.79 - 4.09 (м, 4 H) 4.35 (т, J=9.51 Гц, 1 H) 4.80 (д, 1 H) 6.52 (уш.с, 1 H) 7.02 - 7.13 (м, 1 H) 7.17 - 7.29 (м, 1 H) 7.37 - 7.56 (м, 3 H) 8.00 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.41 - 8.52 (м, 1 H) 9.01 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H)	
ER-887722	 <chem>C21H25N5O2</chem>	379.5	0.0170	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((2-метил-5-оксопіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил		
ER-887723	 <chem>C21H25N5O2</chem>	365.5	0.0160	>10 & < 30	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((4-метилпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,CH} : 1.25 (з H, д) 2.57 - 2.75 (2 H, м) 2.93 (3 H, с) 3.11 - 3.22 (2 H, м) 3.31 - 3.42 (3 H, м) 3.44 - 3.60 (7 H, м) 4.04 - 4.18 (1 H, м) 4.29 - 4.43 (1 H, м) 7.16 - 7.27 (1 H, м) 7.54 - 7.64 (1 H, м) 8.06 - 8.14 (1 H, м) 8.57 - 8.65 (1 H, м) 8.90 - 8.98 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C21 H27 N5 O (M+H+) 366.4, знайдено 366.6
ER-887724	 <chem>C23H31N5O</chem>	393.5	0.0150	> 30	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((4-пропілпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{M,CH} : 0.99 (з H, т) 1.23 (3 H, д) 1.65 - 1.78 (2 H, м) 2.56 - 2.66 (1 H, м) 2.68 - 2.77 (1 H, м) 2.91 - 3.00 (2 H, м) 3.02 - 3.16 (2 H, м) 3.27 (4 H, д) 3.34 - 3.49 (6 H, м) 3.98 - 4.15 (1 H, м) 4.21 - 4.37 (1 H, м) 7.16 - 7.27 (1 H, м) 7.57 - 7.63 (1 H, м) 8.07 - 8.17 (1 H, м) 8.54 - 8.65 (1 H, м) 8.90 - 8.99 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C23 H31 N5 O (M+H+) 394.5, знайдено 394.6

Фіг. 6СС

ER-887725	 $C_{23}H_{31}N_5O$	393.5	0.0080	0.8	5-((2S,6R)-2-((4-(диметиламино)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{\text{м.ч.}}$ 1.27 (3 H, д) 2.03 - 2.26 (2 H, м) 2.28 - 2.46 (2 H, м) 2.62 - 2.78 (2 H, м) 2.90 (6 H, с) 3.13 - 3.22 (2 H, м) 3.29 - 3.44 (4 H, м) 3.47 - 3.63 (1 H, м) 3.78 - 3.96 (2 H, м) 4.06 - 4.19 (1 H, м) 4.35 - 4.52 (1 H, м) 7.16 - 7.32 (1 H, м) 7.54 - 7.66 (1 H, м) 8.12 (1 H, д) 8.61 (1 H, д) 8.88 - 9.02 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C23 H31 N5 O (M+H+) 394.5, знайдено 394.7
ER-887927	 $C_{26}H_{35}N_5O$	433.6	0.0114	0.719	5-((2S,6R)-2-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{\text{м.ч.}}$ 1.26 (3 H, д) 1.43 - 1.60 (1 H, м) 1.71 - 1.86 (3 H, м) 1.90 - 2.04 (2 H, м) 2.08 - 2.28 (2 H, м) 2.38 (2 H, ушс) 2.63 - 2.79 (2 H, м) 3.00 - 3.05 (3 H, м) 3.30 - 3.42 (4 H, м) 3.52 (4 H, ушс) 3.77 - 3.94 (2 H, м) 4.12 (1 H, д) 4.43 (1 H, с) 7.23 (1 H, д) 7.49 - 7.71 (1 H, м) 8.11 (1 H, с) 8.50 - 8.66 (1 H, м) 8.85 - 8.99 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C26 H35 N5 O (M+H+) 434.5, знайдено 434.6
ER-887927	 $C_{26}H_{35}Cl_2N_5O$	433.6	0.0109	0.41482	5-((2S,6R)-2-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta_{\text{м.ч.}}$ 1.21 (д, J=6.20 Гц, 3 H) 1.31 - 1.51 (м, 1 H) 1.71 (д, J=13.03 Гц, 1 H) 1.76 - 2.03 (м, 4 H) 2.11 - 2.30 (м, 2 H) 2.30 - 2.41 (м, 2 H) 2.60 - 2.80 (м, 2 H) 2.80 - 3.01 (м, 2 H) 3.03 - 3.21 (м, 2 H) 3.37 - 3.53 (м, 2 H) 3.63 (д, J=11.75 Гц, 1 H) 3.80 (д, J=12.60 Гц, 1 H) 3.97 - 4.15 (м, 1 H) 4.50 (т, J=9.19 Гц, 1 H) 7.19 - 7.34 (м, 1 H) 7.63 - 7.76 (м, 1 H) 8.29 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 8.55 - 8.67 (м, 1 H) 9.07 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H) 10.84 (ушс, 1 H) 10.94 (ушс, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C26 H37 Cl2 N5 O (M+H+) 434.23, знайдено 434.55
ER-887928	 $C_{26}H_{37}Cl_2N_5O$	365.5	0.1410	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-амінопіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{\text{м.ч.}}$ 1.26 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 1.41 (ушс, 1 H) 1.51 - 1.77 (м, 2 H) 1.78 - 2.02 (м, 2 H) 2.03 - 2.29 (м, 2 H) 2.57 - 2.81 (м, 2 H) 3.10 (с, 1 H) 3.05 (с, 1 H) 3.32 (ушс, 1 H) 3.40 (с, 1 H) 3.37 (с, 1 H) 3.59 (ушс, 2 H) 3.73 (ушс, 2 H) 4.12 (дд, J=8.20, 6.45 Гц, 2 H) 4.42 (ушс, 1 H) 4.59 - 4.82 (м, 1 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.44 - 7.65 (м, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.61 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.92 - 8.99 (м, 1 H)	
ER-887960	 $C_{21}H_{27}N_5O$	277.8	1.1800	>20	(2R,6S)-4-(8-хлор-1,7-нафтиридин-5-іл)-2,6-диметилморфолін		

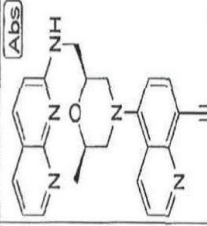
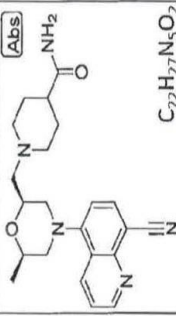
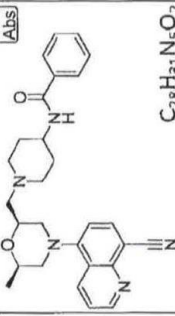
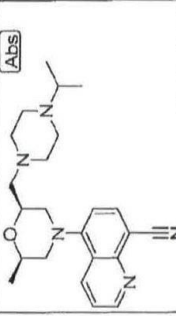
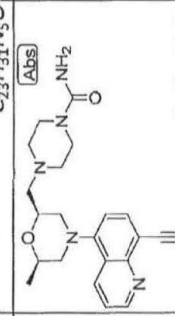
Фіг. 6DD

ER-888070		365.5	0.0215	0.352	5-((2S,6R)-2-((4-амінопіперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 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)	РХМС (ESI+) обчисл. для C21 H27 N5 O (M+H+) 366.4, знайдено 366.2
ER-888137		378.4	0.1860	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((5-фторпіримідин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)-хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.20 - 1.27 (m, 7 H) 2.61 (d, J=11.72 Гц, 1 H) 2.65 - 2.71 (m, 1 H) 3.33 (c, 1 H) 3.36 (c, 1 H) 3.40 (c, 1 H) 3.43 (c, 1 H) 3.47 - 3.50 (m, 2 H) 4.81 - 4.90 (m, 18 H) 7.19 (d, J=8.20 Гц, 1 H) 7.56 - 7.59 (m, 1 H) 8.09 (c, 1 H) 8.11 (c, 1 H) 8.20 (c, 1 H) 8.38 (ушс, 1 H) 8.56 - 8.59 (m, 1 H) 8.92 - 8.94 (m, 1 H)	
ER-888200		272.306	0.8580	> 2.0	5-(3-форміл-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} : 2.57 (c, 3 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.60 (d, J=7.48 Гц, 1 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7.85 (d, J=0.85 Гц, 1 H) 8.15 - 8.28 (m, 2 H) 9.15 (dd, J=4.17, 1.60 Гц, 1 H) 10.10 (c, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C18H12N2O (M+H+) 273.10, знайдено 273.26
ER-888201		274.322	0.1240	> 2.0	5-(3-(гідроксиметил)-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} : 2.47 (d, J=0.64 Гц, 3 H) 4.79 (c, 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 Гц, 1 H) 7.56 (d, J=7.26 Гц, 1 H) 8.16 (d, J=7.48 Гц, 1 H) 8.31 (dd, J=8.76, 1.71 Гц, 1 H) 9.10 (dd, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C18H13ClN2 (M+H+) 275.11, знайдено 275.24
ER-888202		350.5	0.0670	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(піперидин-1-ілметил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.27 (d, J=6.45 Гц, 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 (c, 1 H) 3.59 (c, 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 Гц, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 8.11 - 8.14 (m, 1 H) 8.63 (dd, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.96 (dd, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-888203		350.5	0.2060	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(морфолінометил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 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 (c, 1 H) 7.23 (d, J=7.91 Гц, 1 H) 7.60 (dd, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.11 (d, J=7.91 Гц, 1 H) 8.58 - 8.62 (m, 1 H) 8.92 - 8.95 (m, 1 H)	

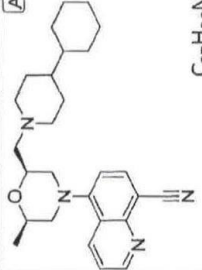
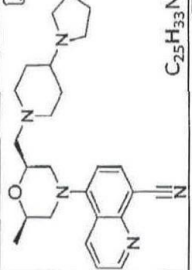
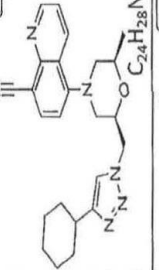
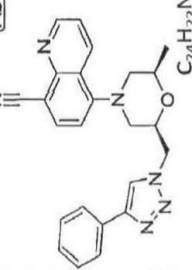
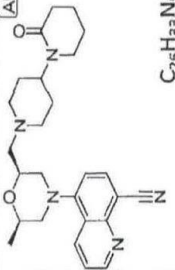
Фіг. 6EE

ER-888204		380.5	0.3350	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((2S,6R)-2,6-диметилморфоліно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.19 - 1.29 (м, 11 H) 2.66 - 2.80 (м, 5 H) 3.29 - 3.41 (м, 4 H) 3.55 (дд, J=18.16, 12.89 Гц, 2 H) 4.12 - 4.18 (м, 1 H) 4.46 (ушс, 1 H) 4.80 - 4.86 (м, 1 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.62 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.62 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)
ER-888205		396.5	0.3550	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((2R,6R)-2-((гідроксиметил)-6-метилморфоліно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.26 (дд, J=12.89, 6.15 Гц, 8 H) 2.66 - 2.84 (м, 4 H) 2.98 (т, J=11.72 Гц, 1 H) 3.30 - 3.42 (м, 5 H) 3.56 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 3.60 - 3.66 (м, 4 H) 3.83 (д, J=10.25 Гц, 1 H) 4.13 - 4.18 (м, 1 H) 4.80 - 4.87 (м, 1 H) 7.25 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.60 - 7.64 (м, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.61 - 8.64 (м, 1 H) 8.94 - 8.97 (м, 1 H)
ER-888285		428.5	0.1200	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(піридин-2-іл)піперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.29 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 2.67 - 2.78 (м, 2 H) 3.35 - 3.43 (м, 5 H) 3.53 (ушс, 2 H) 4.14 - 4.19 (м, 1 H) 4.47 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 6.86 - 6.90 (м, 1 H) 7.08 (д, J=8.79 Гц, 1 H) 7.25 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.62 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 7.75 - 7.79 (м, 1 H) 8.12 - 8.15 (м, 2 H) 8.61 - 8.65 (м, 1 H) 8.95 - 8.97 (м, 1 H)
ER-888286		428.5	1.3700	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(піридин-4-іл)піперазин-1-іл)-метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.22 (д, J=6.15 Гц, 2 H) 2.60 - 2.80 (м, 2 H) 3.29 - 3.49 (м, 5 H) 3.56 (с, 1 H) 3.53 (с, 1 H) 3.94 - 4.13 (м, 2 H) 4.18 - 4.42 (м, 2 H) 4.43 - 4.66 (м, 1 H) 4.83 - 5.07 (м, 5 H) 7.25 - 7.48 (м, 2 H) 7.59 - 7.75 (м, 1 H) 8.18 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.37 (д, J=7.62 Гц, 2 H) 8.63 - 8.77 (м, 1 H) 8.99 - 9.03 (м, 1 H)
ER-888288		407.5	0.0220	> 10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)-метил)піперидин-4-іл)ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.27 (д, J=6.45 Гц, 3 H) 1.72 - 1.85 (м, 1 H) 1.90 - 1.96 (м, 3 H) 2.09 - 2.20 (м, 2 H) 2.64 - 2.75 (м, 2 H) 3.11 - 3.20 (м, 2 H) 3.29 - 3.41 (м, 3 H) 3.73 (с, 1 H) 3.70 (с, 1 H) 3.85 - 3.92 (м, 1 H) 4.09 - 4.16 (м, 1 H) 4.41 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 4.81 - 4.86 (м, 8 H) 7.23 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.61 (дд, J=8.50, 1.47 Гц, 1 H) 8.95 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)
ER-888288		407.5	0.0050	> 10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)ацетамід гідрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.27 (з, H, д) 1.69 - 1.86 (2 H, м) 1.93 (3 H, с) 2.04 - 2.20 (з H, м) 2.60 - 2.79 (3 H, м) 3.07 - 3.22 (2 H, м) 3.36 - 3.42 (2 H, м) 3.67 - 3.76 (2 H, м) 3.82 - 3.94 (1 H, м) 4.08 - 4.18 (1 H, м) 4.35 - 4.46 (1 H, м) 7.15 - 7.28 (1 H, м) 7.54 - 7.66 (1 H, м) 8.05 - 8.17 (1 H, м) 8.56 - 8.65 (1 H, м) 8.89 - 8.99 (1 H, м)

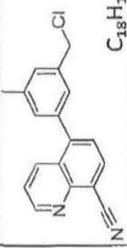
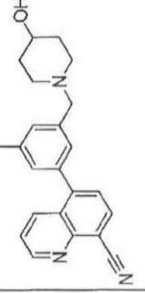
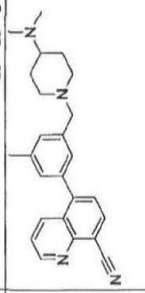
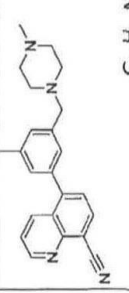
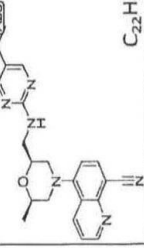
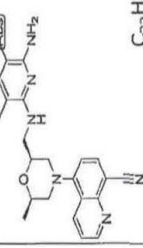
Фіг. 6FF

ER-888289	 C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O	410.5	0.0740	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((1,8-нафтиридин-2-іл)аміно)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.17 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 1.94 (с, 1 H) 2.64 (дд, J=12.01, 10.25 Гц, 2 H) 2.86 - 2.99 (м, 1 H) 3.29 - 3.48 (м, 3 H) 3.64 (с, 1 H) 3.61 (с, 1 H) 3.80 - 4.05 (м, 2 H) 4.37 - 4.57 (м, 1 H) 4.66 (дд, J=13.18, 8.20 Гц, 1 H) 4.78 - 4.98 (м, 6 H) 5.37 (дд, J=13.18, 2.64 Гц, 1 H) 7.15 (д, J=9.08 Гц, 1 H) 7.29 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.42 - 7.59 (м, 1 H) 7.65 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 2 H) 8.04 - 8.29 (м, 2 H) 8.56 - 8.75 (м, 2 H) 8.76 - 8.90 (м, 1 H) 8.91 - 9.09 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5 O2(M+H+) 394.4, знайдено 394.5
ER-888320	 C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂	393.5	0.0520	> 2.0	1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.25 (3 H, д) 2.05 - 2.23 (3 H, м) 2.35 - 2.47 (2 H, м) 2.61 - 2.77 (2 H, м) 3.10 - 3.21 (3 H, м) 3.31 - 3.42 (2 H, м) 3.68 (1 H, м, уш.с) 3.74 - 3.94 (2 H, м) 4.08 - 4.21 (1 H, м) 4.38 - 4.50 (1 H, м) 7.17 - 7.27 (1 H, м) 7.54 - 7.66 (1 H, м) 8.09 - 8.16 (1 H, м) 8.57 - 8.66 (1 H, м) 8.89 - 8.98 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5 O2(M+H+) 394.4, знайдено 394.5
ER-888321	 C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂	469.6	0.0072	> 2.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.27 (3 H, д) 1.85 - 2.08 (2 H, м) 2.10 - 2.35 (3 H, м) 2.59 - 2.82 (2 H, м) 3.24 - 3.31 (2 H, м) 3.33 - 3.43 (3 H, м) 3.72 - 3.82 (2 H, м) 4.09 - 4.21 (2 H, м) 4.35 - 4.50 (1 H, м) 7.21 - 7.27 (1 H, м) 7.39 - 7.48 (2 H, м) 7.49 - 7.54 (1 H, м) 7.58 - 7.66 (1 H, м) 7.72 - 7.86 (2 H, м) 8.08 - 8.19 (1 H, м) 8.57 - 8.69 (1 H, м) 8.90 - 9.02 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C28H31N5 O2(M+H+) 470.5, знайдено 470.6
ER-888322	 C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O	393.5	0.0630	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-ізопропілпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.22 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.31 - 1.36 (м, 8 H) 2.63 (дд, J=12.31, 10.25 Гц, 1 H) 2.72 (дд, J=12.01, 10.25 Гц, 1 H) 2.81 - 2.87 (м, 2 H) 3.29 - 3.41 (м, 6 H) 3.43 - 3.52 (м, 1 H) 4.04 - 4.09 (м, 1 H) 4.19 - 4.25 (м, 1 H) 7.22 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.58 - 7.62 (м, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.61 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.95 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C28H31N5 O2(M+H+) 470.5, знайдено 470.6
ER-888330	 C ₂₁ H ₂₆ N ₆ O ₂	394.5	0.4570	> 2.0	4-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперазин-1-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.25 (уш.с, 1 H) 1.33 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.67 - 2.84 (м, 2 H) 3.23 (уш.с, 2 H) 3.27 - 3.49 (м, 6 H) 4.19 (д, J=6.15 Гц, 2 H) 4.47 (уш.с, 2 H) 4.84 - 5.07 (м, 6 H) 7.30 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.49 - 7.77 (м, 2 H) 8.18 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.67 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.85 - 9.06 (м, 1 H)	

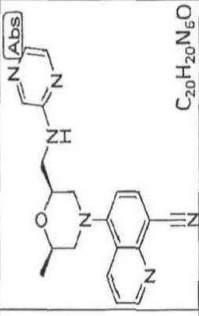
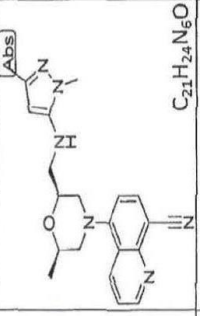
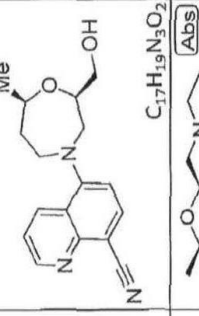
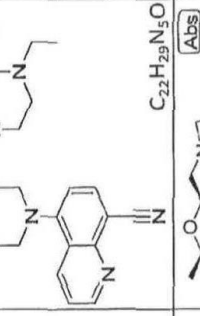
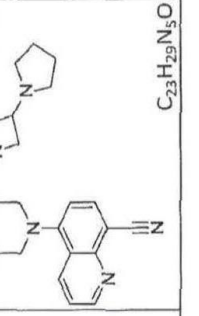
Фіг. 6GG

ER-888479		432.6	0.3220	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-циклогексилпиперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 0.85 - 1.04 (2 H, м) 1.11 - 1.21 (3 H, м) 1.27 (3 H, д) 1.38 - 1.41 (2 H, м) 1.66 (1 H, д) 1.69 - 1.80 (5 H, м) 1.89 - 2.06 (2 H, м) 2.61 - 2.77 (2 H, м) 2.87 - 3.06 (2 H, м) 3.20 - 3.24 (2 H, м) 3.31 - 3.43 (3 H, м) 3.63 - 3.72 (2 H, м) 4.06 - 4.18 (1 H, м) 4.37 - 4.44 (1 H, м) 7.18 - 7.27 (1 H, м) 7.56 - 7.65 (1 H, м) 8.06 - 8.16 (1 H, м) 8.57 - 8.65 (1 H, м) 8.91 - 8.98 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C27H36N4 O(M+H+) 433.6, знайдено 433.2
ER-888480		419.6	0.0263	0.536	5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(піролідин-1-іл)пиперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.29 (д, J=6.45 Гц, 2 H) 1.98 (с, 2 H) 2.12 (с, 2 H) 2.45 (уш, с, 2 H) 2.64 - 2.80 (м, 1 H) 3.19 (уш, с, 2 H) 3.24 - 3.51 (м, 4 H) 3.70 (уш, с, 1 H) 3.81 (уш, с, 1 H) 3.88 (уш, с, 1 H) 4.09 - 4.20 (м, 1 H) 4.45 (уш, с, 1 H) 4.77 (с, 1 H) 4.81 - 4.88 (м, 16 H) 4.92 (с, 1 H) 7.26 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.64 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 8.15 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.58 - 8.68 (м, 1 H) 8.90 - 9.06 (м, 1 H)	
ER-888603		416.5	0.4060	> 2.0	5-((2R,6R)-2-((4-циклогексил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил		
ER-888604		410.5	0.1230	> 2.0	5-((2R,6R)-2-метил-6-((4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.21 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 2.58 - 2.73 (м, 2 H) 3.33 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 3.44 - 3.50 (м, 1 H) 4.01 - 4.09 (м, 1 H) 4.36 - 4.42 (м, 1 H) 4.54 - 4.61 (м, 1 H) 4.63 - 4.69 (м, 1 H) 4.83 - 4.86 (м, 4 H) 7.21 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.29 - 7.34 (м, 1 H) 7.38 - 7.43 (м, 2 H) 7.59 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 7.77 - 7.81 (м, 2 H) 8.10 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.33 (с, 1 H) 8.58 - 8.62 (м, 1 H) 8.91 - 8.94 (м, 1 H)	
ER-888605		432.6	0.0360	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((2-оксо[1,4'-біпиперидин]-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.24 (д, J=6.45 Гц, 3 H) 1.32 (с, 1 H) 1.39 (с, 1 H) 1.57 - 1.82 (м, 4 H) 1.83 - 2.05 (м, 2 H) 2.17 - 2.42 (м, 2 H) 2.48 - 2.74 (м, 3 H) 2.74 - 2.90 (м, 2 H) 3.24 (уш, с, 2 H) 3.30 (уш, с, 1 H) 3.38 (с, 1 H) 3.35 (с, 1 H) 4.08 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 4.23 (уш, с, 1 H) 4.43 (с, 1 H) 4.40 (с, 1 H) 4.75 (уш, с, 1 H) 4.80 (уш, с, 1 H) 4.90 (с, 1 H) 7.22 (д, J=8.20 Гц, 2 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.43 (уш, с, 2 H) 8.62 (д, J=8.50 Гц, 2 H) 8.95 (д, J=4.10 Гц, 1 H)	

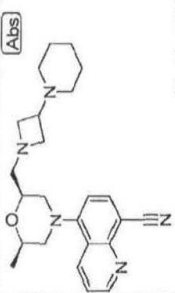
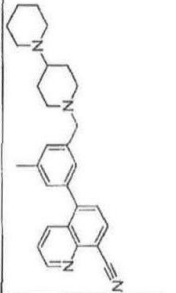
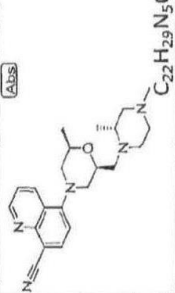
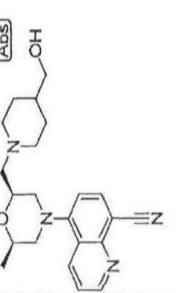
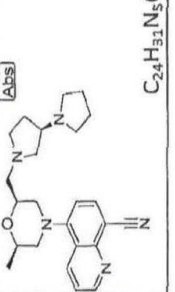
Фіг. 6НН

ER-888644		292.768	1.0940	> 2.0	5-(3-(хлорметил)-5-метилфеніл)-хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} : 2.48 (с, 3 H) 4.65 (с, 2 H) 7.23 (с, 1 H) 7.27 - 7.31 (м, 1 H) 7.37 (с, 1 H) 7.53 (дд, J=8.65, 4.17 Гц, 1 H) 7.58 (д, J=7.48 Гц, 1 H) 8.18 (д, J=7.48 Гц, 1 H) 8.29 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.14 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H) знайдено 293.26	РХМС (ESI+) обчисл. для C18H14N2O(M+H+) 293.08, знайдено 293.26
ER-888645		357.455	0.3220	> 2.0	5-(3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} : 1.52 - 1.78 (м, 2 H) 1.83 - 1.98 (м, 2 H) 2.21 (т, J=9.61 Гц, 2 H) 2.45 (с, 3 H) 2.70 - 2.88 (м, 2 H) 3.56 (с, 2 H) 3.65 - 3.85 (м, 1 H) 7.16 (с, 1 H) 7.25 - 7.31 (м, 2 H) 7.51 (дд, J=8.55, 4.06 Гц, 1 H) 7.58 (д, J=7.48 Гц, 1 H) 8.17 (д, J=7.48 Гц, 1 H) 8.33 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.12 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H) знайдено 358.41	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H23N3O(M+H+) 358.19, знайдено 358.41
ER-888646		384.524	0.1380	0.4850	5-(3-(4-(диметиламіно)піперидин-1-іл)метил-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} : 1.51 - 1.68 (м, 2 H) 1.70 - 1.97 (м, 2 H) 1.99 - 2.11 (м, 2 H) 2.25 - 2.40 (м, 4 H) 2.45 (с, 3 H) 3.00 (д, 2 H) 3.56 (с, 2 H) 7.16 (с, 1 H) 7.21 (с, 1 H) 7.24 - 7.31 (м, 1 H) 7.51 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 7.57 (д, J=7.48 Гц, 1 H) 8.17 (д, J=7.48 Гц, 1 H) 8.33 (дд, J=8.76, 1.71 Гц, 1 H) 9.12 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H) знайдено 385.46	РХМС (ESI+) обчисл. для C25H28N4(M+H+) 385.23, знайдено 385.46
ER-888647		355.471	0.2300	> 2.0	5-(3-метил-5-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} : 2.31 (с, 3 H) 2.36 - 2.65 (м, 11 H) 3.59 (с, 2 H) 7.15 (с, 1 H) 7.22 (с, 1 H) 7.25 - 7.31 (м, 1 H) 7.51 (дд, J=8.65, 4.17 Гц, 1 H) 7.57 (д, J=7.48 Гц, 1 H) 8.17 (д, J=7.48 Гц, 1 H) 8.32 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.12 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H) знайдено 357.43	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H24N4(M+H+) 357.20, знайдено 357.43
ER-888701		388.5	0.0710	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((5-етилпіримідин-2-іл)аміно)метил-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.22 (3 H, д) 1.96 (3 H, с) 1.98 (3 H, с) 2.57 - 2.69 (1 H, м) 2.72 - 2.85 (1 H, м) 3.30 - 3.44 (2 H, м) 3.45 - 3.63 (2 H, м) 4.03 - 4.10 (1 H, м) 4.13 - 4.25 (1 H, м) 7.13 (1 H, с) 7.16 - 7.24 (1 H, м) 7.51 - 7.63 (1 H, м) 8.03 - 8.15 (1 H, м) 8.52 - 8.61 (1 H, м) 8.86 - 8.96 (1 H, м) знайдено 403.4	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H26N6O(M+H+) 403.4, знайдено 403.6
ER-888838		402.5	0.0020	> 2.0	3,5-диметилпіридин-2-іл)аміно)метил-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.22 (3 H, д) 1.96 (3 H, с) 1.98 (3 H, с) 2.57 - 2.69 (1 H, м) 2.72 - 2.85 (1 H, м) 3.30 - 3.44 (2 H, м) 3.45 - 3.63 (2 H, м) 4.03 - 4.10 (1 H, м) 4.13 - 4.25 (1 H, м) 7.13 (1 H, с) 7.16 - 7.24 (1 H, м) 7.51 - 7.63 (1 H, м) 8.03 - 8.15 (1 H, м) 8.52 - 8.61 (1 H, м) 8.86 - 8.96 (1 H, м) знайдено 403.4	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H26N6O(M+H+) 403.4, знайдено 403.6

