



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 313591

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup> C 07 D 217/04, 217/24, 213/82, 401/12,  
C 07 D 405/12, 409/12,  
A 61 K 31/47, 31/472

### Patentstyret

(21) Søknadsnr	19991836	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.10.17, PCT/GB97/02885
(22) Inng. dag	1999.04.16	(85) Videreføringssdag	1999.04.16
(24) Løpedag	1997.10.17	(30) Prioritet	1996.10.18, WO, PCT/GB96/02552
(41) Alm. tilgj.	1999.06.17		1997.08.19, GB, 9717576
(45) Meddelt dato	2002.10.28		

(71) Patenthaver  
(72) Oppfinner

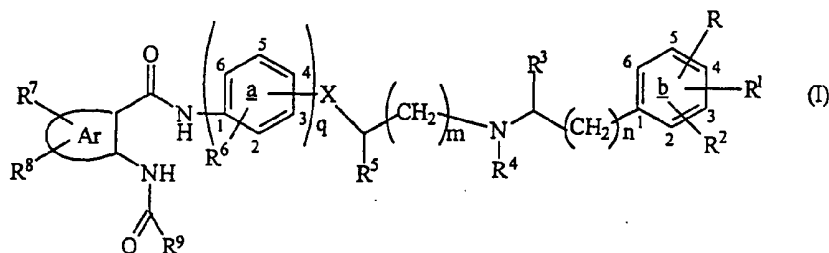
Xenova Ltd, 240 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 4EF, England, GB  
Hamish Ryder, Slough, Berkshire SL1 4EF, England, GB  
Philip Anthony Ashworth, Slough, Berkshire SL1 4EF, England, GB  
Michael Bryan Roe, Slough, Berkshire SL1 4EF, England, GB  
Julie Elizabeth Brumwell, Slough, Berkshire SL1 4EF, England, GB  
Sukhjit Hunjan, Slough, Berkshire SL1 4EF, England, GB  
Adrian John Folkes, Slough, Berkshire SL1 4EF, England, GB  
Jason Terry Sanderson, Slough, Berkshire SL1 4EF, England, GB  
Susannah Williams, Slough, Berkshire SL1 4EF, England, GB  
Levi Michael Maximen, Slough, Berkshire SL1 4EF, England, GB

(74) Fullmektig  
Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Antranilinsyrederivater som modulatorer av multimedikamentresistens**

(56) Anførte publikasjoner WO A 9401408

(57) Sammendrag Antranilinsyrederivater med formel (I):



hvor hver enkelt av R til R<sup>9</sup> er en organisk substituent, n er 0 eller 1, m er 0 eller et helt tall på 1 til 6, q er 0 eller 1, X er en direkte binding, O, S, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- eller -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, hvor p er fra 1 til 6, og Ar er en umettet, karbocyklisk eller heterosyklisk gruppe, og de farmasøytisk akseptable salter derav, har aktivitet som inhibitorer av P-glykoprotein og kan således blant annet anvendes som modulatorer av multimedikamentresistens ved behandling av multimedikamentresistent kreft, f.eks. for å potensere cytotoxisiteten av et kreftmedikament.

Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser som er nyttige som modulatorer for multimedikamentresistens (MDR, multi-drug resistance), spesielt MDR forårsaket av overproduksjon av P-glykoprotein (P-gp), deres fremstilling og farmasøytiske og veterinærmedisinske blandinger inneholdende dem.

Tumorerers resistens mot behandling med visse cytotoksiske midler er en hindring for vellykket kjemoterapeutisk behandling av kreftpasienter. En tumor kan erverve resistens mot et cytotoksisk middel som har vært brukt i en tidligere behandling. En tumor kan også manifestere intrinsisk resistens, eller kryssresistens, overfor et cytotoksisk middel som den tidligere er blitt utsatt for, hvilket middel er ubeslektet i sin struktur eller virkningsmekanisme med ethvert middel anvendt i tidligere behandlinger av tumoren.

På analog måte kan visse patogener erverve resistens mot farmasøytiske midler som har vært anvendt i tidligere behandlinger av sykdommene eller forstyrrelsene som disse patogener fremkaller. Patogener kan også manifestere intrinsisk resistens, eller kryssresistens, mot farmasøytiske midler som de tidligere ikke er blitt utsatt for. Eksempler på denne virkning innbefatter multimedikamentresistente former av malaria, tuberkulose, leishmaniasis og amøbisk dysenteri. Disse fenomener omtales kollektivt som multimedikamentresistens (MDR).

Den vanligste form av MDR forårsakes av overproduksjon i cellemembranen av P-gp, et protein som er i stand til å redusere akkumuleringen av medikamenter i cellene ved å pumpe dem ut. Dette protein har vist seg å være hovedgrunnen til multimedikamentresistens i tumorceller (Beck, W.T., Biochem. Pharmacol., 1987, 36, 2879-2887).

I tillegg til kreftceller forekommer P-glykoprotein i mange normale humane vev inklusive leveren, tynntarmen, nyrene og blod-hjerneendotelet. P-gp-stoffene er lokalisert i de

sekretoriske domener i cellene i alle disse vev. Denne lokalisering antyder at P-gp kan spille en rolle når det gjelder å begrense absorpsjonen av fremmede toksiske substanser gjennom biologiske barrierer.

5

I tillegg til sin evne til å øke kreftcellers sensitivitet overfor cytotoxiske midler, forventes følgelig P-gp-inhibitorerne å øke den orale nettoabsorpsjon av visse medikamenter og forbedre transporten av medikamenter gjennom blod-hjernebarrieren. Det har faktisk vist seg at administrasjon av syklosporin, en P-gp-inhibitor, øker den intestinale absorpsjon av acebutolol og vinblastin i rotter 2,6 henholdsvis 2,2 ganger (Tereo, T. et al., J. Pharm. Pharmacol., 1996, 48, 1083-1089), mens mus som mangler *mdr* 1a P-gp-gen, utøver opptil 100 ganger økt sensitivitet overfor det sentralneurotoksiske pesticid ivermektin (Schinkel, A.H. et al., Cell, 1994, 77, 491-502). I tillegg til økte medikamentnivåer i hjernen viste P-gp-manglende mus seg å ha forhøyede medikamentnivåer i mange vev og redusert medikamenteliminering.

20

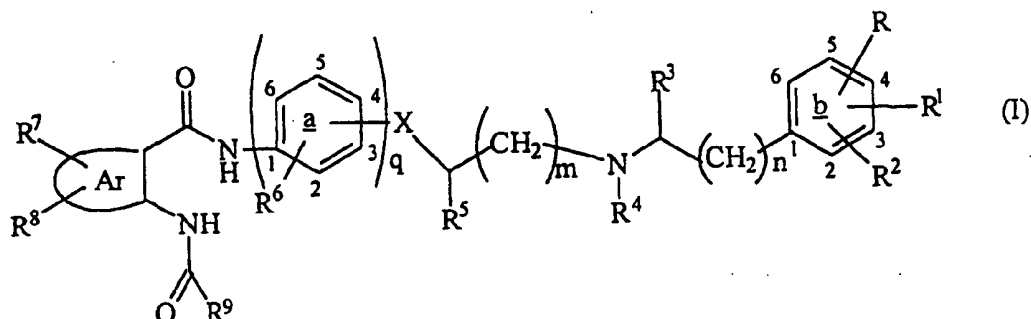
Ulempene med medikamenter som hittil har vært brukt for å modulere MDR, kalt resistensmodifiserende midler eller RMA-stoffer, er at de ofte har en dårlig farmakokinetisk profil og/eller er toksiske i de konsentrasjoner som er nødvendige for MDR-modulasjon.

25

Det er blitt funnet at en serie av antranilsyrederivater virker som inhibitorer av P-gp, og de kan derfor anvendes for å overvinne multimedikamentresistensen hos tumorer og patogener. De har også potensiell anvendelse når det gjelder å forbedre visse medikamenters absorpsjons-, distribusjons-, metabolisme- og elimineringskarakteristikker.

35

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer derfor en forbindelse som er et antranilsyrederivat med formel (I):



hvor

hver enkelt av  $R$ ,  $R^1$  og  $R^2$ , som er like eller forskjellige,  
 5 er  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alkoksy, halogen, nitro eller  
 $N(R^{10}R^{11})$ , hvor hver enkelt av  $R^{10}$  og  $R^{11}$ , som er like eller  
 forskjellige, er  $H$  eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, eller  $R^1$  og  $R^2$ , som er  
 bundet til tilstøtende stillinger på ring b, danner sammen  
 en metylendioksy- eller etylendioksygruppe;

10  $R^3$  er  $H$  eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;

$R^4$  er  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, eller  $R^4$  representerer  $-CH_2-$  eller  
 $-CH_2CH_2-$  som er bundet enten (i) til 2-stillingen på ring b  
 og danner en mettett, 5- eller 6-leddet, nitrogenholdig ring  
 kondensert til ring b, eller (ii) til stillingen på ring a  
 15 tilstøtende stillingen som  $X$ , som er en enkeltbinding, er  
 bundet til, og danner derved en mettett, 5- eller 6-leddet,  
 nitrogenholdig ring kondensert til ring a;

$R^5$  er  $H$ ,  $OH$  eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;

$X$  er en direkte binding,  $O$ , eller  $S$ ;

20  $R^6$  er  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl eller  $C_1$ - $C_6$ -alkoksy;

$q$  er 0 eller 1;

$Ar$  er en fenyl, naftyl, tienyl, pyridyl, pyrazinyl eller  
 tienopyrazinyl;

hver enkelt av  $R^7$  og  $R^8$ , som er like eller forskjellige, er  
 25  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl som er usubstituert eller substituert,  $C_1$ - $C_6$ -  
 alkoksy, hydroksoy, halogen, fenyl,  $-NHOH$ , nitro, en gruppe  
 $N(R^{10}R^{11})$ , som definert ovenfor, eller en gruppe  $SR^{12}$ , hvor  
 $R^{12}$  er  $H$  eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, eller  $R^7$  og  $R^8$ , når de befinner  
 seg på tilstøtende karbonatomer, danner sammen med

karbonatomene som de er knyttet til, en benzenring eller en metylendioksyssubstituent;

R<sup>9</sup> er fenyl, naftyl eller en umettet, heterosyklisk gruppe valgt blant kinolyl, kinoksalinyl, pyridyl, pyrazinyl, 5 tiazolyl, oksazolyl, isokinolinyl, tienyl, indolyl, tetrahydro-kinolinyl, turyl eller benzofuranyl, som begge er usubstituert eller substituert med C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy, halogen, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-sykloalkyl, fenyl, benzyl, trifluormetyl, nitro, acetyl, benzoyl eller N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>), som 10 definert ovenfor;  
n er 0 eller 1; og  
m er 0 eller et helt tall på 1 til 6;  
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 Gruppen X er bundet til en hvilken som helst av stillingene 2 til 6 på ring a som ikke er okkupert av R<sup>6</sup>. Fortrinnsvis er den bundet til stilling 3 eller 4. I en foretrukket serie av forbindelser er R<sup>6</sup> i stilling 2, og X er i stilling 3 eller 4 i ring a. Når X er i stilling 3 eller 4 20 på ring a, kan R<sup>6</sup> alternativt innta stilling 5. På grunn av den frie rotasjon av ring a er stilling 6 ekvivalent med stilling 2.

Verdien av m er fortrinnsvis 0 eller et helt tall på 1 til 25 3, mer foretrukket 1 eller 2. Verdien av Q er fortrinnsvis 1.

En C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe kan være lineær eller forgrenet. En C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe er vanligvis en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylgruppe, f.eks. en 30 metyl-, etyl-, propyl-, i-propyl-, n-butyl-, sek.-butyl- eller tert.-butylgruppe. Et halogen er F, Cl, Br eller I. Fortrinnsvis er det F, Cl eller Br. En C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe som er substituert, er vanligvis substituert med ett eller flere halogenatomer, f.eks. med 1, 2 eller 3 halogenatomer. 35 Det kan være en perhalogenalkylgruppe, f.eks. trifluormetyl.

En C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksygruppe kan være lineær eller forgrenet. Den er vanligvis en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksygruppe, f.eks. en metoksy-, etoksy-, propoksy-, i-propoksy-, n-propoksy-, n-butoksy-, sek.-butoksy- eller tert.-butoksygruppe. Det hele tall m er  
5 fra 1 til 6, og er vanligvis 1, 2 eller 3.

En umettet, heterosyklisk gruppe er usubstituert eller substituert med én eller flere substituenten, f.eks. én eller flere substituenten valgt fra OH, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
10 alkyl som er usubstituert eller substituert, f.eks. med halogen, så som CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy, nitro og en aminogruppe N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>), som definert ovenfor.

I en foretrukket serie av forbindelser er n lik 0, og R<sup>4</sup>  
15 representerer -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, som er bundet til stilling 2 eller 6 på ring b, og danner med ring b en tetrahydroisokinolin- gruppe. Alternativt er n lik 1, og R<sup>4</sup> er -CH<sub>2</sub>- som er bundet til stilling 2 eller 6 på ring b, og danner med ring b en tetrahydroisokinolingruppe.

20 I en annen foretrukket serie av forbindelser er m lik 1, X er en enkeltbinding bundet til stilling 3 eller 4 på ring a, og R<sup>4</sup> representerer -CH<sub>2</sub>-, som er bundet til en ring- posisjon tilstøtende posisjon 3 henholdsvis 4 på ring a, og  
25 danner med ring a en tetrahydroisokinolingruppe. Alternativt er m lik 0, X er en enkeltbinding bundet til stilling 3 eller 4 på ring a, og R<sup>4</sup> er -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- som er bundet til en ringposisjon tilstøtende posisjon 3 henholdsvis 4 på ring a, og danner med ring a en tetrahydroisokinolingruppe.

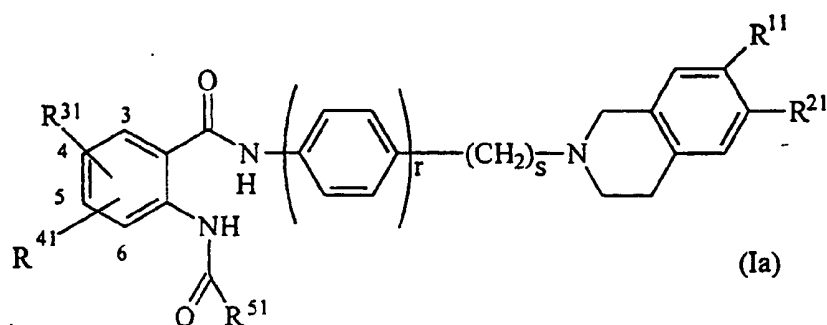
30 Gruppen Ar er en fenyl-, naftalen-, tiofen-, tienopyrazin-, pyridin- eller pyrazinring.

Gruppen R<sup>9</sup> er en kinolin-, isokinolin-, kinoksalin-,  
35 pyridin-, pyrazin- eller tienopyrazinring. Mer foretrukket er R<sup>9</sup> en kinolin-3-yl-, kinoksalin-2-yl-, pyrazin-2-yl-, pyridin-2-yl-, pyridin-3-yl-, oksazol-4-yl- eller tiazol-4-ylgruppe.

R, R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er fortrinnsvis uavhengig valgt fra H, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy og nitro, eller R er H, og R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup>, som er knyttet til stillingene 2 og 3, 3 og 4, 4 og 5 eller 5 og 6 på ring b, danner sammen en metylendioksy- eller etylendioksygruppe.

I et foretrukket aspekt har antranilsyren ifølge oppfinnelsen følgende formel (Ia):

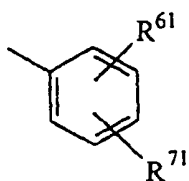
10



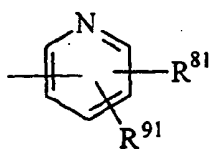
hvor R<sup>11</sup> og R<sup>21</sup>, som kan være like eller forskjellige, hver er hydrogen eller metoksy;

R<sup>31</sup> og R<sup>41</sup>, som kan være like eller forskjellige, er hver uavhengig valgt fra H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOH, metoksy, hydroksey og fenyl; eller R<sup>31</sup> og R<sup>41</sup>, når de befinner seg på tilstøtende karbonatomer, danner sammen med karbonatomene som de er knyttet til, en benzenring eller en metylendioksy substituent;

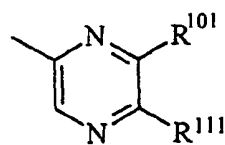
R<sup>51</sup> er 2-furanyl, 3-furanyl, 2-tiofen, 3-tiofen, 2-indolyl eller 2-benzofuranyl, eller en ring med en av de følgende formler (II'), (III') eller (IV'):



(II')



(III')



(IV')

5 hvor  $R^{61}$  og  $R^{71}$ , som kan være like eller forskjellige, er valgt fra hydrogen,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl som er lineær eller forgrenet,  $C_3$ - $C_6$ -sykloalkyl, fenyl, benzyl, trifluormetyl, F, Cl, Br,  $OR^{12}$ ,  $NO_2$ , dimetylamino, dietylamino, acetyl og benzoyl, eller  $R^{61}$  og  $R^{71}$ , når de befinner seg på tilstøtende karbonatomer, danner sammen med karbonatomene som de er knyttet til, en benzenring eller en metylendioksy-substituent;

10  $R^{81}$  og  $R^{91}$ , som kan være like eller forskjellige, er hver hydrogen, metyl eller metoksy, eller  $R^{81}$  og  $R^{91}$ , når de befinner seg på tilstøtende karboner, danner sammen med pyridinringen som de er bundet til, et kinolin- eller 5,6,7,8-tetrahydrokinolinringsystem;

15  $R^{101}$  og  $R^{111}$ , som kan være like eller forskjellige, er hver hydrogen, metyl eller propionyl; eller  $R^{101}$  og  $R^{111}$ , når de befinner seg på tilstøtende karbonatomer, danner sammen med karbonatomene som de er knyttet til, en benzenring;

$R^{12}$  er H,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl eller  $C_3$ - $C_6$ -sykloalkyl, fenyl, benzyl eller acetyl;

20 r er 0 eller 1; og

s er 1, 2 eller 3;

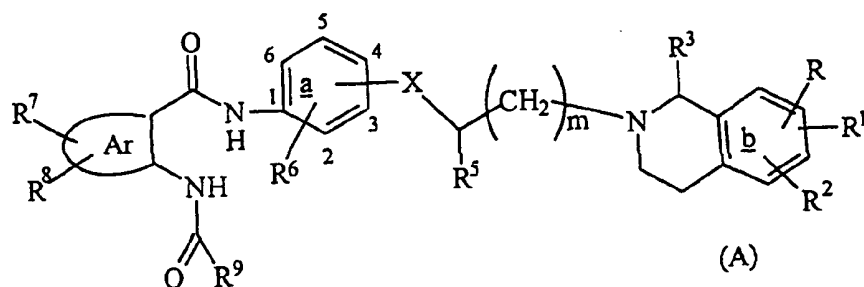
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 Det hele tall s er fra 1 til 3, og er fortrinnsvis 1 eller 2. I en foretrukket serie av forbindelser med formel (Ia) er r lik 1, s er 2,  $R^{11}$  og  $R^{21}$  er begge metoksy, og  $R^{51}$  er en 2-kinoksalingruppe, en 3-kinolingruppe, en 2-pyrazingruppe eller en 3-pyridingruppe, og alle disse grupper kan være usubstituert eller substituert.