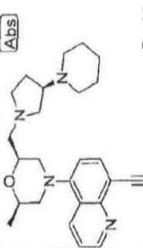
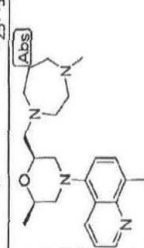
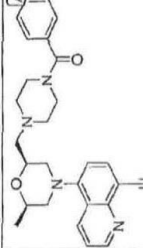
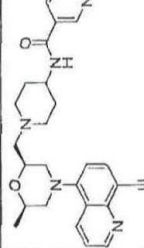
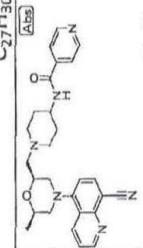
Фіг. 6П

ER-888896		360.4	0.2100	> 30	5-((2R,6S)-2-метил-6- ((піразин-2- іламіно)метил) морфоліно)хінолін-8- карбонітрил	
ER-888977		376.5	0.2100	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((1,3- диметил-1H-піразол-5- іл)аміно)метил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил	
ER-889363		297.4			5-((2R,7R)-2- (гідроксиметил)-7- метил-1,4-оксазепан-4- іл)хінолін-8- карбонітрил	CDCl ₃ /400 МГц: 1.36 (д, 3H, J=6.4 Гц), 1.96 (м, 1H), 2.18 (ад, 1H, J=4.4 & 8.4 Гц), 2.27 (м, 1H), 3.39 (ад, 1H, J=8.8 & 12.8 Гц), 3.45-3.69 (м, 5H), 4.01 (м, 1H), 4.14 (м, 1H), 7.13 (д, 1H, J=8.0 Гц), 7.51 (ад, 1H, J=4.4 & 8.4 Гц), 8.02 (д, 1H, J=8.0 Гц), 8.52 (ад, 1H, J=1.2 & 8.4 Гц), 9.08 (ад, 1H, J=1.2 & 4.4 Гц).
ER-889448		379.5	0.0210	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4- етилпіперазин-1- іл)метил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} : 1.17 ~ 1.38 (м, 4 H) 2.33 (с, 2 H) 2.54 - 2.81 (м, 4 H) 2.88 (ушс, 1 H) 2.97 - 3.13 (м, 3 H) 3.17 (ушс, 2 H) 3.29 - 3.53 (м, 3 H) 3.95 - 4.09 (м, 1 H) 4.13 (ушс, 1 H) 7.15 - 7.40 (м, 2 H) 7.56 - 7.83 (м, 2 H) 8.11 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.28 (ушс, 1 H) 8.60 (д, J=8.79 Гц, 1 H) 8.90 - 9.16 (м, 1 H)
ER-889469		391.5	0.0160	4.969	5-((2R,6S)-2-метил-6- ((3-(піролідин-1- іл)азетидин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} : 1.22 (д, J=6.15 Гц, 2 H) 1.88 - 2.04 (м, 3 H) 2.31 (с, 2 H) 2.53 - 2.75 (м, 2 H) 2.81 - 2.94 (м, 3 H) 2.94 - 3.09 (м, 2 H) 3.29 - 3.50 (м, 2 H) 3.61 - 3.81 (м, 2 H) 3.90 - 4.14 (м, 3 H) 7.07 - 7.29 (м, 2 H) 7.55 - 7.72 (м, 2 H) 7.99 - 8.23 (м, 2 H) 8.52 - 8.72 (м, 1 H) 8.78 - 9.01 (м, 1 H)

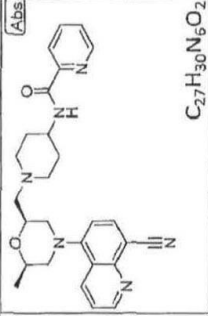
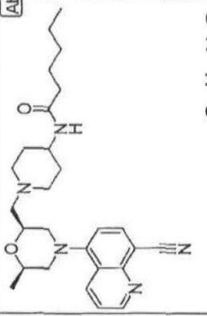
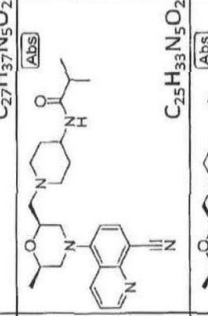
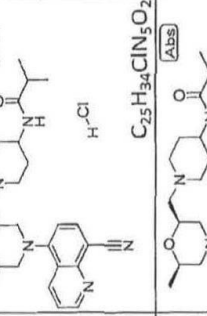

Фіг. 6JJ

ER-889470		405.5	0.0205	6.516	5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-піперидин-1-іл)азетидин-1-іл)метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.23 (д, J=6.45 Гц, 2 H) 1.54 (д, J=4.39 Гц, 2 H) 1.60 - 1.83 (м, 3 H) 2.02 (д, J=16.11 Гц, 1 H) 2.32 (с, 2 H) 2.48 - 2.75 (м, 4 H) 2.88 (с, 1 H) 3.02 (с, 1 H) 3.06 - 3.25 (м, 2 H) 3.29 - 3.39 (м, 2 H) 3.40 - 3.61 (м, 1 H) 3.72 - 3.94 (м, 2 H) 3.99 - 4.26 (м, 3 H) 4.90 (уш.с, 1 H) 7.22 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.18 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.51 - 7.75 (м, 2 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 2 H) 8.19 (уш.с, 2 H) 8.39 - 8.63 (м, 1 H) 8.95 (дд, J=4.39, 1.46 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C28H32N4 (M+H+) 425.27, знайдено 425.48
ER-889504		424.589	0.4590	0.3170	5-(3-((1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)-5-метилфеніл)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} 1.44 (д, J=4.91 Гц, 2 H) 1.50 - 1.69 (м, 6 H) 1.79 (д, J=11.96 Гц, 2 H) 2.00 (тд, J=11.75, 2.14 Гц, 2 H) 2.29 (т, J=11.43 Гц, 1 H) 2.45 (с, 3 H) 2.51 (уш.с, 4 H) 2.99 (д, J=11.75 Гц, 2 H) 3.54 (с, 2 H) 7.15 (с, 1 H) 7.21 (с, 1 H) 7.24 - 7.30 (м, 1 H) 7.46 - 7.55 (м, 1 H) 7.57 (м, J=7.48 Гц, 1 H) 8.17 (м, J=7.48 Гц, 1 H) 8.33 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.12 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C28H32N4 (M+H+) 425.27, знайдено 425.48
ER-889556		379.5	0.0855	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((R)-2,4-диметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.01 - 1.10 (м, 4 H) 1.16 - 1.23 (м, 4 H) 1.87 - 1.97 (м, 1 H) 2.16 - 2.25 (м, 5 H) 2.29 - 2.38 (м, 1 H) 2.46 - 2.70 (м, 7 H) 2.84 - 2.98 (м, 2 H) 3.25 - 3.37 (м, 3 H) 3.96 - 4.12 (м, 2 H) 4.80 - 4.85 (м, 1 H) 7.11 - 7.18 (м, 1 H) 7.52 - 7.59 (м, 1 H) 8.00 - 8.08 (м, 1 H) 8.52 - 8.59 (м, 1 H) 8.86 - 8.92 (м, 1 H)	
ER-889557		380.5	0.4970	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.26 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 1.47 - 1.69 (м, 2 H) 1.75 (д, J=3.22 Гц, 1 H) 1.83 - 2.04 (м, 2 H) 2.29 (с, 1 H) 2.53 - 2.75 (м, 2 H) 2.88 (с, 1 H) 2.94 - 3.10 (м, 2 H) 3.13 - 3.25 (м, 2 H) 3.29 - 3.50 (м, 3 H) 3.53 - 3.71 (м, 2 H) 3.90 - 4.17 (м, 1 H) 4.27 - 4.50 (м, 1 H) 7.09 - 7.29 (м, 1 H) 7.53 - 7.67 (м, 1 H) 7.96 - 8.16 (м, 1 H) 8.38 (уш.с, 1 H) 8.49 - 8.76 (м, 1 H) 8.77 - 8.99 (м, 1 H)	
ER-889571		405.5	0.0050	5.01	5-((2S,6R)-2-((R)-[1,3'-біпіролідин]-1'-ілметил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.18 - 1.25 (3 H, д) 1.94 - 2.01 (3 H, м) 2.29 - 2.36 (4 H, м) 2.60 - 2.73 (4 H, м) 2.91 - 3.00 (1 H, м) 3.09 - 3.19 (3 H, м) 3.32 - 3.40 (2 H, м) 7.15 - 7.26 (3 H, м) 7.58 - 7.63 (1 H, м) 7.64 - 7.71 (2 H, м) 8.08 - 8.16 (1 H, м) 8.43 - 8.49 (2 H, м) 8.57 - 8.66 (1 H, м) 8.91 - 9.01 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C24H31N5 O (M+H+) 406.5, знайдено 406.4

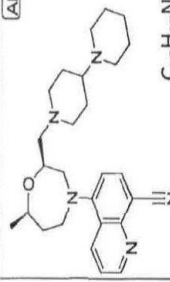
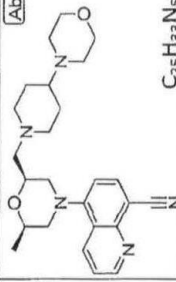
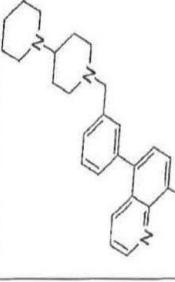
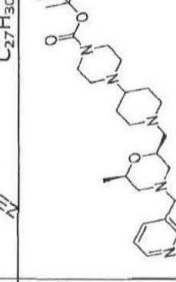
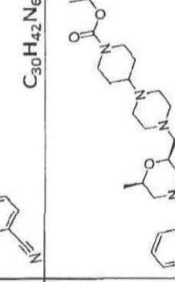
Фіг. 6КК

ER-889572	 C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O	419.6	0.2515	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((R)-3-(піперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.23 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.22 (ушс, 2 H) 2.29 (с, 4 H) 2.55-2.81 (м, 2 H) 2.93 (с, 2 H) 3.04-3.25 (м, 2 H) 3.29-3.40 (м, 2 H) 3.45 (ушс, 3 H) 3.66 (ушс, 3 H) 3.90-4.18 (м, 2 H) 4.32 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.04-7.27 (м, 4 H) 7.38-7.61 (м, 1 H) 7.66 (д, J=8.20 Гц, 3 H) 7.97-8.12 (м, 1 H) 8.59 (д, J=7.62 Гц, 1 H) 8.92 (д, J=2.64 Гц, 1 H) 8.82-9.00 (м, 1 H)
ER-889601	 C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O	379.5	0.0185	9.4	5-((2R,6S)-2-метил-6-(((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.22 (д, J=6.15, 0.88 Гц, 4 H) 2.31 (с, 1 H) 2.58-2.86 (м, 8 H) 3.30-3.46 (м, 3 H) 3.51 (ушс, 2 H) 3.79 (ушс, 3 H) 3.91-4.11 (м, 2 H) 4.13-4.26 (м, 1 H) 7.04-7.30 (м, 2 H) 7.31-7.46 (м, 6 H) 7.49-7.70 (м, 2 H) 7.76-8.00 (м, 2 H) 8.04-8.19 (м, 2 H) 8.47-8.62 (м, 1 H) 8.78-8.95 (м, 1 H)
ER-889602	 C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O	455.6	0.0530	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-бензоілпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{М.Ч.} 1.22 (д, J=6.45 Гц, 1 H) 1.30 (с, 1 H) 1.40 (с, 1 H) 1.47 (с, 1 H) 1.59 (ушс, 1 H) 1.92 (ушс, 1 H) 2.26 (с, 1 H) 2.51 (с, 1 H) 2.66 (с, 1 H) 2.62 (с, 1 H) 3.01 (с, 1 H) 3.17 (ушс, 1 H) 3.21-3.30 (м, 2 H) 3.34 (ушс, 1 H) 3.39 (ушс, 1 H) 3.87 (с, 1 H) 4.06 (ушс, 1 H) 4.15 (ушс, 1 H) 4.21 (с, 1 H) 4.37 (с, 1 H) 4.84 (с, 2 H) 5.00 (ушс, 1 H) 7.22 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.50 (ушс, 1 H) 7.59 (ушс, 1 H) 7.82 (ушс, 1 H) 8.12 (д, J=7.62 Гц, 1 H) 8.21 (ушс, 1 H) 8.35-8.56 (м, 1 H) 8.56-8.78 (м, 1 H) 8.93 (д, J=4.10 Гц, 1 H)
ER-889728	 C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₂	470.6	0.0370	> 2.0	N-((1-((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-піперидин-4-іл)нікотинамід	
ER-889729	 C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₂	470.6	0.0220	> 2.0	N-((1-((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-піперидин-4-іл)ізонікотинамід	

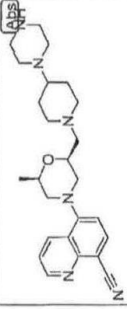
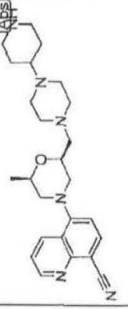
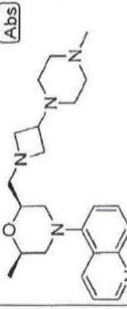
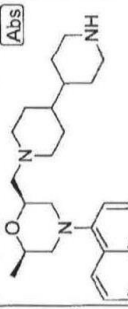
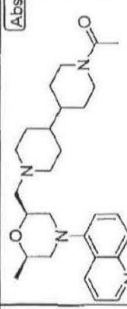
Фіг. 6L

ER-889734	 C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₂	470.6	0.2690	> 2.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-піперидин-4-іл)піколінамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.28 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 1.75 - 1.97 (м, 2 H) 2.08 (ушс, 2 H) 2.59 - 2.84 (м, 3 H) 2.84 - 3.09 (м, 2 H) 3.24 - 3.49 (м, 4 H) 3.94 - 4.22 (м, 2 H) 4.30 (ушс, 1 H) 7.26 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.51 - 7.60 (м, 1 H) 7.64 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 7.91 - 8.02 (м, 1 H) 8.04 - 8.30 (м, 2 H) 8.45 (с, 1 H) 8.55 - 8.82 (м, 2 H) 8.94 - 9.16 (м, 1 H)	
ER-889744	 C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₂	463.6	0.0590	> 2.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)гексанамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 0.72 - 0.96 (м, 2 H) 1.13 - 1.39 (м, 4 H) 1.46 - 1.75 (м, 3 H) 1.77 (с, 1 H) 1.88 (с, 1 H) 2.03 - 2.28 (м, 2 H) 2.40 (ушс, 1 H) 2.51 - 2.80 (м, 2 H) 2.91 (ушс, 1 H) 3.06 (д, J=6.45 Гц, 1 H) 3.17 (ушс, 1 H) 3.24 - 3.33 (м, 2 H) 3.33 - 3.55 (м, 2 H) 3.70 (ушс, 1 H) 4.07 (ушс, 1 H) 4.20 (ушс, 1 H) 4.87 (с, 3 H) 7.24 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.63 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 7.85 (с, 1 H) 8.14 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.50 (с, 1 H) 8.57 (с, 1 H) 8.97 (дд, J=4.39, 1.46 Гц, 1 H)	
ER-889745	 C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₂	435.6	0.0675	0.0052? >10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-піперидин-4-іл)ізобутирамід		
ER-889745	 C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₂	472.0	0.0062	> 10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-піперидин-4-іл)ізобутирамід гідрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 0.97 - 1.08 (7 H, м) 1.11 - 1.17 (2 H, м) 1.20 - 1.29 (5 H, м) 1.96 - 2.04 (2 H, м) 2.32 - 2.45 (1 H, м) 2.60 - 2.74 (2 H, м) 2.95 - 3.03 (1 H, м) 3.32 - 3.40 (2 H, м) 7.19 - 7.26 (1 H, м) 7.57 - 7.66 (1 H, м) 8.08 - 8.17 (1 H, м) 8.26 - 8.37 (5 H, м) 8.59 - 8.66 (1 H, м) 8.92 - 8.99 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) 436.5, знайдено 436.6
ER-889746	 C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₂	449.6	0.1100	0.0049	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-піперидин-4-іл)піваламід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.18 (с, 2 H) 1.28 (т, J=6.15 Гц, 2 H) 1.44 (с, 1 H) 1.72 - 1.90 (м, 2 H) 1.93 (ушс, 1 H) 2.02 (ушс, 1 H) 2.23 (д, J=9.96 Гц, 1 H) 2.57 - 2.83 (м, 2 H) 2.92 (д, J=7.62 Гц, 1 H) 3.08 (ушс, 1 H) 3.20 - 3.35 (м, 3 H) 3.35 - 3.56 (м, 2 H) 3.89 (ушс, 2 H) 4.13 (ушс, 1 H) 4.29 (ушс, 1 H) 4.34 (ушс, 1 H) 4.88 (с, 3 H) 7.23 - 7.45 (м, 1 H) 7.56 - 7.82 (м, 1 H) 8.11 - 8.24 (м, 1 H) 8.32 (с, 1 H) 8.66 (д, J=8.79 Гц, 1 H) 8.95 - 9.11 (м, 1 H)	

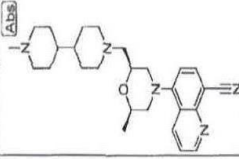
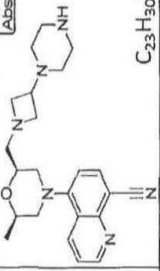
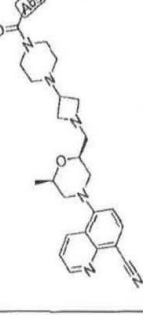
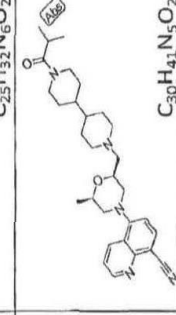
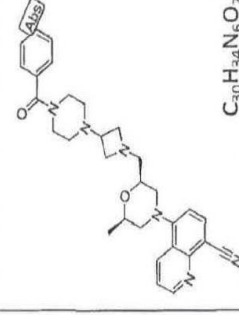
Фіг. 6MM

ER-889822	 <chem>C27H37N5O</chem>	447.6	0.1470	0.155	5-((2S,7R)-2-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)-7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ _{м.ч.} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C27H37N5O (М+Н+) 448.6, знайдено 448.5
ER-890093	 <chem>C25H33N5O2</chem>	435.6	0.0400	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-морфолінопіперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ _{м.ч.} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C25H33N5O2 (М+Н+) 436.27, знайдено 436.41
ER-890094	 <chem>C27H33N4</chem>	410.562	0.7930	0.3870	5-(3-([1,4'-біпіперидин]-1'-ілметил)феніл)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d ₁) δ _{м.ч.} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C27H33N4 (М+Н+) 411.25, знайдено 411.39
ER-890104	 <chem>C30H42N6O3</chem>	534.7	0.2880	2.845	трет-бутил-4-(4-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)піперазин-1-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d ₁) δ _{м.ч.} : 1.27 (д, J=6.41 Гц, 4 H), 1.40 (м, 1 H), 1.57 (с, 9 H), 1.80 (м, 2 H), 2.35 (м, 1 H), 2.50 - 2.74 (м, 12 H), 3.24 - 3.35 (м, 1 H), 3.41 (д, J=11.75 Гц, 1 H), 3.97 - 4.13 (м, 2 H), 7.09 (д, J=8.12 Гц, 1 H), 7.47 - 7.55 (м, 1 H), 8.05 (д, J=7.90 Гц, 1 H), 8.46 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H), 9.08 (дд, J=4.06, 1.71 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C30H42N6O3 (М+Н+) 535.34, знайдено 535.49
ER-890105	 <chem>C30H42N6O3</chem>	534.7	0.1020	7.002	трет-бутил-4-(4-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперазин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат		

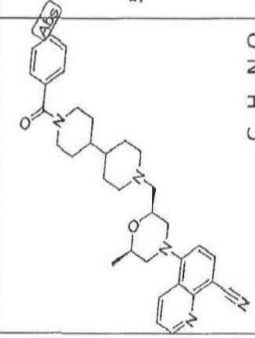
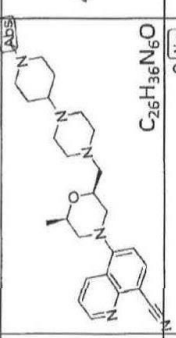
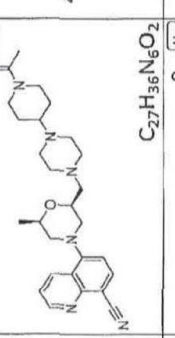
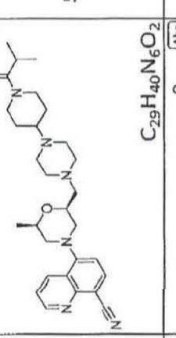
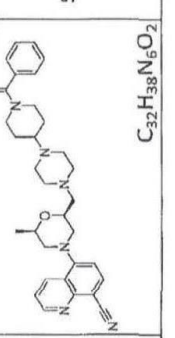
Фіг. 6NN

ER-890106	 <chem>C25H34N6O</chem>	434.6	0.0209	0.0973	5-((2R,6S)-2-метил-6- ((4-піперазин-1- іл)піперидин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1.26 (д, J=6.20 Гц, 3 H) 1.44 - 1.62 (м, 2 H) 1.62 - 1.88 (м, 4 H) 1.95 - 2.07 (м, 1 H) 2.08 - 2.26 (м, 2 H) 2.38 - 2.47 (м, 1 H) 2.47 - 2.59 (м, 4 H) 2.59 - 2.72 (м, 2 H) 2.81 - 2.95 (м, 4 H) 3.03 - 3.15 (м, 1 H) 3.23 - 3.33 (м, 1 H) 3.33 - 3.50 (м, 1 H) 3.50 - 3.62 (м, 1 H) 3.94 - 4.11 (м, 2 H) 7.00 - 7.14 (м, 1 H) 7.50 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 7.97 - 8.08 (м, 1 H) 8.45 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.00 - 9.12 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C25H34N6O (M+H+) 435.28, знайдено 435.41
ER-890107	 <chem>C25H34N6O</chem>	434.6	0.2173	0.7285	5-((2R,6S)-2-метил-6- ((4-піперидин-4- іл)піперазин-1-іл)- метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 1.26 (д, J=6.20 Гц, 3 H) 1.39 (кв.д, J=12.03, 4.06 Гц, 2 H) 1.82 (м, 2 H) 2.32 (тт, J=11.43, 3.63 Гц, 1 H) 2.48 (д, J=6.20 Гц, 1 H) 2.44 - 2.77 (м, 5 H) 3.13 - 3.16 (м, 2 H) 3.29 (дт, J=11.70, 1.95 Гц, 1 H) 3.36 - 3.48 (м, 1 H) 3.95 - 4.15 (м, 2 H) 7.09 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 7.51 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 8.04 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.48 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.08 (дд, J=4.06, 1.71 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C25H34N6O (M+H+) 435.28, знайдено 435.41
ER-890108	 <chem>C25H34N6O</chem>	420.6	0.1570	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6- ((3-(4-метилпіперазин-1- іл)азетидин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 1.11 - 1.30 (м, 3 H) 1.35 - 1.46 (м, 1 H) 2.04 (с, 1 H) 2.45 (ш.с, 1 H) 2.55 - 2.81 (м, 3 H) 2.87 - 3.03 (м, 6 H) 3.05 - 3.15 (м, 1 H) 3.20 (ш.с, 1 H) 3.29 - 3.41 (м, 3 H) 3.42 - 3.67 (м, 3 H) 4.07 (ш.с, 1 H) 4.10 - 4.23 (м, 1 H) 4.90 (ш.с, 1 H) 7.23 (д, J=8.20 Гц, 2 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.34 (ш.с, 2 H) 8.55 - 8.78 (м, 1 H) 8.90 - 9.04 (м, 1 H)	
ER-890112	 <chem>C24H32N6O</chem>	433.6	0.0290	0.103	5-((2S,6R)-2-([4,4'- біпіперидин]-1- ілметил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН-d2) δ м.ч. 1.19 - 1.41 (м, 6 H) 1.47 - 1.62 (м, 4 H) 1.76 - 1.89 (м, 5 H) 2.42 - 2.54 (м, 2 H) 2.59 - 2.66 (м, 2 H) 2.71 - 2.82 (м, 3 H) 2.90 - 2.96 (м, 1 H) 3.24 - 3.40 (м, 6 H) 3.61 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 3.98 - 4.06 (м, 1 H) 4.36 (дд, J=9.96, 7.62 Гц, 1 H) 5.30 - 5.31 (м, 1 H) 7.05 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.52 (дд, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 8.01 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.36 (с, 3 H) 8.47 (дд, J=8.50, 1.46 Гц, 1 H) 9.00 - 9.02 (м, 1 H)	
ER-890113	 <chem>C28H37N5O2</chem>	475.6	0.1200	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((1'-ацетил- [4,4'-біпіперидин]-1- іл)метил)-6- метилморфоліно)хінолін -8-карбонітрил		

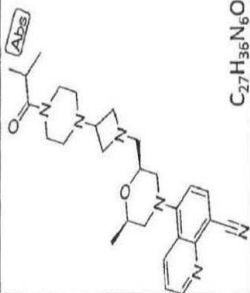
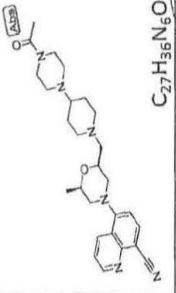
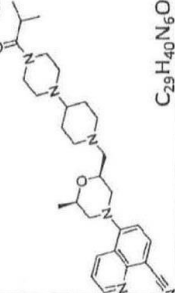
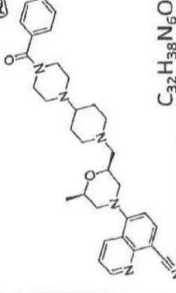
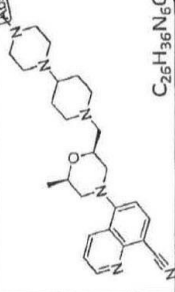
Фіг. 600

ER-890114		$C_{27}H_{37}N_5O$	447.6	0.0045	0.0655	5-((2R,6S)-2-метил-6- (1'-метил-4,4'- біспіридин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ М.ч. 1.27 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 1.49 (уш.с, 3 H) 1.55 (с, 2 H) 1.59 (с, 1 H) 1.86 (с, 1 H) 1.99 (с, 2 H) 2.33 (с, 3 H) 2.51 - 2.79 (м, 3 H) 2.82 (с, 2 H) 2.90 - 3.08 (м, 3 H) 3.10 - 3.26 (м, 2 H) 3.26 - 3.33 (м, 2 H) 3.39 (д, J=12.60 Гц, 2 H) 3.50 (д, J=10.84 Гц, 2 H) 3.57 - 3.78 (м, 2 H) 4.12 (д, J=6.15 Гц, 1 H) 4.43 (уш.с, 2 H) 4.52 - 4.68 (м, 1 H) 4.77 - 5.03 (м, 6 H) 7.16 - 7.42 (м, 3 H) 7.58 - 7.79 (м, 2 H) 8.14 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.30 (уш.с, 2 H) 8.64 (дд, J=8.50, 1.47 Гц, 2 H) 8.97 (дд, J=4.39, 1.46 Гц, 2 H)
ER-890119		$C_{27}H_{37}N_5O$	406.5	0.0110	0.141	5-((2R,6S)-2-метил-6- (3-(піперазин-1- іл)азетидин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ М.ч. 1.25 (д, J=6.45 Гц, 3 H) 2.52 - 2.78 (м, 6 H) 3.01 - 3.25 (м, 4 H) 3.29 - 3.53 (м, 5 H) 3.97 - 4.16 (м, 3 H) 4.16 - 4.44 (м, 4 H) 7.23 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.05 - 8.21 (м, 2 H) 8.60 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 2 H) 8.89 - 9.11 (м, 1 H)
ER-890120		$C_{23}H_{30}N_6O$	448.6	0.1340	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((3-(4- ацетилпіперазин-1- іл)азетидин-1-іл)метил)-6- метилморфоліно)хінолін- 8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ М.ч. 1.24 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.00 (с, 1 H) 2.06 (с, 3 H) 2.31 - 2.41 (м, 4 H) 2.61 - 2.74 (м, 2 H) 3.21 - 3.25 (м, 1 H) 3.29 - 3.39 (м, 3 H) 3.52 - 3.60 (м, 4 H) 3.89 - 3.98 (м, 2 H) 4.04 - 4.09 (м, 1 H) 4.14 - 4.22 (м, 3 H) 4.85 (с, 5 H) 7.23 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.32 (с, 2 H) 8.58 - 8.62 (м, 1 H) 8.95 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)
ER-890121		$C_{25}H_{32}N_6O_2$	503.7	0.2420	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((1'-ізобутирил- [4,4'-біпіперидин]-1- іл)метил)-6- метилморфоліно)хінолін-8- карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ М.ч. 0.98 - 1.24 (м, 6 H) 1.29 (д, J=6.15 Гц, 2 H) 1.48 (уш.с, 1 H) 1.51 - 1.69 (м, 2 H) 1.70 - 1.95 (м, 2 H) 1.95 - 2.18 (м, 2 H) 2.33 (с, 1 H) 2.43 - 2.63 (м, 1 H) 2.63 - 2.83 (м, 2 H) 2.87 - 3.13 (м, 3 H) 3.17 - 3.34 (м, 3 H) 3.34 - 3.53 (м, 2 H) 3.67 (д, J=11.43 Гц, 2 H) 4.04 - 4.26 (м, 2 H) 4.43 (уш.с, 1 H) 4.59 (д, J=12.31 Гц, 1 H) 4.87 (с, 3 H) 7.15 - 7.42 (м, 2 H) 7.59 - 7.81 (м, 1 H) 8.15 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.25 (с, 1 H) 8.58 - 8.80 (м, 1 H) 8.94 - 9.16 (м, 1 H)
ER-890122		$C_{30}H_{34}N_6O_2$	510.6	0.0600	6.11	5-((2S,6R)-2-((3-(4- бензоілпіперазин-1- іл)азетидин-1-іл)метил)- 6- метилморфоліно)хінолін- 8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ М.ч. 1.26 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.34 (уш.с, 2 H) 2.46 (уш.с, 2 H) 2.54 - 2.80 (м, 2 H) 2.94 - 3.22 (м, 2 H) 3.23 - 3.44 (м, 4 H) 3.48 (уш.с, 2 H) 3.61 - 3.88 (м, 4 H) 4.00 - 4.22 (м, 3 H) 4.82 - 5.05 (м, 3 H) 7.25 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.35 - 7.55 (м, 3 H) 7.55 - 7.79 (м, 2 H) 8.02 - 8.28 (м, 1 H) 8.42 (с, 1 H) 8.52 - 8.80 (м, 2 H) 8.92 - 9.11 (м, 1 H)

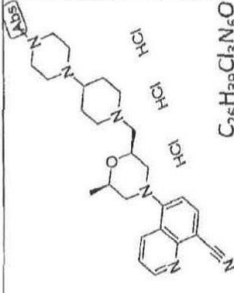
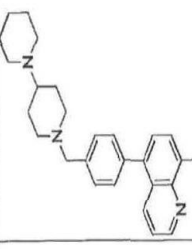
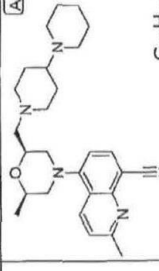
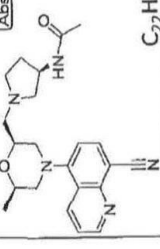
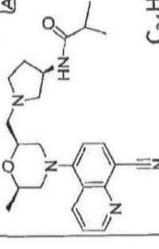
Фіг. 6РР

ER-890142	 C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₂	537.7	0.0880	1.271	5-((2S,6R)-2-((1'-бензоіл-[4,4'-біпіперидин]-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{М.ч.} , 1.21 (уш.с, 2 H) 1.24 - 1.37 (м, 3 H) 1.40 - 1.67 (м, 4 H) 1.71 (д, J=13.48 Гц, 1 H) 1.88 (уш.с, 1 H) 1.93 - 2.15 (м, 2 H) 2.31 (с, 1 H) 2.62 - 2.89 (м, 3 H) 2.90 - 3.14 (м, 3 H) 3.15 - 3.32 (м, 3 H) 3.33 - 3.53 (м, 2 H) 3.55 - 3.81 (м, 3 H) 4.07 - 4.20 (м, 1 H) 4.29 - 4.56 (м, 1 H) 4.68 (д, J=9.67 Гц, 1 H) 4.87 (д, J=0.59 Гц, 2 H) 7.09 - 7.31 (м, 2 H) 7.33 - 7.49 (м, 4 H) 7.51 - 7.69 (м, 2 H) 7.84 - 8.06 (м, 1 H) 8.13 (дд, J=7.91, 0.88 Гц, 1 H) 8.31 (д, J=0.88 Гц, 1 H) 8.49 - 8.70 (м, 1 H) 8.90 - 8.99 (м, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₆ H ₃₆ N ₆ O (М+Н+) 449.30, знайдено 449.4
ER-890186	 C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₂	448.6	0.0135	1.3615	5-((2R,6S)-2-метил-6-((1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.ч.} , 1.26 (д, J=6.20 Гц, 3 H) 1.48 - 1.66 (м, 2 H) 1.66 - 1.85 (м, 4 H) 1.85 - 2.00 (м, 2 H) 2.15 - 2.32 (м, 4 H) 2.37 - 2.74 (м, 12 H) 2.90 (д, 2 H) 3.29 (дт, J=11.86, 1.98 Гц, 1 H) 3.35 - 3.48 (м, 1 H) 3.92 - 4.15 (м, 2 H) 7.08 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 7.50 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 8.04 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.45 (дд, J=8.65, 1.82 Гц, 1 H) 9.08 (дд, J=4.06, 1.71 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₆ H ₃₆ N ₆ O (М+Н+) 449.30, знайдено 449.4
ER-890187	 C ₂₅ H ₃₃ N ₆ O	476.6	0.0870	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-ацетилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.ч.} , 1.26 (д, J=6.20 Гц, 3 H) 1.31 - 1.50 (м, 2 H) 1.79 - 1.95 (м, 2 H) 2.09 (с, 3 H) 2.42 - 2.71 (м, 12 H) 2.95 - 3.12 (м, 1 H) 3.29 (д, J=11.75 Гц, 1 H) 3.41 (дд, J=11.96, 2.14 Гц, 1 H) 3.78 - 3.90 (м, 1 H) 3.94 - 4.16 (м, 2 H) 4.57 - 4.69 (м, 1 H) 7.09 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 7.51 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 8.04 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.45 (дд, J=8.55, 1.71 Гц, 1 H) 9.08 (дд, J=4.17, 1.60 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₇ H ₃₆ N ₆ O ₂ (М+Н+) 477.29, знайдено 477.39
ER-890188	 C ₂₇ H ₃₆ N ₆ O ₂	504.7	0.0870	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-ізобутирилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.ч.} , 1.06 - 1.20 (м, 6 H) 1.26 (д, J=6.20 Гц, 3 H) 1.32 - 1.52 (м, 2 H) 1.89 (т, J=14.31 Гц, 2 H) 2.41 - 2.71 (м, 12 H) 2.74 - 2.88 (м, 1 H) 3.02 (т, J=12.39 Гц, 1 H) 3.29 (д, J=11.75 Гц, 1 H) 3.41 (д, J=11.96 Гц, 1 H) 3.90 - 4.18 (м, 3 H) 4.67 (д, J=12.60 Гц, 1 H) 7.09 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 7.51 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 8.04 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.45 (дд, J=8.55, 1.50 Гц, 1 H) 9.08 (дд, J=4.06, 1.50 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₉ H ₄₀ N ₆ O ₂ (М+Н+) 505.32, знайдено 505.44
ER-890189	 C ₃₂ H ₃₈ N ₆ O ₂	538.7	0.1100	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-бензоілпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{М.ч.} , 1.26 (д, J=6.20 Гц, 3 H) 1.32 - 1.53 (м, 2 H) 1.80 - 1.96 (м, 2 H) 2.03 (с, 1 H) 2.36 - 2.74 (м, 12 H) 2.79 (м, 1 H) 3.00 (м, 1 H) 3.29 (д, J=11.75 Гц, 1 H) 3.41 (д, J=11.75 Гц, 1 H) 3.80 (уш.с, 1 H) 3.94 - 4.16 (м, 2 H) 4.74 (уш.с, 1 H) 7.09 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 7.34 - 7.45 (м, 5 H) 7.51 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 8.04 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 8.46 (дд, J=8.55, 1.50 Гц, 1 H) 9.08 (дд, J=4.27, 1.50 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₃₂ H ₃₈ N ₆ O ₂ (М+Н+) 539.31, знайдено 539.42

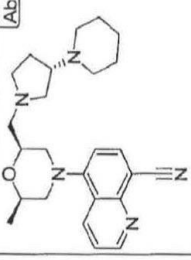
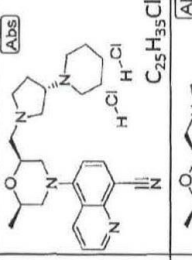
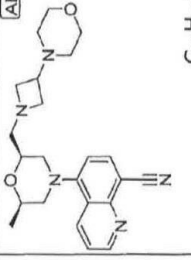
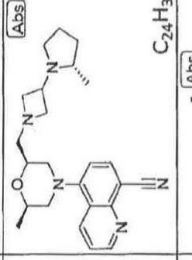
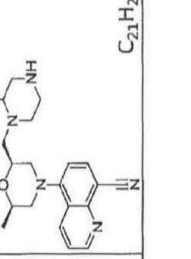
Фіг. 6QQ

ER-890190	 C ₂₇ H ₃₆ N ₆ O ₂	476.6	0.2150	> 30	5-((2S,6R)-2-((4-(4-ізобутирилпіперазин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d ₁) δ _{м.ч.} : 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-890219	 C ₂₇ H ₃₆ N ₆ O ₂	476.6	0.1130	6.44	5-((2S,6R)-2-((4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d ₁) δ _{м.ч.} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₉ H ₄₀ N ₆ O ₂ (M+H+) 505.32, знайдено 505.49
ER-890221	 C ₂₉ H ₄₀ N ₆ O ₂	504.7	0.1240	3.82	5-((2S,6R)-2-((4-(4-ізобутирилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d ₁) δ _{м.ч.} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₉ H ₄₀ N ₆ O ₂ (M+H+) 505.32, знайдено 505.49
ER-890222	 C ₃₂ H ₃₈ N ₆ O ₂	538.7	0.1130	3.05	5-((2S,6R)-2-((4-(4-бензоілпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₃₂ H ₃₈ N ₆ O ₂ (M+H+) 539.31, знайдено 539.52
ER-890223	 C ₂₆ H ₃₆ N ₆ O ₂	448.6	0.0137	0.181	5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d ₁) δ _{м.ч.} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₆ H ₃₆ N ₆ O ₂ (M+H+) 449.30, знайдено 449.41

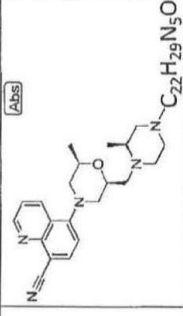
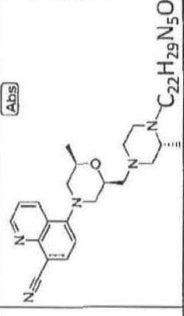
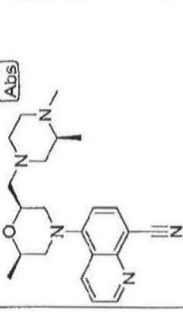
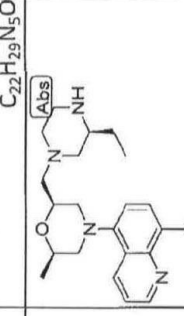
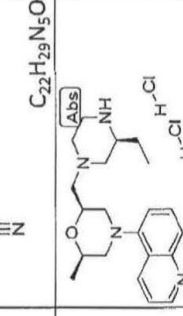
Фіг. 6RR

ER-890223		$C_{26}H_{39}Cl_3N_6O$	558.0	0.0010	0.083	5-((2R,6S)-2-метил-6-((4-(4-метилпиперазин-1-іл)пиперидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу тригідрохлорид	1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1.12 - 1.28 (м, 3 H) 2.09 - 2.43 (м, 4 H) 2.60 - 2.77 (м, 2 H) 2.83 (ушс, 3 H) 2.97 - 3.21 (м, 4 H) 3.23 - 3.53 (м, 8 H) 3.67 (ушс, 4 H) 3.74 - 4.01 (м, 6 H) 4.02 - 4.17 (м, 1 H) 4.48 (т, J=9.08 Гц, 1 H) 7.27 (м, J=8.12 Hz, 1 H) 7.70 (дд, J=8.65, 4.17 Гц, 1 H) 8.29 (м, J=8.12 Гц, 1 H) 8.62 (дд, J=8.55, 1.50 Гц, 1 H) 9.07 (дд, J=4.27, 1.50 Гц, 1 H) 10.70 (ушс, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C26H36N6O (M+H+) 449.30, знайдено 449.41
ER-890244		$C_{27}H_{30}N_4$	410.562	0.0225	0.0465	5-((1,4'-біпіперидин)-1-ілметил)феніл)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C27H30N4 (M+H+) 411.25, знайдено 411.35
ER-890250		$C_{27}H_{30}N_4$	447.6	2.0590	0.841	5-((2S,6R)-2-((1,4'-біпіперидин)-1-ілметил)-6-метилморфоліно)-2-метилхінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C27H37N5O (M+H+) 448.30, знайдено 448.4
ER-890252		$C_{27}H_{37}N_5O$	393.5	0.0330	> 10.0	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)ацетамід	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ м.ч. 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5O2 (M+H+) 394.22, знайдено 394.22
ER-890253		$C_{24}H_{31}N_5O_2$	421.5	0.1610	> 10.0	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)ізобутирамід	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ м.ч. 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C24H31N5O2 (M+H+) 422.25, знайдено 422.31

Фіг. 6SS

ER-890311	 $C_{25}H_{33}N_5O$	419.6	0.1409	> 10.0? 4.736	5-((2R,6S)-2-метил-6- (((S)-3-(піперидин-1- іл)піролідин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ М.Ч. 1.21 - 1.49 (м, 3 H) 1.66 (уш.с, 2 H) 1.75 - 1.89 (м, 2 H) 1.94 (уш.с, 1 H) 2.01 - 2.25 (м, 1 H) 2.36 (с, 3 H) 2.55 - 2.78 (м, 2 H) 2.83 - 2.98 (м, 2 H) 3.06 (с, 1 H) 3.19 (д, J=6.45 Гц, 3 H) 3.25 - 3.35 (м, 2 H) 3.37 (с, 1 H) 3.39 (с, 1 H) 3.59 - 3.88 (м, 2 H) 3.94 - 4.15 (м, 1 H) 4.18 (уш.с, 1 H) 4.81 - 5.07 (м, 4 H) 7.24 (т, J=7.91 Гц, 2 H) 7.56 - 7.80 (м, 2 H) 8.08 (с, 1 H) 8.15 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.42 - 8.67 (м, 1 H) 8.83 - 9.10 (м, 1 H)
ER-890311	 $C_{25}H_{33}Cl_2N_5O$	492.6	0.0218	6.541	5-((2R,6S)-2-метил-6-((S)-3- (піперидин-1-іл)піролідин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид	
ER-890342	 $C_{25}H_{35}Cl_2N_5O$	407.5	0.0710	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6- ((3-морфоліноазетидин- 1-іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ М.Ч. 1.25 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 2.32 (с, 3 H) 2.38 (уш.с, 4 H) 2.62 - 2.74 (м, 2 H) 3.29 - 3.39 (м, 5 H) 3.65 - 3.70 (м, 5 H) 3.99 - 4.09 (м, 3 H) 4.20 - 4.27 (м, 2 H) 4.81 - 4.85 (м, 7 H) 7.16 - 7.24 (м, 2 H) 7.59 - 7.63 (м, 1 H) 7.67 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.12 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.19 (уш.с, 1 H) 8.61 (дд, J=8.50, 1.47 Гц, 1 H) 8.94 - 8.96 (м, 1 H)
ER-890343	 $C_{23}H_{25}N_5O_2$	405.5	0.0082	5.241	5-((2R,6S)-2-метил-6-((3- іл)азетидин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	
ER-890344	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365.5	0.0180	> 2.0	5-((2R,6S)-2-метил-6- (((S)-2-метилпіперазин- 1-іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	

Фіг. 6ТТ

ER-890345		379.5	0.0180	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((S)-2,4-диметилпиперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-890346		379.5	0.0240	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3,4-диметилпиперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-890831		379.5	0.0051	> 10.0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3,4-диметилпиперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.05 (3 H, д) 1.17 - 1.22 (3 H, м) 1.89 - 1.98 (1 H, м) 2.27 (4 H, с) 2.30 - 2.37 (2 H, м) 2.39 - 2.46 (1 H, м) 2.46 - 2.67 (3 H, м) 2.72 - 2.81 (1 H, м) 2.82 - 2.97 (2 H, м) 3.26 - 3.40 (2 H, м) 3.92 - 4.05 (1 H, м) 4.07 - 4.18 (1 H, м) 7.09 - 7.19 (1 H, м) 7.50 - 7.59 (1 H, м) 7.99 - 8.08 (1 H, м) 8.49 - 8.61 (1 H, м) 8.84 - 8.99 (1 H, м) PXMC (ESI+) обчисл. для C22H29N5O (M+H+) 380.5, знайдено 380.3
ER-890963		379.5	0.0005	> 10.0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-етилпиперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 0.96 (3 H, т) 1.20 (3 H, д) 1.52 - 1.64 (2 H, м) 2.10 - 2.23 (1 H, м) 2.29 - 2.43 (1 H, м) 2.52 - 2.63 (3 H, м) 2.66 - 2.74 (1 H, м) 3.00 - 3.18 (4 H, м) 3.29 - 3.42 (2 H, м) 3.98 - 4.07 (1 H, м) 4.08 - 4.20 (1 H, м) 7.15 - 7.23 (1 H, м) 7.54 - 7.64 (1 H, м) 8.07 - 8.15 (1 H, м) 8.43 - 8.53 (1 H, м) 8.57 - 8.66 (1 H, м) 8.88 - 8.99 (1 H, м) PXMC (ESI+) обчисл. для C22H29N5O (M+H+) 380.5, знайдено 380.2
ER-890963		452.4	0.0085	> 10.0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-етилпиперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид	

Фіг. 6UU

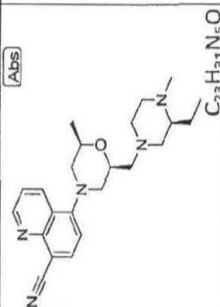
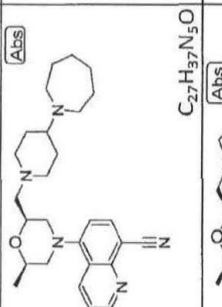
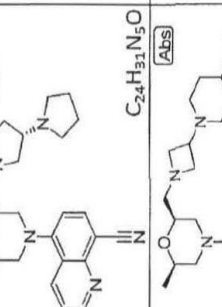
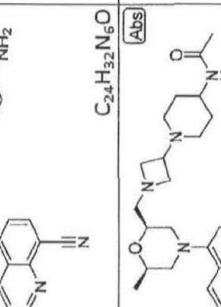
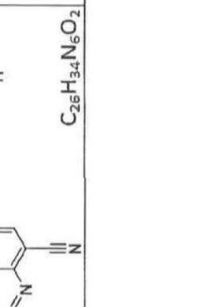
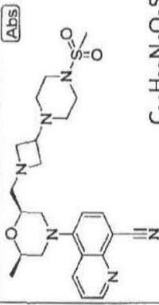
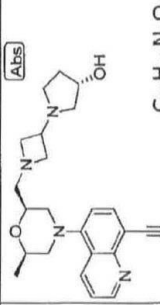
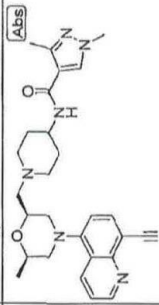
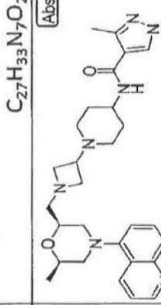
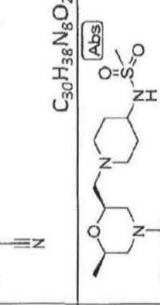
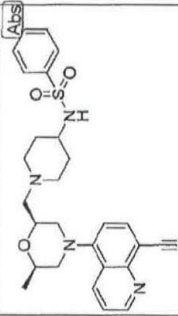
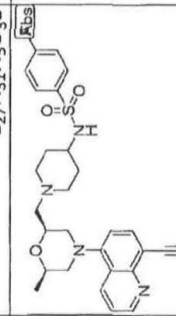
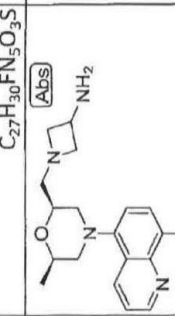
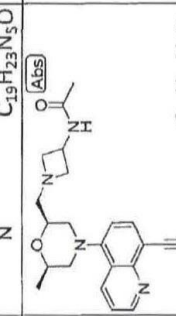
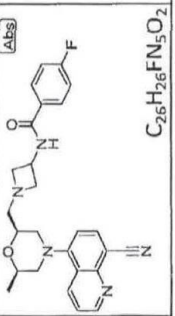
ER-890964		393.5	0.0009	> 10.0	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-етил-4-метилпиперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} 0.86 (т, J=7.62 Гц, 2 H) 1.18 - 1.40 (м, 4 H) 1.48 - 1.76 (м, 2 H) 1.82 - 2.10 (м, 2 H) 2.15 (с, 1 H) 2.19 - 2.33 (м, 4 H) 2.44 (дд, J=12.89, 6.45 Гц, 1 H) 2.54 (дд, J=12.89, 5.57 Гц, 1 H) 2.59 - 2.79 (м, 3 H) 2.83 - 3.06 (м, 1 H) 3.26 (дт, J=11.72, 2.05 Гц, 1 H) 3.34 - 3.56 (м, 2 H) 3.89 - 4.13 (м, 2 H) 7.06 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.24 (с, 1 H) 7.48 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 8.02 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.32 - 8.49 (м, 1 H) 9.05 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)
ER-891084		447.5	0.0034	0.0362	5-((2S,6R)-2-((4-азепан-1-іл)пиперидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.16 - 1.31 (м, 3 H) 1.71 (ушс, 4 H) 1.74 - 1.85 (м, 2 H) 1.88 (ушс, 3 H) 2.02 (д, J=9.38 Гц, 2 H) 2.10 - 2.30 (м, 2 H) 2.35 (с, 1 H) 2.45 - 2.74 (м, 4 H) 3.12 - 3.41 (м, 9 H) 3.99 - 4.23 (м, 2 H) 4.87 (с, 4 H) 7.17 - 7.42 (м, 2 H) 7.57 - 7.84 (м, 2 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.52 (с, 1 H) 8.57 - 8.79 (м, 2 H) 8.82 - 9.07 (м, 2 H)
ER-891090		405.5	0.0081	1.262	5-((2S,6R)-2-(((S)-[1,3'-біпіролідин]-1'-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.16 - 1.31 (м, 3 H) 1.71 (ушс, 4 H) 1.74 - 1.85 (м, 2 H) 1.88 (ушс, 3 H) 2.02 (д, J=9.38 Гц, 2 H) 2.10 - 2.30 (м, 2 H) 2.35 (с, 1 H) 2.45 - 2.74 (м, 4 H) 3.12 - 3.41 (м, 9 H) 3.99 - 4.23 (м, 2 H) 4.87 (с, 4 H) 7.17 - 7.42 (м, 2 H) 7.57 - 7.84 (м, 2 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.52 (с, 1 H) 8.57 - 8.79 (м, 2 H) 8.82 - 9.07 (м, 2 H)
ER-892253		420.6	0.0654	> 10.0	5-((2S,6R)-2-((3-(4-амінопиперидин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.27 (д, J=6.45 Гц, 2 H) 1.57 - 1.77 (м, 2 H) 2.03 (ушс, 3 H) 2.59 - 2.82 (м, 2 H) 2.92 (д, J=9.96 Гц, 2 H) 3.12 (д, J=12.01 Гц, 1 H) 3.25 - 3.49 (м, 5 H) 4.00 - 4.17 (м, 2 H) 4.17 - 4.30 (м, 1 H) 4.34 (д, J=7.03 Гц, 2 H) 7.25 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.58 - 7.84 (м, 1 H) 8.06 (с, 1 H) 8.15 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.63 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.95 - 9.07 (м, 1 H)
ER-892254		462.6	0.0696	> 10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)пиперидин-4-іл)ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.24 (д, J=6.15 Гц, 2 H) 1.35 - 1.58 (м, 2 H) 1.89 (с, 3 H) 1.95 - 2.19 (м, 2 H) 2.51 - 2.76 (м, 2 H) 2.82 (с, 1 H) 2.79 (с, 1 H) 3.22 (ушс, 1 H) 3.29 - 3.48 (м, 3 H) 3.50 - 3.77 (м, 1 H) 3.80 - 4.01 (м, 2 H) 4.01 - 4.12 (м, 1 H) 4.13 - 4.36 (м, 2 H) 7.23 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.56 - 7.76 (м, 1 H) 8.12 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.26 (ушс, 1 H) 8.61 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.95 (дд, J=4.10, 1.47 Гц, 1 H)

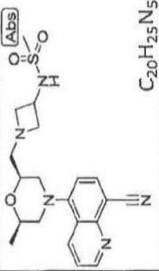
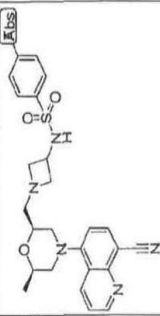
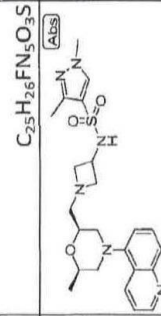
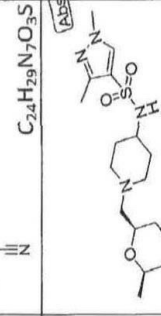
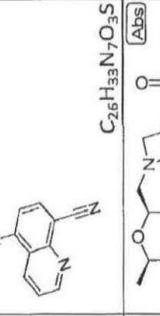
Fig. 6VV

ER-892256	 $C_{24}H_{32}N_6O_3S$	484.6	0.3116	> 10.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((3-(4-метилсульфоніл)піперазин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-893881	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407.5	0.0055	> 10.0	5-((2S,6R)-2-((3-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)азетидин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	
ER-893926	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	487.6	0.0123	5.9	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-1,3-диметил-1H-піразол-4-карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{M,ч}$ 1.27 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 1.76 - 2.01 (м, 2 H) 2.05 - 2.28 (м, 2 H) 2.36 (с, 3 H) 2.51 - 2.77 (м, 2 H) 3.02 - 3.25 (м, 4 H) 3.29 - 3.47 (м, 2 H) 3.50 - 3.70 (м, 2 H) 3.75 (с, 1 H) 3.80 (с, 2 H) 3.94 - 4.17 (м, 2 H) 4.41 (ушс, 1 H) 7.23 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.55 - 7.72 (м, 1 H) 7.94 (с, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.24 (с, 2 H) 8.49 - 8.66 (м, 1 H) 8.79 - 9.07 (м, 1 H)
ER-893927	 $C_{27}H_{33}N_7O_2$	542.7	0.0910	> 10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)піперидин-4-іл)-1,3-диметил-1H-піразол-4-карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{M,ч}$ 1.25 (д, J=6.15 Гц, 2 H) 1.47 - 1.66 (м, 2 H) 1.96 (с, 1 H) 1.93 (с, 1 H) 2.00 - 2.21 (м, 2 H) 2.35 (с, 3 H) 2.57 - 2.79 (м, 2 H) 2.88 (с, 1 H) 2.85 (с, 1 H) 3.29 - 3.57 (м, 3 H) 3.78 (с, 3 H) 3.86 - 4.04 (м, 2 H) 4.08 (д, J=5.57 Гц, 1 H) 4.21 (ушс, 3 H) 7.23 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.42 - 7.69 (м, 2 H) 7.76 (д, J=7.62 Гц, 1 H) 7.90 (с, 1 H) 8.13 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.24 (ушс, 2 H) 8.61 (д, J=8.79 Гц, 2 H) 8.91 - 9.11 (м, 1 H)
ER-893948	 $C_{22}H_{25}N_5O_3S$	443.6	0.0995	> 10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)метансульфонамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{M,ч}$ 1.25 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 1.38 (ушс, 1 H) 1.78 (с, 1 H) 1.74 (с, 1 H) 1.83 - 1.96 (м, 1 H) 2.04 (ушс, 1 H) 2.10 (ушс, 2 H) 2.52 - 2.76 (м, 2 H) 2.77 - 2.92 (м, 2 H) 2.92 - 3.06 (м, 3 H) 3.12 (с, 1 H) 3.29 - 3.55 (м, 3 H) 4.09 (ушс, 1 H) 4.28 (ушс, 2 H) 4.74 (ушс, 1 H) 4.85 (с, 6 H) 5.46 (с, 1 H) 7.23 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.61 (д, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.34 (ушс, 2 H) 8.47 - 8.73 (м, 1 H) 8.80 - 9.00 (м, 1 H)