30

I et annet aspekt har antranilsyren ifølge oppfinnelsen følgende struktur (A):

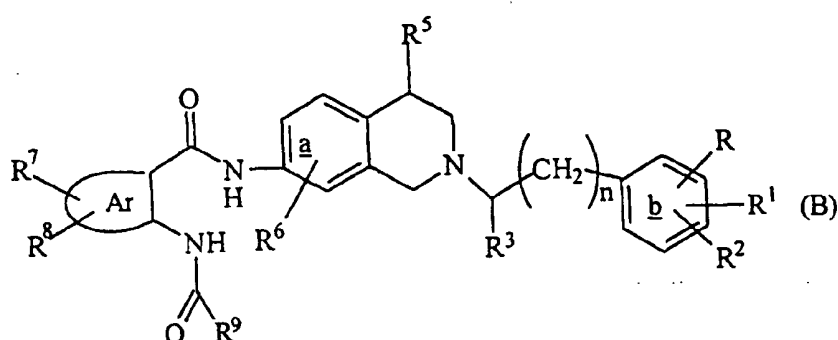




hvor

- (a) hver enkelt av  $R$ ,  $R^1$  og  $R^2$ , som er like eller forskjellige, er  $H$ ,  $OH$ ,  $NO_2$ ,  $N(R^{10}R^{11})$ , halogen eller  $C_2-C_6$ -alkoksy, eller  $R$  er  $H$ , og  $R^1$  og  $R^2$  danner sammen med karbonatomene som de er bundet til, en metylendioksi- eller etylendioksygruppe, forutsatt at  $R$ ,  $R^1$  og  $R^2$  ikke alle er  $H$ ; og hver enkelt av  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $Ar$ ,  $X$  og  $m$  er som definert for formel (I) ovenfor; eller
- (b) hver enkelt av  $R$ ,  $R^1$  og  $R^2$ , som er like eller forskjellige, er  $H$  eller  $OMe$ , og hver enkelt av  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $Ar$ ,  $X$  og  $m$  er som definert ovenfor.

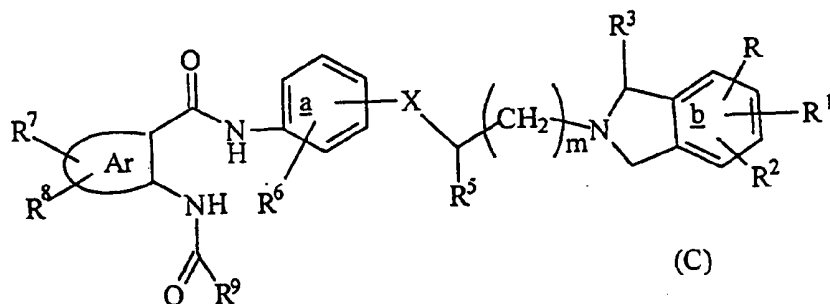
I et annet aspekt har antranilsyren ifølge oppfinnelsen følgende struktur (B):



hvor

- $R$ ,  $R^1-R^3$ ,  $R^5-R^9$ ,  $Ar$  og  $n$  er som definert ovenfor for formel (I).

I et ytterligere aspekt har antranilsyren ifølge oppfinnelsen følgende struktur (C):

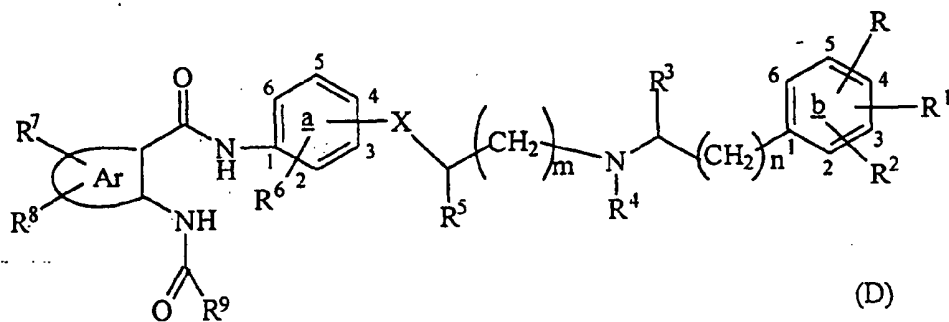


5

hvor

R, R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>-R<sup>9</sup>, Ar, X og m er som definert ovenfor for formel (I).

10 I et ytterligere aspekt har antranilsyren ifølge oppfinnelsen følgende struktur (D):



hvor

15 R, R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup>, Ar, m og n er som definert ovenfor for formel (I), og X, som er i stilling 3 eller 4 på ring a, er som definert ovenfor for formel (I).

I en foretrukket serie av forbindelser med formel (I) er R<sup>4</sup>  
20 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl. Fortrinnsvis er R, R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hver H, OH eller metoksy.

I ring a er R<sup>6</sup> bundet til en hvilken som helst av posisjonene 2 til 6. Normalt er R<sup>6</sup> bundet til posisjon 2 i ring a.

- 5 Eksempler på foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er som følger.

Kjemisk navn	Forbindelse nr.
2-klor-kinolin-3-karboksytsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9591
4-hydroksy-7-trifluormetyl-kinolin-3-karboksytsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9592
Kinolin-3-karboksytsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-tiofen-3-yl)-amid	9594
Kinolin-3-karboksytsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-dimetylaminofenyl)-amid	9595
Kinoksalin-2-karboksytsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-dimetylaminofenyl)-amid	9596

Kinoksalin-2-karboksytsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-tiofen-3-yl)-amid	9597
Kinoksalin-2-karboksytsyre-(3-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-pyridin-2-yl)-amid	9600
4-hydroksy-kinolin-3-karboksytsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9606

Kinoksalin-2-karboksylysyre- (3-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-metyl-tiofen-2-yl)-amid	9608
Kinolin-3-karboksylysyre- (3-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-metyl-tiofen-2-yl)-amid	9609
Kinoksalin-2-karboksylysyre- [2-(4-{2-[(3,4-dimetoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl})-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9612
Kinolin-3-karboksylysyre- [2-(4-{2-[(3,4-dimetoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl})-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9613
Kinoksalin-2-karboksylysyre- {2-[2-(3,4-dimetoksy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-7-ylkarbamoyl]-fenyl]-amid	9614
Kinolin-3-karboksylysyre- (2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-metylsulfanylfenyl)-amid	9615
Kinolin-3-karboksylysyre- (4-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-tiofen-3-yl)-amid	9616
N-(4-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-tiofen-3-yl)-6-metyl-nikotinamid	9617

Kinolin-3-karboksylysyre- (2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl-sulfanyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9621
Kinolin-3-karboksylysyre- (3-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-pyrazin-2-yl)-amid	9622
Kinolin-3-karboksylysyre- (2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etoksy]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9623

Kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-di- metoksy-1-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2- yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid	9625
Kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (1,3-dihydro- isoindol-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) - amid	9626
Kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-diklor- 3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl) -etyl] -fenyl- karbamoyl} -fenyl) -amid	9628
Kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (7,8-diklor- 3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl) -etyl] -fenyl- karbamoyl} -fenyl) -amid	9629
Kinolin-3-karboksylsyre- {2- [4- (2- { [2- [(3,4-di- metoksy-fenyl) -etyl] -metyl-amino} -etyl) -fenyl- karbamoyl} -fenyl} -amid	9630
Kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3,4-di- metyl-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarba- moyl) -fenyl] -amid	9631
Kinoksalin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-di- metoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl) - etoksy] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid	9632
Kinolin-3-karboksylsyre- (2- {3- [2- (6,7-di- metoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl) -etyl] - fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid	9633
Kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (7-nitro-3,4- dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarba- moyl} -fenyl) -amid	9634

2-metyl-tiazol-4-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7- dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl) - etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid	9635
Kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3,4-di- metoksy-benzyl) -etyl-amino] -etyl} -fenylkarba- moyl) -fenyl] -amid	9636
2-metyl-oksazol-4-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7- dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl) -	9638

etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(3-iso-propoksy-4-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9639
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[metyl-(3,4,5-trimetoksy-benzyl)-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9640
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[butyl-(3,4-dimetoksy-benzyl)-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9641
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(4-butoksy-3-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9642
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(3,4-difluor-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9643
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-ylmetyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9645
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(4-iso-propoksy-3-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9646
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(3-hidroksy-4-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9647
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[3-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-2-hidroksy-propoksy]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9648

Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(4-hidroksy-3-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9649
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-2-metyl-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9650
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-	9651

metoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-2-metoksy-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{[(3-iso-propoksy-4-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-metyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9652
5-metyl-pyrazin-2-karboksylsyre-(2-{3-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9653
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-1-metyl-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9654
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(4-dimetyl-amino-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9655
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(3-butoksy-4-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-4,5-dimetoksy-fenyl]-amid	9656
5-metyl-pyrazin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-2-metoksy-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9657
Pyrazin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-2-metyl-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9658
Pyrazin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-2-metoksy-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9659
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{3-[3-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-propyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9660

<i>N</i> -[2-(4-{[(3-isopropoksy-4-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-metyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-nikotinamid	9661
Kinolin-3-karboksylsyre-[5-klor-2-(4-{2-[(3,4-dimetoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9663

Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(7,8-dihydro-5H-[1,3]dioksolo[4,5-g]isokinolin-6-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9664
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-etoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9665
Kinolin-3-karboksylsyre-(6-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-tieno[2,3-b]pyrazin-7-yl)-amid	9666
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(3,4-dimetoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-4,5-difluor-fenyl]-amid	9667
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(3,4-dimetoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-5-metyl-fenyl]-amid	9668
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(3,4-dimetoksy-benzyl)-isopropyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid	9669
Kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(3,4-dimetoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-5-nitro-fenyl]-amid	9677
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9304
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-6-klor-benzamid	9405
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-5-klor-benzamid	9354

2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-4-klor-benzamid	9350
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-	9401



3-klor-benzamid	
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-5-brom-benzamid	9394
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-4-fluor-benzamid	9349
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-3-metyl-benzamid	9398
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-3-metoksy-benzamid	9399
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-3-hidroksy-benzamid	9424
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-4-nitro-benzamid	9420
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-4-amino-benzamid	9435
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-5-fenyl-benzamid	9432
3-(4-isopropyl-benzoylamino)naftalen-2-karboksylsyre-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-amid	9410
2-(4-dimetylamino-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9256

2-(4-propyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9297
2-(4-pentyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9395

2-(4-sykloheksyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9331
Bifenyl-4-karboksylysyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9294
Naftalen-2-karboksylysyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9295
Benzo[1,3]dioksol-5-karboksylysyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9302
2-(4-dietyl-amino-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9310
2-(4-tert.-butyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9334
2-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9351
2-(4-brom-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9380
2-(4-nitro-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9381
2-(4-fenoksy-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9426
2-(4-benzoyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9427
2-(4-benzyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9442
2-(4-sykloheksyloksy-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9459

2-(4-benzylloksy-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9460
Pyridin-2-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9377
N-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-nikotinamid	9359
N-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-isonikotinamid	9384
Pyrazin-2-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9391
Kinoksalin-2-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9347
Isokinolin-1-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9383
Kinolin-2-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9385
Isokinolin-3-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9389
Kinolin-3-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9397

Tiofen-3-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9365
--	------

1 <i>H</i> -indol-2-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9367
Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9531
Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-hydroksy-amino-fenyl)-amid	9542
Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-metyl-fenyl)-amid	9543
Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-hydroksy-fenyl)-amid	9554
Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-nitro-fenyl)-amid	9541
Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-trifluormetyl-fenyl)-amid	9561
Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-fluor-fenyl)-amid	9562
Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-3-fluor-fenyl)-amid	9564
Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-fluor-fenyl)-amid	9568
Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4,5-dimetoksy-fenyl)-amid	9573

Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-	9544
---	------

fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-fluor-fenyl)-amid	9571
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-fluor-fenyl)-amid	9574
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4,5-dimetoksy-fenyl)-amid	9576
Kinolin-3-karboksylsyre-(6-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-benzo[1,3]dioksol-5-yl)-amid	9578
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-nitro-fenyl)-amid	9581
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-metyl-fenyl)-amid	9584
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-metyl-fenyl)-amid	9588
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-klor-fenyl)-amid	9593
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-klor-fenyl)-amid	9586
Kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-amino-fenyl)-amid	9589

Kinolin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-di-metoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-	9545
---	------

fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	
5,6,7,8-tetrahydrokinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9590
Pyridin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9472
N-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-nikotinamid	9482
N-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-isonikotinamid	9483
Pyrazin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9493
5-metyl-pyrazin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9527
N-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-6-metyl-nikotinamid	9557
N-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-6-metoksy-nikotinamid	9582
5-propionyl-pyrazin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9569
2-benzoylamino-N-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9456
2-benzoylamino-N-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-4-metyl-benzamid	9511
2-benzoylamino-N-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-	9510

dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-5-metyl-benzamid	
2-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-6-metyl-benzamid	9512
2-(2-fluor-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9489
2-(3-fluor-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9500
2-(4-fluor-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9501
2-(2,4-difluor-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9513
2-(2,6-difluor-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9514
2-(2-klor-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9494
2-(3-klor-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9495
2-(4-klor-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9496
2-(2-metyl-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9497
2-(3-metyl-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9503

2-(4-metyl-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9504
2-(2-metoksy-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9477
2-(3-metoksy-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9517
2-(4-metoksy-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9518
2-(2-hidroksy-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9535
2-(3-hidroksy-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9549
2-(4-hidroksy-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9559
Eddiksyre-2-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenylester	9534
Eddiksyre-3-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenylkarbamoyl)-fenylester	9540
Eddiksyre-4-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenylkarbamoyl)-fenylester	9548
2-(2-trifluormetyl-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9523
2-(3-trifluormetyl-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9524

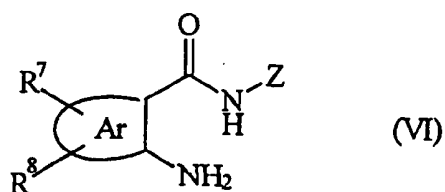


2-(3-dimetylamino-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9556
2-(4-isopropyl-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9447
2-(4-sykloheksyl-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9461
Naftalen-1-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9470
Naftalen-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9476
2-(3,4-diklor-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9536
2-(3,4-dimetyl-benzoylamino- <i>N</i> -{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid	9538
Tiofen-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9471
Tiofen-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9492
Furan-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9526
1 <i>H</i> -indol-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9515
Benzofuran-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9539

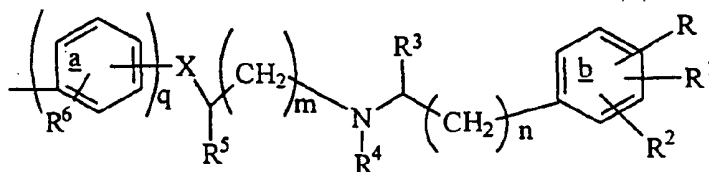
2-(4-sykloheksyl-benzoylamino)-N-[3-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-propyl]-benzamid	9466
2-(4-sykloheksyl-benzoylamino)-N-[2-(3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid	9479
Kinoksalin-2-karboksytsyre-(2-{4-[3-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-propyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9567
Kinoksalin-2-karboksytsyre-{2-[4-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-ylmetyl)-fenylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9572
Kinolin-3-karboksytsyre-(2-{4-[2-(3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid	9577
Kinolin-3-karboksytsyre-{2-[4-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-ylmetyl)-fenylkarbamoyl]-fenyl}-amid	9585

Forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter:

- 5 (a) å behandle et aminobenzamid med formel (VI):



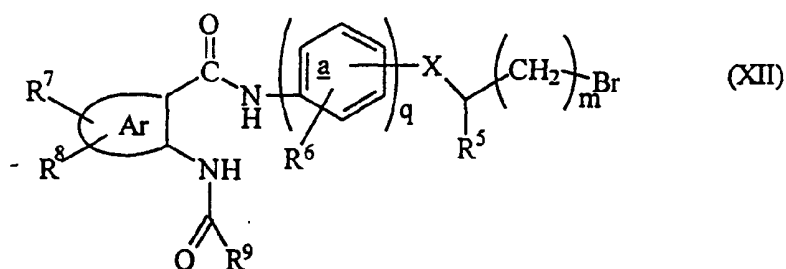
hvor Ar, R<sup>7</sup> og R<sup>8</sup> er som definert ovenfor, og Z er gruppen:



hvor  $m$ ,  $n$ ,  $q$ ,  $R$ ,  $R^1$  til  $R^6$  og  $X$  er som definert ovenfor, med en karboksylsyre med formel  $R^9$ -COOH, eller et aktivert derivat derav hvor  $R^9$  er som definert ovenfor; eller

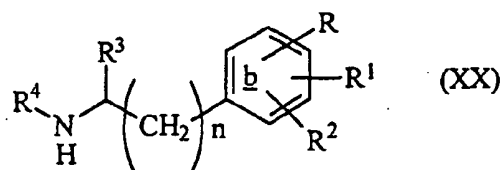
(b) å behandle en forbindelse med formel XII:

5



hvor  $Ar$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  til  $R^9$ ,  $X$ ,  $q$  og  $m$  er som definert ovenfor, med et amin med formel XX:

10



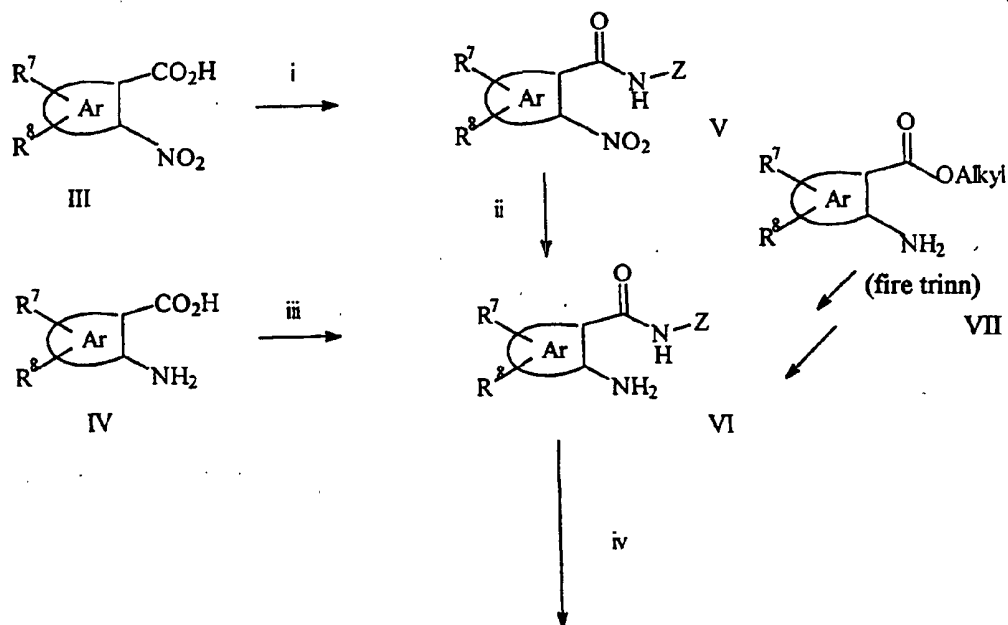
hvor  $R$ ,  $R^1$  til  $R^4$  og  $n$  er som definert ovenfor; og, hvis ønskelig, å fjerne enhver eventuelt beskyttende gruppe som er nærværende og/eller, hvis ønskelig, å omdanne en forbindelse med formel (I) til en annen forbindelse med formel (I) og/eller, hvis ønskelig, å omdanne en forbindelse med formel (I) til et farmasøytisk akseptabelt salt derav og/eller, hvis ønskelig, å omdanne et salt til en fri forbindelse med formel (I).