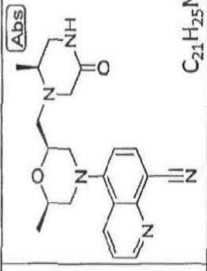
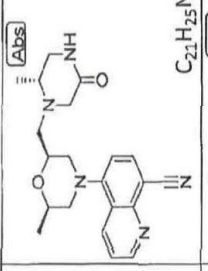
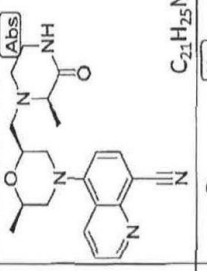
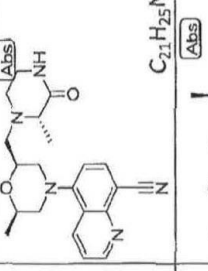
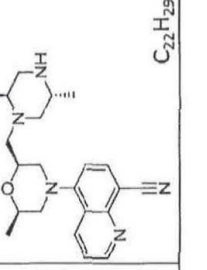
Фіг. 6WW

ER-894149		505.6	0.1130	9.9	N-(1-(((2S,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метилморфолін-2- іл)метил)піперидин-4- іл)бензолсульфонамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} 1.23 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 1.58 - 1.85 (м, 2 H) 1.85 - 1.98 (м, 2 H) 2.04 (с, 1 H) 2.54 - 2.72 (м, 2 H) 2.88 (с, 1 H) 3.02 (с, 1 H) 2.98 (с, 1 H) 3.05 - 3.25 (м, 2 H) 3.29 - 3.52 (м, 4 H) 3.96 - 4.16 (м, 1 H) 4.31 (ушс, 1 H) 7.21 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.28 - 7.42 (м, 1 H) 7.51 - 7.69 (м, 3 H) 7.70 - 7.82 (м, 1 H) 7.82 - 7.98 (м, 1 H) 8.11 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.23 (ушс, 1 H) 8.59 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.89 - 9.11 (м, 1 H)
ER-894150		523.6	0.1275	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метилморфолін-2- іл)метил)піперидин-4- іл)-4- фторбензолсульфонамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} 1.26 (д, J=6.45 Гц, 2 H) 1.64 - 1.90 (м, 2 H) 1.90 - 2.11 (м, 2 H) 2.54 - 2.74 (м, 2 H) 2.90 (ушс, 1 H) 2.99 - 3.24 (м, 3 H) 3.25 - 3.53 (м, 4 H) 3.96 - 4.22 (м, 1 H) 4.24 - 4.42 (м, 1 H) 7.06 - 7.17 (м, 1 H) 7.23 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.26 - 7.45 (м, 1 H) 7.61 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 7.73 - 7.88 (м, 1 H) 7.89 - 8.03 (м, 1 H) 8.13 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.23 (ушс, 1 H) 8.62 (дд, J=8.79, 1.47 Гц, 1 H) 8.93 - 9.11 (м, 1 H)
ER-894151		337.4	0.0052	11.46	5-((2S,6R)-2-((3- аміноазетидин-1- іл)метил)-6- метилморфоліно) хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} 1.08 - 1.30 (м, 4 H) 2.56 - 2.82 (м, 3 H) 2.83 - 3.00 (м, 2 H) 3.00 - 3.19 (м, 1 H) 3.21 - 3.43 (м, 5 H) 3.44 - 3.59 (м, 2 H) 3.59 - 3.78 (м, 1 H) 3.79 - 3.99 (м, 2 H) 4.00 - 4.11 (м, 2 H) 4.14 (ушс, 1 H) 4.52 - 4.67 (м, 1 H) 4.75 - 4.90 (м, 5 H) 7.17 - 7.31 (м, 1 H) 7.44 - 7.68 (м, 2 H) 8.07 (с, 1 H) 8.15 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.41 (с, 2 H) 8.51 - 8.80 (м, 2 H) 8.81 - 9.04 (м, 1 H)
ER-894152		379.5	0.0740	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метилморфолін-2- іл)метил)азетидин-3- іл)ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} 1.03 - 1.30 (м, 3 H) 1.94 (с, 2 H) 2.57 - 2.79 (м, 2 H) 3.00 - 3.25 (м, 2 H) 3.29 - 3.57 (м, 2 H) 3.79 (ушс, 2 H) 4.05 (ушс, 1 H) 4.17 (д, J=8.79 Гц, 2 H) 4.49 (с, 1 H) 4.47 (с, 1 H) 7.22 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.55 - 7.80 (м, 1 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.39 (ушс, 1 H) 8.60 (д, J=8.50 Гц, 2 H) 8.95 (д, J=2.64 Гц, 1 H)
ER-894153		459.5	0.1210	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метилморфолін-2- іл)метил)азетидин-3-іл)- 4-фторбензамід	

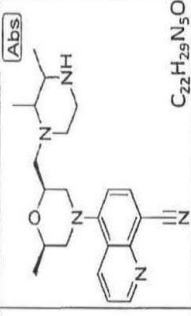
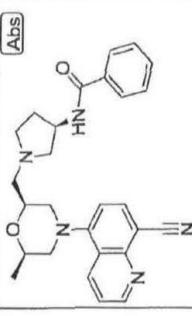
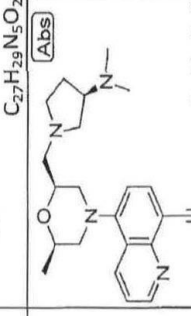
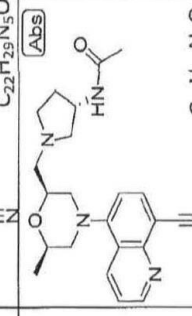
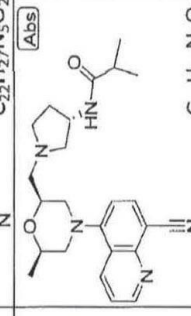
Фіг. 6XX

ER-894154	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2C(=O)N2C(=O)N(C)C2)c3cc(C#N)ccc31</chem> $C_{20}H_{25}N_5O_3S$	415.5	0.1710	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)метансульфонамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 1.27 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 2.52 - 2.78 (м, 2 H) 2.96 (с, 2 H) 3.01 - 3.21 (м, 2 H) 3.23 - 3.42 (м, 4 H) 3.55 - 3.77 (м, 2 H) 3.91 - 4.17 (м, 2 H) 4.17 - 4.40 (м, 3 H) 4.88 (с, 3 H) 7.25 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.57 - 7.84 (м, 1 H) 8.15 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.30 (ш. с, 1 H) 8.64 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 8.93 - 9.17 (м, 1 H)
ER-894155	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2C(=O)N2C(=O)N(C)C2)c3cc(C#N)ccc31</chem> $C_{20}H_{25}N_5O_3S$	495.6	0.2820	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфонамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 1.09 - 1.33 (м, 2 H) 1.44 (с, 1 H) 2.02 (с, 1 H) 2.54 - 2.76 (м, 1 H) 2.95 - 3.23 (м, 1 H) 3.23 - 3.50 (м, 2 H) 3.62 - 3.80 (м, 1 H) 3.97 - 4.24 (м, 3 H) 6.94 - 7.16 (м, 1 H) 7.20 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.26 - 7.46 (м, 1 H) 7.60 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 7.73 - 8.01 (м, 1 H) 8.11 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.23 (ш. с, 1 H) 8.50 - 8.55 (м, 1 H) 8.95 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-894159	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2C(=O)N2C(=O)N(C)C2)c3cc(C#N)ccc31</chem> $C_{25}H_{26}FN_5O_3S$	495.6	0.1780	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)-1,3-диметил-1H-піразол-4-сульфонамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 1.20 (д, J=6.45 Гц, 3 H) 2.32 (с, 3 H) 2.45 (с, 1 H) 2.52 - 2.71 (м, 2 H) 2.93 - 3.14 (м, 2 H) 3.29 - 3.46 (м, 2 H) 3.60 (ш. с, 2 H) 3.69 - 3.89 (м, 3 H) 3.91 - 4.12 (м, 4 H) 7.20 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.46 - 7.69 (м, 1 H) 7.98 (с, 1 H) 8.10 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.26 (ш. с, 2 H) 8.43 - 8.63 (м, 1 H) 8.77 - 8.97 (м, 1 H)
ER-894160	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2C(=O)N2C(=O)N(C)C2)c3cc(C#N)ccc31</chem> $C_{24}H_{29}N_7O_3S$	523.7	0.1990	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піперидин-4-іл)-1,3-диметил-1H-піразол-4-сульфонамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 1.14 - 1.41 (м, 4 H) 1.73 - 1.95 (м, 2 H) 1.95 - 2.17 (м, 3 H) 2.20 - 2.37 (м, 4 H) 2.44 (д, J=18.75 Гц, 1 H) 2.59 - 2.79 (м, 3 H) 2.97 (с, 1 H) 3.06 - 3.25 (м, 4 H) 3.29 - 3.44 (м, 3 H) 3.50 (ш. с, 2 H) 3.57 - 3.75 (м, 3 H) 3.77 - 3.88 (м, 3 H) 3.94 (с, 1 H) 3.98 - 4.23 (м, 2 H) 4.24 - 4.45 (м, 2 H) 7.22 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.60 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 2 H) 7.68 (с, 1 H) 7.83 - 8.02 (м, 1 H) 8.08 - 8.25 (м, 2 H) 8.37 (с, 1 H) 8.49 - 8.78 (м, 2 H) 8.95 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)
ER-894206	 <chem>Cc1nc(C2=CC=CC=C2C(=O)N2C(=O)N(C)C2)c3cc(C#N)ccc31</chem> $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407.5	0.0197	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)азетидин-3-іл)ізобутирамід	

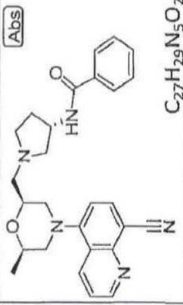
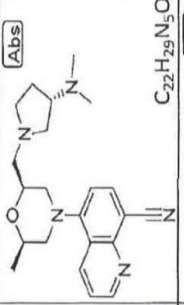
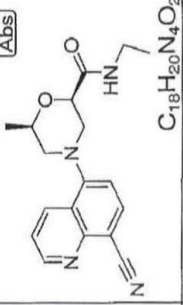
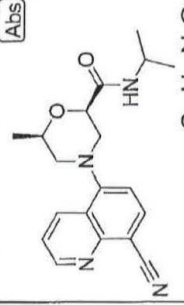
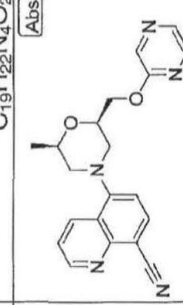
Фіг. 6УУ

ER-894472		379.5	0.1210	>10.0	5-((2R,6S)-2-метил-6- (((S)-2-метил-5- оксопіперазин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	
ER-894473		379.5	0.4060	>10.0	5-((2R,6S)-2-метил-6- (((R)-2-метил-5- оксопіперазин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	
ER-894483		379.5	0.1350	>10.0	5-((2R,6S)-2-метил-6- (((R)-2-метил-3- оксопіперазин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	1H-ЯМР (CD3OD) δ м.ч. 8.93 (дд, 1H), 8.61 (дд, 1H), 8.10 (д, 1H), 7.60 (дд, 1H), 7.20 (д, 1H), 4.05 (м, 2H), 3.39-3.07 (мультиплети, що перекриваються, 6H), 2.28-2.57 (мультиплети, що перекриваються, 5H), 1.32 (д, 3H), 1.21 (д, 3H) PXMC (ESI+) обчисл. для C21H25N5O2 (M+H+) 380.2 знайдено 380.2
ER-894484		379.5	0.1470	>10.0	5-((2R,6S)-2-метил-6- (((S)-2-метил-3- оксопіперазин-1- іл)метил)морфоліно) хінолін-8-карбонітрил	1H-ЯМР (CD3OD) δ м.ч. 8.92 (дд, 1H), 8.59 (дд, 1H), 8.10 (д, 1H), 7.59 (дд, 1H), 7.20 (д, 1H), 4.13-4.01 (м, 2H), 3.45-3.13 (мультиплети, що перекриваються, 6H), 2.28-2.57 (мультиплети, що перекриваються, 5H), 1.30 (д, 3H), 1.21 (д, 3H) PXMC (ESI+) обчисл. для C21H25N5O2 (M+H+) 380.2 знайдено 380.2
ER-894504		393.5	0.0170	>10.0	5-((2R,6S)-2-метил-6- ((2,4,5- триметилпіперазин-1- іл)метил)морфоліно)хіні олін-8-карбонітрил	1H-ЯМР (CD3OD) δ м.ч. 8.92 (дд, 1H), 8.58 (м, 1H), 8.07 (д, 1H), 7.58 (м, 1H), 7.17 (м, 1H), 4.11 (м, 1H), 4.02 (м, 1H), 3.40 (м, 1H), 3.31 (м, 1H), 3.27 (м, 1H), 3.00-2.77 (мультиплети, що перекриваються, 2H), 2.72-2.54 (мультиплети, що перекриваються, 2H), 2.44-2.32 (м, 1H), 2.24 (д, 3H), 2.20 (м, 2H), 2.04 (м, 2H), 1.20 (м, 3H), 1.03 (м, 6H) PXMC (ESI+) обчисл. для C23H31N5O (M+H+) 394.3 знайдено 394.3

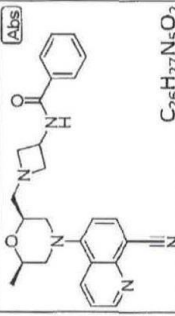
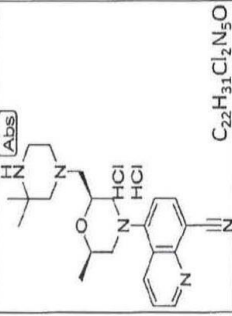
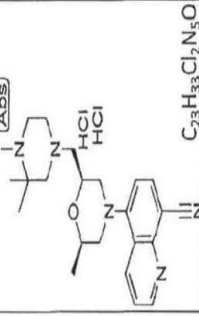
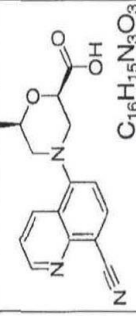
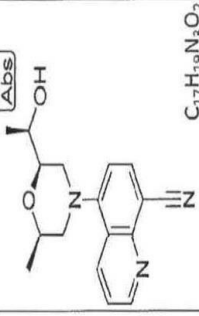
Фіг. 6ZZ

ER-894505		393.5	0.0040	>10.0	5-((2R,6S)-2-метил-6-((2,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (CD3OD) δ _{м.ч.} 8.93 (дд, 1H), 8.59 (м, 1H), 8.10 (д, 1H), 7.59 (м, 1H), 7.20 (дд, 1H), 4.13-4.01 (м, 2H), 3.45-3.31 (перекрив м. 4H), 3.04-2.57 (3.5 мультіплети, що перекриваються, 4H), 2.26 (с, 3H), 2.20 (м, 1H), 1.80 (м, 1H) 1.20 (м, 3H), 1.21 (м, 6H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H31N5O (M+H+) 394.3, знайдено 394.4
ER-894544		455.6	0.0430	6.2	N-((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)бензамід	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ _{м.ч.} 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 (1 H), 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C27H29N5O2 (M+H+) 456.24, знайдено 456.39
ER-894545		379.5	0.0050	>10.0	5-((2S,6R)-2-(((R)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	Н-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H29N5O (M+H+) 380.24, знайдено 380.25
ER-894546		393.5	0.0222	>10.0	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)ацетамід	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ _{м.ч.} 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5O2 (M+H+) 394.22, знайдено 394.27
ER-894547		421.5	0.0272	>10.0	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)ізобутирамід	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ _{м.ч.} 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C24H31N5O2 (M+H+) 422.25, знайдено 422.28

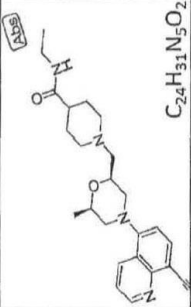
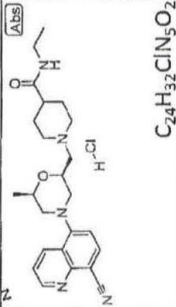
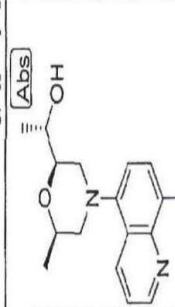
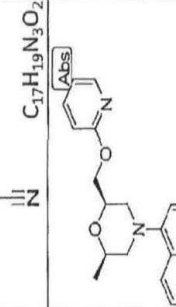
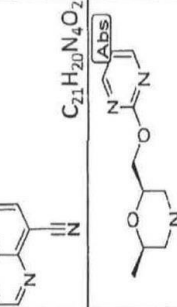
Фіг. 6ААА

ER-894548	 $C_{27}H_{29}N_5O_2$	455.6	0.0213	4.33	N-((S)-1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)піролідин-3-іл)бензамід	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОВОРМ-d4) δ_{MCH} : 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 (1 H), 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C27H29N5O2 (M+H+) 456.24, знайдено 456.18
ER-894549	 $C_{22}H_{29}N_5O_2$	379.5	0.0044	3.9	5-((2S,6R)-2-(((S)-3-(диметиламіно)піролідин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ_{MCH} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H29N5O2 (M+H+) 380.24, знайдено 380.26
ER-894550	 $C_{18}H_{20}N_4O_2$	324.38	0.0347	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-етил-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ_{MCH} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C18H20N4O2 (M+H+) 325.16, знайдено 325.27
ER-894551	 $C_{19}H_{22}N_4O_2$	338.41	0.0350	> 10.0	(2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-ізопропіл-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ_{MCH} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C19H22N4O2 (M+H+) 339.18, знайдено 339.17
ER-894552	 $C_{20}H_{19}N_5O_2$	361.4	0.1010	> 10.0	5-((2R,6R)-2-метил-6-((піразин-2-ілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ_{MCH} : 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H19N5O2 (M+H+) 362.4, знайдено 362.3

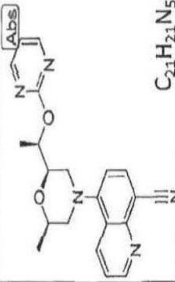
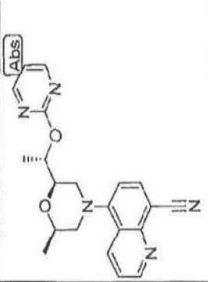
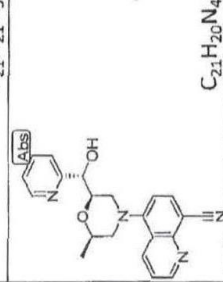
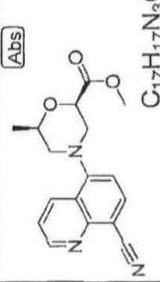
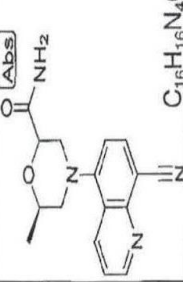
Фіг. 6ВВВ

ER-894594	 C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₂	441.5	0.0690	>10.0	N-1-((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метилазетидин-3-іл)бензамід			1H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ _{м.ч.} : 9.007 (м, 1H), 8.569 (м, 1H), 8.22 (д, 1H), 7.64 (дд, 1H), 7.19 (м, 1H), 4.13 (ушс, 8H), 3.39 (м, 1H), 2.62 (м, 2H), 2.45 (с, 3H), 1.35 (ушс, 6H), 1.14 (д, 3H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O (M+H ⁺) 393.3, знайдено 393.4
ER-894655	 C ₂₂ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O	452.4	0.0010	14.72	5-((2R,6S)-2-((3,3-диметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид				
ER-894656	 C ₂₃ H ₃₃ Cl ₂ N ₅ O	466.5	0.0008	10.63	5-((2R,6S)-2-метил-6-((3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрилу дигідрохлорид			1H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d) δ _{м.ч.} : 1.34 (3 H, д), 2.71 - 2.77 (1 H, м), 2.85 - 2.91 (1 H, м), 3.24 (1 H, д), 3.74 (1 H, д), 4.04 - 4.09 (1 H, м), 4.50 (1 H, д), 7.08 (1 H, д), 7.53 (1 H, д), 8.01 (1 H, д), 8.51 (1 H, д), 9.05 (1 H, с)	
ER-895194	 C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	297.30	> 10.0	> 10.0	5-((2R,6R)-2-форміл-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил			1H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} : 1.21 - 1.28 (м, 9 H), 1.59 (ушс, 4 H), 2.04 (ушс, 1 H), 2.58 - 2.65 (м, 1 H), 2.84 - 2.91 (м, 1 H), 3.28 (с, 1 H), 3.25 (с, 1 H), 3.38 (с, 1 H), 3.35 (с, 1 H), 3.78 (д, J=10.55 Гц, 1 H), 3.94 (ушс, 1 H), 4.04 (д, J=6.45 Гц, 1 H), 7.08 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 7.24 (с, 1 H), 7.49 (дд, J=8.79, 4.10 Гц, 1 H), 8.02 (д, J=7.91 Гц, 1 H), 8.43 (д, J=8.50 Гц, 1 H), 9.05 (д, J=2.64 Гц, 1 H)	
ER-895200	 C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂	297.4	0.1772	> 10.0	5-((2R,6R)-2-((R)-1-гідроксіетил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил				

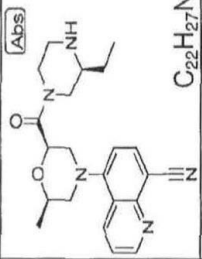
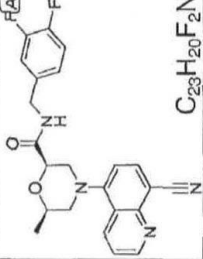
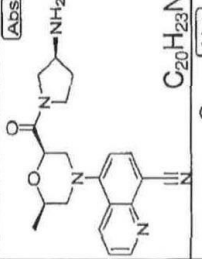
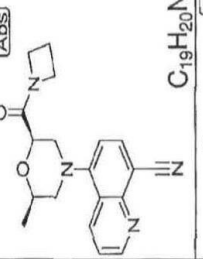
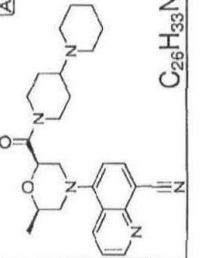
Фіг. 6CCC

ER-895204		421.5	0.0017	> 10.0	1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5'-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-N-етилпіперидин-4-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} 1.00 - 1.18 (м, 2 H) 1.26 (д, J=6.15 Гц, 3 H) 1.96 (ушс, 3 H) 2.32 (с, 2 H) 2.42 (ушс, 1 H) 2.53 - 2.82 (м, 2 H) 2.93 (ушс, 2 H) 3.03 - 3.25 (м, 3 H) 3.39 (с, 1 H) 3.36 (с, 1 H) 3.57 (с, 1 H) 3.55 (с, 1 H) 4.11 (ушс, 1 H) 4.35 (ушс, 1 H) 4.99 (ушс, 1 H) 7.13 - 7.41 (м, 2 H) 7.56 - 7.72 (м, 2 H) 8.12 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.34 (ушс, 1 H) 8.48 - 8.74 (м, 1 H) 8.95 (дд, J=4.10, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-895204		458.0	0.0270	> 10.0	1-(((2S,6R)-4-(8-ціанохінолін-5'-іл)-6-метилморфолін-2-іл)метил)-N-етилпіперидин-4-карбоксаміду гідрохлорид		
ER-895310		297.4	0.3940	> 10.0	5-((2R,6R)-2-((S)-1-гідроксіетил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил		
ER-895324		360.4	0.0280	> 10.0	5-((2R,6R)-2-метил-6-((піридин-2-ілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl3-d) δ _{м.ч.} 1.29 (3 H, д) 2.63 - 2.75 (1 H, м) 2.80 - 2.94 (1 H, м) 3.22 - 3.36 (1 H, м) 3.40 - 3.50 (1 H, м) 4.01 - 4.14 (1 H, м) 4.27 - 4.40 (2 H, м) 4.44 - 4.56 (1 H, м) 6.73 - 6.80 (1 H, м) 6.83 - 6.91 (1 H, м) 7.08 (1 H, д) 7.41 - 7.52 (1 H, м) 7.53 - 7.61 (1 H, м) 7.98 - 8.06 (1 H, м) 8.08 - 8.16 (1 H, м) 8.39 - 8.53 (1 H, м) 8.99 - 9.11 (1 H, м)	PXMC (ESI+) обчисл. для C21H20N4O2 (M+H+) 361.4, знайдено 361.5
ER-895325		361.4	0.0345	5.351	5-((2R,6R)-2-метил-6-((піримідин-2-ілокси)метил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl3-d) δ _{м.ч.} 1.19 - 1.33 (3 H, д) 2.65 - 2.74 (1 H, м) 2.89 - 2.99 (1 H, м) 3.26 - 3.33 (1 H, м) 3.45 - 3.52 (1 H, м) 4.04 - 4.13 (1 H, м) 4.30 - 4.37 (1 H, м) 4.37 - 4.44 (1 H, м) 4.48 - 4.59 (1 H, м) 6.88 - 7.00 (1 H, м) 7.05 - 7.15 (1 H, м) 7.45 - 7.54 (1 H, м) 7.97 - 8.08 (1 H, м) 8.42 - 8.57 (3 H, м) 8.99 - 9.12 (1 H, м)	PXMC (ESI+) обчисл. для C20H19N5O2 (M+H+) 362.4, знайдено 362.0

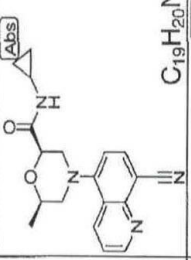
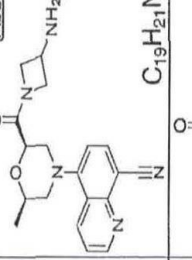
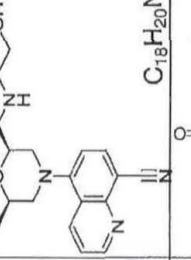
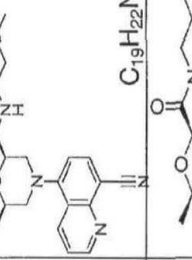
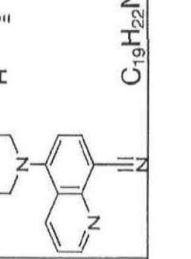
Фіг. 6DDD