I fremgangsmåtevariant (a) er karboksylsyren  $R^9$ -COOH kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles som beskrevet i referanseeksempel 6A i det følgende. Syren kan være aktivert som det tilsvarende syreklorid  $R^9$ -COCl. Denne kan 25 erholdes kommersielt eller fremstilles ved å behandle den frie karboksylsyre  $R^9$ -COOH med tionylklorid. Alternativt kan karboksylsyren  $R^9$ -COOH aktiveres med sykloheksyl-N-(2-morfolinoetyl)karbodiimidmetyl-p-toluensulfonat og 1-

hydroksybenzotriazol, eller med 2-klor-1-metylpyridinium-jodid.

Aminobenzamider med den generelle formel VI kan erholdes  
5 via én av tre ruter, illustrert nedenfor i skjema 1, hvor  
hver enkelt av Z, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> og Ar er som definert ovenfor. Den  
første rute omfatter direkte kobling av den passende  
substituerte, kommersielt tilgjengelige antranilsyre IV med  
et amin med formel IX (trinn iii), og beskrives mer detal-  
10 jert i referanseeksempel 4A i det følgende. Utgangsaminet  
med formel IX kan fremstilles som beskrevet i referanse-  
eksempel 1A i det følgende. Den andre rute omfatter å koble  
den passende substituerte, kommersielt tilgjengelige nitro-  
benzosyre III og deretter redusere nitrogruppen til en  
15 aminogruppe (trinnene i og ii). Disse trinn er beskrevet  
mer detaljert i referanseeksempel 2A henholdsvis 3A i det  
følgende. Den tredje rute innbefatter fire trinn, utgående  
fra en kommersielt tilgjengelig aminoester VII. Denne rute  
er beskrevet mer detaljert i referanseeksempel 5 i det  
20 følgende.

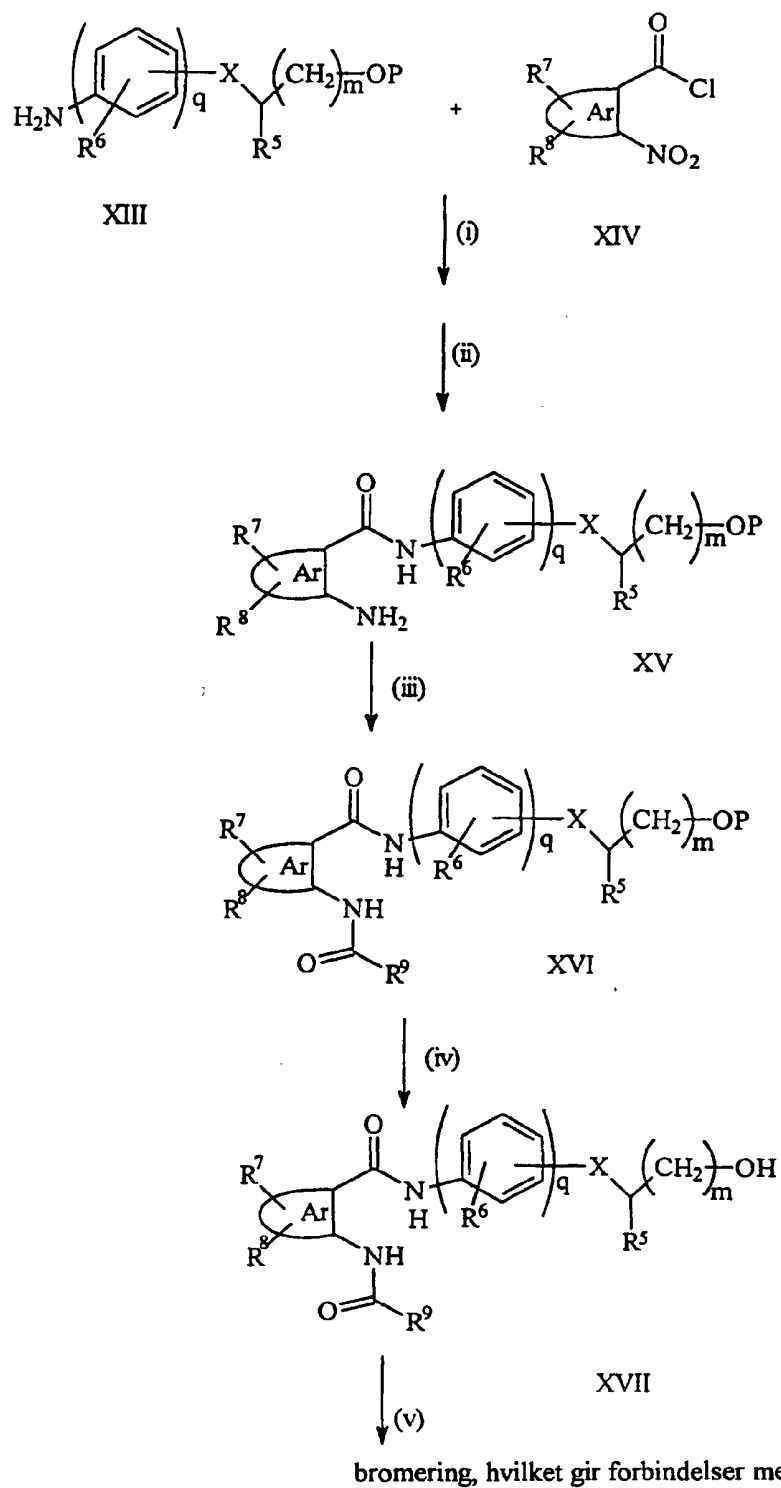
#### Skjema 1



#### Forbindelser med den generelle formel I

I fremgangsmåtevariant (b) er aminene med formel XX kjente forbindelser eller kan fremstilles fra kjente utgangsmaterialer under anvendelse av konvensjonelle teknikker i organisk kjemi, f.eks. som beskrevet i eksempel 3. Det intermediære bromid med formel XII fremstilles ved behandling av den tilsvarende hydroksyforbindelse med formel XVII med et bromeringsmiddel. Egnede bromeringsmidler innbefatter N-bromsuksinimid. Hydroksyforbindelsen med formel XVII kan fremstilles som illustrert i skjema 2. Reaksjonene i skjema 2 er beskrevet mer detaljert i referanseeksempel 7 i det følgende.

## Skjema 2



Det utgående aminoderivat med formel XIII, hvor P er en hydroksybeskyttende gruppe, fremstilles fra det tilsvarende beskyttede nitroderivat ved reduksjon, f.eks. ved behandling med  $H_2$  i EtOH i nærvær av  $PtO_2$ . Det beskyttede nitroderivat 5 erholdes i sin tur ved å behandle det ubeskyttede nitroderivat med en beskyttende gruppe som gir gruppen P.

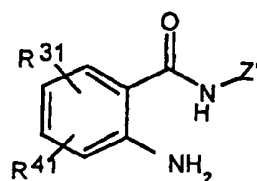
Trinn (i) utføres vanligvis ved å omsette forbindelser med formlene XIII og XIV i nærvær av en base, f.eks. trietylamin. Den resulterende forbindelse reduseres i trinn (ii), 10 f.eks. under betingelsene beskrevet ovenfor for fremstillingen av forbindelse XIII, hvilket gir den intermediære forbindelse med formel XV.

Trinn (iii) innbefatter å behandle forbindelsen med formel XV med en forbindelse  $R^3-COCl$  i et organisk løsningsmiddel i nærvær av en base, hvilket gir forbindelsen med formel XVI. Sistnevnte forbindelse avblokkeres i trinn (iv), og det resulterende avblokkerte derivat med formel XVII be- 20 handles med et bromeringsmiddel i trinn (v), hvilket gir den ønskede forbindelse med formel XII.

Forbindelser med formel (Ia) kan fremstilles via en fremgangsmåte som omfatter:

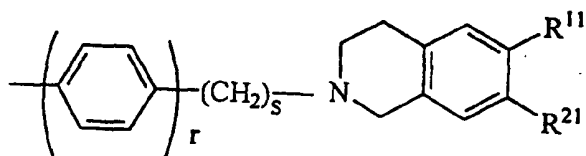
25

(a') å behandle et aminobenzamid med formel VIII':



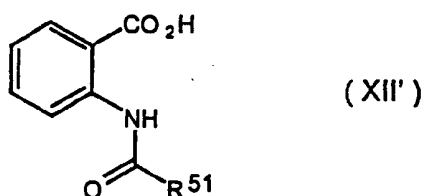
(VIII')

30 hvor  $R^{31}$  og  $R^{41}$  er som beskrevet ovenfor, og hvis ønskelig, er de eventuelt beskyttet, og  $Z'$  er gruppen:



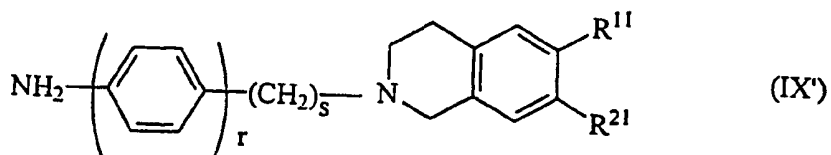
hvor  $r$ ,  $s$ ,  $R^{11}$  og  $R^{21}$  er som defineret ovenfor, med en  
 karboksylsyre med formel  $R^{51}$ -COOH, eller et aktivert  
 5 derivat derav hvor  $R^{51}$  er som defineret ovenfor; eller

(b') å behandle en forbindelse med formel XIII':



10

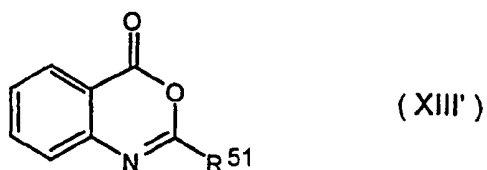
hvor  $R^{51}$  er som defineret ovenfor, med et amin med formel  
 IX':



15

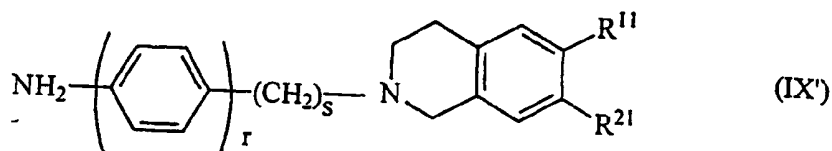
hvor  $r$ ,  $s$ ,  $R^{11}$  og  $R^{21}$  er som defineret ovenfor, for å frem-  
 stille en forbindelse med formel (Ia) hvor  $R^{31}$  og  $R^{41}$  begge  
 er hydrogen; eller

20 (c') å behandle et azalaktone med formel XIII':





hvor  $R^{51}$  er som definert ovenfor, med et amin med formel (IX') :



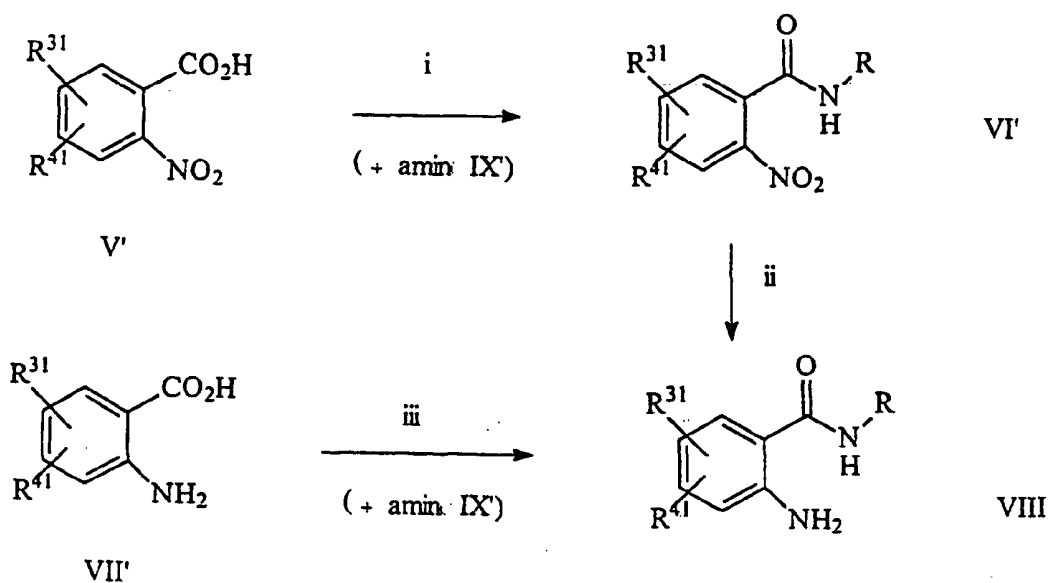
5 hvor  $r$ ,  $s$ ,  $R^{11}$  og  $R^{21}$  er som definert ovenfor, for å fremstille en forbindelse med formel (Ia) hvor  $R^{31}$  og  $R^{41}$  begge er hydrogen; og, hvis ønskelig, fjerne enhver eventuelt beskyttende gruppe som er nærværende og/eller, hvis  
10 ønskelig, å omdanne en forbindelse med formel (Ia) til en annen forbindelse med formel (Ia) og/eller, hvis ønskelig, å omdanne en forbindelse med formel (Ia) til et farmasøytisk akseptabelt salt derav og/eller, hvis ønskelig, å omdanne et salt til en fri forbindelse med formel (Ia).

15 I fremgangsmåtevariant (a') er karboksylsyren  $R^{51}$ -COOH kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles som beskrevet i referanseeksempel 6B i det følgende. Syren kan være aktivert som det tilsvarende syreklorid  $R^{51}$ -COCl. Denne kan  
20 erholdes kommersielt eller fremstilles ved å behandle den frie karboksylsyre  $R^{51}$ -COOH med tionylklorid. Alternativt kan karboksylsyren  $R^{51}$ -COOH aktiveres med sykloheksyl-N-(2-morfolinoetyl)karbodiimidmetyl-p-toluensulfonat og 1-hydroksybenzotriazol, eller med 2-klor-1-metylpyridinium-  
25 jodid.

2-Aminobenzamidene med formel VIII' fremstilles via én av to ruter. Den første omfatter å redusere de tilsvarende 2-nitrobenzamider, f.eks. ved å behandle med hydrogen i nær-  
30 vær av en  $PtO_2$ -katalysator. 2-nitrobenzamidet kan i sin tur fremstilles ved å behandle den tilsvarende 2-nitrobenzoesyre, som eventuelt er aktivert, med et amin med formel IX', som definert ovenfor. Fremstillingen av aminer med formel IX' er beskrevet i referanseeksempel 1B i det

følgende. Trinnene til mellomprodukt VIII' er illustrert i det følgende skjema 3. Trinnene (i), (ii) og (iii) i skjemaet er beskrevet i referanseeksempel 2B, 3B henholdsvis 4B i det følgende, og trinn (iii) er beskrevet i referanseeksempel 4B. Fremstilling av aminet IX' er beskrevet i referanseeksempel 1B.

Skjema 3



10

I fremgangsmåtevariant (b') fremstilles mellomproduktet med formel XII' ved hydrolyse av den tilsvarende metylester, som i sin tur fremstilles ved å behandle et kommersielt tilgjengelig metylantranilat med et syreklorid i nærvær av trietylamin i diklormetan. Disse trinn er beskrevet i referanseeksempel 6 i det følgende.

I fremgangsmåtevariant (c') fremstilles azalaktonet med formel XIII' ved å behandle kommersielt tilgjengelig antranilsyre med et syreklorid med den generelle formel R<sup>51</sup>-COCl i pyridin eller en pyridin-/diklormetanblanding ved 0 °C i 3-8 timer.

Forbindelser med formel (I) kan omdannes til farmasøytisk akseptable salter, og saltene kan omdannes til den frie forbindelse med konvensjonelle metoder. Saltene kan være mono- eller bis-salter. Bis-saltene, eller dobbeltsaltene, kan dannes når det er to basiske nitrogenatomer i strukturen for forbindelsen med formel (I). Egnede salter innbefatter salter med farmasøytisk akseptable, uorganiske eller organiske syrer. Eksempler på uorganiske syrer innbefatter saltsyre, svovelsyre og ortofosforsyre. Eksempler på organiske syrer innbefatter p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, slimsyre og ravsyre. Bis-saltene kan innbefatte spesielt bis-hydroklorider og bis-mesylater.

Eventuell omdannelse av en forbindelse med formel (I) til en annen forbindelse med formel (I) kan utføres med konvensjonelle metoder. For eksempel kan en forbindelse med formel (I) inneholdende en esterifisert hydroksygruppe, så som -OCOMe, omdannes til en forbindelse med formel (I) inneholdende en fri hydroksygruppe ved hydrolyse, f.eks. alkalisk hydrolyse. En forbindelse med formel (I) inneholdende en fri hydroksygruppe kan omdannes til en forbindelse med formel (I) inneholdende en esterifisert hydroksygruppe ved esterifisering, f.eks. omsetning med en egnet karboksylsyre, et syrehalogenid eller et syreanhydrid.

En forbindelse inneholdende et halogen kan omdannes til en forbindelse inneholdende en arylgruppe via Suzuki-kobling (Miyaura, M., Yanagi, T. og Suzuki, A., Synth. Commun., 1981, vol. 11, s. 513). En forbindelse med formel (I) inneholdende en nitrogruppe kan omdannes til en forbindelse med formel (I) inneholdende en aminogruppe ved reduksjon, f.eks. ved behandling med hydrogen gass i nærvær av en PtO<sub>2</sub>-katalysator. På lignende måte kan en forbindelse med formel (I) inneholdende en nitrogruppe omdannes til en forbindelse med formel (I) inneholdende en hydroksyaminogruppe -NHOH ved reduksjon, f.eks. ved behandling med hydrogen gass i nærvær av en PtO<sub>2</sub>-katalysator under egnede kontrollerte betingelser.

Kreftceller som utøver multimedikamentresistens, omtalt som MDR-celler, oppviser en reduksjon i intracellulær medikamentakkumulering sammenlignet med de tilsvarende medikamentsensitive celler. Som omtalt ovenfor, har studier under anvendelse av *in vitro*-avlede MDR-cellelinjer vist at MDR ofte er forbundet med økt ekspresjon av et plasmamembranglykoprotein (P-gp) som har medikamentbindende egenskaper. P-gp antas å fungere som en utløpspumpe for mange hydrofobe forbindelser, og transfeksjonsstudier under anvendelse av klonet P-gp har vist at overekspressjon av det kan overdra MDR-fenotypen til celler: se f.eks. Ann. Rev. Biochem., 58, 137-171 (1989).