ER-895326		375.4	0.0380	> 10.0	5-((2R,6R)-2-метил-6-((R)-1-(піримідин-2-ілоксі)етил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d) δ _{м.ч.} : 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)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) 376.4, знайдено 376.4
ER-895327		375.4	0.1750	> 10.0	5-((2R,6R)-2-метил-6-((S)-1-(піримідин-2-ілоксі)етил)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} : 0.84 - 0.88 (m, 1 H), 1.24 (d, J=6.15 Гц, 4 H), 1.43 (d, J=6.45 Гц, 4 H), 1.59 (c, 6 H), 2.62 - 2.69 (m, 1 H), 2.93 - 3.00 (m, 1 H), 3.27 (d, J=11.72 Гц, 1 H), 3.37 (d, J=11.43 Гц, 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 Гц, 1 H), 7.24 (c, 2 H), 7.48 (dd, J=8.50, 4.10 Гц, 1 H), 8.01 (d, J=7.91 Гц, 1 H), 8.40 - 8.44 (m, 1 H), 8.49 (d, J=4.98 Гц, 2 H), 9.03 - 9.06 (m, 1 H)	
ER-895412		360.4	0.0961	> 10.0	5-((2R,6R)-2-((S)-гідрокси(піридин-2-іл)метил)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 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)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ (M+H ⁺) 361.4, знайдено 361.4
ER-895415		311.34	0.2367	> 10.0	(2R,6R)-метил-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 0.67 - 0.81 (m, 1 H), 0.86 (d, J=6.15 Гц, 4 H), 1.07 (c, 1 H), 2.24 (dd, J=12.01, 10.25 Гц, 2 H), 2.40 - 2.61 (m, 1 H), 2.79 (dt, J=11.87, 2.27 Гц, 2 H), 3.14 (dt, J=11.87, 2.42 Гц, 1 H), 3.45 - 3.67 (m, 1 H), 4.10 (dd, J=10.69, 2.49 Гц, 1 H), 6.62 (d, J=7.91 Гц, 1 H), 6.76 (c, 1 H), 7.05 (dd, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H), 7.56 (d, J=7.91 Гц, 1 H), 7.97 (dd, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H), 8.59 (dd, J=4.25, 1.61 Гц, 1 H)	
ER-895472		296.33	0.0870	> 10.0	(6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 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 (1 H), 8.64 (1 H), 8.95 (1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ (M+H ⁺) 297.13, знайдено 297.27

Фіг. 6ЕЕЕ

ER-895473	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	393.49	0.0530	> 10.0	5-((2R,6R)-2-((S)-3-етилпіперазин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{м.ч.}$ 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 (1 H), 7.26 (1 H), 7.59 (1 H), 8.13 (1 H), 8.35 (1 H), 8.61 (1 H), 8.94 (1 H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5O2 (M+H+) 394.22, знайдено 394.06
ER-895474	 $C_{22}H_{27}N_5O_2$	422.43	0.1030	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(3,4-дифторбензил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{м.ч.}$ 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H20F2N4O2 (M+H+) 423.16, знайдено 423.4
ER-895475	 $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$	365.43	0.0440	> 10.0	5-((2R,6R)-2-((S)-3-мінопіролідин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{м.ч.}$ 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H23N5O2 (M+H+) 366.19, знайдено 366.39
ER-895476	 $C_{20}H_{23}N_5O_2$	336.39	0.0370	> 10.0	5-((2R,6R)-2-(азетидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{м.ч.}$ 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'-біпіперидин]-1'-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{м.ч.}$ 1.25 (3 H), 1.53 (м, 3 H), 1.75 (м, 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C26H33N5O2 (M+H+) 448.26, знайдено 448.5

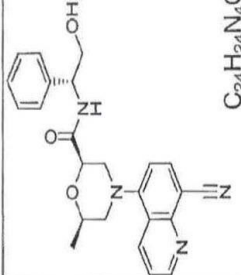
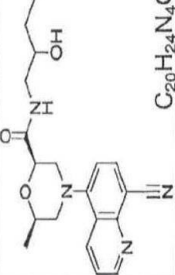
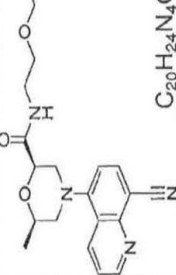
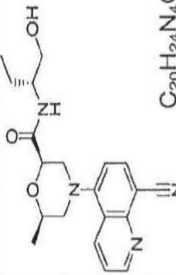
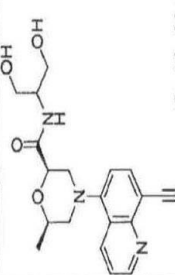
Фіг. 6FFF

ER-895478	 $C_{19}H_{20}N_4O_2$	336.39	0.0110	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-циклопропіл-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{м.ч.}$ 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C19H20N4O2 (M+H+) 337.16, знайдено 336.98
ER-895479	 $C_{19}H_{21}N_5O_2$	351.41	0.0030	> 10.0	5-((2R,6R)-2-(3-аміноазетидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{м.ч.}$ 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C19H21N5O2 (M+H+) 352.17, знайдено 352.34
ER-897383	 $C_{18}H_{20}N_4O_3$	340.38	0.2965	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідроксietил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, CDCl3-d) $\delta_{м.ч.}$ 1.30 (3 H, д) 2.66 (1 H, с) 2.76 (1 H, с) 3.22 - 3.35 (1 H, м) 3.40 - 3.58 (3 H, м) 3.69 - 3.85 (4 H, м) 4.01 - 4.13 (1 H, м) 4.35 - 4.50 (1 H, м) 6.96 - 7.16 (1 H, м) 7.41 - 7.60 (1 H, м) 7.92 - 8.05 (1 H, м) 8.34 - 8.50 (1 H, м) 8.95 - 9.11 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C18H20N4O3 (M+H+) 341.2, знайдено 341.2
ER-897385	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354.41	0.0483	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-метоксietил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{м.ч.}$ 1.30 (3 H, д) 2.59 - 2.82 (2 H, м) 3.35 - 3.49 (8 H, м) 3.54 - 3.71 (1 H, м) 4.03 - 4.17 (1 H, м) 4.36 - 4.50 (1 H, м) 7.13 - 7.27 (1 H, м) 7.54 - 7.69 (1 H, м) 8.06 - 8.15 (1 H, м) 8.54 - 8.71 (1 H, м) 8.89 - 9.11 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C19H22N4O3 (M+H+) 355.4, знайдено 355.2
ER-897445	 $C_{19}H_{22}N_4O_3$	354.41	0.0440	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-2-гідроксипропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) $\delta_{м.ч.}$ 1.12 (3 H, д) 1.30 (3 H, д) 2.63 - 2.81 (2 H, м) 3.14 (1 H, дд) 3.24 - 3.31 (1 H, м) 3.36 (1 H, д) 3.68 (1 H, д) 3.74 - 3.88 (1 H, м) 4.00 - 4.18 (1 H, м) 4.47 (1 H, дд) 7.22 (1 H, д) 7.62 (1 H, дд) 8.10 (1 H, д) 8.57 - 8.69 (1 H, м) 8.84 - 9.04 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C19H22N4O3 (M+H+) 355.4, знайдено 355.2

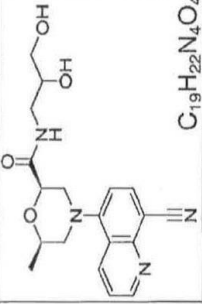
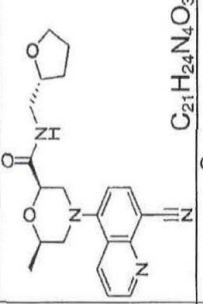
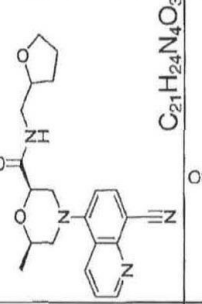
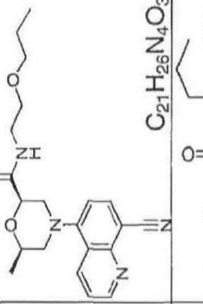
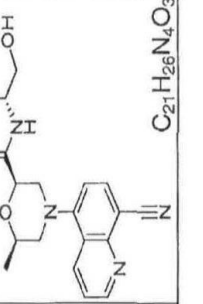
Фіг. 6GGG

ER-897446		$C_{19}H_{22}N_4O_3$	354.41	0.0255	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-N- ((S)-1-гідроксипропан-2- іл)-6-метилморфолін-2- карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d) δ м.ч. 1.22 (3 H, д) 1.31 (3 H, д) 1.92 - 2.28 (1H, ушс) 2.61 - 2.71 (1 H, м) 2.72 - 2.84 (1 H, м) 3.22 - 3.31 (1 H, м) 3.50 - 3.61 (1 H, м) 3.64 - 3.72 (1 H, м) 3.73 - 3.84 (1 H, м) 4.03 - 4.17 (2 H, м) 4.35 - 4.46 (1 H, м) 6.69 - 6.85 (1 H, м) 6.98 - 7.13 (1 H, м) 7.45 - 7.57 (1 H, м) 7.94 - 8.07 (1 H, м) 8.37 - 8.50 (1 H, м) 8.93 - 9.16 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ (М+Н+) 355.4, знайдено 355.2
ER-897447		$C_{19}H_{22}N_4O_3$	354.41	0.0920	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-N- ((R)-1-гідроксипропан-2- іл)-6-метилморфолін-2- карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 1.12 (3 H, с) 1.30 (3 H, д) 2.62 - 2.82 (3 H, м) 3.34 (1 H, д) 3.61 - 3.72 (1 H, м) 3.92 - 4.17 (3 H, м) 4.44 (1 H, д) 7.14 - 7.29 (1 H, м) 7.56 - 7.66 (1 H, м) 8.00 - 8.15 (1 H, м) 8.55 - 8.66 (1 H, м) 8.86 - 8.98 (1 H, м)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ (М+Н+) 355.4, знайдено 355.2
ER-897827		$C_{19}H_{22}N_4O_3$	368.43	0.0200	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-N- ((S)-1-гідроксибутан-2- іл)-6-метилморфолін-2- карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 0.99 - 1.12 (м, 1 H) 1.17 (т, J=7.47 Гц, 4 H) 1.38 - 1.48 (м, 2 H) 1.52 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.66 - 1.92 (м, 3 H) 2.80 - 3.04 (м, 3 H) 3.48 (дт, J=11.94, 2.09 Гц, 1 H) 3.81 (дд, J=11.13, 6.15 Гц, 1 H) 3.91 (дд, J=11.13, 3.52 Гц, 1 H) 3.98 (дт, J=12.01, 2.34 Гц, 1 H) 4.02 - 4.13 (м, 1 H) 4.21 - 4.36 (м, 2 H) 4.63 (дд, J=10.84, 2.64 Гц, 1 H) 6.97 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.25 (с, 1 H) 7.71 (дд, J=8.64, 4.25 Гц, 1 H) 8.21 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.66 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 9.24 (дд, J=4.25, 1.61 Гц, 1 H)	
ER-897828		$C_{20}H_{24}N_4O_3$	382.46	0.0190	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-N- ((S)-1-гідрокси-3- метилбутан-2-іл)-6- метилморфолін-2- карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 0.79 - 0.87 (м, 1 H) 0.95 (дд, J=10.40, 6.89 Гц, 7 H) 1.16 - 1.27 (м, 2 H) 1.30 (д, J=6.15 Гц, 4 H) 1.85 - 2.03 (м, 2 H) 2.65 (дд, J=12.01, 10.25 Гц, 1 H) 2.75 (дд, J=12.01, 10.84 Гц, 2 H) 3.25 (дт, J=12.01, 2.05 Гц, 1 H) 3.55 - 3.80 (м, 5 H) 3.98 - 4.15 (м, 1 H) 4.43 (дд, J=10.55, 2.64 Гц, 1 H) 6.82 (д, J=8.50 Гц, 1 H) 7.03 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.49 (дд, J=8.64, 4.25 Гц, 1 H) 7.97 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.43 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 9.01 (дд, J=4.39, 1.76 Гц, 1 H)	
ER-897829		$C_{24}H_{24}N_4O_3$	416.48	0.0550	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-N- ((S)-2-гідрокси-1- фенілетил)-6- метилморфолін-2- карбоксамід	1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 0.76 - 0.89 (м, 1 H) 1.14 - 1.41 (м, 6 H) 2.68 (дд, J=11.87, 10.40 Гц, 1 H) 2.79 - 2.86 (м, 1 H) 3.23 - 3.31 (м, 1 H) 3.76 - 3.82 (м, 1 H) 3.89 (д, J=4.98 Гц, 2 H) 4.03 - 4.13 (м, 1 H) 4.43 (дд, J=10.84, 2.64 Гц, 1 H) 5.07 (дт, J=7.47, 5.05 Гц, 1 H) 7.05 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 7.21 - 7.39 (м, 7 H) 7.43 (дд, J=8.64, 4.25 Гц, 1 H) 7.99 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 8.43 (дд, J=8.64, 1.61 Гц, 1 H) 9.01 (дд, J=4.25, 1.61 Гц, 1 H)	

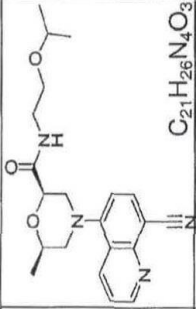
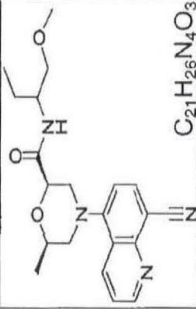
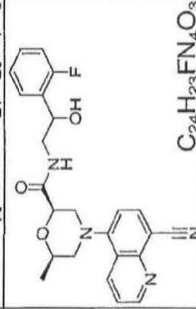
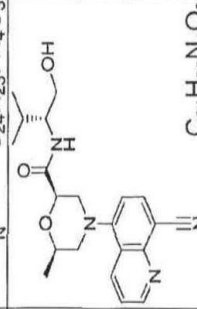
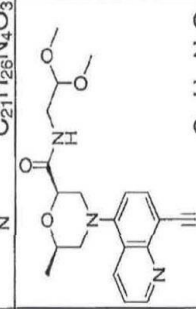
Фіг. 6ННН

ER-897830	 <chem>C24H24N4O3</chem>	416.48	0.1050	>10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-N- ((R)-2-гідрокси-1- фенілетил)-6- метилморфолін-2- карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} 0.79 - 0.88 (м, 1 H) 1.15 - 1.37 (м, 6 H) 2.63 - 2.77 (м, 2 H) 3.28 (дт, J=12.01, 2.05 Гц, 1 H) 3.76 (дт, J=12.01, 2.20 Гц, 1 H) 3.92 (д, J=4.98 Гц, 3 H) 4.06 - 4.15 (м, 1 H) 4.49 (дд, J=10.55, 2.64 Гц, 1 H) 5.09 (дт, J=7.62, 4.98 Гц, 1 H) 7.04 (д, J=8.20 Гц, 1 H) 7.23 - 7.40 (м, 7 H) 7.50 (дд, J=8.50, 4.39 Гц, 1 H) 7.99 (д, J=7.91 Гц, 1 H) 8.45 (дд, J=8.50, 1.76 Гц, 1 H) 9.03 (дд, J=4.25, 1.61 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃ (M+H ⁺) 369.19, знайдено 369.18
ER-897922	 <chem>C20H24N4O3</chem>	368.43	0.0280	>10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-N-(2- гідроксибутил)-6- метилморфолін-2- карбоксамід		РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃ (M+H ⁺) 369.19, знайдено 369.18
ER-897923	 <chem>C20H24N4O3</chem>	368.43	0.0520	>10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-N-(2- етокіетил)-6- метилморфолін-2- карбоксамід		РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃ (M+H ⁺) 369.19, знайдено 369.18
ER-897924	 <chem>C20H24N4O3</chem>	368.43	0.0880	>10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-N- ((R)-1-гідроксибутан-2- іл)-6-метилморфолін-2- карбоксамід		РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃ (M+H ⁺) 369.19, знайдено 369.18
ER-897925	 <chem>C19H22N4O4</chem>	370.41	0.1780	>10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-N- (1,3-дигідроксипропан- 2-іл)-6-метилморфолін- 2-карбоксамід		РХМС (ESI+) обчисл. для C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₄ (M+H ⁺) 371.17, знайдено 371.16

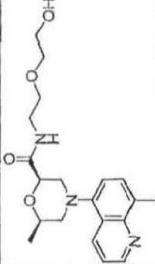
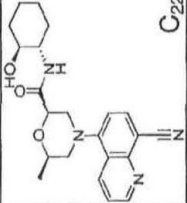
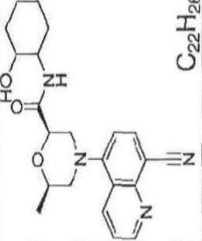
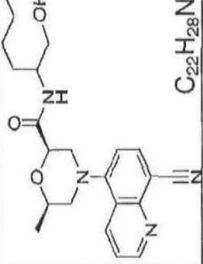
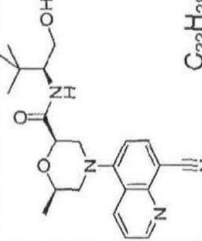
Фіг. 6П

ER-897926		370.41	0.1710	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C19H22N4O4 (M+H+) 371.17, знайдено 371.16
ER-897927		380.45	0.0500	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-тетрагідрофуран-2-іл)метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C21H24N4O3 (M+H+) 381.19, знайдено 381.18
ER-897928		380.45	0.0440	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C21H24N4O3 (M+H+) 381.19, знайдено 381.18
ER-897929		382.46	0.0800	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-пропоксиетил)морфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C21H26N4O3 (M+H+) 383.20, знайдено 383.2
ER-897930		382.24	0.0810	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-1-гідроксипентан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C21H26N4O3 (M+H+) 383.20, знайдено 383.2

Фіг. 6JJ

ER-897931	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382.46	0.0750	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-ізопропоксетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H26N4O3 (M+H+) 383.20, знайдено 383.2
ER-897932	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$	382.46	0.0220	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H26N4O3 (M+H+) 383.20, знайдено 383.2
ER-897933	 $C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434.47	0.0560	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(2-фторфеніл)-2-гідроксетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C24H23FN4O3 (M+H+) 435.18, знайдено 435.18
ER-897934	 $C_{24}H_{29}N_4O_3$	382.46	0.1180	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C24H29N4O3 (M+H+) 383.20, знайдено 383.2
ER-897935	 $C_{20}H_{24}N_4O_4$	384.43	0.0240	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2,2-диметоксетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H24N4O4 (M+H+) 385.18, знайдено 385.18

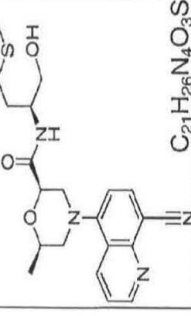
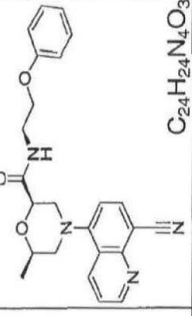
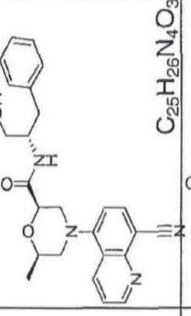
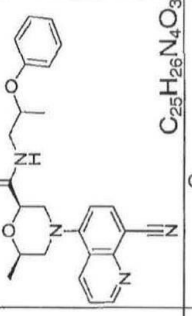
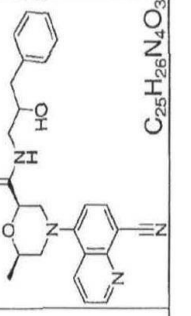
Фіг. 6ККК

ER-897936	 $C_{20}H_{24}N_4O_4$	384.43	0.0510	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(2-гідроксіетоксі)етил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C20H24N4O4 (M+H+) 385.18, знайдено 385.18
ER-897937	 $C_{20}H_{24}N_4O_4$	394.47	0.0520	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((1S,2S)-2-гідроксициклогексил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C22H26N4O3 (M+H+) 395.20, знайдено 395.18
ER-897938	 $C_{22}H_{26}N_4O_3$	394.47	0.0190	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідроксициклогексил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C22H26N4O3 (M+H+) 395.20, знайдено 395.2
ER-897939	 $C_{22}H_{26}N_4O_3$	396.49	0.0630	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1-гідроксигексан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C22H28N4O3 (M+H+) 397.22, знайдено 397.22
ER-897940	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396.49	0.0270	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3,3-диметилбутан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C22H28N4O3 (M+H+) 397.22, знайдено 397.22

Фіг. 6LLL

ER-897941		396.49	0.0390	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідроксигексан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ 397.22, знайдено 397.22
ER-897942		396.49	0.0190	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((2S,3S)-1-гідрокси-3-метилпентан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ 397.22, знайдено 397.22
ER-897943		396.49	0.0710	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ 397.22, знайдено 397.22
ER-897944		396.49	0.1390	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((R)-1-гідрокси-4-метилпентан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ 397.22, знайдено 397.22
ER-897945		409.49	0.0070	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((4-метилморфолін-2-іл)метил)морфолін-2-карбоксамід	PXMC (ESI+) обчисл. для C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₃ (M+H) ⁺ 410.21, знайдено 410.21

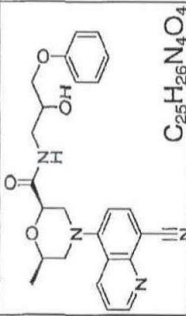
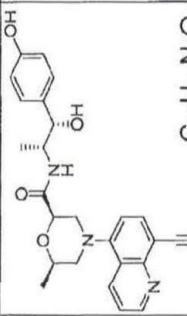
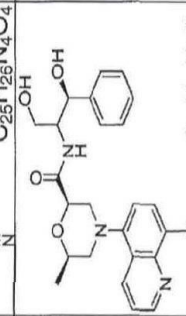
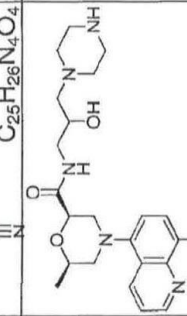
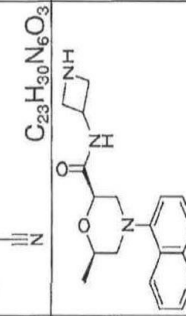
Фіг. 6МММ

ER-897946	 $C_{21}H_{26}N_4O_3S$	414.53	0.0540	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідрокси-4-(метилгіо)бутан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H26N4O3S (M+H+) 415.18, знайдено 415.17
ER-897947	 $C_{24}H_{24}N_4O_3$	416.48	0.3950	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-феноксіетил)морфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H26N4O3S (M+H+) 415.18, знайдено 417.18
ER-897948	 $C_{25}H_{26}N_4O_3$	430.51	0.0600	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3-фенілпропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C25H26N4O3 (M+H+) 431.2, знайдено 431.20
ER-897949	 $C_{25}H_{26}N_4O_3$	430.51	0.4830	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-феноксіпропіл)морфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C25H26N4O3 (M+H+) 431.2, знайдено 431.20
ER-897950	 $C_{25}H_{26}N_4O_3$	430.51	0.0700	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідрокси-3-фенілпропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C25H26N4O3 (M+H+) 431.2, знайдено 431.20

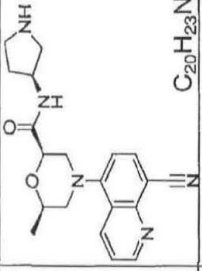
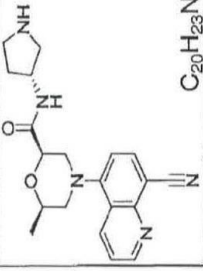
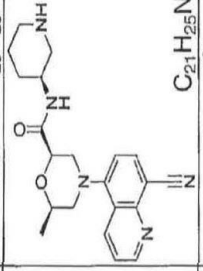
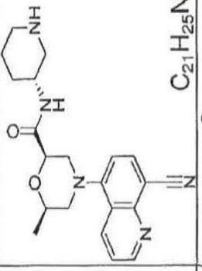
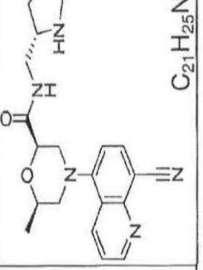
Фіг. 6NNN

ER-897952		431.49	0.0380	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-(піридин-3-ілокси)пропіл)морфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₃ (M+H ⁺) 432.2, знайдено 432.2
ER-897955		434.47	0.3550	9.200	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(4-фторфенокс)етил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₃ (M+H ⁺) 435.18, знайдено 435.18
ER-897956		434.47	0.0620	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(3-фторфеніл)-2-гідроксіетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₃ (M+H ⁺) 435.18, знайдено 435.18
ER-897957		436.55	0.0800	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((S)-1-циклогексил-3-гідроксипропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₅ H ₃₂ FN ₄ O ₃ (M+H ⁺) 437.25, знайдено 437.25
ER-897958		442.52	0.1330	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(ізохроман-1-ілметил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃ (M+H ⁺) 443.20, знайдено 443.20

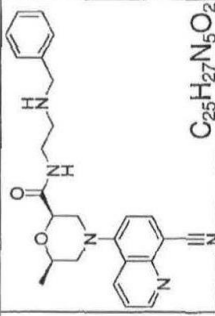
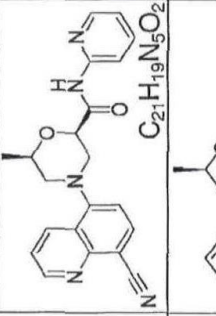
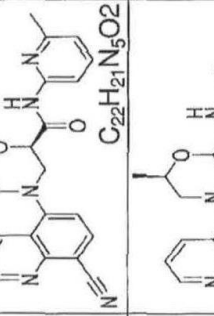
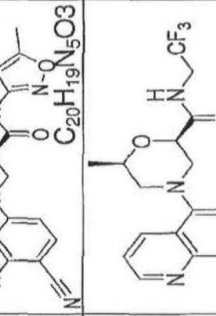
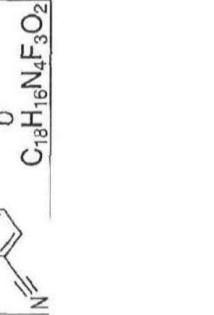
Фіг. 6000

ER-897960		446.50	0.1490	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідрокси-3-феноксипропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ 447.20, знайдено 447.2
ER-897961		446.50	0.0280	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((1S,2R)-1-гідрокси-1-(4-гідроксифеніл)пропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ 447.20, знайдено 447.2
ER-897962		446.50	0.0230	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((1S)-1,3-дигідрокси-1-фенілпропан-2-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ 447.20, знайдено 447.2
ER-897963		438.53	0.0330	5.024	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-гідрокси-3-(піперазин-1-іл)пропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₃ H ₃₀ N ₆ O ₃ (M+H) ⁺ 439.24, знайдено 439.24
ER-897964		351.41	0.0280	4.526	(2R,6R)-N-(азатидин-3-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ 352.17, знайдено 352.17

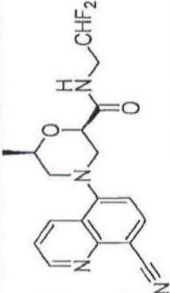
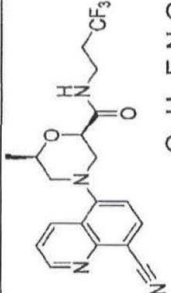
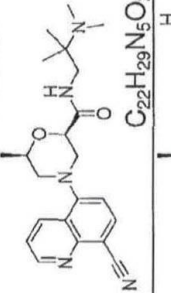
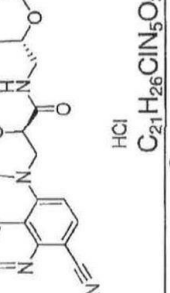
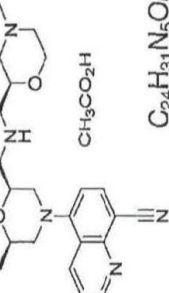
Фіг. 6РРР

ER-897965	 <chem>C20H23N5O2</chem>	365.43	0.0100	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метил-N-((S)-піролідин- 3-іл)морфолін-2- карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H23N5O2 (M+H+) 366.19, знайдено 366.19
ER-897966	 <chem>C20H23N5O2</chem>	365.43	0.0370	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метил-N-((R)-піролідин- 3-іл)морфолін-2- карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H23N5O2 (M+H+) 366.19, знайдено 366.19
ER-897967	 <chem>C20H23N5O2</chem>	379.46	0.0100	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метил-N-((S)-піперидин- 3-іл)морфолін-2- карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H25N5O2 (M+H+) 380.20, знайдено 380.2
ER-897968	 <chem>C21H25N5O2</chem>	379.46	0.0095	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метил-N-((R)-піперидин- 3-іл)морфолін-2- карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H25N5O2 (M+H+) 380.20, знайдено 380.2
ER-897969	 <chem>C21H25N5O2</chem>	379.46	0.0150	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метил-N-((S)-піролідин- 2-ілметил)морфолін-2- карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H25N5O2 (M+H+) 380.20, знайдено 380.19

Фіг. 6QQQ

ER-897970	 <chem>C25H27N5O2</chem>	429.52	0.0380	> 10.0	(2R,6R)-N-(2-(бензиламіно)етил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C25H27N5O2 (M+H+) 430.22, знайдено 430.22
ER-898560	 <chem>C21H19N5O2</chem>	373.41	0.0380	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(піридин-2-іл)морфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H19N5O2 (M+H+) 374.16, знайдено 374.16
ER-898561	 <chem>C22H21N5O2</chem>	387.44	0.0530	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(6-метилпіридин-2-іл)морфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H21N5O2 (M+H+) 374.16, знайдено 374.16
ER-898562	 <chem>C20H19N5O3</chem>	377.40	0.1570	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(5-метилізоксазол-3-іл)морфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H19N5O3 (M+H+) 378.15, знайдено 378.1
ER-898563	 <chem>C18H16N4F3O2</chem>	378.35	0.0180	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2,2,2-фторетил)морфолін-2-карбоксамід	РХМС (ESI+) обчисл. для C18H17F3N4O2 (M+H+) 378.15, знайдено 380.3

Фіг. 6RRR

ER-898564	 <chem>C18H18F2N4O2</chem>	360.36	0.3330	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2,2-дифторетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) □ □ м.ч. 1.31 (3 H), 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).	PXMC (ESI+) обчисл. для C18H18F2N4O2 (M+H+) 361.14, знайдено 361.1
ER-898565	 <chem>C19H19F3N4O2</chem>	392.38	0.0340	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(диметиламіно)-2-метилпропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) □ □ м.ч. 1.03 (6 H), 1.35 (3 H), 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).	PXMC (ESI+) обчисл. для C18H18F2N4O2 (M+H+) 361.14, знайдено 361.1
ER-898566	 <chem>C22H19N5O2</chem>	395.50	0.0030	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(диметиламіно)-2-метилпропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) □ □ м.ч. 1.03 (6 H), 1.35 (3 H), 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).	PXMC (ESI+) обчисл. для C22H29N5O2 (M+H+) 396.24, знайдено 397.56
ER-898694	 <chem>C21H26ClN5O3</chem>	431.92	0.0020	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(диметиламіно)-2-метилпропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) □ □ м.ч. 1.03 (6 H), 1.35 (3 H), 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).	(ESI+) обчисл. для C21H25N5O3 395.5, знайдено 396.4 (m+1)
ER-898707	 <chem>C24H31N5O5</chem>	469.54	0.0050	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(диметиламіно)-2-метилпропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) □ □ м.ч. 1.03 (6 H), 1.35 (3 H), 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).	(ESI+) обчисл. для C22H27N5O3 409.2, знайдено 410.2 (m+1)

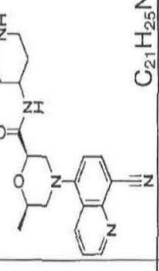
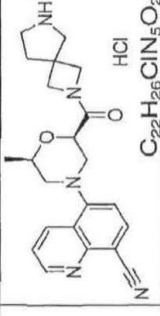
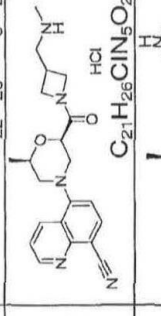
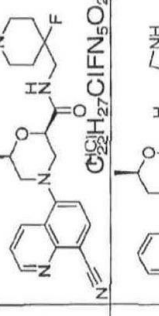
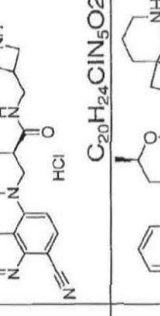
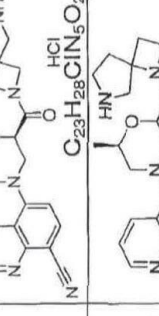
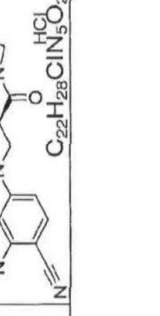
Фіг. 6SSS

ER-898914		342.37	0.0310	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-фторетил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ _{м.ч.} : 1.33 (3 H), 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C18H19FN4O2 (M+H+) 343.15, знайдено 343.06
ER-898915		356.40	0.0374	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(3-фторпропіл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ _{м.ч.} : 1.33 (3 H), 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C19H21FN4O2 (M+H+) 357.17, знайдено 357.26
ER-898916		420.43	0.0584	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)морфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ _{м.ч.} : 1.37 (6 H), 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C19H19F3N4O2 (M+H+) 393.15, знайдено 393.15
ER-898917		420.43	0.4860	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)морфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ _{м.ч.} : 1.01 (6 H), 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H23F3N4O2 (M+H+) 421.18, знайдено 421.18
ER-898918		390.45	0.0321	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ _{м.ч.} : 1.41 (3 H), 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H22N6O2 (M+H+) 391.18, знайдено 391.27

Фіг. 6ТТТ

ER-898919		$C_{20}H_{20}N_6O_2$	376.42	0.0137	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метил-N-(1-метил-1H- піразол-5-іл)морфолін-2- карбоксамід	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ м.ч. 1.41 (3 H), 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H20N6O2 (M+H+) 377.17, знайдено 377.28
ER-898920		$C_{20}H_{20}N_6O_2$	335.37	0.0450	> 10.0	(2R,6R)-N-(ціанометил)- 4-(8-ціанохінолін-5-іл)- 6-метилморфолін-2- карбоксамід	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C18H17N5O2 (M+H+) 336.14, знайдено 336.14
ER-898921		$C_{18}H_{17}N_5O_2$	361.40	0.0870	> 10.0	(2R,6R)-N-(1- ціаноциклопропіл)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метилморфолін-2- карбоксамід	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ м.ч. 1.34 (5 H), 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H19N5O2 (M+H+) 362.16, знайдено 362.15
ER-898922		$C_{20}H_{19}N_5O_2$	380.43	0.0650	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метил-N-(1,2,4-тіадіазол- 5-іл)морфолін-2- карбоксамід	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ м.ч. 1.42 (3 H), 2.76 (1 H), 2.95 (1 H), 3.39 (1 H), 3.87 (1 H), 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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C18H16N6O2S (M+H+) 381.11, знайдено 381.11
ER-898923		$C_{18}H_{16}N_6O_2S$	394.46	0.0650	> 10.0	(2R,6R)-4-(8- ціанохінолін-5-іл)-6- метил-N-(3-метил-1,2,4- тіадіазол-5-іл)морфолін- 2-карбоксамід	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-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).	РХМС (ESI+) обчисл. для C19H18N6O2S (M+H+) 395.12, знайдено 395.12

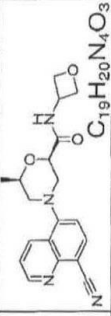
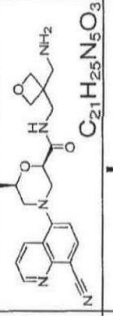
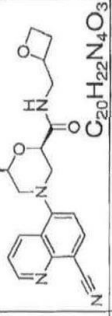
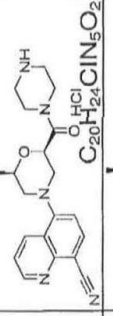
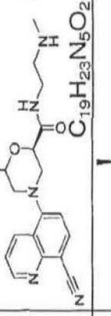
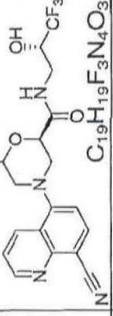
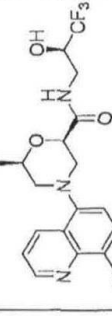
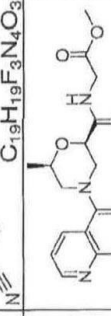
Fig. 6UU

ER-898946		379.46	0.0030	2.110	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(піперидин-4-іл)морфолін-2-карбоксамід	1H-NMR (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.30-1.35 (д, 3H), 1.45-1.58 (м, 2H), 1.79-1.90 (м, 2H), 2.63-2.83 (м, 4H), 3.03-3.11 (м, 2H), 3.35-3.41 (дт, 1H), 3.65-3.71 (дт, 1H), 3.79-3.89 (м, 1H), 4.09-4.19 (м, 1H), 4.43-4.48 (дд, 1H), 7.24-7.28 (д, 1H), 7.63-7.67 (дд, 1H), 8.12-8.16 (д, 1H), 8.64-8.68 (дд, 1H), 8.96-8.99 (дд, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H25N5O2 (M+H+) 380.20, знайдено 380.2
ER-899017		427.93	0.0160	1.070	5-((2R,6R)-2-метил-6-(2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу гідрохлорид	δ 1.15, (д, 3H), 1.22, (т, 2H), 2.10, (м, 2H), 2.61, (м, 1H), 2.84, (м, 1H), 3.08, (м, 2H), 3.12, (м, 1H), 3.40, (д, 1H), 3.79, (дд, 1H), 3.89, (дд, 1H), 3.96, (м, 1H), 4.25, (дд, 1H), 4.33, (дд, 1H), 4.49, (т, 1H), 7.21, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.53, (д, 1H), 8.62, (ушс, 2H), 9.01, (д, 1H), 8.98, (ушс, 2H), 9.01, (д, 1H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H25N5O2 (M+H+) 392.40, знайдено 392.33
ER-899018		415.92	0.0220	>10.0	5-((2R,6R)-2-метил-6-(3-(метиламіно)метил)азетидин-1-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу гідрохлорид	δ 1.14 (д, 3H), 2.49, (м, 2H), 2.63, (с, 3H), 2.86, (м, 2H), 3.12, (м, 2H), 3.32, (м, 1H), 3.40, (м, 1H), 3.68, (м, 1H), 3.94, (м, 2H), 4.15, (м, 1H), 4.38, (м, 1H), 4.47, (м, 1H), 7.21, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.53, (д, 1H), 8.62, (ушс, 2H), 9.01, (д, 1H)	
ER-899019		447.94	0.0300	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(4-фторпіперидин-4-іл)метил-6-метилморфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	δ 1.17, (д, 3H), 1.62, (м, 2H), 1.74, (м, 2H), 2.60, (м, 1H), 2.89, (м, 3H), 3.18, (м, 1H), 3.32, (м, 3H), 3.42, (д, 1H), 3.75, (т, 1H), 3.97, (м, 2H), 4.17, (дд, 1H), 4.49, (т, 1H), 7.21, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.53, (д, 1H), 8.70, (ушс, 2H), 9.01, (д, 1H)	
ER-899020		401.90	0.0290	>10.0	(2R,6R)-N-(азетидин-3-ілметил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	δ 1.21, (д, 3H), 2.63, (т, 1H), 2.76, (т, 1H), 2.87, (м, 1H), 2.99, (м, 1H), 3.28, (м, 2H), 3.33, (д, 1H), 3.54, (м, 1H), 3.68, (м, 2H), 3.85, (м, 1H), 4.01, (м, 1H), 4.38, (м, 2H), 7.23, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.21, (м, 2H), 8.55, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)	
ER-899021		441.96	0.0230	11.800	5-((2R,6R)-2-метил-6-(2,6-діазаспіро[3.5]нонан-2-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу гідрохлорид	δ 1.16, (д, 3H), 1.35, (д, 1H), 1.62, (м, 2H), 1.75, (м, 2H), 2.60, (м, 1H), 2.88, (м, 2H), 3.18, (м, 2H), 3.33, (м, 2H), 3.42, (д, 1H), 3.75, (т, 1H), 3.97, (м, 2H), 4.16, (дд, 1H), 4.49, (т, 1H), 7.21, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.53, (д, 1H), 8.70, (ушс, 2H), 9.01, (д, 1H)	
ER-899023		427.93	0.0360	11.250	5-((2R,6R)-2-метил-6-(1,6-діазаспіро[3.4]октан-1-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу гідрохлорид	δ 1.15, (д, 3H), 2.08, (м, 1H), 2.30, (м, 1H), 2.44, (м, 1H), 2.61, (т, 1H), 2.87, (м, 1H), 3.19, (м, 2H), 3.33, (м, 2H), 3.41, (м, 2H), 3.81, (м, 1H), 3.96, (м, 1H), 4.18, (м, 2H), 4.46, (дд, 1H), 7.21, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.53, (д, 1H), 8.70, (ушс, 2H), 9.01, (д, 1H)	

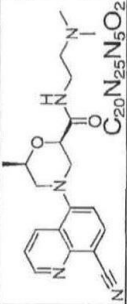
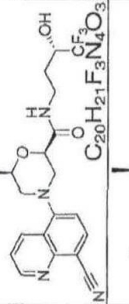
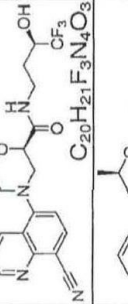
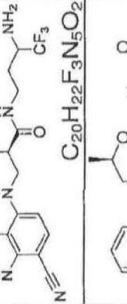
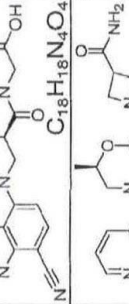
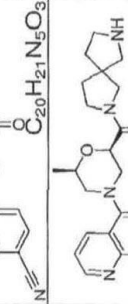
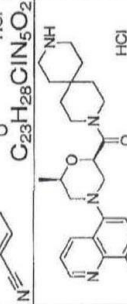

Фіг. 6VVV

ER-899024		$C_{23}H_{28}ClN_5O_2$	441.96	0.2050	2.190	5-((2R,6R)-2-метил-6-(1,7-діазаспіро[4.4]нонан-7-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу гідрохлорид	δ 1.15, (д, 3H), 1.87, (м, 4H), 2.63, (м, 1H), 2.95, (м, 1H), 3.09, (м, 2H), 3.23, (м, 2H), 3.35, (м, 4H), 3.60, (м, 1H), 4.00, (м, 2H), 4.58, (т, 1H), 7.23, (д, 1H), 7.63, (дд, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.55, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)				
ER-899025		$C_{21}H_{21}N_7O_3$	419.44	0.0510	>10.0	(2R,6R)-N-(3-карбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.23, (д, 3H), 2.67, (м, 1H), 2.83, (т, 1H), 3.38, (д, 1H), 3.62, (д, 1H), 3.84, (с, 3H), 4.12, (м, 1H), 4.61, (д, 1H), 7.25, (д, 1H), 7.42, (с, 1H), 7.66, (м, 2H), 8.18, (с, 1H), 8.22, (д, 1H), 8.59, (д, 1H), 9.02, (д, 1H), 10.59, (с, 1H)				PXMC (ESI+) обчисл. для C20H22N4O3 (M+H+) 367.17, знайдено 367.29
ER-899121		$C_{20}H_{22}N_4O_3$	366.42	0.0200	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(оксестан-3-ілметил)морфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ м.ч.: 1.28-1.33 (д, 3H), 2.67-2.81 (м, 2H), 3.14-3.23 (м, 1H), CD3OD, 3.32-3.39 (м, 1H), 3.48-3.53 (д, 2H), 3.64-3.70 (м, 1H), 4.05-4.15 (м, 1H), 4.38-4.48 (м, 3H), 4.69-4.76 (м, 2H), 7.21-7.25 (д, 1H), 7.60-7.65 (дд, 1H), 8.10-8.14 (д, 1H), 8.61-8.66 (дд, 1H), 8.94-8.97 (дд, 1H)				PXMC (ESI+) обчисл. для C21H24N4O3 (M+H+) 381.19, знайдено 381.3
ER-899122		$C_{21}H_{24}N_4O_3$	380.45	0.0080	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)морфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ м.ч.: 1.28-1.35 (д, 3H), 1.55-1.70 (м, 2H), 1.71-1.84 (м, 2H), 2.65-2.83 (м, 2H), 3.32-3.41 (м, 1H), 3.41-3.51 (м, 2H), 3.62-3.72 (м, 1H), 3.88-4.00 (м, 3H), 4.05-4.18 (м, 1H), 4.41-4.48 (дд, 1H), 7.23-7.28 (д, 1H), 7.62-7.67 (дд, 1H), 8.13-8.16 (д, 1H), 8.63-8.68 (дд, 1H), 8.96-9.00 (дд, 1H)				PXMC (ESI+) обчисл. для C21H24N4O3 (M+H+) 381.19, знайдено 381.3
ER-899123		$C_{20}H_{22}N_4O_3$	366.42	0.0655	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(тетрагідрофуран-3-іл)морфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ м.ч.: 1.30-1.34 (д, 3H), 1.85-1.96 (м, 1H), 2.17-2.30 (м, 1H), 2.67-2.76 (т, 1H), 2.76-2.85 (т, 1H), 3.34-3.41 (д, 1H), 3.60-3.70 (м, 2H), 3.75-3.82 (кв, 1H), 3.82-3.89 (м, 1H), 3.90-3.98 (кв, 1H), 4.09-4.18 (м, 1H), 4.40-4.49 (м, 2H), 7.24-7.28 (д, 1H), 7.62-7.67 (дд, 1H), 8.12-8.16 (д, 1H), 8.63-8.68 (дд, 1H), 8.96-8.99 (дд, 1H)				PXMC (ESI+) обчисл. для C20H22N4O3 (M+H+) 367.17, знайдено 367.25
ER-899131		$C_{21}H_{24}N_4O_3$	366.42	0.0423	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(3-метилоксестан-3-іл)морфолін-2-карбоксамід	δ 1.14, (с, 3H), 1.21, (д, 3H), 2.64, (т, 1H), 2.75, (т, 1H), 3.11, (д, 2H), 3.34, (д, 1H), 3.52, (д, 1H), 4.05, (м, 1H), 4.09, (д, 2H), 4.36, (д, 2H), 4.41, (д, 1H), 7.22, (д, 1H), 7.66, (дд, 1H), 8.00, (т, 1H), 8.20, (д, 1H), 8.56, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)				
ER-899132		$C_{21}H_{22}N_4O_3$	378.43	0.1470	>10.0	5-((2R,6R)-2-метил-6-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	δ 1.16, (д, 3H), 2.59, (т, 1H), 2.83, (т, 1H), 3.31, (д, 1H), 3.39, (д, 1H), 3.95, (м, 1H), 4.01, (с, 2H), 4.44, (м, 1H), 4.46, (с, 2H), 4.62, (м, 4H), 7.21, (д, 1H), 7.64, (дд, 1H), 8.20, (д, 1H), 8.52, (д, 1H), 9.00, (д, 1H)				

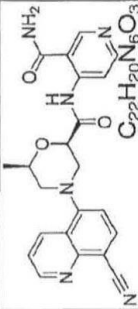
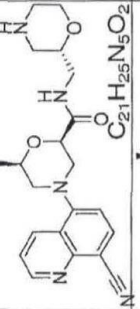
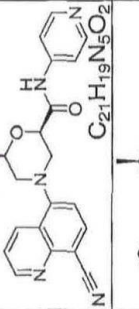
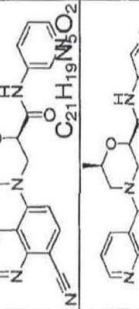
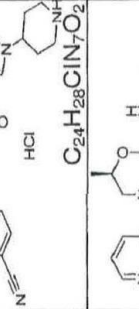
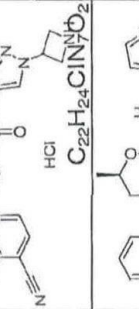
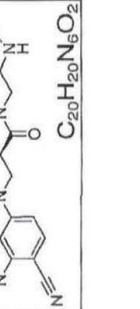
Fig. 6WWW

ER-899133	 <chem>C19H20N4O3</chem>	378.43	0.1280	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(оксетан-3-іл)морфолін-2-карбоксамід	δ 1.22, (д, 3H), 2.63, (т, 1H), 2.77, (т, 1H), 3.34, (д, 1H), 3.49, (д, 1H), 4.02, (м, 1H), 4.36, (д, 1H), 4.50, (м, 2H), 4.62, (м, 2H), 4.79, (м, 1H), 7.22, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.20, (д, 1H), 8.55, (т, 1H), 9.01, (д, 1H)
ER-899134	 <chem>C21H25N5O3</chem>	395.46	0.0640	>10.0	(2R,6R)-N-((3-(амінометил)оксетан-3-іл)метил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.20, (д, 3H), 2.62, (м, 3H), 2.72, (т, 1H), 3.09, (м, 1H), 3.32, (м, 4H), 3.52, (д, 1H), 4.03, (м, 1H), 4.24, (м, 2H), 4.41, (д, 1H), 7.21, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.12, (т, 1H), 8.20, (д, 1H), 8.56, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)
ER-899135	 <chem>C20H22N4O3</chem>	366.42	0.2520	>10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(оксетан-2-іл)метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.20, (д, 3H), 2.28, (м, 1H), 2.53, (м, 1H), 2.63, (м, 1H), 2.75, (т, 1H), 3.28, (м, 1H), 3.34, (м, 2H), 3.53, (д, 1H), 4.02, (м, 1H), 4.39, (м, 3H), 4.69, (м, 1H), 7.22, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 7.83, (м, 1H), 8.20, (д, 1H), 8.57, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)
ER-899136	 <chem>C20H24ClN5O2</chem>	378.43	0.1080	>10.0	5-((2R,6R)-2-метил-6-(піперазин-1-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу гідрохлорид	δ 1.14, (д, 3H), 2.63, (т, 1H), 2.98, (м, 5H), 3.33, (м, 3H), 3.45, (м, 2H), 3.54, (м, 1H), 4.02, (м, 1H), 4.69, (д, 1H), 7.21, (д, 1H), 7.63, (дд, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.57, (д, 1H), 8.75, (ушс, 2H), 9.00, (д, 1H)
ER-899140	 <chem>C19H23N5O2</chem>	353.42	0.0160	3.271	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-(метиламіно)етил)морфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.30-1.35 (д, 3H), 2.43 (с, 3H), 2.67-2.85 (м, 4H), 3.33-3.48 (м, 3H), 3.67-3.74 (м, 1H), 4.10-4.16 (м, 1H), 4.45-4.51 (дд, 1H), 7.25-7.28 (д, 1H), 7.63-7.68 (дд, 1H), 8.13-8.17 (д, 1H), 8.65-8.69 (дд, 1H), 8.97-9.00 (дд, 1H). Обрахована точна маса: 353.4
ER-899151	 <chem>C19H19F3N4O3</chem>	408.38	0.0330	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)морфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.30-1.35 (д, 3H), 2.66-2.83 (м, 2H), 3.32-3.42 (м, 2H), 3.58-3.65 (дд, 1H), 3.65-3.73 (м, 1H), 4.05-4.20 (м, 2H), 4.47-4.53 (дд, 1H), 7.24-7.28 (д, 1H), 7.63-7.68 (дд, 1H), 8.13-8.17 (д, 1H), 8.65-8.70 (дд, 1H), 8.96-9.00 (дд, 1H)
ER-899152	 <chem>C19H19F3N4O3</chem>	408.38	0.0260	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)морфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.30-1.35 (д, 3H), 2.66-2.83 (м, 2H), 3.32-3.42 (м, 2H), 3.58-3.65 (дд, 1H), 3.65-3.73 (м, 1H), 4.05-4.20 (м, 2H), 4.47-4.53 (дд, 1H), 7.23-7.28 (д, 1H), 7.62-7.68 (дд, 1H), 8.12-8.17 (д, 1H), 8.64-8.69 (дд, 1H), 8.96-9.00 (дд, 1H)
ER-899153	 <chem>C19H20N4O4</chem>	368.39	0.0400	> 10.0	метил-2-((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамідо)ацетат	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.31-1.36 (д, 3H), 2.68-2.77 (т, 1H), 2.79-2.87 (т, 1H), 3.35-3.43 (м, 1H), 3.66-3.73 (м, 4H), 3.99 (с, 2H), 4.10-4.20 (м, 1H), 4.50-4.56 (дд, 1H), 7.25-7.30 (д, 1H), 7.62-7.68 (дд, 1H), 8.12-8.18 (д, 1H), 8.64-8.70 (дд, 1H), 8.95-9.00 (дд, 1H)

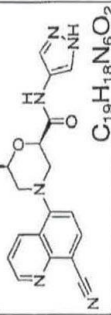
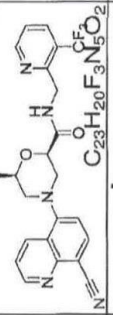
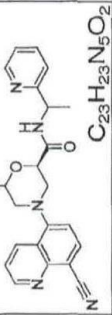
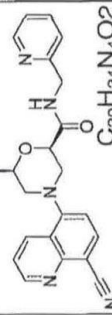
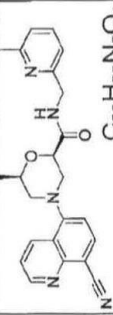
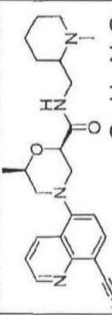
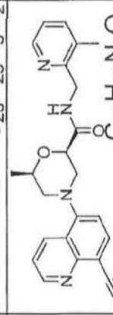
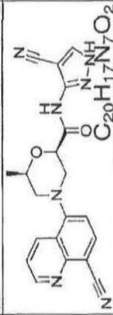
Фіг. 6XXX

ER-899154		367.45	0.0150	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(2-(диметиламіно)етил)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.28-1.35 (д, 3H), 2.65-2.72 (т, 1H), 2.81 (с, 6H), 3.10-3.18 (т, 2H), 3.26-3.30 (м, 1H), 3.35-3.40 (д, 1H), 3.50-3.58 (м, 1H), 3.60-3.72 (м, 2H), 4.08-4.18 (м, 1H), 4.47-4.53 (дд, 1H), 7.20-7.26 (д, 1H), 7.60-7.65 (дд, 1H), 8.08-8.15 (д, 1H), 8.60-8.66 (д, 1H), 8.94-8.98 (дд, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H25N5O4 (M+H+) 368.20, знайдено 368.27
ER-899159		422.40	0.0360	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((S)-4,4,4-трифтор-3-гідроксибутил)морфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.31-1.37 (д, 3H), 1.67-1.78 (м, 1H), 1.87-1.96 (м, 1H), 2.67-2.83 (м, 2H), 3.35-3.54 (м, 3H), 3.68-3.75 (м, 1H), 3.94-4.00 (м, 1H), 4.12-4.20 (м, 1H), 4.45-4.52 (дд, 1H), 7.25-7.30 (д, 1H), 7.64-7.70 (дд, 1H), 8.13-8.19 (д, 1H), 8.66-8.70 (дд, 1H), 8.97-9.01 (дд, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H21F3N4O3 (M+H+) 423.16, знайдено 423.19
ER-899160		422.40	0.0290	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-4,4,4-трифтор-3-гідроксибутил)морфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.31-1.37 (д, 3H), 1.67-1.78 (м, 1H), 1.87-1.96 (м, 1H), 2.67-2.83 (м, 2H), 3.35-3.53 (м, 3H), 3.68-3.75 (м, 1H), 3.91-4.00 (м, 1H), 4.12-4.19 (м, 1H), 4.45-4.52 (дд, 1H), 7.25-7.30 (д, 1H), 7.63-7.69 (дд, 1H), 8.13-8.18 (д, 1H), 8.65-8.70 (дд, 1H), 8.97-9.01 (дд, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H21F3N4O3 (M+H+) 423.16, знайдено 423.2
ER-899161		421.42	0.0350	> 10.0	(2R,6R)-N-(3-аміно-4,4,4-трифторбутил)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.31-1.35 (д, 3H), 1.53-1.63 (м, 1H), 1.90-2.00 (м, 1H), 2.68-2.83 (м, 2H), 3.16-3.23 (м, 1H), 3.35-3.52 (м, 3H), 3.67-3.74 (д, 1H), 4.09-4.19 (м, 1H), 4.46-4.51 (дт, 1H), 7.25-7.29 (дд, 1H), 7.63-7.68 (дд, 1H), 8.13-8.17 (д, 1H), 8.65-8.70 (дд, 1H), 8.97-9.00 (дд, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H22F3N5O2 (M+H+) 422.18, знайдено 422.21
ER-899162		354.36	0.4280	> 10.0	2-((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамідо)оптова кислота	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.30-1.35 (д, 3H), 2.68-2.76 (дд, 1H), 2.79-2.88 (дд, 1H), 3.35-3.42 (м, 1H), 3.66-3.73 (м, 1H), 3.92-3.97 (м, 2H), 4.11-4.20 (м, 1H), 4.49-4.55 (дд, 1H), 7.23-7.28 (д, 1H), 7.62-7.67 (дд, 1H), 8.12-8.16 (д, 1H), 8.64-8.69 (дд, 1H), 8.95-8.99 (дд, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C18H18N4O4 (M+H+) 355.14, знайдено 355.22
ER-899191		379.42	0.0920	> 10.0	1-((2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбонілазетидин-3-карбоксамід	δ 1.15, (д, 3H), 2.60, (т, 1H), 2.84, (т, 1H), 3.29, (м, 1H), 3.41, (д, 1H), 3.83, (м, 1H), 3.94, (м, 2H), 4.29, (м, 1H), 4.39, (м, 1H), 4.49, (м, 1H), 7.02, (с, 1H), 7.21, (д, 1H), 7.44, (с, 1H), 7.64, (дд, 1H), 8.20, (д, 1H), 8.54, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)	
ER-899192		379.42	0.0780	0.365	5-((2R,6R)-2-метил-6-(2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу гідрохлорид	δ 1.15, (д, 3H), 1.87, (м, 4H), 2.63, (м, 1H), 2.95, (м, 1H), 3.09, (м, 2H), 3.23, (м, 2H), 3.35, (м, 4H), 3.56, (м, 1H), 3.67, (м, 1H), 3.99, (м, 1H), 4.59, (д, 1H), 7.22, (д, 1H), 7.64, (м, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.55, (д, 1H), 9.01, (д, 1H), 9.21, (уш с, 2H)	
ER-899193		470.01	0.0192	0.087	5-((2R,6R)-2-метил-6-(3,9-діазаспіро[5.5]ундекан-3-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрилу гідрохлорид	δ 1.15, (д, 3H), 2.65, (т, 1H), 2.97, (т, 1H), 3.03, (м, 2H), 3.18, (м, 1H), 3.35, (м, 2H), 3.64, (м, 2H), 3.79, (м, 2H), 4.00, (м, 10H), 4.74, (д, 1H), 7.23, (д, 1H), 7.63, (дд, 1H), 8.22, (д, 1H), 8.55, (д, 1H), 9.01, (д, 1H), 9.22, (уш с, 2H)	