En hovedfunksjon av P-gp i normale vev er å føre intracellulære toksiner bort fra cellen. Det er grunn til å anta at overekspressjon av P-gp kan spille en klinisk rolle i multimedikamentresistens. Økte nivåer av P-gp-mRNA eller protein er blitt påvist i mange former av humane kreftarter - leukemier, lymfomer, sarkomer og karsinomer. I noen tilfeller har P-gp-nivåene faktisk vist seg å ha økt i tumorbiopsier erholdt etter tilbakefall fra kjemoterapi.

Inhibisjon av P-gp-funksjonen i P-gp-mediert MDR har vist seg å føre til en nettoakkumulering av antikreftmiddel i celler. For eksempel har Verapamil, en kjent kalsiumkanalblokker, vist seg å sensitivisere MDR-celler overfor Vincaalkaloider *in vitro* og *in vivo*: Cancer Res., 41, 1967-1972 (1981). Den foreslåtte virkningsmekanisme innbefatter konkurranse med antikreftmidlet om å bindes til P-gp. Et utvalg av strukturmessig ubeslektede resistensmodifiserende midler som virker ved denne mekanisme, er blitt beskrevet, så som tamoxifen (Nolvadex:ICI) og beslektede forbindelser, og syklosporin A og derivater derav.

35

Antranilsyrederivater med formel I og deres farmasøytisk akseptable salter (i det følgende omtalt som "foreliggende forbindelser") har vist i biologiske tester at de har

aktivitet som inhibitorer av P-gp. De kan anvendes for å modulere MDR, spesielt P-gp-mediert MDR. Resultatene er angitt i eksempel 1 i det følgende. Som P-gp-inhibitorer kan foreliggende forbindelser anvendes som multimedikament-  
5 resistensmodifiserende midler, også kalt resistensmodifiserende midler, eller RMA-stoffer. Foreliggende forbindelser kan modulere, f.eks. redusere, eller eliminere multimedikamentresistens, spesielt slik resistens som er P-gp-mediert.

10

Foreliggende forbindelser kan derfor anvendes i en metode som potenserer cytotoxisiteten av et middel som er cytotoxisk overfor en tumorcelle. En slik metode omfatter f.eks. å administrere én av foreliggende forbindelser til  
15 tumorcellen mens tumorcellen eksponeres for det aktuelle cytotoxiske middel. Den terapeutiske virkning av et kjemoterapeutisk, eller antineoplastisk, middel kan således forsterkes. Multimedikamentresistensen av en tumorcelle overfor et cytotoxisk middel under kjemoterapi kan reduseres  
20 eller elimineres.

20

Foreliggende forbindelser kan også anvendes i en metode for å behandle en sykdom hvor det ansvarlige patogen utøver multimedikamentresistens, spesielt P-gp-mediert multimedikamentresistens, f.eks. multimedikamentresistente  
25 former av malaria (*Plasmodium falciparum*), tuberkulose, leishmaniasis og amøbisk dysenteri. En slik metode omfatter f.eks. å administrere én av de foreliggende forbindelser med medikamentet (separat, simultant eller sekvensielt) som  
30 vedkommende patogen utøver multimedikamentresistens overfor. Den terapeutiske virkning av et medikament rettet mot et multimedikamentresistent patogen kan således potenseres.

30

Et sykt menneske eller dyr som lider av en tumor, kan  
35 behandles med hensyn til resistens overfor et kjemoterapeutisk middel med en metode som omfatter å administrere til pasienten én av de foreliggende forbindelser. Foreliggende forbindelse administreres i en mengde som er

35

effektiv til å potensere cytotoxisiteten av nevnte kjemoterapeutiske middel. Eksempler på kjemoterapeutiske eller antineoplastiske midler som er foretrukket i forbindelse med foreliggende oppfinnelse, innbefatter Vinca-alkaloider, så som vincristin og vinblastin; antrasyklinantibiotika, så som daunorubicin og doxorubicin; mitoxantron; actinomycin D; taxaner, f.eks. taxol; epipodofyllotoksiner, f.eks. etoposid og plicamycin.

10 Foreliggende forbindelser kan også anvendes i en metode som forsterker et terapeutisk middels absorpsjons-, distribusjons-, metabolisme- og/eller elimineringskarakteristikker, og denne metoden omfatter å administrere til en pasient - separat, simultant eller sekvensielt - én av de foreliggende forbindelser og nevnte terapeutiske middel. Spesielt kan denne metoden anvendes for å forsterke inn-  
15 trengningen av det terapeutiske middel inn i det sentrale nervesystem, eller for å forsterke den orale absorpsjon av det terapeutiske middel.

20 For eksempel kan foreliggende forbindelser anvendes i en metode for å underlette leveransen av medikamenter gjennom blod-hjernebarrieren, og for å behandle AIDS eller AIDS-relatert kompleks. Et sykt menneske eller dyr i behov av slik behandling kan behandles med en metode som omfatter å administrere til pasienten én av foreliggende forbindelser.

Foreliggende forbindelser kan administreres i mange forskjellige doseringsformer, f.eks. oralt, så som i form av  
30 tabletter, kapsler, sukker- eller filmbelagte tabletter, flytende oppløsninger eller suspensjoner, eller parenteralt, f.eks. intramuskulært, intravenøst eller subkutant. Foreliggende forbindelser kan derfor gis ved injeksjon eller infusjon.

35 Doseringen avhenger av mange forskjellige faktorer, inklusive pasientens alder, vekt og tilstand og administrasjonsruten. Imidlertid er vanligvis doseringen som anvendes for

hver administrasjonsrute når en forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres alene til voksne mennesker, 0,001 til 50 mg/kg, mest vanlig i området 0,01 til 5 mg/kg, kroppsvekt. En slik dosering kan gis f.eks. fra 1 til 5 ganger daglig ved bolusinfusjon, infusjon over flere timer og/eller gjentatt administrasjon.

Et antranilsyrederivat med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav formuleres for anvendelse som en farmasøytisk eller veterinærmedisinsk blanding, som også omfatter en farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabel bærer eller diluent. Blandingene fremstilles normalt ifølge konvensjonelle metoder og administreres i en farmasøytisk eller veterinærmedisinsk egnet form. Et middel for anvendelse som modulator av multimedikamentresistens omfattende en hvilken som helst av foreliggende forbindelser er derfor tilveiebrakt.

Foreliggende forbindelser kan administreres i enhver konvensjonell form, f.eks. som følger:

A) Oralt, f.eks. som tabletter, belagte tabletter, drasjeer, trokeer, sugetabletter, vandige eller oljeaktige suspensjoner, flytende oppløsninger, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller bløte kapsler eller siruper eller eliksirer. Blandinger som er tiltenkt for oral anvendelse, kan fremstilles ifølge enhver metode som er kjent i faget for fremstilling av farmasøytiske blandinger, og slike blandinger kan inneholde ett eller flere midler valgt fra gruppen bestående av søtningsstoffer, aromastoffer, fargestoffer og konserveringsmidler, for å tilveiebringe farmasøytisk elegante og velsmakende preparater.

Tabletter inneholder den aktive ingrediens i blanding med ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable eksipienser som er egnet for fremstilling av tabletter. Disse eksipienser kan f.eks. være inerte diluenter, så som kalsiumkarbonat,

natriumkarbonat, laktose, dekstrose, sakkarose, cellulose, maisstivelse, potetstivelse, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulerende eller desintegrerende midler, f.eks. maisstivelse, alginsyre, alginater eller natriumstivelsesglykolat; bindemidler, f.eks. stivelse, gelatin eller akasie; smøremidler, f.eks. kisel, magnesium- eller kalsiumstearat, stearinsyre eller talkum; brusende blandinger; fargestoffer, søtningsstoffer, fuktmidler, så som lecitin, polysorbater eller laurylsulfat. Tablettene kan være ubelagt, eller de kan være belagt ved kjente teknikker for å forsinke desintegrasjonen og adsorpsjonen i det gastrointestinale system og derved tilveiebringe en forsinket virkning over en lengre periode. For eksempel kan et tidsforsinkende material, så som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat, anvendes. Slike preparater kan fremstilles på kjent måte, f.eks. ved hjelp av blanding, granulering, tabletering, sukkerbelegging eller filmbelegging.

Formuleringer for oral anvendelse kan også foreligge som hardgelatinkapsler hvor den aktive ingrediens blandes med en inert, fast diluent, f.eks. kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som bløtgelatinkapsler hvor den aktive ingrediens foreligger som sådan, eller blandet med vann eller et oljemedium, f.eks. jordnøttolje, flytende parafin eller olivenolje.

Vandige suspensjoner inneholder de aktive materialer i blanding med eksipienser som er egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike eksipienser er suspenderende midler, f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, tragantgummi og akasiegummi; dispergerende eller fuktende midler kan være naturlig forekommende fosfatider, f.eks. lecitin, eller kondensasjonsprodukter av et alkylenoksid med fettsyrer, f.eks. polyoksyetylenstearat, eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med langkjedede alifatiske alkoholer, f.eks. heptadekaetylen-



oksycetanol, eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og en heksitol, så som polyoksyetylensorbitolmonooleat, eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrider, f.eks. polyoksyetylen-sorbitanmonooleat.

Nevnte vandige suspensjoner kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, f.eks. etyl- eller n-propyl-p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargestoffer, så som sukrose eller sakkarin.

Oljeaktige suspensjoner kan formuleres ved å suspendere den aktive ingrediens i en vegetabilsk olje, f.eks. arakisolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller i en mineralolje, så som flytende parafin. De oljeaktige suspensjoner kan inneholde et fortykningsmiddel, f.eks. bivoks, hard parafin eller cetylalkohol.

Søtningsstoffer, så som de som er angitt ovenfor, og aromastoffer kan tilsettes for å gi et velsmakende oralt preparat. Disse blandinger kan konserveres ved denne tilsetning av en antioksidant, så som askorbinsyre. Dispergerbare pulvere og granuler som er egnet for å fremstille en vandig suspensjon ved tilsetning av vann, tilveiebringer den aktive ingrediens i blanding med et dispergerende eller fuktende middel, et suspenderende middel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerende og fuktende midler og suspenderende midler er f.eks. de som allerede er nevnt ovenfor. Ytterligere eksipienser, f.eks. søtningsstoffer, aromastoffer og fargestoffer, kan også være nærværende.

De farmasøytiske blandinger ifølge oppfinnelsen kan også være i form av olje-i-vann-emulsjoner. Den oljeaktige fase kan være en vegetabilsk olje, f.eks. olivenolje eller arakisolje, eller en mineralolje, f.eks. flytende parafin eller blandinger av disse. Egnede emulgerende midler kan

være naturlig forekommende gummier, f.eks. akasiegummi eller tragantgummi, naturlig forekommende fosfatider, f.eks. soyabønnelecitin, og estere eller partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrider, f.eks.

5 sorbitanmonooleat, og kondensasjonsprodukter av nevnte partielle estere med etylenoksid, f.eks. polyoksyetylen-sorbitanmonooleat. Emulsjonen kan også inneholde søtningsstoffer og aromastoffer. Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsstoffer, f.eks. glyserol, sorbitol eller  
10 sukrose. Spesielt en sirup for diabetiske pasienter kan inneholde som bærer bare produkter, f.eks. sorbitol, som ikke metaboliserer til glukose eller som bare metaboliserer en meget liten mengde til glukose.

15 Slike formuleringer kan også inneholde et lindrende middel, et konserveringsmiddel og aromastoffer og fargestoffer;

B) Parenteralt, enten subkutant eller intravenøst eller intramuskulært eller intrasternalt eller ved infusjonsteknikker, i form av sterile, injiserbare vandige eller  
20 oljeaktige suspensjoner. Denne suspensjon kan formuleres i henhold til kjent teknikk under anvendelse av disse egnede dispergerende eller fuktende midler og suspenderende midler som er blitt nevnt ovenfor. Det sterile, injiserbare prepa-  
25 rat kan også være en steril, injiserbar oppløsning eller suspensjon i et ikke-toksisk, paternalt akseptabelt fortynningsstoff eller løsningsmiddel, f.eks. som en oppløsning i 1,3-butandiol.

30 Blant de akseptable vehikler og løsningsmidler som kan anvendes, er vann, Ringers oppløsning og isotonisk natriumkloridoppløsning. I tillegg anvendes sterile, faste oljer konvensjonelt som oppløsningsmiddel eller suspensjonsmiddel. For dette formål kan enhver mild, fast olje anvendes, inklusive syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg  
35 kan fettsyrer, så som oljesyre, anvendes ved fremstilling av injiserbare preparater;

C) Ved inhalering, i form av aerosoler eller oppløsninger for forstøvere;

5 D) Rektalt, i form av suppositorier fremstilt ved å blande medikamentet med en egnet ikke-irriterende eksipiens som er fast ved ordinær temperatur, men flytende ved den rektale temperatur og derfor vil smelte i rektum for å frigi medikamentet. Slike materialer er kakaosmør og polyetylen-glykoler;

10

E) Topisk, i form av kremer, salver, geleer, collyriumer, oppløsninger eller suspensjoner.

Daglige doseringer kan variere innenfor vide grenser og vil 15 tilpasses de individuelle behov i hvert enkelt tilfelle. For administrasjon til voksne mennesker er generelt en passende daglig dosering innenfor området på ca. 5 mg til ca. 500 mg, skjønt den øvre grense kan overskrides hvis hensiktsmessig. Den daglige dosering kan administreres i en 20 eneste dose eller i oppdelte doser.

Oppfinnelsen vil bli ytterligere illustrert i eksemplene som følger.

#### 25 Eksempel 1

Testing av forbindelser med formel (I) og deres salter som modulatorer av MDR

#### Materialer og metoder

30 Den murine EMT6-mammariske karsinomcellelinje og den MDR-resistente sublinje AR 1.0 ble dyrket i RPMI 1640-medium inneholdende 10 % føtalt kalveserum og 2 mM glutamin ved 37 °C i 5 % CO<sub>2</sub>. Cellene fikk passere mellom 1 av 200 og 1 av 2000 vedrørende den parenterale cellelinje, og mellom 1 35 av 20 og 1 av 200 vedrørende den MDR-resistente sublinje etter trypsinering (0,25 % trypsin, 0,2 gl<sup>-1</sup>, EDTA).

1. Undersøkelse vedrørende medikamentakkumulering

AR 1.0-celler ble utsådd 48 timer før undersøkelsen i 96-brønners ugjennomsiktige kulturplater (Canberra Packard). Undersøkelsesmediet inneholdt en blanding av tritiert  
 5 Daunorubicin (DNR) ( $0,3 \mu\text{Ci/ml}$ ), et cytotoksisk middel, og  
 umerket DNR ( $2 \mu\text{M}$ ). Forbindelsene med formel I ble for-  
 tyntet i serie i undersøkelsesmediet over et intervall av  
 konsentrasjoner fra  $0,508 \text{ nM}$  til  $10 \mu\text{M}$ . Cellene ble  
 inkubert ved  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  i 1 time før vasking og bestemmelse av  
 10 cellebundet radioaktivitet. Resultatene er uttrykt som en  
 $\text{IC}_{50}$ -verdi for akkumulering, hvor 100 % akkumulering er den  
 akkumulering som ble iaktatt i nærvær av det kjente RMA-  
 verapamil i en konsentrasjon på  $100 \mu\text{M}$ .

15 Resultatene er angitt i følgende tabell A.

Tabell A

Forbindelse nr.	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) Akkumulering
9591	0,425
9592	> 10
9594	0,087
9595	0,37
9596	0,132
9597	0,087
9600	0,199
9606	> 10
9608	0,224
9609	0,431
9612	0,087
9613	0,098
9614	0,278
9615	0,213
9616	0,113
9617	0,203
9621	0,453

9622	0,207
9623	1,89
9625	0,347
9626	0,278
9628	2,27
9629	> 10
9630	0,235
9631	0,669
9632	0,431
9633	0,593
9634	6,955
9635	0,669
9636	0,184
9638	0,552
9639	0,108
9640	0,194
9641	0,0019
9642	0,341
9643	0,425
9645	0,179
9646	0,295
9647	0,033
9648	0,038
9649	0,188
9650	0,061
9651	0,071
9652	0,064
9653	0,490
9654	0,135
9655	0,557
9656	0,188
9657	0,343
9658	2,90
9659	1,38
9660	6,424

9661	0,362
9663	0,175
9664	1,679
9665	0,389
9666	8,672
9667	0,076
9668	0,087
9669	0,469
9677	0,169
9304	1,2
9405	0,3
9354	0,6
9350	0,8
9401	3,0
9394	3,4
9349	0,3
9398	1,5
9399	5,0
9424	2,5
9420	1,9
9435	1,9
9432	3,2
9410	3,0
9256	1,7
9297	0,4
9395	1,3
9331	1,3
9294	0,4
9295	0,39
9302	5,0
9310	1,2
9334	1,3
9351	9,0
9380	0,9
9381	3,0

9426	0,69
9427	0,53
9442	1,0
9459	0,65
9460	1,0
9377	5,5
9359	> 10
9384	> 10
9391	> 10
9347	3,0
9383	2,0
9385	1,2
9389	1,8
9397	10
9365	2,0
9367	1,0
9531	0,035
9542	0,13
9543	0,07
9554	0,99
9541	0,02
9561	0,055
9562	0,024
9564	0,2
9568	0,017
9573	0,0095
9544	0,05
9571	0,022
9574	0,019
9576	0,064
9578	0,084
9581	0,015
9584	0,36
9588	0,094
9593	0,014

9586	0,18
9589	1,0
9545	0,8
9590	0,097
9472	0,5
9482	0,54
9483	1,7
9493	0,22
9527	0,052
9557	0,012
9582	1,27
9569	0,93
9456	0,3
9510	0,71
9511	0,37
9512	3,9
9489	0,15
9500	0,19
9501	0,12
9513	0,2
9514	0,25
9494	0,4
9495	0,5
9496	0,48
9497	1,6
9503	2,0
9504	0,26
9477	0,41
9517	0,4
9518	0,3
9535	0,45
9549	4,3
9559	2,06
9534	0,14
9540	1,2
9548	4,9
9523	1,6



9524	1,0
9556	0,86
9447	0,7
9461	1,8
9470	1,3
9476	0,35
9536	0,45
9538	0,22
9471	0,2
9492	1,0
9526	1,4
9515	1,2
9539	0,22
9466	1,4
9479	2,1
9567	0,16
9572	0,053
9577	0,32
9585	0,04

## 2. Potensering av doxorubicins toksisitet

5

(a) Utvalgte forbindelser med formel I ble undersøkt med hensyn til sin evne til å potensere toksisiteten av doxorubicin i AR 1.0-celler. I initielle proliferasjonsundersøkelser ble forbindelsen titrert mot en fast konsentrasjon av doxorubicin (0,34  $\mu\text{m}$ ), som alene er ikke-toksisk overfor AR 1.0-celler. Etter 4 dagers inkubasjon med doxorubicin ble proliferasjonen målt under anvendelse av den kolorimetriske sulforodamin B-undersøkelse (Skehan et al., J. Natl. Cancer Inst., 82, s. 1107-1112 (1990)). Resultatene er vist i tabell B.

15

(b) Cellene ble dyrket i 4 dager med en titrering av doxorubicin (0,263 nM-17,24  $\mu$ M) i nærvær av en fastsatt konsentrasjon av hver forbindelse. Proliferasjonen ble kvantifisert som beskrevet av Skehan et al., *loc cit.* IC<sub>50</sub>-verdien (konsentrasjonen som er nødvendig for å redusere proliferasjonen med 50 % av de ubehandlede kontroller) for doxorubicin alene og med hver forbindelse ble utledet og anvendt for å beregne potenseringsindeksen (PI):

$$PI = \frac{IC_{50} \text{ for doxorubicin alene}}{IC_{50} \text{ for doxorubicin pluss RMA}}$$

Resultatene er vist i tabellene C1 og C2.

Tabell B

Forbindelse nr.	Forbindelsens toksisitet (IC <sub>50</sub> $\mu$ M)	Toksisitet med cytotoxisk middel (IC <sub>50</sub> $\mu$ M)
9304	8,0	0,15
9405	22	0,09
9354	8,0	0,15
9394	10	0,1
9349	5,5	0,14
9424	39	2,6
9420	7,0	0,4
9435	9,0	0,4
9432	35	0,2
9256	40	0,3
9297	18	0,33
9395	9,0	0,15
9331	7,0	0,04
9295	40	0,6
9310	22	0,24
9334	8,0	0,05
9351	43	1,3

9380	40	0,5
9381	50	1,5
9426	7,0	0,06
9427	10	0,10
9442	7,2	0,05
9459	8,5	0,09
9460	7,5	0,18
9347	35	0,6
9383	40	1,0
9385	40	0,55
9389	30	0,3
9365	42	0,8
9367	15	0,5
9531	1,1	0,005
9542	1,9	0,014
9543	0,9	0,008
9554	3,0	0,05
9541	0,86	0,006
9561	13	0,01
9562	1,7	0,0028
9564	0,4	0,008
9568	2,8	0,0034
9573	4,0	0,0004
9544	1,9	0,0077
9571	2,0	0,0008
9574	0,32	0,005
9576	0,93	0,0018
9578	0,9	0,0014
9581	0,31	0,0038
9584	8,6	0,015
9588	6,7	0,005
9593	7,0	0,005
9586	7,4	0,04
9589	36,8	4,4
9545	1,7	0,07

9590	9,5	0,05
9472	6,5	0,12
9482	12	0,22
9483	8,5	0,35
9493	9,0	0,05
9527	4,5	0,007
9557	9,0	0,02
9569	0,19	0,008
9456	5,0	0,03
9510	2,8	0,05
9511	4,0	0,06
9489	7,0	0,05
9500	5,0	0,009
9501	3,0	0,04
9514	7,0	0,07
9494	9,0	0,05
9495	4,0	0,04
9496	4,0	0,03
9497	9,0	0,08
9503	3,5	0,09
9504	5,0	0,06
9477	4,0	0,04
9517	2,0	0,05
9518	1,5	0,019
9535	2,6	0,015
9549	5,6	0,52
9534	6,6	0,0002
9540	6,2	1,0
9548	1,8	1,0
9447	6,8	0,065
9461	7,5	0,3
9470	3,5	0,075
9476	2,0	0,02
9536	2,65	0,015
9538	2,3	0,014

9471	2,6	0,02
9492	3,0	0,02
9539	1,7	0,011
9466	6,0	0,05
9567	1,7	0,028
9572	1,7	0,014
9577	7,7	0,00035
9585	9,2	0,022

Tabell C1

5

Forbindelse nr.	Potenseringsindeks ved RMA-konsentrasjon				
	100 nm	50 nm	30 nm	20 nm	10 nm
9594	601	307	159		11
9595	45	2,99	1,93		1,45
9596	354	131	44		2,68
9597	878	551	382		80
9600	2,55	1,98			
9608	178	118	60	31	6,7
9609	68	19	7,4	3,4	1,4
9612	171	149	95		11
9613	168	97	35		3
9614	52	32	9		2
9615	175	85	23		2
9616	185	143	142		13
9617	81	15	4		1,5
9621	25	4,4	1,6	1,3	1,0
9622	79	46	15	8	1,8
9625	60	7	4		1
9626	27	8	4		1,2
9630	26	6	2		1
9631	67	20	9		1
9632	8	2,7	2,1		1,1

9633	13,7	3,4	1,3		1,0
9635	7	2	1,3		
9636	131	46	22		2,6
9638	2,6	1,5	1,1		
9639	136	78	34		2,6
9640	23,8	4,6	2,5		1
9641	162	46	17		1,5
9642	14	2,5	1,2		1,0
9643	6,7	2,4	1,5		1,0
9645	7,2	2,1	1,3		1,0
9646	4,8	1,3	1,1		1,0
9647	6	1			
9648			34		16
9649	66	60	46		53
9650	33	14	3		3
9651	2,2	1,1			
9652	7,6	1,8	1,2		
9655	65	37	13		1,8
9660	1,4	1,2	1,1		
9661	195	71	38		1,2
9663	82	74	80		50
9664	116	37	1,9		1
9665	50	28	7		1,4
9667					
9668					
9669					
9677					

Tabell C2

Forbindelse nr.	Potenseringsindeks ved RMA-konsentrasjon				
	500 nm	300 nm	100 nm	30 nm	10 nm
9304	30				
9405	8,6				
9354	20				
9394	12				
9349	22				
9424	37				
9420	25				
9297		16			
9395	21				
9331	120	40			
9294	71	18			
9295		16			
9426	65				
9427	32	14			
9442	67	27			
9459	112	45			
9460	36	18			
9531		160	150	120	30
9542		160	128		
9543		150	150	120	24
9554			90		
9541		160	160	150	75
9561			100	60	14
9562			83	60	40
9564			129		
9568			88	60	23
9573			100	94	83
9544		150	120	67	15
9571			100	100	38
9574			94	60	16
9576			280	225	78
9578				188	43

9581				300	90
9584				36	2,1
9588				68	6
9593				57	6
9586				6	5
9589				1	1
9590				14	2
9483	24	14			
9493	200	85	7,6		
9527	120	103	50	11	1,5
9557			100		1,2
9456		112			
9510	267	120	12		
9511	214	120	12		
9489	303	192	77		
9500		300	97	5,5	
9501		183	69	1,9	
9514	120	40			
9494	148	38			
9495	567	261	15	1,3	
9496	825	254	19	1,6	
9497	200	52			
9503	77	36			
9504	267	150	34		
9477	63	29			
9517	120	40			
9518	240	120			
9535		128	32		
9447	340	40			
9461	30	13			
9470	90	26			
9476	136	83			
9536		128	32		
9538		128	43		
9471	230	115			



9539		128	32		
9466	60	30			
9567			112	8	1,7
9572			83	25	2,7
9577			112	18	2,2
9585				7,2	1,3

3. Potensering av toksisitet av forskjellige cytotoksiske midler

5

Potenseringsindeksene for et utvalg av forbindelser under anvendelse av flere cellelinjer og flere cytotoksiske midler som ikke var doxorubicin, ble målt ifølge protokollen beskrevet ovenfor for doxorubicin, og resultatene er vist i tabell D.

10

Tabell D

Forbindelse nr.	Cellelinje	Cytotoksisk	Potenseringsindeks ved RMA-konsentrasjon		
			50 nM	30 nM	10 nM
9594	2780AD	Taxol	1126	425	18
9594	H69/LX 4	Vincristin	356	79	2
9594	AR 1.0	Taxol	407	308	50
9596	2780AD	Taxol	743	160	3,5
9596	H69/LX 4	Vincristin	158	2	1
9597	2780AD	Taxol	2070	1427	110
9597	H69/LX 4	Vincristin	44	41	1
9608	H69/LX 4	Taxol	130	17	1,6

9609	H69/LX 4	Taxol	9	3	1
9612	H69/LX 4	Taxol	1329	894	51
9613	H69/LX 4	Taxol	877	236	2,2
9614	H69/LX	Taxol	11	1,1	
9576	AR 1.0	Etoposid	51	45	26

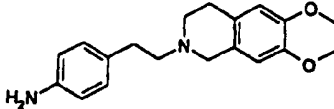
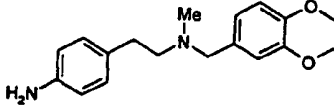
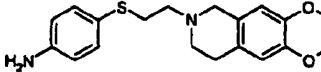
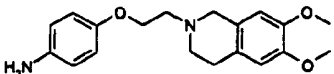
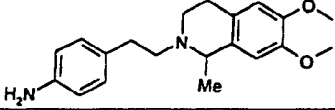
Referanseeksempel 1A:

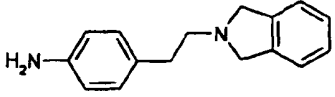
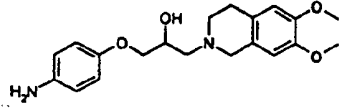
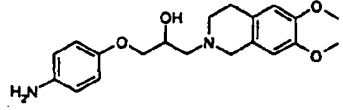
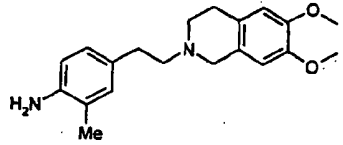
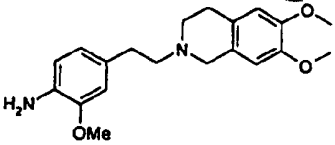
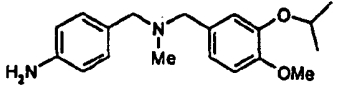
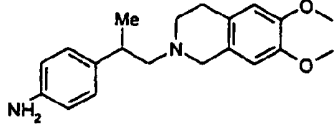
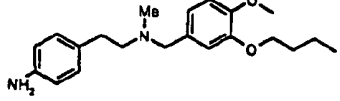
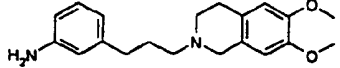
5 Fremstilling av aminer med den generelle formel IX

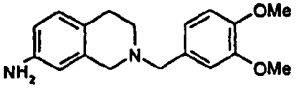
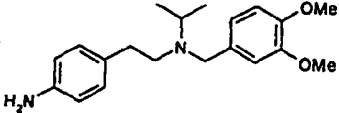
Aminer med den generelle formel IX ble fremstilt som vist i følgende tabell 1.

Tabell 1

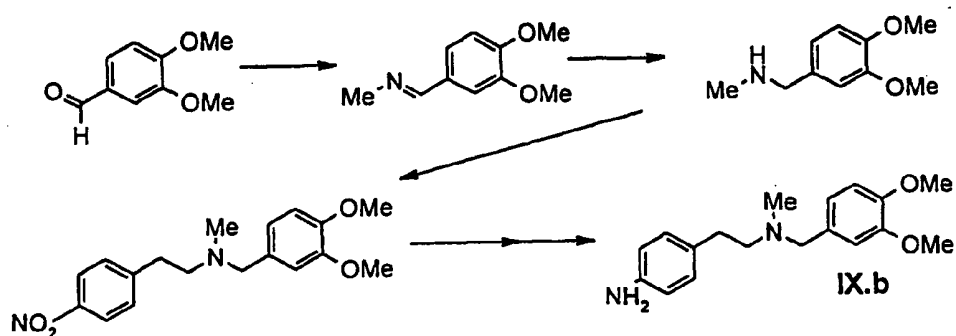
10

Amin IX	Struktur	Fremstillingsreferanse
IX.a		Se forbindelse 2.2 i eksempel 2 i WO-A-96/20180
IX.b		Se metode IX.b nedenfor
IX.c		Se metode IX.c nedenfor
IX.d		Se metode IX.d nedenfor
IX.e		Se metode IX.e nedenfor

IX.f		Se metode IX.f nedenfor
IX.g		Se metode IX.g nedenfor
IX.h		Se metode IX.h nedenfor
IX.i		Se metode IX.i nedenfor
IX.j		Se metode IX.j nedenfor
IX.k		Se metode IX.k nedenfor
IX.l		Se metode IX.l nedenfor
IX.m		Se metode IX.m nedenfor
IX.n		Se metode IX.n nedenfor

IX.o		Se metode IX.o nedenfor
IX.p		Se metode IX.p nedenfor

Metode IX.b

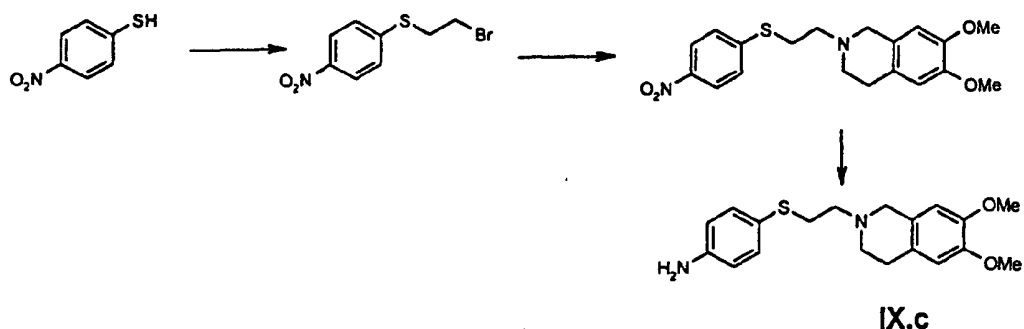


5

Reduktiv aminering av 3,4-dimetoksybenzaldehyd ble utført som beskrevet i metode 2b(iv), hvilket ga det intermediære, sekundære amin. Alternativt kan dette amin fremstilles ved omsetning av veratrylamin med metylklorformiat, etterfulgt av reduksjon av karbamatet under anvendelse av litium-aluminiumhydrid. En blanding av aminet (3,76 g), 4-nitrofenetylbromid (4,78 g) og natriumkarbonat (3,3 g) i acetonitril (25 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp i 3 timer.

Etter avkjøling ga vandig opparbeidelse en oransje olje (1,75 g). Nitrogruppen ble redusert under en atmosfære av hydrogen over en platina(IV)dioksidkatalysator i etanol, hvilket ga amin IX.b (1,3 g).

15

Metode IX.c

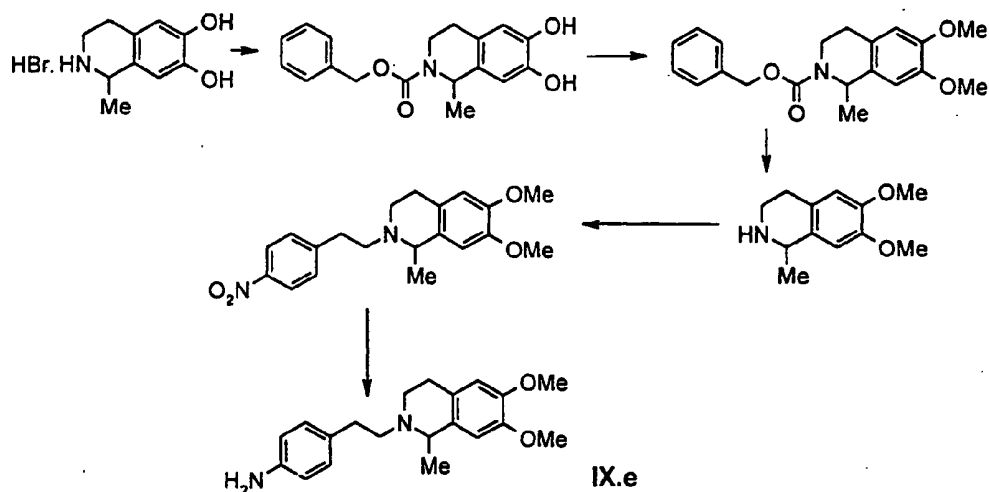
5 En blanding av 4-nitrotiofenol (1,00 g, 6,44 mmol), 1,2-dibrometan (1,39 ml, 2,5 ekvivalenter) og kaliumkarbonat (2,22 g, 2,5 ekvivalenter) i acetonitril (15 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Vandig opparbeidelse og fraksjonell krystallisering ga det intermediære bromid  
10 (0,8 g, 47 %).

En blanding av bromidet (336 mg, 1,28 mmol), 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolinhydroklorid (294 mg, 1,28 mmol) og kaliumkarbonat (372 mg, 2,1 ekvivalenter) ble oppvarmet  
15 til tilbakeløp i acetonitril (10 ml) i 3 timer. Vandig opparbeidelse og flashkromatografi (etylacetat/heksan) ga det ønskede tertiære amin (236 mg, 49 %).

Konsentrert saltsyre (0,3 ml) ble tilsatt til en suspensjon  
20 av det tertiære amin (236 mg, 0,63 mmol) i metanol (2 ml), jern (151 mg) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80 °C i 2 timer. Vandig opparbeidelse ga amin IX.c som en gummi (195 mg, 90 %).

25 Metode IX.d

Dette ble fremstilt på analog måte med IX.c under anvendelse av p-nitrofenol som utgangsmateriale. Reduksjon av nitrogruppen i dette tilfellet ble utført under en atmosfære av hydrogen over en platina(IV)dioksidkatalysator i  
30 etanol.

Metode IX.e

5

Natriumkarbonat (611 mg, 5,76 mmol) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av 1-metyl-6,7-dihydrokxy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolinhydrobromid (1,0 g, 3,84 mmol) i aceton-vann (25 ml, 4:1). Blandingen ble avkjølt til 0 °C før benzylklorformiat (0,63 ml, 4,19 mmol) ble tilsatt. Blandingen fikk anta RT og ble omrørt i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble filtrert og separert, og filtratet ble konsentrert under vakuu. Den resulterende vandige oppløsning ble helt i EtOAc (80 ml), og den organiske fase ble vasket med vann (3 x 40 ml), deretter saltvann (40 ml), tørket (MgSO<sub>4</sub>), deretter konsentrert under vakuu, hvilket ga en brun olje. Rensing ved flashkromatografi (SiO<sub>2</sub>; heksan:EtOAc, 1:1) ga benzylkarbamtet (817 mg) som et hvitt skum.

Natriumhydrid (60 % dispersjon; 2,10 g, 0,05 mol) og metyljodid (27,25 ml, 0,44 mol) ble tilsatt til en oppløsning av benzylkarbamtet (2,74 g, 8,75 mmol) i THF (100 ml). DMSO (50 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp over natten. Reaksjonsblandingen ble helt i EtOAc (200 ml) og vann (100 ml). Den organiske fase ble ekstrahert, vasket med vann (3 x 100 ml) og salt-

25

vann (100 ml), deretter tørket ( $\text{MgSO}_4$ ), hvilket ga en brun olje. Rensing ved flashkromatografi ( $\text{SiO}_2$ ; heksan:EtOAc, 2:1) ga dimetoksymellomproduktet (2,7 g) som et gult, krystallinsk, fast stoff.

5

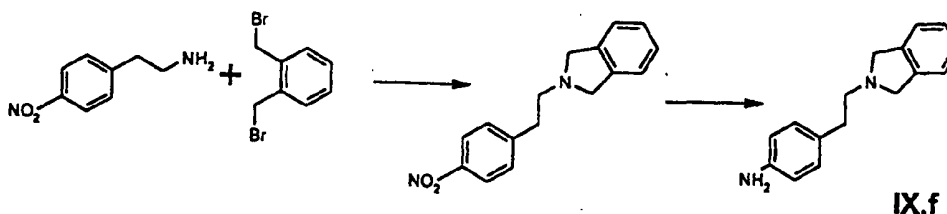
Benzylkarbamatgruppen ble spaltet ved å oppløse mellomproduktet (2,7 g, 8,63 mmol) i  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 270 ml) og redusere med Pd/aktivert C (700 mg) i 4 dager ved atmosfærisk trykk og ved 40 psi (2,81  $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) i ytterligere 12 timer. Filtrering og reduksjon i vakuum ga det urensede sekundære amin (1,89 g) som en oransje olje.