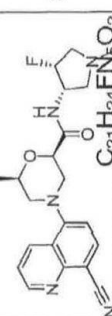
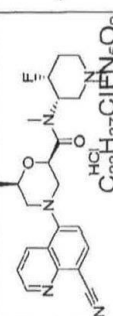
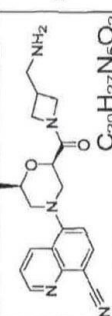
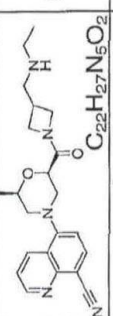
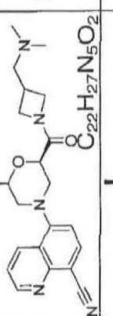
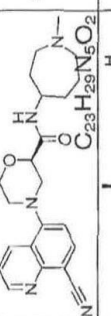
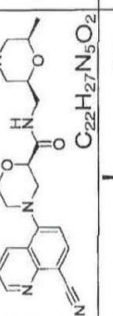
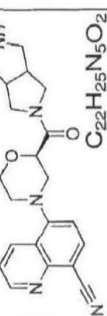
Фіг. 6УУУ

ER-899196		416.44	0.0640	> 10.0	(2R,6R)-N-(3-карбамоїлпіридин-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.26, (д, 3H), 2.68, (т, 1H), 2.89, (т, 1H), 3.39, (д, 1H), 3.62, (д, 1H), 4.14, (м, 1H), 4.66, (д, 1H), 7.26, (д, 1H), 7.67, (дд, 1H), 7.96, (с, 1H), 8.22, (д, 1H), 8.39, (м, 1H), 8.49, (аб. в. 2H), 8.60, (д, 1H), 8.91, (с, 1H), 9.02, (д, 1H), 12.58, (с, 1H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₃ (M+H) ⁺ 396.20, знайдено 396.33
ER-899278		395.46	0.0020	10.207	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(R)-морфолін-2-ілметилморфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ м.ч.: 1.31-1.34 (д, 3H), 2.45-2.54 (м, 1H), 2.68-2.90 (м, 5H), 3.25-3.42 (м, 3H) (частково перекрив. з CD ₃ OD сигналом), 3.52-3.75 (м, 3H), 3.83-3.89 (м, 1H), 4.09-4.17 (м, 1H), 4.46-4.51 (дд, 1H), 7.24-7.28 (д, 1H), 7.63-7.68 (дд, 1H), 8.12-8.17 (д, 1H), 8.64-8.69 (дд, 1H), 8.96-9.00 (дд, 1H)	
ER-899282		373.41	0.0150	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(піридин-4-іл)морфолін-2-карбоксамід	δ 1.24, (д, 3H), 2.68, (т, 1H), 2.96, (т, 1H), 3.38, (д, 1H), 3.58, (д, 1H), 4.09, (м, 1H), 4.58, (д, 1H), 7.26, (д, 1H), 7.63, (д, 2H), 7.66, (дд, 1H), 8.22, (д, 1H), 8.40, (д, 2H), 8.60, (д, 1H), 9.02, (д, 1H), 10.15, (с, 1H)	
ER-899283		373.41	0.0680	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(піридин-3-іл)морфолін-2-карбоксамід	δ 1.25, (д, 3H), 2.68, (т, 1H), 2.95, (т, 1H), 3.39, (д, 1H), 3.59, (д, 1H), 4.09, (м, 1H), 4.59, (д, 1H), 7.26, (д, 1H), 7.32, (кв. 1H), 7.66, (дд, 1H), 8.03, (д, 1H), 8.22, (д, 1H), 8.25, (д, 1H), 8.60, (д, 1H), 8.78, (с, 1H), 9.02, (д, 1H), 9.98, (с, 1H)	
ER-899285		481.99	0.0110	1.264	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)морфолін-2-карбоксаміду гідрохлорид	δ 1.24, (д, 3H), 2.07, (м, 5H), 2.65, (т, 1H), 2.84, (т, 1H), 2.97, (м, 2H), 3.37, (д, 1H), 3.57, (д, 1H), 4.07, (м, 1H), 4.40, (м, 1H), 4.51, (д, 1H), 7.24, (д, 1H), 7.58, (с, 1H), 7.66, (дд, 1H), 7.93, (с, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.58, (д, 1H), 8.69, (уш.с, 1H), 8.89, (уш.с, 1H), 9.02, (д, 1H), 9.90, (с, 1H)	
ER-899286		453.93	0.0480	1.071	(2R,6R)-N-(1-(азетидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксаміду гідрохлорид	δ 1.24, (д, 3H), 2.66, (т, 1H), 2.84, (т, 1H), 3.37, (д, 1H), 3.57, (д, 1H), 4.07, (м, 1H), 4.25, (м, 3H), 4.54, (д, 1H), 5.36, (м, 1H), 7.24, (д, 1H), 7.66, (дд, 1H), 7.75, (с, 1H), 8.10, (с, 1H), 8.22, (д, 1H), 8.59, (д, 1H), 9.02, (д, 1H), 9.13, (уш.с, 2H), 9.98, (с, 1H)	
ER-899287		376.42	0.0300	> 10.0	(2R,6R)-N-(1H-піразол-5-іл)метил-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.19, (д, 3H), 2.63, (т, 1H), 2.77, (т, 1H), 3.34, (д, 1H), 3.54, (д, 1H), 4.01, (м, 1H), 4.26, (м, 2H), 4.40, (д, 1H), 6.06, (с, 1H), 7.22, (д, 1H), 7.66, (дд, 1H), 8.08, (м, 1H), 8.20, (д, 1H), 8.56, (д, 1H), 9.01, (д, 1H), 12.51, (с, 1H)	

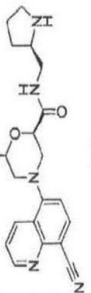
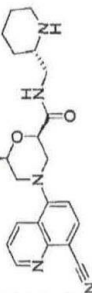
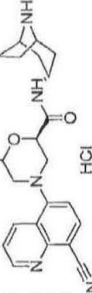
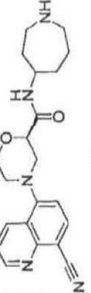
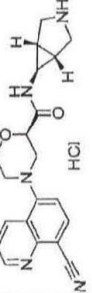
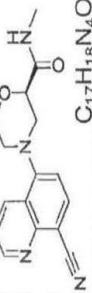
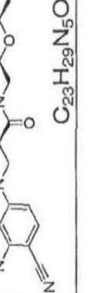
Фіг. 6ZZZ

ER-899288		376.42	0.1460	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.25, (д, 3H), 2.66, (т, 1H), 2.86, (т, 1H), 3.37, (д, 1H), 3.58, (д, 1H), 4.07, (м, 1H), 4.50, (д, 1H), 7.24, (д, 1H), 7.67, (дд, 1H), 7.72, (м, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.58, (д, 1H), 9.01, (д, 1H), 9.80, (с, 1H), 12.55, (с, 1H)
ER-899289		455.44	0.0480	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.23, (д, 3H), 2.67, (т, 1H), 2.80, (т, 1H), 3.37, (д, 1H), 3.56, (д, 1H), 4.07, (м, 1H), 4.49, (д, 1H), 4.57, (м, 2H), 7.23, (д, 1H), 7.51, (м, 1H), 7.66, (дд, 1H), 8.13, (д, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.28, (т, 1H), 8.58, (д, 1H), 8.78, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)
ER-899290		401.47	0.0550	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.22, (д, 3H), 1.35, (д, 3H), 2.67, (т, 1H), 2.78, (м, 1H), 3.34, (м, 1H), 3.53, (т, 1H), 4.05, (м, 1H), 4.44, (т, 1H), 4.98, (т, 1H), 7.23, (м, 2H), 7.34, (т, 1H), 7.65, (дд, 1H), 7.73, (т, 1H), 8.15, (м, 1H), 8.20, (т, 1H), 8.49, (д, 1H), 8.56, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)
ER-899291		387.44	0.0530	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.22, (д, 3H), 2.66, (т, 1H), 2.80, (т, 1H), 3.36, (д, 1H), 3.57, (д, 1H), 4.06, (м, 1H), 4.37, (д, 2H), 4.47, (д, 1H), 7.23, (м, 3H), 7.66, (дд, 1H), 7.71, (т, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.40, (т, 1H), 8.45, (д, 1H), 8.57, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)
ER-899292		401.47	0.1060	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.22, (д, 3H), 2.39, (с, 3H), 2.66, (т, 1H), 2.80, (т, 1H), 3.36, (д, 1H), 3.57, (д, 1H), 4.05, (м, 1H), 4.32, (д, 2H), 4.47, (д, 1H), 7.01, (д, 1H), 7.07, (д, 1H), 7.24, (д, 1H), 7.59, (т, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.42, (т, 1H), 8.57, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)
ER-899293		407.52	0.0050	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.13, (м, 2H), 1.20, (д, 3H), 1.33, (м, 1H), 1.45, (м, 2H), 1.59, (м, 1H), 1.92, (м, 2H), 2.14, (с, 3H), 2.62, (м, 1H), 2.70, (м, 2H), 3.07, (м, 2H), 3.34, (д, 1H), 3.52, (д, 1H), 4.02, (м, 1H), 4.38, (д, 1H), 7.22, (д, 1H), 7.46, (уш, 1H), 7.66, (дд, 1H), 8.20, (д, 1H), 8.56, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)
ER-899294		401.47	0.1960	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	δ 1.23, (д, 3H), 2.23, (с, 3H), 2.67, (т, 1H), 2.79, (т, 1H), 3.37, (д, 1H), 3.58, (д, 1H), 4.07, (м, 1H), 4.38, (м, 2H), 4.48, (д, 1H), 7.19, (дд, 1H), 7.23, (д, 1H), 7.55, (д, 1H), 7.66, (дд, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.28, (т, 1H), 8.33, (д, 1H), 8.58, (д, 1H), 9.01, (д, 1H)
ER-899295		387.40	0.0320	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	

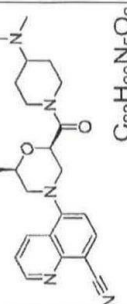
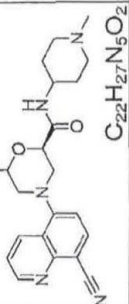
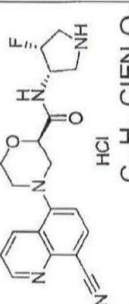
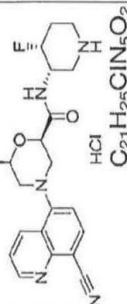
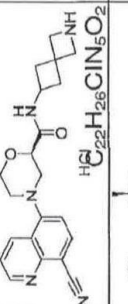
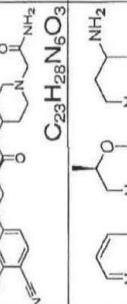
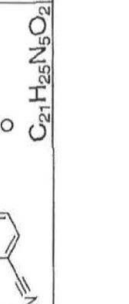
Фіг. 6АААА

ER-899332		397.45	0.0228	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(3S,4R)-4-фтор-1-метилпіперидин-3-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) 1.34 (3 Н), 2.41 (3 Н), 2.67 (2 Н), 2.84 (2 Н), 2.97 (1 Н), 3.30 (1 Н), 3.80 (1 Н), 4.10 (1 Н), 4.46 (1 Н), 4.60 (1 Н), 5.02 (1 Н), 5.16 (1 Н), 7.13 (2 Н), 7.54 (1 Н), 8.05 (1 Н), 8.48 (1 Н), 9.09 (1 Н).	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H24FN5O2 (М+Н+) 398.19, знайдено 398.4
ER-899333		447.94	0.0820	7.352	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(3S,4R)-4-фторпіперидин-3-іл)-N,6-диметилморфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	Н-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 1.25 (4 Н), 1.94 (1 Н), 2.30 (2 Н), 2.75 (2 Н), 2.92 (1 Н), 3.21 (4 Н), 3.53 (6 Н), 4.15 (1 Н), 7.34 (1 Н), 7.74 (1 Н), 8.23 (1 Н), 8.82 (1 Н), 9.00 (1 Н).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H26FN5O3 (М+Н+) 412.60, знайдено 412.21
ER-899334		365.43	0.1590	> 10.0	5-((2R,6R)-2-(3-(амінометил)азетидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) 1.29 (3 Н), 1.60 (2 Н), 2.68 (1 Н), 2.81 (2 Н), 2.96 (1 Н), 3.29 (1 Н), 3.38 (1 Н), 3.65 (1 Н), 3.74 (1 Н), 4.02 (1 Н), 4.14 (2 Н), 4.50 (1 Н), 4.69 (1 Н), 7.12 (1 Н), 7.53 (1 Н), 8.06 (1 Н), 8.46 (1 Н), 9.09 (1 Н).	РХМС (ESI+) обчисл. для C20H23N5O3 (М+Н+) 366.19, знайдено 366.26
ER-899335		393.49	0.0153	17.740	5-((2R,6R)-2-(3-((етиламіно)метил)азетидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) δ м.ч. 1.15 (4 Н), 1.22 (1 Н), 1.30 (3 Н), 2.70 (2 Н), 2.92 (3 Н), 3.29 (1 Н), 3.39 (1 Н), 3.65 (1 Н), 3.74 (1 Н), 4.02 (1 Н), 4.13 (2 Н), 4.52 (2 Н), 7.11 (1 Н), 7.53 (1 Н), 8.05 (1 Н), 8.45 (1 Н), 9.09 (1 Н).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5O2 (М+Н+) 394.22, знайдено 394.22
ER-899336		393.49	0.0373	> 10.0	5-((диметиламіно)метил)азетидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5O2 (М+Н+) 394.22, знайдено 394.22	
ER-899337		407.52	0.0030	7.386	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-метилазепан-4-іл)морфолін-2-карбоксамід	Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d1) 1.30 (3 Н), 1.80 (7 Н), 2.39 (3 Н), 2.54 (2 Н), 2.98 (3 Н), 3.28 (1 Н), 3.79 (1 Н), 4.07 (1 Н), 4.17 (1 Н), 4.37 (1 Н), 7.06 (2 Н), 7.51 (1 Н), 8.02 (1 Н), 8.46 (1 Н), 9.06 (1 Н).	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H29N5O2 (М+Н+) 408.24, знайдено 408.1
ER-899366		409.49	0.0030	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(((2R,6R)-6-метилморфолін-2-іл)метил)морфолін-2-карбоксамід	Н-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ м.ч.: 1.11-1.14 (д. 3Н), 1.32-1.35 (д. 3Н), 2.32-2.47 (м. 2Н), 2.69-2.88 (м. 4Н), 3.20-3.28 (м. 1Н), 3.32-3.42 (м. 2Н), 3.55-3.75 (м. 3Н), 4.11-4.19 (м. 1Н), 4.47-4.53 (дд. 1Н), 7.25-7.29 (д. 1Н), 7.63-7.68 (дд. 1Н), 8.13-8.17 (д. 1Н), 8.65-8.70 (дд. 1Н), 8.97-9.00 (дд. 1Н).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5O3 (М+Н+) 410.21, знайдено 410.3
ER-899367		391.47	0.1190	0.684	5-((2R,6R)-2-метил-6-(октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)морфоліно)хінолін-8-карбонітрил	Н-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ м.ч.: 1.25-1.30 (дд. 3Н), 2.65-2.75 (т. 1Н), 2.75-3.10 (м. 5Н), 3.15-3.25 (м. 2Н), 3.35-3.55 (м. 3Н), 3.55-3.70 (м. 2Н), 3.80-3.84 (м. 1Н), 4.08-4.20 (м. 1Н), 4.67-4.74 (д. 1Н), 7.25-7.30 (д. 1Н), 7.60-7.65 (дд. 1Н), 8.13-8.18 (д. 1Н), 8.63-8.69 (д. 1Н), 8.95-8.99 (д. 1Н).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H25N5O2 (М+Н+) 392.20, знайдено 392.36

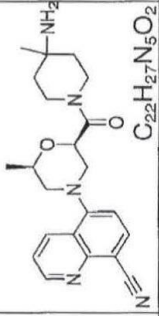
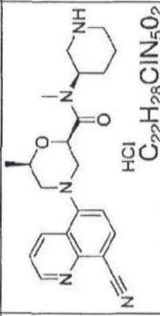
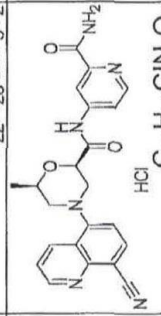
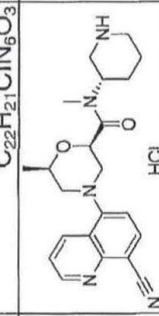
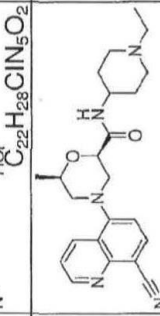
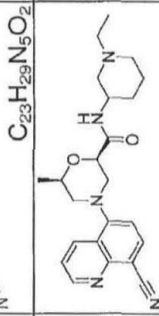
Фіг. 6ВВВВ

ER-899414		415.92	0.0130	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N((R)-піролідин-2-ілметил)морфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	δ 1.21, (д, 3H), 1.56, (м, 1H), 1.81, (м, 2H), 1.92, (м, 1H), 2.62, (т, 1H), 2.78, (т, 1H), 3.10, (м, 2H), 3.36, (м, 4H), 3.53, (д, 1H), 4.03, (м, 1H), 4.40, (д, 1H), 7.22, (д, 1H), 7.66, (дд, 1H), 8.19, (м, 1H), 8.22, (д, 1H), 8.56, (д, 1H), 8.61, (ушс, 1H), 9.02, (д, 1H), 9.20, (ушс, 1H)	
ER-899415		429.95	0.0050	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N((S)-піперидин-2-ілметил)морфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	δ 1.22, (д, 3H), 1.35, (м, 2H), 1.53, (м, 1H), 1.69, (м, 3H), 2.64, (т, 1H), 2.80, (м, 2H), 3.07, (м, 1H), 3.18, (д, 1H), 3.31, (м, 3H), 4.03, (м, 1H), 4.41, (д, 1H), 7.22, (д, 1H), 7.66, (дд, 1H), 8.13, (т, 1H), 8.23, (д, 1H), 8.44, (ушс, 1H), 8.57, (д, 1H), 8.66, (ушс, 1H), 9.02, (д, 1H)	
ER-899416		441.96	0.0040	> 10.0	(2R,6R)-N-((1R,3R,5S)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	δ 1.17, (д, 3H), 1.94, (м, 4H), 2.10, (м, 4H), 2.61, (т, 1H), 2.81, (т, 1H), 3.36, (д, 1H), 3.45, (д, 1H), 3.80, (м, 1H), 3.87, (м, 2H), 4.01, (м, 1H), 4.41, (д, 1H), 7.22, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 7.71, (д, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.58, (д, 1H), 8.71, (ушс, 1H), 8.89, (ушс, 1H), 9.01, (д, 1H)	
ER-899417		429.95	0.0002		(2R,6R)-N-(азепан-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	δ 1.20, (д, 3H), 1.61, (м, 2H), 1.84, (м, 4H), 2.62, (т, 1H), 2.76, (т, 1H), 2.96, (м, 2H), 3.12, (м, 2H), 3.33, (д, 1H), 3.48, (д, 1H), 3.86, (м, 1H), 4.00, (м, 1H), 4.34, (д, 1H), 7.21, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 7.80, (д, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.56, (д, 1H), 8.78, (ушс, 1H), 8.89, (ушс, 1H), 9.01, (д, 1H)	
ER-899418		413.91	0.0200	> 10.0	(2R,6R)-N-((1R,5S,6S)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	δ 1.17, (д, 3H), 1.91, (м, 2H), 2.60, (т, 1H), 2.76, (м, 2H), 3.27, (м, 4H), 3.33, (д, 1H), 3.47, (д, 1H), 3.98, (м, 1H), 4.33, (д, 1H), 7.20, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.02, (д, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.55, (д, 1H), 8.81, (ушс, 1H), 9.01, (д, 1H), 9.38, (ушс, 1H)	
ER-899431		310.36	0.0880	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N,6-диметилморфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч.: 1.26 (т, J=7.15 Гц, 1H) 1.30 - 1.35 (м, 3H) 1.87 (ушс, 1H) 2.04 (с, 1H) 2.67 (дд, J=11.92, 10.32 Гц, 1H) 2.76 (дд, J=11.94, 10.95 Гц, 1H) 2.88 (д, J=5.00 Гц, 3H) 3.30 (дт, J=11.96, 2.01 Гц, 1H) 3.81 (дт, J=12.09, 2.27 Гц, 1H) 4.02 - 4.19 (м, 2H) 4.43 (дд, J=10.74, 2.57 Гц, 1H) 6.72 (д, J=4.50 Гц, 1H) 7.08 (д, J=8.01 Гц, 1H) 7.53 (дд, J=8.56, 4.22 Гц, 1H) 8.03 (д, J=7.97 Гц, 1H) 8.48 (дд, J=8.56, 1.66 Гц, 1H) 9.07 (дд, J=4.20, 1.94 Гц, 1H)	PXMC (ESI+) обчисл. для C17H18N4O2 (M+H+) 311.15, знайдено 310.9
ER-899457		423.51	0.0110	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((2S,6R)-4,6-диметилморфолін-2-іл)метилморфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ м.ч.: 1.14-1.17 (д, 3H), 1.31-1.35 (д, 3H), 1.75-1.88 (м, 2H), 2.28-2.33 (с, 3H), 2.68-2.83 (м, 4H), 3.33-3.41 (м, 2H), 3.60-3.73 (м, 3H), 4.09-4.19 (м, 1H), 4.45-4.52 (дд, 1H), 7.24-7.29 (д, 1H), 7.62-7.68 (дд, 1H), 8.12-8.17 (д, 1H), 8.64-8.69 (дд, 1H), 8.96-9.00 (дд, 1H)	PXMC (ESI+) обчисл. для C23H29N5O3 (M+H+) 424.23, знайдено 424.28

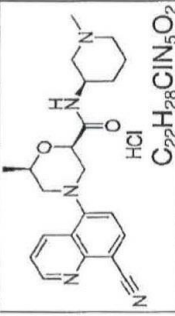
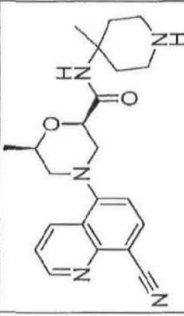
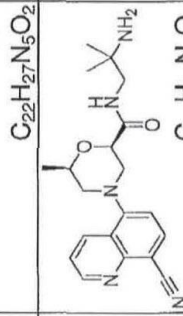
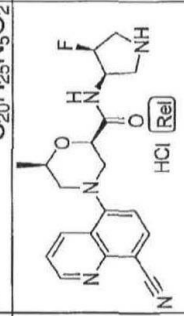
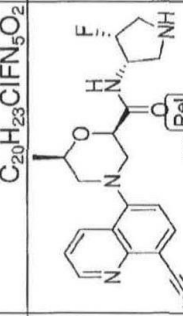
Фіг. 6CCCC

ER-899459	 <chem>C23H29N5O2</chem>	407.52	0.0560	> 10.0	5-((2R,6R)-2-(4-(диметиламино)піперидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.23-1.65 (м, 5H), 1.90-2.05 (м, 2H), 2.30-2.36 (д, 6H), 2.45-2.75 (м, 3H), 3.04-3.23 (м, 2H), 3.35-3.50 (м, 2H), 4.10-4.21 (м, 1H), 4.21-4.32 (м, 1H), 4.50-4.60 (м, 1H), 4.75-4.85 (м, 1H), 7.26-7.32 (д, 1H), 7.58-7.67 (м, 1H), 8.13-8.18 (д, 1H), 8.63-8.70 (м, 1H), 8.94-9.00 (м, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H29N5O2 (М+Н+) 408.24, знайдено 408.37
ER-899464	 <chem>C22H27N5O2</chem>	393.49	0.0048	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)морфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.31-1.36 (д, 3H), 1.57-1.70 (м, 2H), 1.79-1.91 (м, 2H), 2.11-2.22 (м, 2H), 2.30 (с, 3H), 2.68-2.93 (м, 4H), 3.35-3.41 (м, 1H), 3.64-3.80 (м, 2H), 4.09-4.18 (м, 1H), 4.43-4.48 (м, 1H), 7.24-7.28 (д, 1H), 7.62-7.68 (дд, 1H), 8.12-8.16 (д, 1H), 8.64-8.68 (м, 1H), 8.96-8.99 (м, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5O2 (М+Н+) 394.22, знайдено 394.3
ER-899476	 <chem>C20H23ClFN5O2</chem>	419.89	0.0050	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(3S,4R)-4-фторпіролідин-3-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	δ 1.21, (д, 3H), 2.63, (т, 1H), 2.80, (т, 1H), 3.24, (м, 2H), 3.45, (м, 4H), 4.03, (м, 1H), 4.45, (т, 1H), 5.10, (м, 1H), 5.23, (м, 1H), 7.23, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 8.12, (т, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.57, (д, 1H), 9.02, (дд, 1H), 9.26, (ушс, 1H), 9.59, (ушс, 1H)	
ER-899477	 <chem>C21H25ClN5O2</chem>	433.91	0.0160	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(3S,4R)-4-фторпіперидин-3-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	δ 1.20, (д, 3H), 2.08, (м, 2H), 2.65, (т, 1H), 2.81, (т, 1H), 2.89, (м, 1H), 3.12, (м, 3H), 3.35, (д, 1H), 3.48, (д, 1H), 4.02, (м, 1H), 4.45, (д, 1H), 4.79, (м, 1H), 4.92, (м, 1H), 7.22, (д, 1H), 7.66, (дд, 1H), 7.99, (д, 1H), 8.22, (д, 1H), 8.57, (д, 1H), 8.99, (ушс, 1H), 9.02, (д, 1H), 9.07, (ушс, 1H)	
ER-899479	 <chem>C21H25ClN5O2</chem>	427.93	0.0070	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(2-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)морфолін-2-карбоксамід гідрохлорид	δ 1.19, (д, 3H), 1.97, (м, 1H), 2.11, (м, 1H), 2.23, (м, 2H), 2.60, (т, 1H), 2.71, (т, 1H), 3.33, (д, 1H), 3.47, (д, 1H), 3.81, (м, 2H), 3.93, (м, 2H), 4.00, (м, 1H), 4.09, (м, 1H), 4.30, (д, 1H), 7.21, (д, 1H), 7.65, (дд, 1H), 7.96, (д, 1H), 8.03, (ушс, 1H), 8.21, (д, 1H), 8.55, (д, 1H), 8.77, (ушс, 1H), 9.01, (д, 1H)	
ER-899481	 <chem>C22H28N6O3</chem>	436.51	0.0150	> 10.0	(2R,6R)-N-(1-(2-аміно-2-оксоетил)піперидин-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.20-1.60 (м, 5H), 1.85-2.03 (м, 2H), 2.65-2.85 (м, 2H), 2.95-3.25 (м, 2H), 3.35-3.50 (м, 2H), 3.55-3.75 (м, 1H), 4.10-4.25 (м, 2H), 4.35-4.55 (м, 1H), 4.75-4.85 (м, 1H), 7.25-7.32 (д, 1H), 7.60-7.66 (м, 1H), 8.13-8.19 (д, 1H), 8.62-8.70 (м, 1H), 8.95-9.00 (м, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H28N6O2 (М+Н+) 437.23, знайдено 437.34
ER-899588	 <chem>C21H25N5O2</chem>	379.46	0.1170	1.376	5-((2R,6R)-2-(4-амінопіперидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	1H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.20-1.60 (м, 5H), 1.85-2.03 (м, 2H), 2.65-2.85 (м, 2H), 2.95-3.25 (м, 2H), 3.35-3.50 (м, 2H), 3.55-3.75 (м, 1H), 4.10-4.25 (м, 2H), 4.35-4.55 (м, 1H), 4.75-4.85 (м, 1H), 7.25-7.32 (д, 1H), 7.60-7.66 (м, 1H), 8.13-8.19 (д, 1H), 8.62-8.70 (м, 1H), 8.95-9.00 (м, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C21H25N5O2 (М+Н+) 380.20, знайдено 380.33