10

Aminet ble deretter omsatt med 4-nitrofenetylbromid og redusert som i metode IX.b, hvilket ga amin IX.e som et oransje, fast stoff.

15

#### Metode IX.f



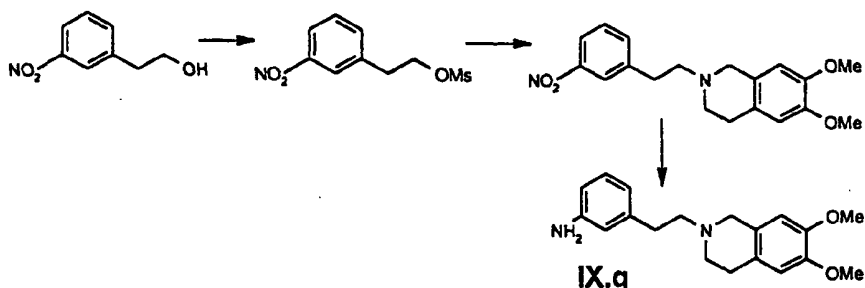
20

En blanding av 4-nitrofenetylamminhydroklorid (770 mg, 3,8 mmol),  $\alpha,\alpha'$ -dibrom-o-xylene (1,00 g, 3,8 mmol) og kaliumkarbonat (1,83 g, 13,3 mmol) ble oppvarmet til tilbakebøl i acetonitril (20 ml) i 2 timer. Vandig opparbeidelse og flashkromatografi (5 % metanol i diklormetan) ga det ønskede tertiære amin (297 mg, 29 %).

25

Nitrogruppen ble redusert under anvendelse av atmosfærisk hydrogenering over en platina(IV)dioksidkatalysator i en metanol-/diklormetanblanding og renses under anvendelse av flashkromatografi (etylacetat/heksan), hvilket ga amin IX.f (187 mg, 71 %).

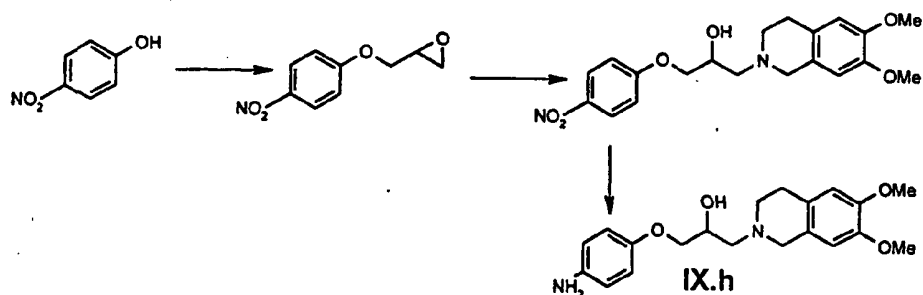
30

Metode IX.g

En blanding av 3-nitrofenetylalkohol (2,11 g), metansulfonylchlorid (2,44 ml, 2,5 ekvivalenter) og trietylamin (1,76 ml, 2 ekvivalenter) i diklormetan ble omrørt ved 0 °C i 4,5 timer. Vandig opparbeidelse ga det ønskede mesylat som et gult, fast stoff (2,27 g, 73 %).

Til en oppløsning av mesylatet (2,27 g) i N,N-dimethylformamid (20 ml) ble det tilsatt 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolinhydroklorid (2,13 g, 1 ekv.) og kaliumkarbonat (3,2 g, 2,5 ekv.), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 100 °C i 4 timer. Vandig opparbeidelse ga det tertiære amin som en gul olje (1,49 g, 47 %).

Reduksjon av nitrogruppen i dette tilfellet ble utført under en atmosfære av hydrogen over en platina(IV)dioksidkatalysator i etanol og diklormetan, hvilket ga IX.g (1,11 g).

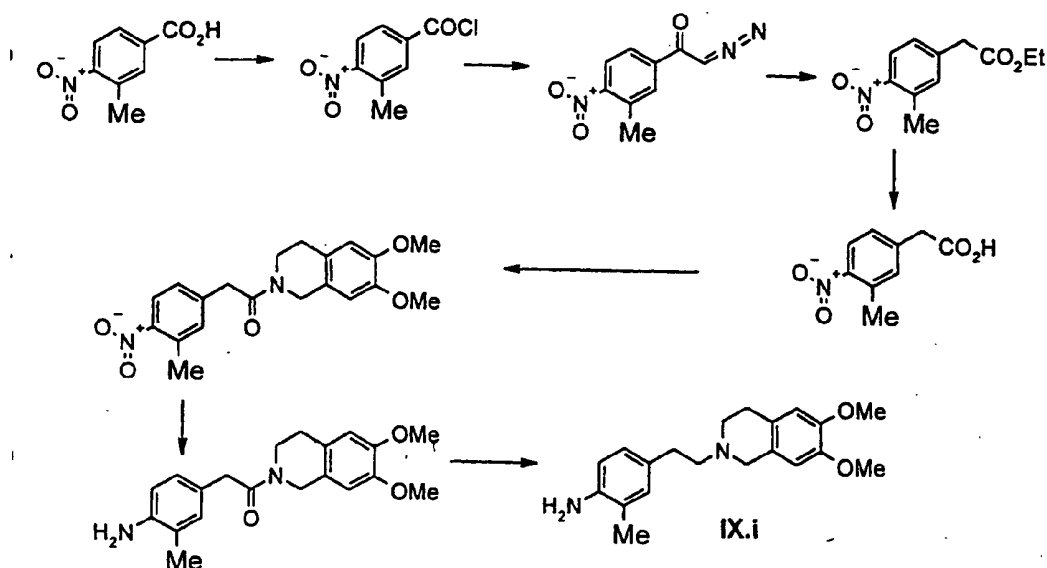
Metode IX.h



En blanding av 4-nitrofenol (10 g, 72 mmol), epiklorhydrin (11,2 ml, 144 mmol) og kaliumkarbonat (10 g, 72 mmol) ble omrørt i N,N-dimetylformamid ved romtemperatur i 18 timer. Vandig opparbeidelse ga det intermediære epoksid som et  
 5 hvitaktig, krystallinsk, fast stoff (10,8 g, 77 %).

En blanding av epoksidet (1,09 g, 5,6 mmol), 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolinhydroklorid (2,1 g, 9,3 mmol) og kaliumkarbonat (1,3 g, 9,3 mmol) i tetrahydrofuran  
 10 (20 ml) og vann (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 72 timer. Vandig opparbeidelse og rensing under anvendelse av flashkromatografi (etylacetat) ga den ønskede alkohol som et hvitt, fast stoff (390 mg, 50 %). Hydrogenering av nitrogruppen ble utført som beskrevet i metode IX.b,  
 15 hvilket ga amin IX.h.

#### Metode IX.i



20

En oppløsning av 3-metyl-4-nitrobenzosyre (5,0 g, 0,03 mol) og tionylklorid (10 ml) i toluen (100 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer, deretter fikk den avkjøles over natten. Reaksjonsblandingen ble redusert, deretter behand-

let azeotropt med toluen og heksan for å gi syrekloridet (kvantitativt) som et hvitaktig, lavtsmeltende, fast stoff.

Til diazometan (fremstilt fra N-metyl-N-nitrosotoluen-p-sulfonamid i overskudd, som beskrevet i Vogels Practical Organic Chemistry, 4. utgave, s. 293) ble det tilsatt  $\text{NEt}_3$  (4 ml). Reaksjonsblandingen ble avkjølt (isbad) før langsom tilsetning av syrekloridet i  $\text{Et}_2\text{O}$ . Etter 2 timer ble eddiksyre tilsatt inntil det ikke ble utviklet mer  $\text{N}_2$ -gass. Reaksjonsblandingen ble filtrert og konsentrert under vakuu, og residuet ble oppløst i  $\text{Et}_2\text{O}$ , vasket (mettet  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , vandig  $\text{K}_2\text{CO}_3$  saltvann), tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og redusert inntil krystalliseringen begynte. Blandingen fikk krystallisere i kjøleskap før filtrering, hvilket ga diazoketonet (2,03 g) som lysebrune krystaller.

En oppløsning av diazoketonet (2,0 g, 10,0 mmol) i EtOH (13 mmol) ble oppvarmet under tilbakeløp, hvilket ga en brun oppløsning før langsom tilsetning av en oppløsning av sølvbenzoat (125 mg, 0,54 mmol) i  $\text{NEt}_3$  (2 ml). Blandingen ble svart, og  $\text{N}_2$ -gass ble utviklet. Ytterligere porsjoner av sølvbenzoat ble tilsatt inntil det ikke ble utviklet mer gass, og kokingen under tilbakeløp fortsatte i 55 minutter. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt, deretter konsentrert under vakuu, hvilket ga en brun væske. Rensing ved flashkromatografi ( $\text{SiO}_2$ ; 5 % heksan-EtOAc) ga den ønskede etylester (1,46 g) som en gul væske. Etylesteren (1,35 g, 6,05 mmol) ble oppløst i 1,4-dioksan (50 ml), og vann (20 ml) ble tilsatt inntil løsningen var uklar.  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (762 mg, 0,017 mol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble gjort sur med saltsyre, ekstrahert inn i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 80 ml), tørket ( $\text{MgSO}_4$ ) og konsentrert under vakuu, hvilket ga den ønskede syre (633 mg) som oransje krystaller.

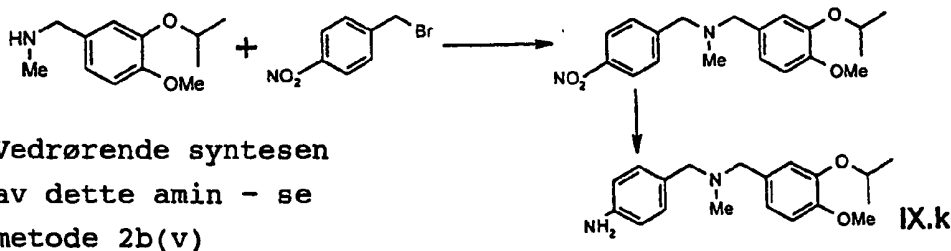
35

En blanding av syren (630 mg, 8,23 mmol) og 1-hydroksybenzotriazolhydrat (546 mg, 4,04 mmol) i DMF (30 ml) ble omrørt ved RT i 10 minutter. 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetra-

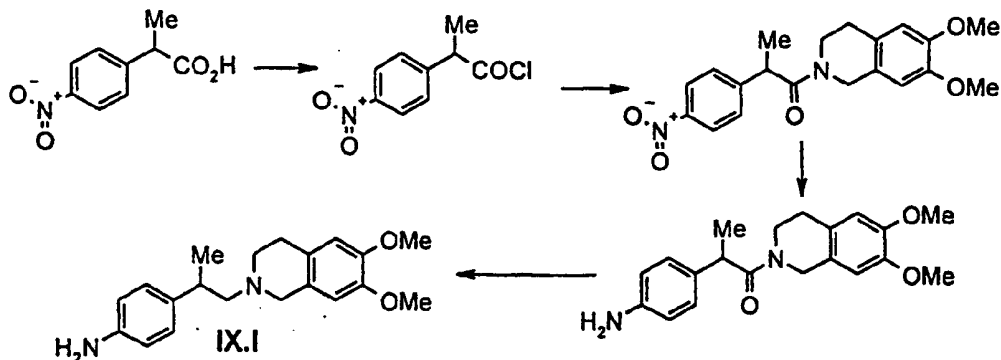
hydroisokinolin (780 mg, 4,04 mmol) ble tilsatt, etterfulgt av disykloheksylkarbodiimid (667 mg, 3,23 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert i vakuu, behandlet med fortynnet saltsyre og deretter fortynnet natriumhydroksidoppløsning og ekstrahert inn i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Den organiske fase ble vasket (vann, deretter saltvann), tørket ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Løsningsmidlet ble inndampet under vakuu, hvilket ga en gul rest. Rensing ved flashkromatografi ( $\text{SiO}_2$ ; heksan:EtOAc, 1:1) ga det ønskede amid (760 mg) som et hvitaktig, krystallinsk, fast stoff. Nitrogruppen ble redusert under anvendelse av lignende betingelser som beskrevet i metode IX.b med Pd/aktivert C (50 mg). Rensing ved flashkromatografi ( $\text{SiO}_2$ ; heksan:EtOAc, 1:1) ga det intermediære amin (695 mg) som et hvitt skum. Amidet (730 mg, 2,15 mmol) ble redusert ved å tilsette en oppløsning i tetrahydrofuran (10 ml) til en omrørt suspensjon av litiumaluminiumhydrid (244 mg, 6,43 mmol) i THF (5 ml) ved RT. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløp i 2 timer, deretter avkjølt før forsiktig tilsetning av vann (0,5 ml) i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml).  $\text{MgSO}_4$  ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og filtrert, og filtratet ble inndampet under vakuu, hvilket ga det ønskede amin IX.i (661 mg) som et hvitaktig, krystallinsk, fast stoff.

#### Metode I.j

Under anvendelse av 3-metoksy-4-nitrobenzoesyre som utgangsmateriale ble amin IX.j fremstilt analogt med IX.i.

Metode I.k

- 5 En blanding av aminet (336 mg, 1,61 mmol), 4-nitrobenzyl-  
bromid (289 mg, 1,34 mmol) og kaliumkarbonat (277 mg,  
2,01 mmol) i acetonitril (50 ml) ble omrørt ved romtempera-  
tur i 2,5 timer. Vandig opparbeidelse ga det ønskede  
mellomprodukt, og nitrogruppen ble deretter redusert som i  
10 metode IX.b, hvilket ga IX.k som en gul olje (380 mg).

Metode IX.1

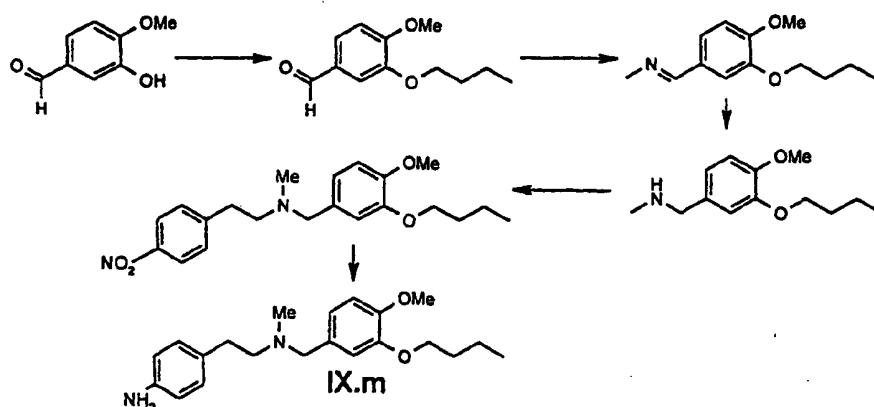
15

- En blanding av 2-(4-nitrofenyl)propionsyre (5,0 g, 26 mmol)  
og tionylklorid (3,75 g, 52 mmol) ble oppvarmet til til-  
bakeløp i toluen (30 ml) i 2 timer før avkjøling og  
fjerning av løsningsmidlet i vakuum, hvilket ga syre-  
20 kloridet. Syrekloridet (5,47 g, 26 mmol) ble oppløst i di-  
klormetan (50 ml) ved 0 °C, og til denne oppløsning ble det  
tilsatt 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (3,7 g,  
24 mmol) og trietylamin (5,4 ml, 39 mmol), og reaksjons-

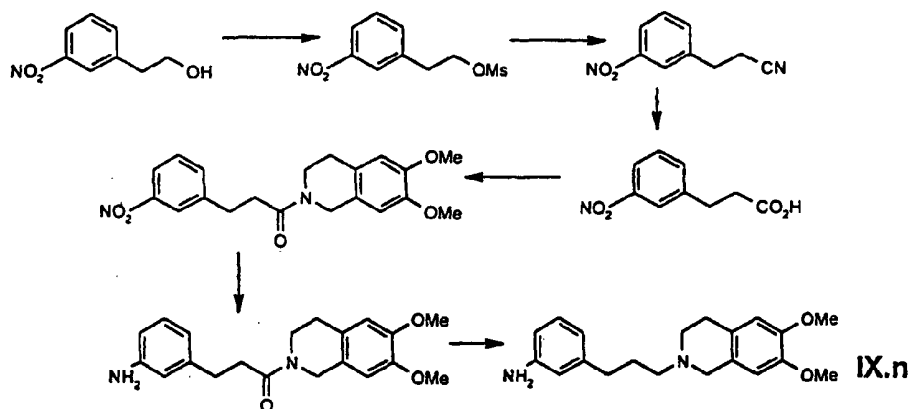
blandingen ble omrørt i 7 timer. Syre-/baseopparbeidelse og flashkromatografi (1 % metanol i diklormetan) ga det ønskede amid (4,98 g, 56 %).

- 5 Nitrogruppen ble redusert under anvendelse av atmosfærisk hydrogenering over palladium på karbon, og amidet ble redusert til det ønskede amin IX.1 under anvendelse av litium-aluminiumhydrid i tetrahydrofuran.

10 Metode IX.m



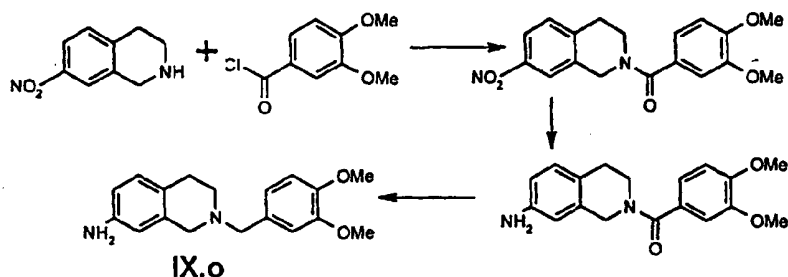
- 15 Isovanillin ble alkylert med jodbutan, og deretter ble det utført reduktiv aminering, som beskrevet i metode 2b(iv), hvilket ga det intermediære sekundære amin. Omsetning av dette amin med 4-nitrofenetylbromid i acetonitril og deretter hydrogenering av nitrogruppen under atmosfærisk hydrogen over en platina(IV)dioksidkatalysator ga det
- 20 ønskede amin IX.m.

Metode IX.n

5 Mesylatet ble fremstilt fra 3-nitrofenetylbromid som for metode IX.g. En blanding av mesylatet (1,0 g, 4,1 mmol) og natriumcyanid (400 mg, 8,2 mmol) ble omrørt i dimetylsulfoksid (25 ml) ved 90 °C i 4 timer. Vandig opparbeidelse ga det ønskede nitril (651 mg, 91 %).

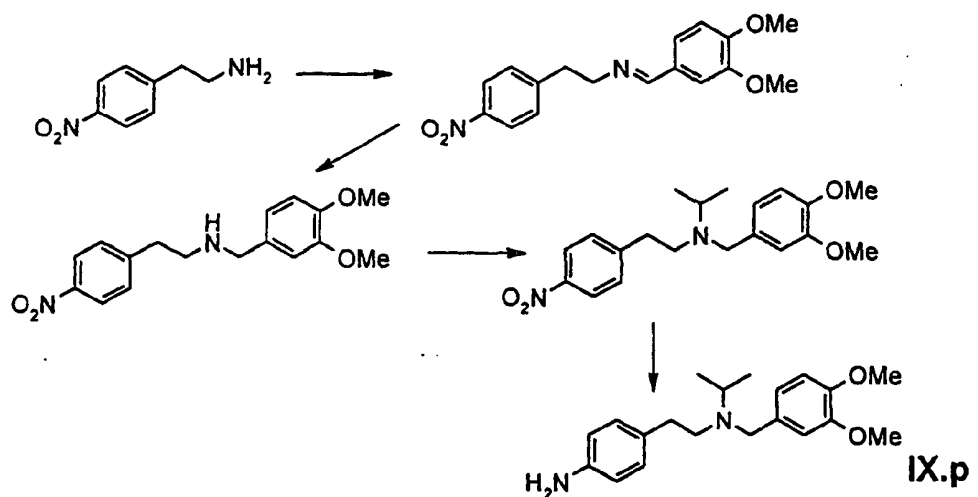
10

Nitrilet (615 mg) ble oppvarmet til tilbakesløp i en 1,5 M oppløsning av natriumhydroksid (25 ml) i 5 timer. Vandig opparbeidelse ga den intermediære karboksylsyre (548 mg). Denne ble omdannet til syrekloridet under anvendelse av tionylklorid i toluen og deretter omsatt med 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin, hvilket ga amidet. Amidet og nitrogruppen ble deretter redusert analogt med metode IX.i, hvilket ga amin IX.n.

20 Metode IX.o

En blanding av 3,4-dimetoksybenzoylchlorid (3,9 g, 19,2 mmol) og 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (2,81 g, 15,8 mmol) i diklormetan (200 ml) ble omrørt i 2 timer og deretter filtrert. Filtratet ble oppsamlet, og etter vandig  
 5 opparbeidelse og flashkromatografi (1-10 % metanol i diklormetan) fremkom det ønskede amid som en gul olje (3,25 g, 46 %). Reduksjon av nitrogruppen og amidet utføres deretter analogt med metode IX.i. Amin IX.o ble erholdt som en gul olje (1,37 g).

10

Metode IX.p

15 4-nitrofenetylamminhydroklorid og 3,4-dimetoksybenzaldehyd ble omrørt i metanol med trietylamin i 3 timer. Heksan ble deretter tilsatt for å utfelle det ønskede imin, som ble oppsamlet ved filtrering. Iminet ble redusert til det  
 20 intermediære, sekundære amin under anvendelse av natriumborhydrid i metanol, og dette amin ble deretter alkylert ved oppvarming til tilbakeløp i 16 timer med jodpropan og kaliumkarbonat i acetonitril. Hydrogenering av nitrogruppen under anvendelse av palladium på karbon under en atmosfære av hydrogen ga amin IX.p som en gul gummi.

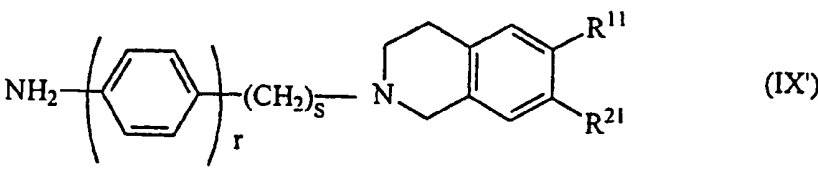
25

Referanseeksempel 1B:Fremstilling av aminer med den generelle formel IX'

Aminer med den generelle formel IX' ble fremstilt som vist i følgende tabell 3.

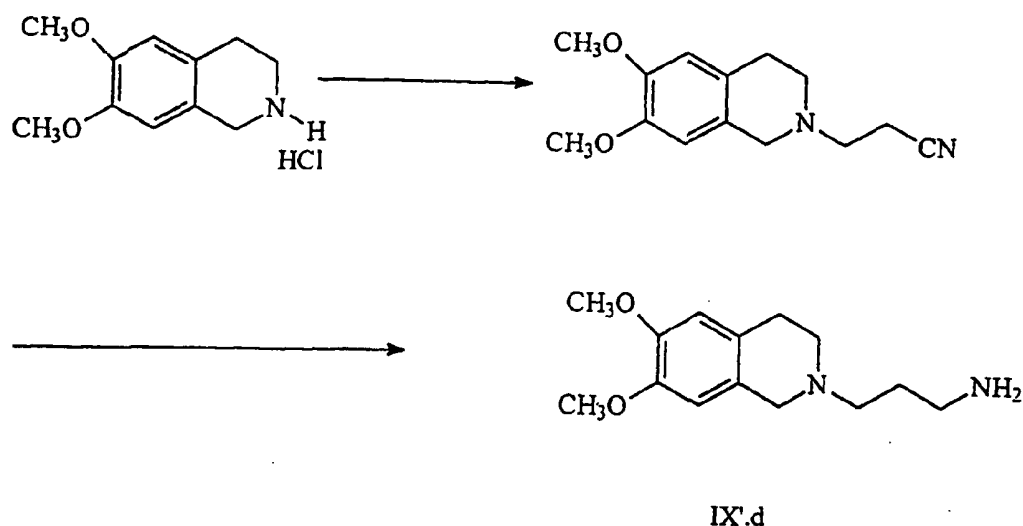
5

Tabell 3

					
Amin IX'	r	s	R <sup>11</sup>	R <sup>21</sup>	Fremstillingsreferanse
IX'.a	0	2	OMe	OMe	Se forbindelse 3.5 i eksempel 3 i WO-A-96/20180
IX'.b	1	2	OMe	OMe	Se forbindelse 2.2 i eksempel 2 i WO-A-96/20180
IX'.c	0	2	H	H	Se forbindelse 3.4 i eksempel 3 i WO-A-96/20180
IX'.d	0	3	OMe	OMe	Se nedenfor
IX'.e	1	1	OMe	OMe	Se forbindelse 2.7 i eksempel 2 i WO-A-96/20180
IX'.f	1	3	OMe	OMe	Se forbindelse 2.10 i eksempel 2 i WO-A-96/20180
IX'.g	1	2	H	H	Se forbindelse 2,3 i eksempel 2 i WO-A-96/20180



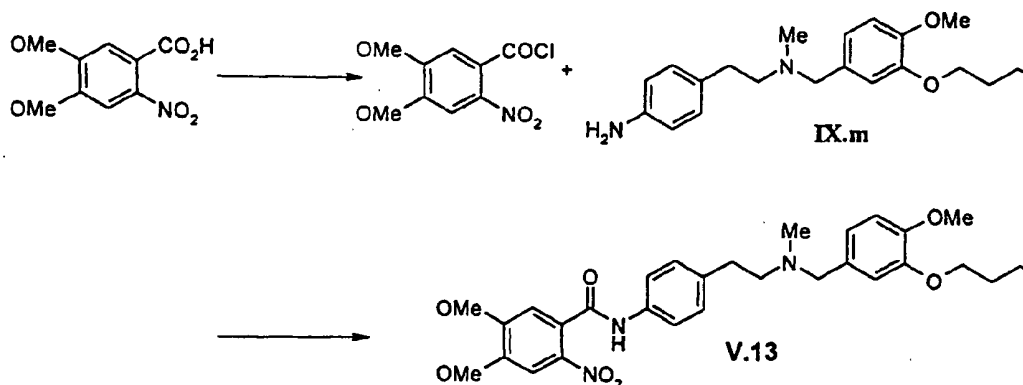
Fremstilling av 3-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-propylamin (IX'd)



5

En blanding av 6,7-dimetoksy-1,3,4-tetrahydroisokinolin-  
hydroklorid (5 g, 20 mmol), 3-klorpropionitril (1,96 g,  
20 mmol) og kaliumkarbonat (9 g, 60 mmol) i DMF (100 ml)  
ble oppvarmet ved 100 °C i 4 timer. Konsentrering i vakuum  
etterfulgt av opparbeidelse og konsentrering ga det inter-  
mediære nitril som et lysegult, fast stoff (3,68 g).

Til en oppløsning av det intermediære nitril (600 mg,  
2,44 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble det tilsatt en  
suspensjon av litiumaluminiumhydrid (280 mg, 7,32 mmol) i  
tetrahydrofuran (25 ml) ved 0 °C under en nitrogenatmos-  
fære. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter, og  
deretter fikk den anta romtemperatur i 12 timer. Reaksjonen  
ble undertrykt ved langsom tilsetning av vann (0,28 ml),  
NaOH (2 N, 0,28 ml) og vann (0,9 ml). Blandingen ble tørket  
over magnesiumsulfat og filtrert. Det organiske lag ble  
konsentrert i vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen IX'.d  
som en gul olje (510 mg).

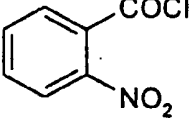
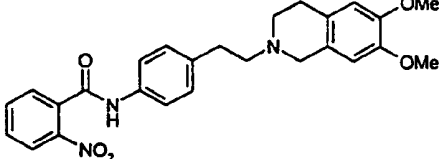
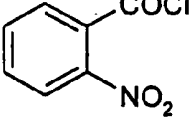
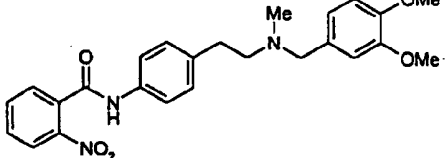
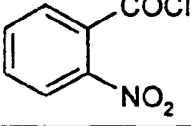
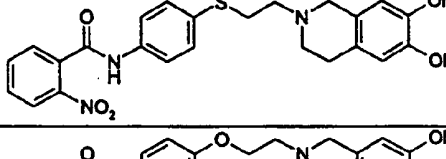
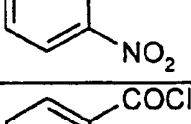
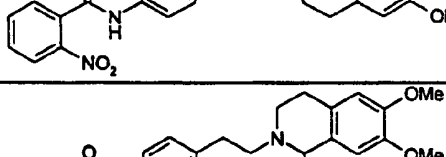
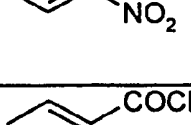
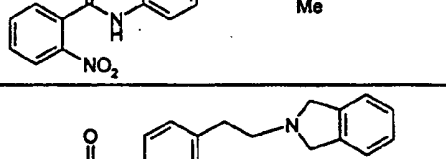
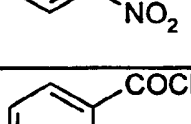
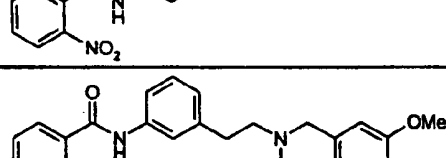
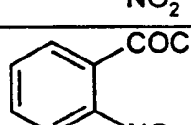
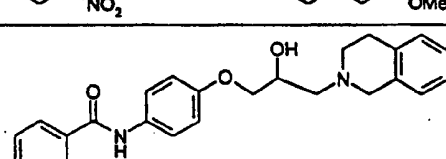
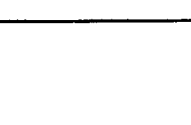
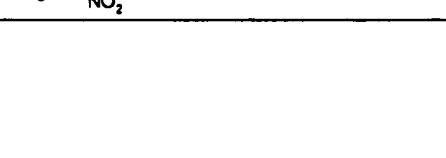
Referanseeksempel 2A:Fremstilling av 2-nitrobenzamider med den generelle formelV

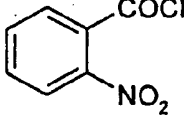
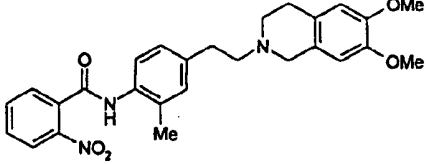
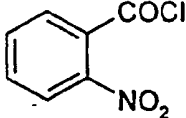
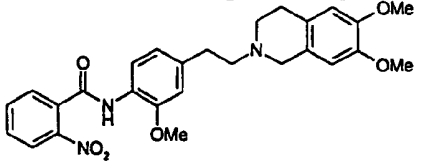
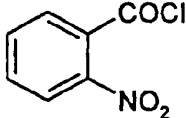
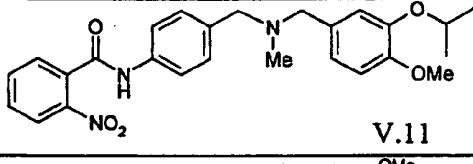
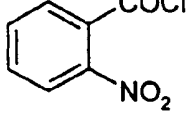
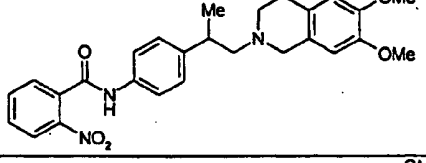
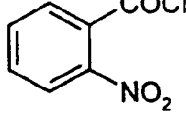
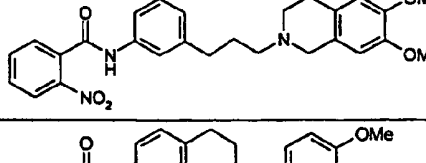
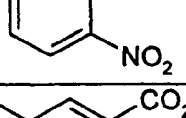
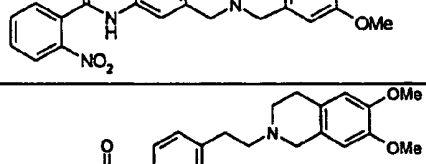
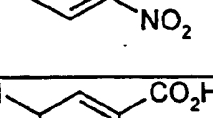
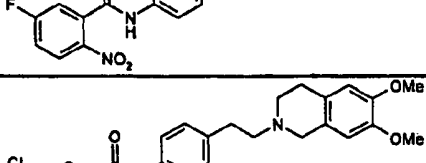
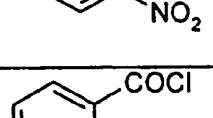
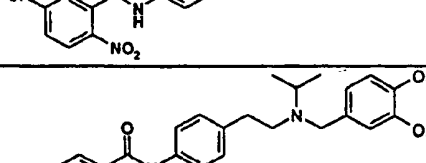
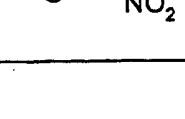
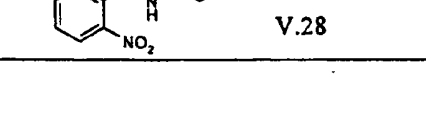
En blanding av 4,5-dimetoksy-2-nitrobenzoesyre (7,0 g, 0,031 mol) og tionylklorid (4,5 ml, 2 ekvivalenter) ble oppvarmet til tilbakesløp i toluen (140 ml) i 2 timer. Etter  
 10 avkjøling ble løsningsmidlet fjernet i vakuum, hvilket ga syrekloridet som et gult, fast stoff (kvantitativt utbytte).

En blanding av syrekloridet (851 mg), amin IX.m (1,09 g) og trietylamin (1 ekvivalent) i diklormetan (18 ml) ble omrørt  
 15 i 18 timer ved romtemperatur. Vandig opparbeidelse og flashkromatografi (etylacetat) ga det ønskede 2-nitrobenzamid V.13 som et hvitt, fast stoff (737 mg).

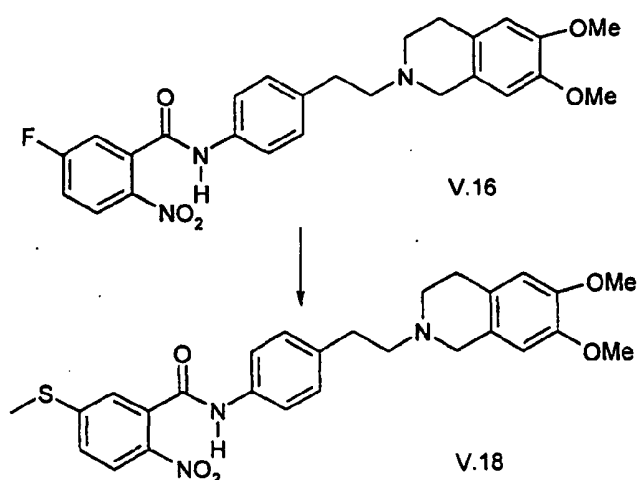
20 Ved å følge en analog syntetisk rute og anvende den passende substituerte nitrobenzoesyre eller nitrobenzoylklorid og amin IX, ble nitroforbindelsene med formel V angitt i tabell 4 fremstilt.

Tabell 4

Nitrobenzosyre eller nitrobenzoylklorid	Amin IX	Nitrobenzamid V
	IX.a	 V.1
	IX.b	 V.2
	IX.c	 V.3
	IX.d	 V.4
	IX.e	 V.5
	IX.f	 V.6
	IX.g	 V.7
	IX.h	 V.8

	IX. i	
	IX. j	
	IX. k	
	IX. l	
	IX. n	
	IX. o	
	IX. a	
	IX. a	
	IX. p	

I en variasjon av ovennevnte skjema kan et 2-nitro-5-halogenbenzamid, så som V.16 eller V.26, omdannes til en annen forbindelse med formel V ved erstatning av halogenidet med et passende nukleofilt stoff, så som et amin eller en tiol, i et passende løsningsmiddel, så som N,N-dimetylformamid eller acetonitril.

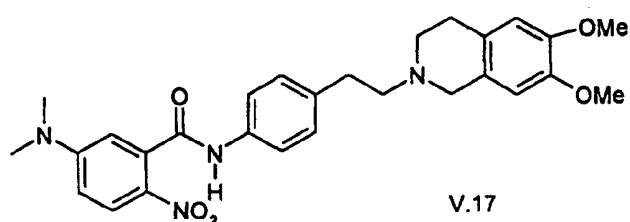


10 Til en oppløsning av V.16 (200 mg, 0,42 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) ble det tilsatt natriumtiometoksid (50 mg, 0,72 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med etylacetat, vasket med saltvann og tørket over

15 magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å gi V.18 som et gult, fast stoff (190 mg, 89 %).

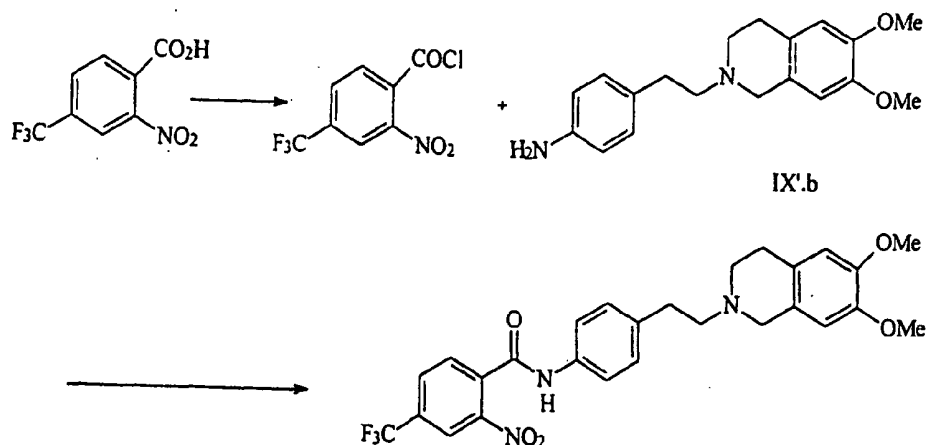
Nitrobenzamid V.17 ble fremstilt ved oppvarming til tilbakebakebøl av en blanding av V.26 i acetonitril med et overskudd av dimetylamin (40 % vandig oppløsning) i 8 timer.