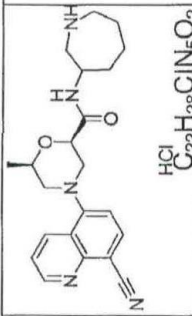
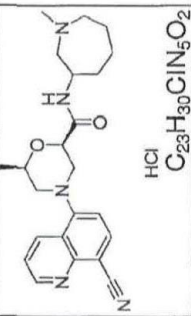
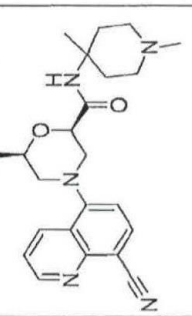
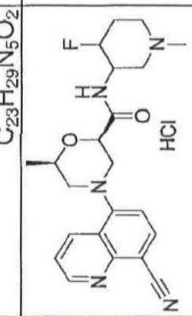
Фір. 6DDDD

ER-899608		393.49	0.1041	7.040	5-((2R,6R)-2-(4-аміно-4-метилпіперидин-1-карбоніл)-6-метилморфоліно)хінолін-8-карбонітрил	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.22-1.30 (м, 6H), 1.50-1.75 (м, 4H), 2.66-2.75 (т, 1H), 3.06-3.14 (д, 1H), 3.36-3.50 (м, 2H), 3.50-3.60 (м, 1H), 3.60-3.77 (м, 2H), 3.86-3.96 (м, 1H), 4.11-4.22 (м, 1H), 4.78-4.83 (д, 1H), 7.27-7.32 (д, 1H), 7.60-7.65 (д, 1H), 8.14-8.19 (д, 1H), 8.65-8.69 (д, 1H), 8.96-8.99 (д, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5O2 (М+Н+) 394.22, знайдено 394.3
ER-899616		429.95	0.0450	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N,6-диметил-N-((R)-піперидин-3-іл)морфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.29 (д, 3H) 1.80-2.11 (м, 4H), 2.65-2.80 (м, 1H), 2.89-3.02 (м, 2H), 3.19 (с, 3H), 3.02-3.29 (м, 2H), 3.36-3.47 (м, 1H), 3.47-3.58 (м, 1H), 4.09-4.55 (м, 2H), 4.76-4.95 (м, 1H), 7.27-7.37 (м, 1H), 7.62-7.73 (м, 1H), 8.14-8.24 (м, 1H), 8.67-8.79 (м, 1H), 8.96-9.05 (м, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5O2 (М+Н+) 394.22, знайдено 394.32
ER-899618		452.90	0.0438	> 10.0	(2R,6R)-N-(2-карбамоїлпіридин-4-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.41 (д, J=6.20 Гц, 3H), 2.78 (т, J=10.25 Гц, 1H), 2.98 (д, J=11.96, 10.68 Гц, 1H), 3.44 (дт, J=12.12, 2.06 Гц, 1H), 3.76 (д, J=12.1, 1H), 4.22-4.25 (м, 1H), 4.68 (д, J=10.68, 2.56 Гц, 1H), 7.32 (д, J=8.12 Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.76, 4.27 Гц, 1H), 7.94-8.00 (м, 1H), 8.17 (д, J=7.90 Гц, 1H), 8.36 (с, 1H), 8.52 (д, J=5.55, 0.64 Гц, 1H), 8.71 (д, J=8.55, 1.71 Гц, 1H), 9.00 (д, J=4.27, 1.50 Гц, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H25N6O3 (М+Н+) 417.15, знайдено 417.23
ER-899619		429.95	0.4962	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N,6-диметил-N-((S)-піперидин-3-іл)морфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.29 (д, 3H) 1.76-2.12 (м, 4H), 2.68-2.77 (м, 1H), 2.84-3.01 (м, 2H), 3.06-3.29 (м, 5H), 3.32-3.62 (м, 2H), 4.12-4.29 (м, 1H), 4.46-4.62 (м, 1H), 4.79-4.85 (м, 1H), 7.23-7.37 (м, 1H), 7.61-7.73 (м, 1H), 8.15-8.20 (м, 1H), 8.67-8.73 (м, 1H), 8.99 (д, J=4.27, 1.71 Гц, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C22H27N5O2 (М+Н+) 394.22, знайдено 394.35
ER-899626		407.52	0.0027	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.30-1.38 (м, 6H), 1.92 (уш.с, 2H), 2.10 (уш.с, 2H), 2.73 (д, J=12.07, 10.28 Гц, 1H), 2.81 (д, J=11.86, 10.83 Гц, 1H), 3.01 (уш.с, 2H), 3.13 (м, J=7.30 Гц, 2H), 3.35 (с, 3H), 3.37-3.44 (м, 1H), 3.54 (д, J=11.33 Гц, 2H), 3.64-3.76 (м, 1H), 4.01 (с, 1H), 4.50 (д, J=10.68, 2.63 Гц, 1H), 7.27 (д, J=8.05 Гц, 1H), 7.66 (д, J=8.58, 4.27 Гц, 1H), 8.16 (д, J=8.01 Гц, 1H), 8.42 (с, 1H), 8.67 (д, J=8.58, 1.68 Гц, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H29N5O2 (М+Н+) 408.24, знайдено 408.0
ER-899650		407.52	0.0148	8.784	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1-етилпіперидин-3-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ _{м.ч.} : 1.06-1.13 (м, 3H), 1.30-1.35 (д, 3H), 1.42-1.52 (м, 1H), 1.56-1.67 (м, 1H), 1.70-1.83 (м, 2H), 2.44-2.53 (м, 2H), 2.65-2.88 (м, 4H), 3.35-3.41 (м, 1H), 3.66-3.72 (м, 1H), 3.96-4.04 (м, 1H), 4.09-4.18 (м, 1H), 4.43-4.49 (д, 1H), 7.24-7.29 (д, 1H), 7.62-7.67 (д, 1H), 8.12-8.16 (д, 1H), 8.64-8.68 (д, 1H), 8.96-8.99 (д, 1H).	РХМС (ESI+) обчисл. для C23H29N5O2 (М+Н+) 408.24, знайдено 408.36

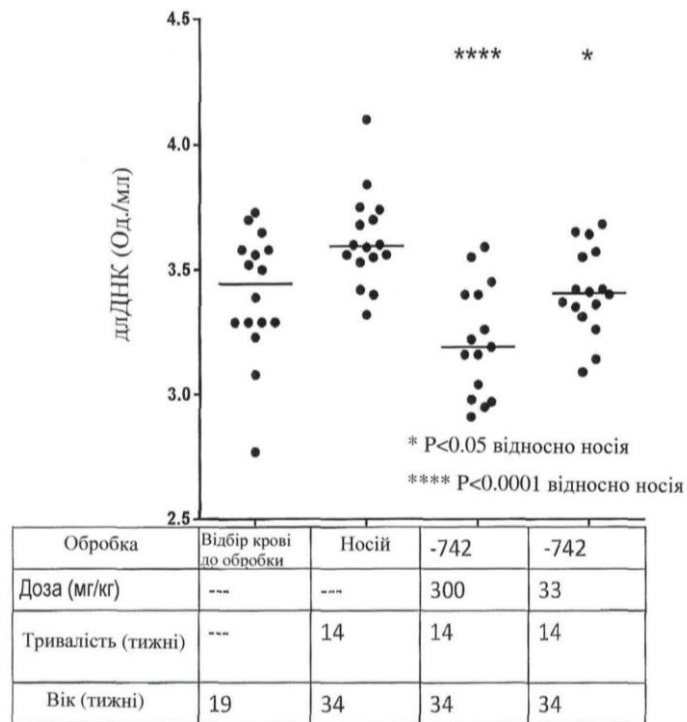
Фіг. 6ЕЕЕЕ

ER-899688	 C ₂₂ H ₂₈ ClN ₅ O ₂	393.49	0.0082	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-((R)-1-метилпіперидин-3-іл)морфолін-2-іл)карбоксаміду гідрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} : 1.34 (д, J=6.20 Гц, 3 H) 1.38 - 1.52 (м, 1 H) 1.63 (м, 1 H) 1.69 - 1.85 (м, 2 H) 2.19 (уш.с, 2 H) 2.29 (с, 3 H) 2.58 (уш.с, 1 H) 2.67 - 2.87 (м, 3 H) 3.40 (д, J=12.07 Гц, 1 H) 3.70 (дт, J=11.96, 2.24 Гц, 1 H) 3.93 - 4.06 (м, 1 H) 4.07 - 4.23 (м, 1 H) 4.47 (дд, J=10.79, 2.87 Гц, 1 H) 7.27 (д, J=7.90 Гц, 1 H) 7.66 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 H) 8.15 (д, J=8.12 Гц, 1 H) 8.67 (дд, J=8.55, 1.50 Гц, 1 H) 8.99 (дд, J=4.27, 1.50 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) 394.22, знайдено 394.28
ER-899718	 C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂	393.49	0.0030	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метил-N-(4-метилпіперидин-4-іл)морфолін-2-іл)карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} : 1.20 - 1.37 (м, 5 H) 1.46 (с, 3 H) 1.87 - 2.00 (м, 2 H) 2.39 (д, J=12.51 Гц, 2 H) 2.65 - 2.80 (м, 2 H) 2.97 - 3.15 (м, 3 H) 3.17 - 3.33 (м, 3 H) 3.46 (с, 2 H) 3.75 (д, J=12.02 Гц, 1 H) 4.04 - 4.16 (м, 1 H) 4.35 (дд, J=10.72, 2.56 Гц, 1 H) 6.42 (с, 1 H) 7.10 (д, J=8.01 Гц, 1 H) 7.52 (дд, J=8.55, 4.23 Гц, 1 H) 8.03 (д, J=7.97 Гц, 1 H) 8.46 (дд, J=8.56, 1.62 Гц, 1 H) 9.06 (дд, J=4.20, 1.60 Гц, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) 394.22, знайдено 393.9
ER-899722	 C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₂	367.45	0.0040	> 10.0	(2R,6R)-N-(2-аміно-2-метилпропіл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-іл)карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} : 1.07 (д, 7 H) 1.25 - 1.36 (м, 3 H) 2.64 - 2.86 (м, 3 H) 3.18 (д, 2 H) 3.36 (дт, 1 H) 3.68 (дт, 1 H) 7.23 (д, 1 H) 7.62 (дд, 1 H) 11 (д, 1 H) 8.63 (дд, 1 H) 8.94 (дд, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) 368.20, знайдено 368.2
ER-899742	 C ₂₀ H ₂₃ ClFN ₅ O ₂	419.89	0.0059	> 10.0	rel-(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((3R,4S)-4-фторпіролідин-3-іл)-6-метилморфолін-2-іл)карбоксаміду гідрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} : 1.35 (д, 4 H) 2.59 - 2.80 (м, 1 H) 2.86 (т, 1 H) 3.35 (м, 1 H) 3.38 - 3.48 (м, 1 H) 3.48 - 3.65 (м, 1 H) 3.65 - 3.86 (м, 5 H) 4.16 - 4.21 (м, 1 H) 4.58 (дд, 1 H) 5.23 (т, 1 H) 5.37 (т, 1 H) 7.29 (д, 1 H) 7.68 (дд, 1 H) 8.11 (д, 1 H) 8.17 (д, 1 H) 8.69 (дд, 1 H) 9.01 (дд, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₀ H ₂₃ FN ₅ O ₂ (M+H ⁺) 384.15, знайдено 384.03
ER-899745	 C ₂₀ H ₂₃ ClFN ₅ O ₂	419.89	0.0081	> 10.0	rel-(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-((3S,4R)-4-фторпіролідин-3-іл)-6-метилморфолін-2-іл)карбоксаміду гідрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ _{м.ч.} : 1.35 (д, 4 H) 2.75 (т, 1 H) 2.86 (т, 1 H) 3.43 (д, 2H) 3.59 (т, 1 H) 3.67 - 3.79 (м, 6 H) 4.05 - 4.29 (м, 1 H) 4.59 (дд, 1 H) 7.29 (д, 1 H) 7.70 (дд, 1 H) 8.12 (д, 1 H) 8.18 (д, 1 H) 8.73 (д, 1 H) 9.01 (дд, 1 H)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₀ H ₂₃ FN ₅ O ₂ (M+H ⁺) 384.15, знайдено 384.06

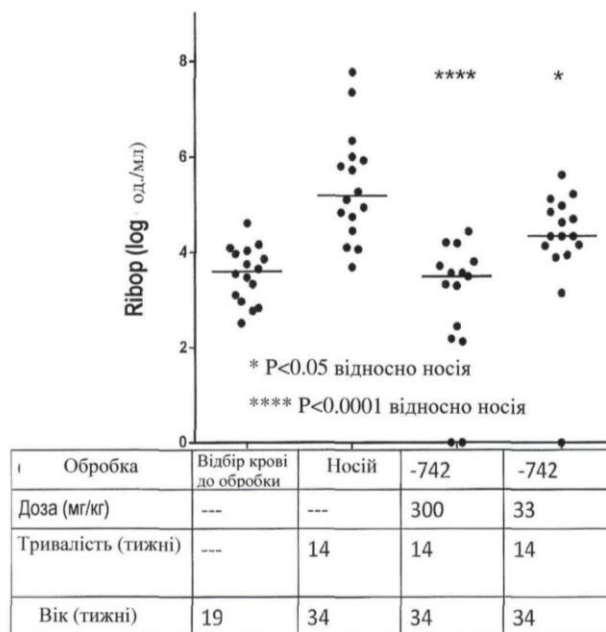
Фіг. 6FFFF

ER-899819	 HCl C ₂₂ H ₂₈ ClN ₅ O ₂	429.95	0.0053	7.490	(2R,6R)-N-(азепан-3-іл)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксаміду гідрохлорид		
ER-899820	 HCl C ₂₃ H ₃₀ ClN ₅ O ₂	443.98	0.0083	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1-метилазепан-3-іл)морфолін-2-карбоксаміду гідрохлорид		
ER-899835	 C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₂	407.52	0.0661	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(1,4-диметилпіперидин-4-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ _{м.ч.} : 0.84 - 0.91 (м, 1 Н) 1.21 - 1.28 (м, 5 Н) 1.34 (д, J=6.22 Гц, 3 Н) 1.42 (с, 3 Н) 1.67 - 1.90 (м, 4 Н) 2.05 - 2.17 (м, 2 Н) 2.21 (д, J=8.09 Гц, 1 Н) 2.31 (с, 3 Н) 2.54 - 2.65 (м, 1 Н) 2.66 - 2.78 (м, 2 Н) 3.30 (д, J=11.90 Гц, 1 Н) 3.81 (д, J=12.09 Гц, 1 Н) 4.03 - 4.16 (м, 1 Н) 4.34 (дд, J=10.72, 2.52 Гц, 1 Н) 4.85 - 4.93 (м, 1 Н) 6.42 (с, 1 Н) 7.09 (д, J=7.97 Гц, 1 Н) 7.52 (дд, J=8.55, 4.20 Гц, 1 Н) 8.04 (д, J=7.93 Гц, 1 Н) 8.47 (дд, J=8.54, 1.37 Гц, 1 Н) 9.07 (дд, J=4.04, 1.41 Гц, 1 Н)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₂ (М+Н+) 408.24, знайдено 408
ER-899836	 HCl C ₂₂ H ₂₇ ClFN ₅ O ₂	447.93	0.3190	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-ціанохінолін-5-іл)-N-(4-фтор-1-метилпіперидин-3-іл)-6-метилморфолін-2-карбоксаміду гідрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ _{м.ч.} : 1.34 (д, J=6.41 Гц, 3 Н) 1.92 - 2.14 (м, 2 Н) 2.22 - 2.43 (м, 5 Н) 2.58 (ш, 1 Н) 2.64 - 2.89 (м, 3 Н) 3.40 (д, J=12.07 Гц, 1 Н) 3.70 (дд, J=11.96, 2.14 Гц, 1 Н) 4.09 - 4.28 (м, 2 Н) 4.53 (дд, J=10.74, 3.90, 2.67 Гц, 1 Н) 4.65 - 4.86 (м, 1 Н) 7.28 (д, J=8.12 Гц, 1 Н) 7.66 (дд, J=8.55, 4.27 Гц, 1 Н) 8.16 (д, J=8.12 Гц, 1 Н) 8.68 (дд, J=8.65, 1.60 Гц, 1 Н) 8.99 (дд, J=4.27, 1.71 Гц, 1 Н)	РХМС (ESI+) обчисл. для C ₂₂ H ₂₆ FN ₅ O ₂ (М+Н+) 412.18, знайдено 412.23

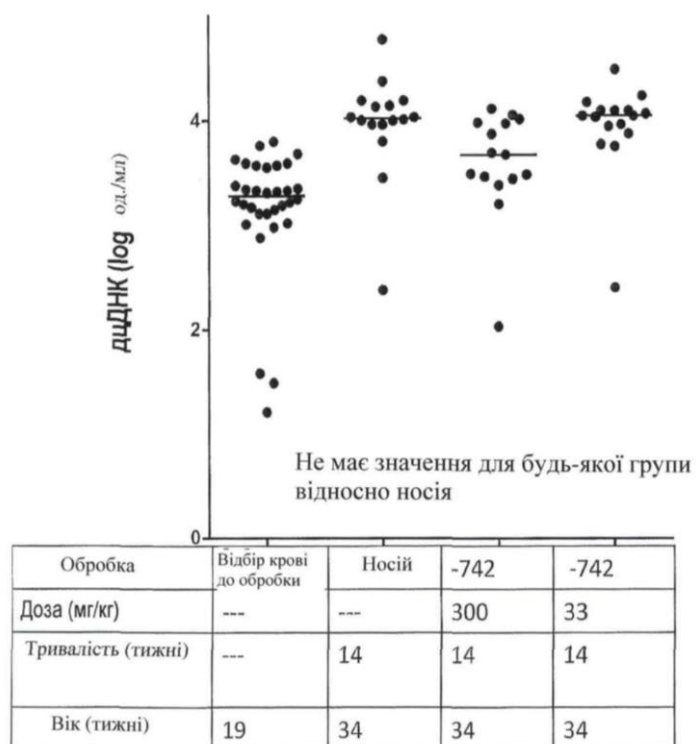
Фіг. 6GGGG



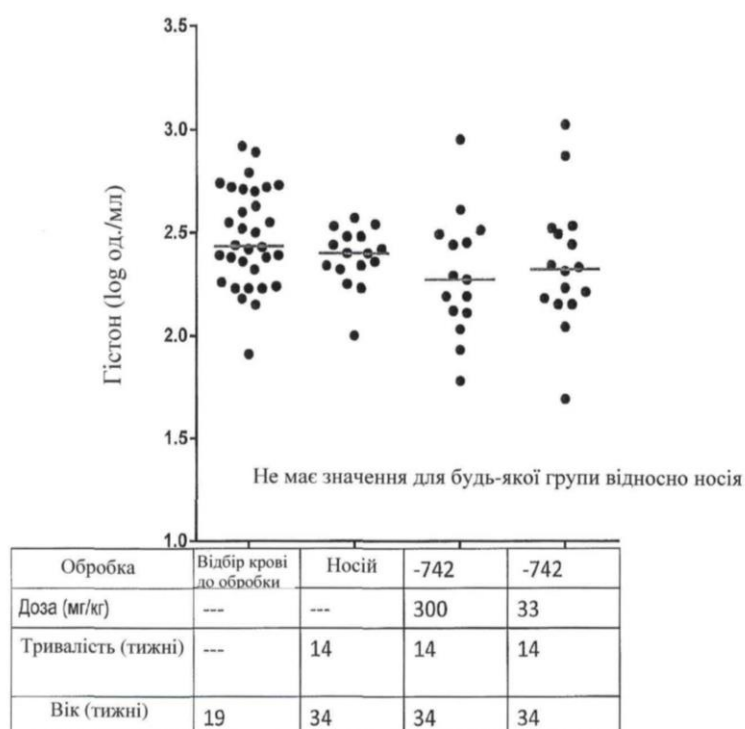
Фіг. 7А



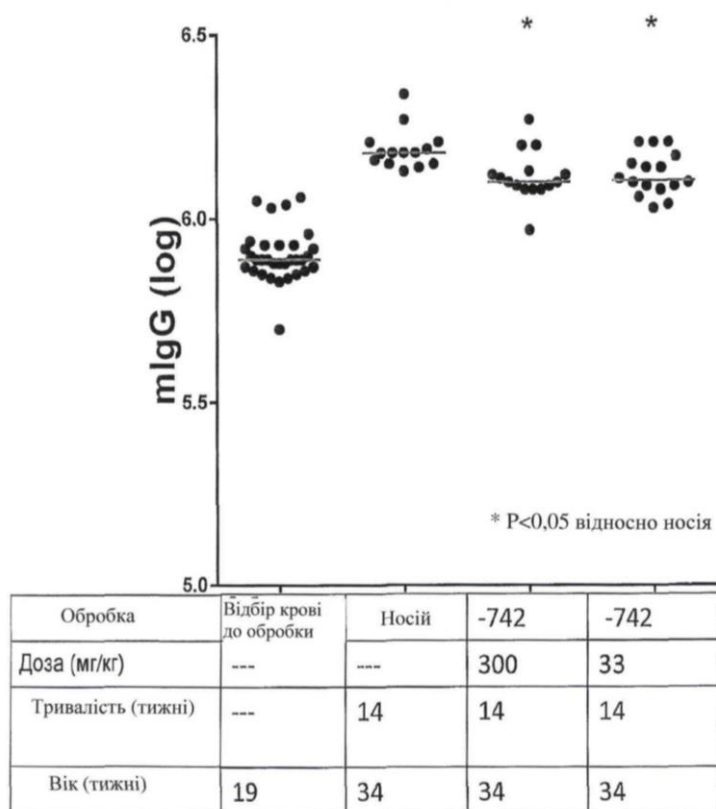
Фіг. 7В



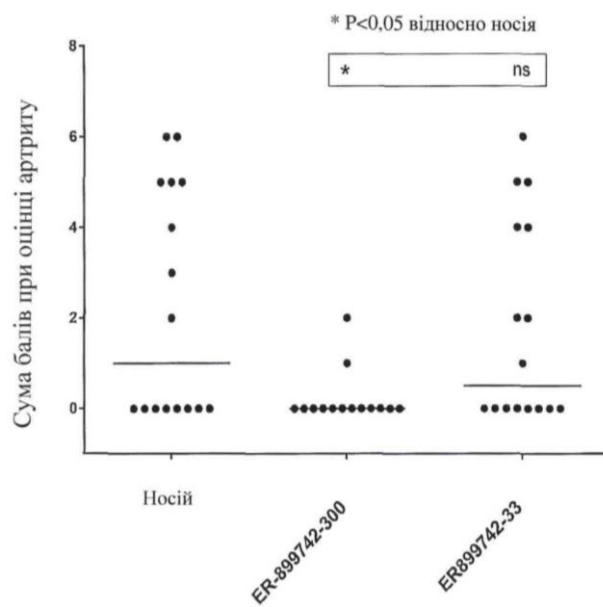
Фіг. 7C



Фіг. 7D



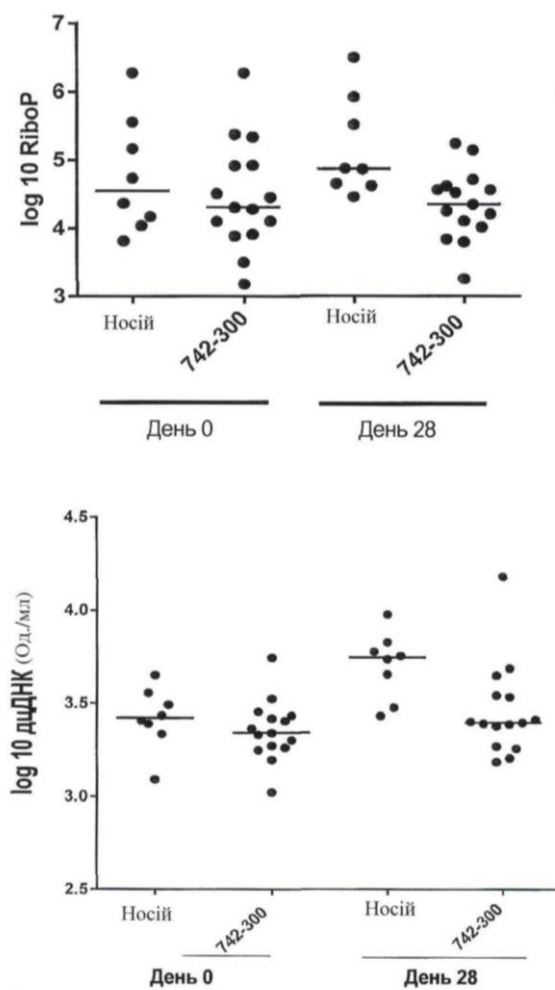
Фіг. 7E



Фіг. 7F

Номер гена	Назва гена
1	Irf7*
2	Isg15*
3	Fcgr1
4	Usp18*
5	Oasl2*
6	Cmpk2
7	Herc6
8	Ifit1*
9	Oas3
10	Ifi202b
11	Ifit3
12	Ifi271/2a
13	Ddx60
14	Ifi44
15	Xaf1
16	Mx1
17	Ifi204
18	Elane
19	Fpr1
20	Mmp8
21	Cd2
22	Ms4a6c
23	Cxcl10
24	Ccr2
<p>24 гени суттєво підвищувально регульовані між Пристан + Носій відносно не індукованого PBS контролю (P.adj "FDR"<0,05, зміна щонайменше в 1,5 разів)</p> <p>Значно редукований 300 мг/кг ER-899742 відносно індукованих пристаном оброблених носієм мишей (5 генів) (P<0,05, зміна щонайменше в P.adj "FDR"<1,5</p>	

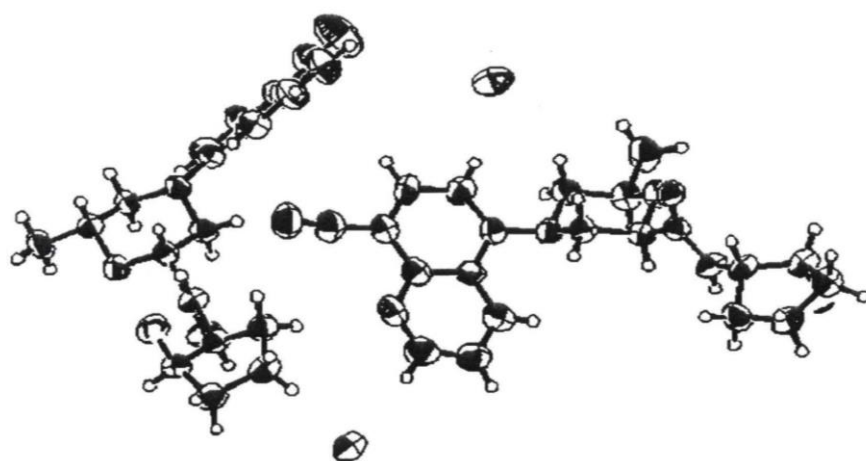
Фіг. 7G



Не спостерігали статистично значимої зміни титру в групах, оброблених дозою, з перебігом часу

Фіг. 8

Графічне зображення ORTER кристалічної структури ER-899742-HCl



Фіг. 9

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601