20



Referanseeksempel 2B:Fremstilling av 2-nitrobenzamider med den generelle formelVI'

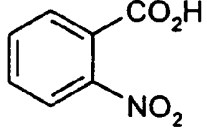
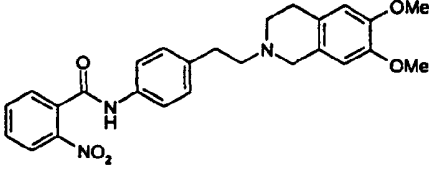
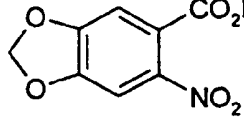
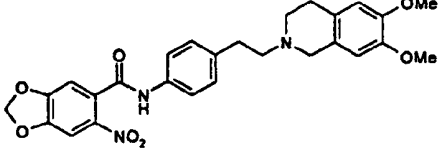
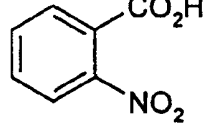
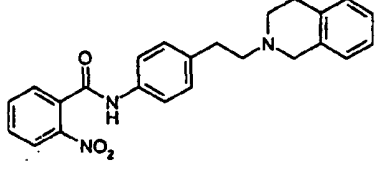
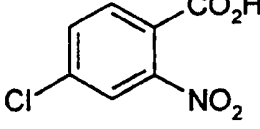
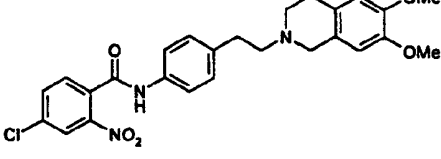
5 *N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-2-nitro-4-trifluormetyl-benzamid (VI'.24)



En blanding av 2-nitro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-*p*-toluensyre  
 (0,25 g, 1,06 mmol), tionylklorid (0,5 ml) og toluen  
 10 (5,0 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 4 timer. Opp-  
 løsningen ble konsentrert i vakuum og behandlet azeotropt  
 med toluen, hvilket ga urensset syreklorid. Dette ble til-  
 satt til en oppløsning av amin IX'.b (0,28 g, 0,88 mmol) og  
 trietylamin (0,18 ml, 1,33 mmol) i vannfritt  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml)  
 15 og omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Etter opparbeidelse  
 ble forbindelse VI'.24 beholdt som et hvitaktig pulver  
 (0,44 g) etter triturering med eter.

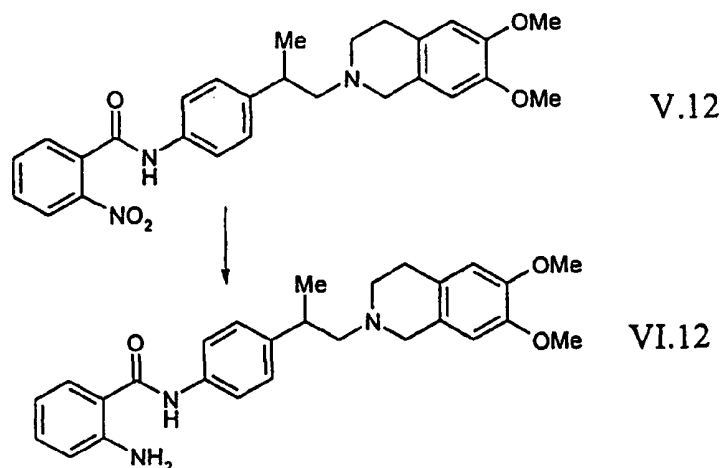
Ved å følge en analog syntetisk rute og anvende den  
 20 passende nitrobenzosyre V' og amin IX', ble nitroforbin-  
 delsene med formel VI' angitt i følgende tabell 5 frem-  
 stilt.

Tabell 5

Nitrobenzo- syre V'	Amin IX'	Nitrobenzoamid VI'
	IX' .b	 VI' .23
	IX' .b	 VI' .25
	IX' .g	 VI' .26
	IX' .b	 VI' .27

Referanseeksempel 3A:

Fremstilling av 2-aminobenzamider med den generelle formel VI fra de tilsvarende nitroforbindelser

5 VI.12

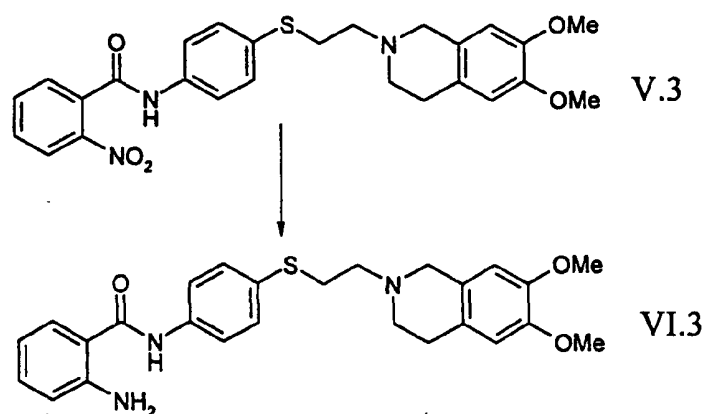
- En oppløsning av V.12 (140 mg, 0,30 mmol) i etanol (5 ml) og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) ble gjennomspylt med nitrogen, og en oppslemming av platina(IV)oksid (30 mg) ble tilsatt.
- 10 Blandingen ble omrørt under hydrogen ved atmosfærisk trykk i 2 timer, filtrert gjennom Celite™ og konsentrert i vakuum for å gi VI.12 som et hvitt skum (126 mg, 96 %).
- 15 Ved å følge analoge prosedyrer ble aminobenzamidene VI angitt i tabell 6 fremstilt.



Tabell VI

Nitroforbindelse V	2-aminobenzamid VI
V.1	VI.1
V.2	VI.2
V.4	VI.4
V.5	VI.5
V.6	VI.6
V.7	VI.7
V.8	VI.8
V.9	VI.9
V.10	VI.10
V.11	VI.11
V.13	VI.13
V.14	VI.14
V.15	VI.15
V.17	VI.17
V.28	VI.28

Alternativt kan for forbindelser som inneholder et svovelatom, følgende metode anvendes.



5

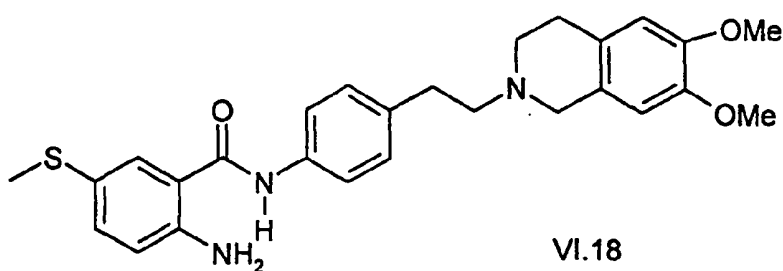
Konsentrert saltsyre (140  $\mu$ l) ble tilsatt til en oppløsning av nitrobenzamidet V.3 (147 mg, 0,30 mmol) i metanol (2 ml). Jern (72 mg) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80 °C i 2 timer før avkjøling. Reaksjons-

10 blandingen ble gjort basisk (mettet natriumkarbonatoppløsning), ekstrahert i etylacetat og tørket over magnesium-

sulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å gi et hvitaktig, fast stoff som ble renset under anvendelse av flashkromatografi (etylacetat), hvilket ga det ønskede 2-aminobenzamid VI.3 (47 mg, 34 %).

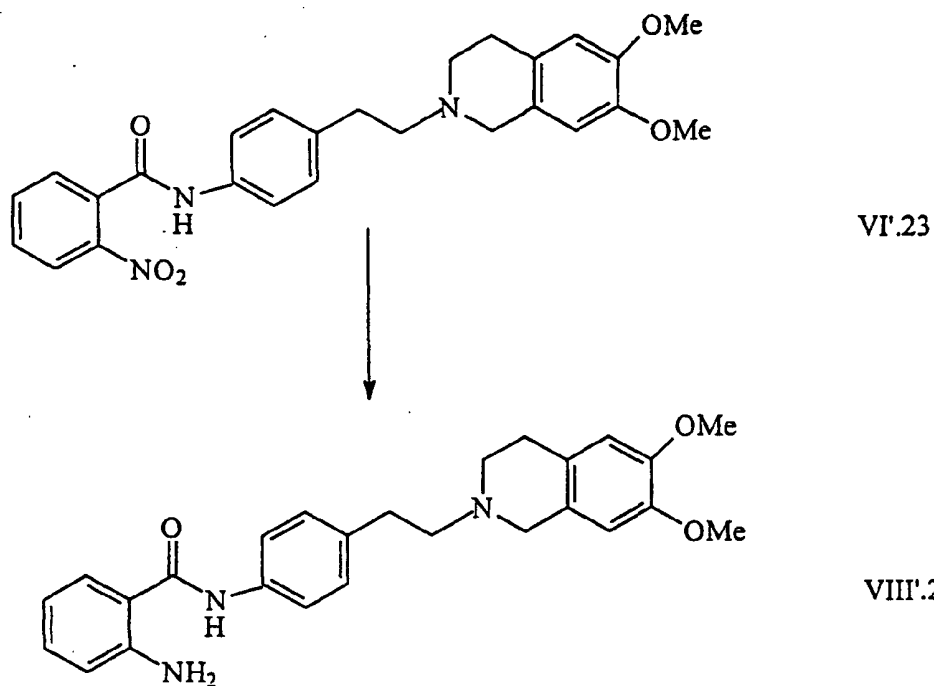
5

Ved å følge en analog prosedyre ble følgende 2-aminobenzamid fremstilt.



Referanseeksempel 3B:

- 10 Fremstilling av 2-aminobenzamider med den generelle formel VIII' fra de tilsvarende nitroforbindelser  
 2-amino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid (VIII'.23)

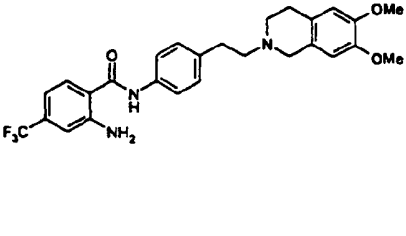
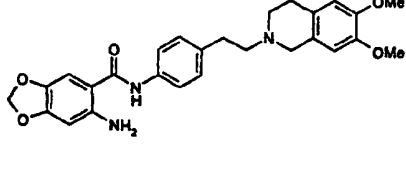
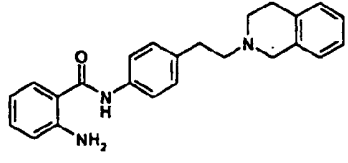
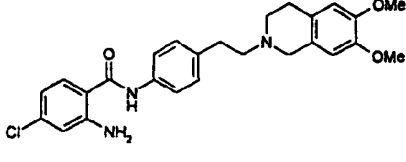


15

En oppløsning av VI'.23 (12 g, 0,026 mol) i etanol (200 ml) og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 ml) ble gjennomspynt med nitrogen, og en oppslemming av platina(IV)oksid (240 mg) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt under hydrogen ved atmosfærisk trykk i 4 timer, filtrert gjennom Celite™ og konsentrert i vakuu. Omkrystallisering fra metanol ga hvite krystaller av VIII'.23 (9,6 g).

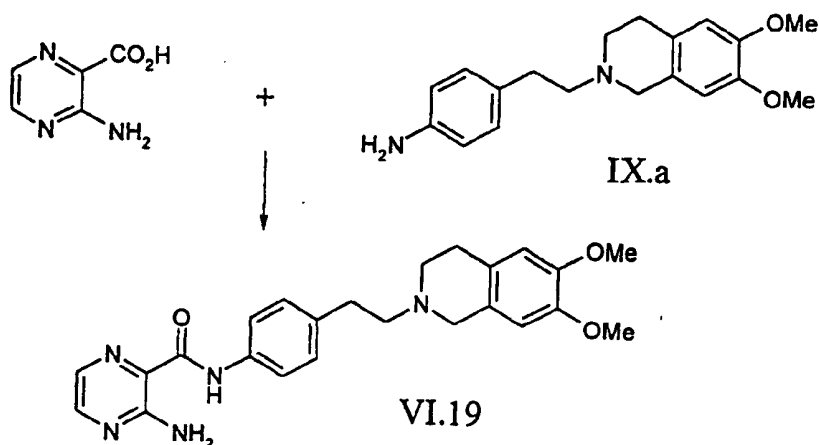
Ved å følge analoge prosedyrer ble aminobenzamidene VIII' angitt i følgende tabell 7 fremstilt.

Tabell 7

Nitroforbindelse	2-aminobenzamid VIII'
VI'.24	 <p style="text-align: right;">VIII'.24</p>
VI'.25	 <p style="text-align: right;">VIII'.25</p>
VI'.26	 <p style="text-align: right;">VIII'.26</p>
VI'.27	 <p style="text-align: right;">VIII'.27</p>

Referanseeksempel 4A:

Fremstilling av 2-aminobenzamider med den generelle formel VI fra de tilsvarende antranilsyrer

VI.19

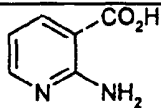
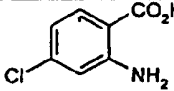
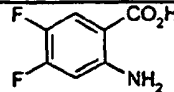
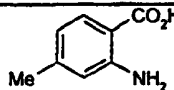
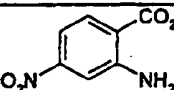
5

En oppløsning av 3-aminopyrazin-2-karboksytsyre (500 mg, 3,60 mmol), amin IX.a (1,12 g, 3,60 mmol), N-sykloheksyl-N-(2-morfolinoetyl)-karbodiimid-metyl-p-toluensulfonat (1,68 g, 3,96 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (486 mg, 3,60 mmol) og trietylamin (501 µl, 3,60 mmol) i vannfritt CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 5 dager. Etter vandig opparbeidelse og omkrystallisering fra etylacetat ble tittelforbindelsen, VI.19, erholdt som et lysegult, fast stoff (733 mg).

20

Ved å følge prosedyrer som er analoge med hva som er beskrevet ovenfor, ble aminobenzamidene angitt i tabell 8 fremstilt.

Tabell 8

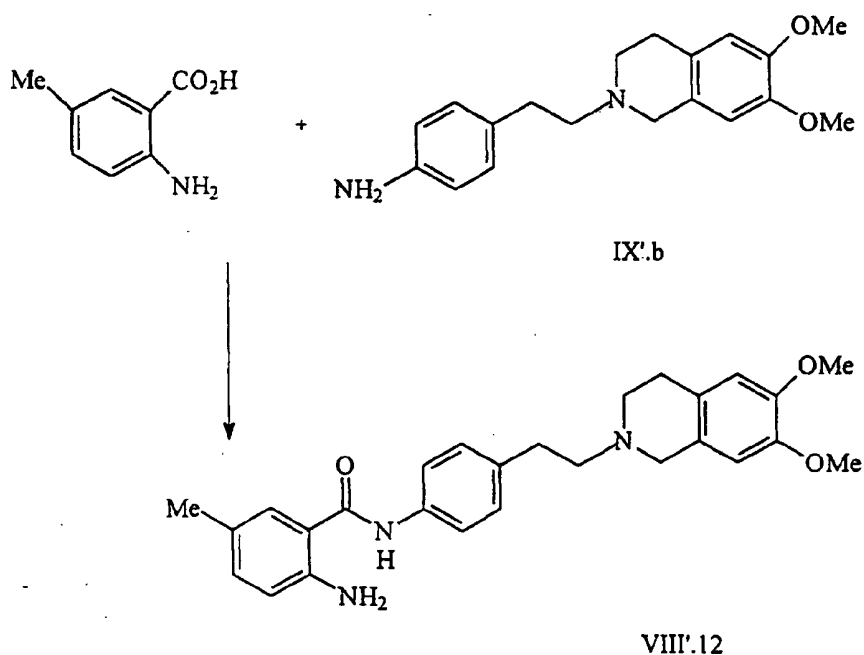
Antranil- syre V	Amin IX	2-aminobenz- amid VI
	IX.a	VI.24
	IX.b	VI.25
	IX.b	VI.27
	IX.b	VI.29
	IX.b	VI.30

Referanseeksempel 4B:

Fremstilling av 2-aminobenzamider med den generelle formel

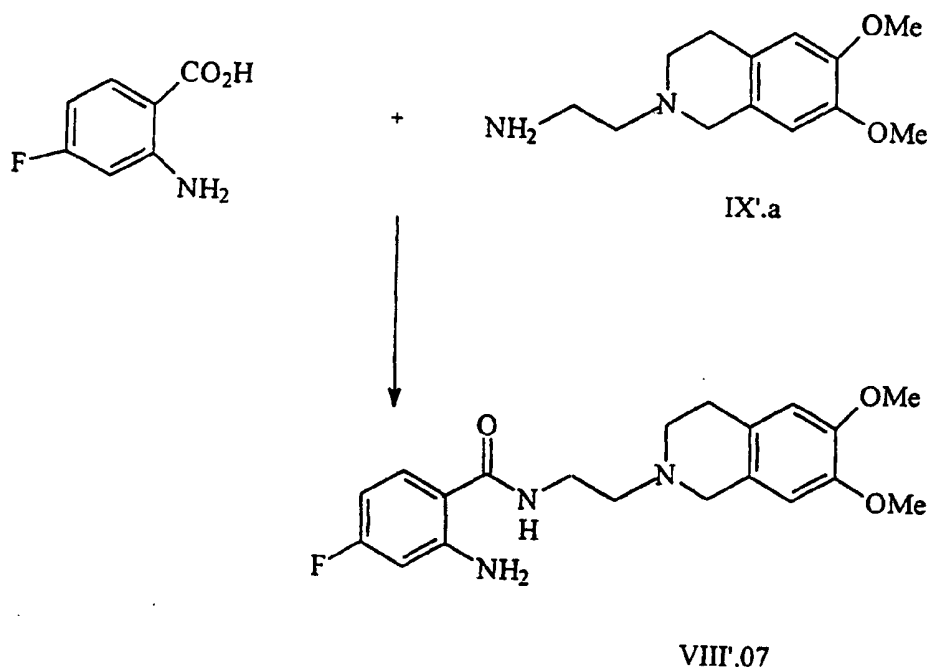
5 VIII' fra de tilsvarende antranilsyrer

2-amino-N-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-5-metyl-benzamid (VIII'.12)



En oppløsning av 2-amino-5-metylbenzoesyre (190 mg, 0,96 mmol), amin IX'.b (300 mg, 0,96 mmol), N-sykloheksyl-N-(2-morfolinoetyl)-karbodiimid-metyl-p-toluensulfonat (449 mg, 1,06 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (143 mg, 1,06 mmol) i vannfritt  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Etter opparbeidelse og flashkromatografi på kiselgel i metanol:etylacetat (2:98) ble tittelforbindelsen, VIII'.12, erholdt som et lysegult, fast stoff (58 mg).

2-amino-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-4-fluor-benzamid (VIII'.07)

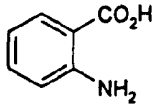
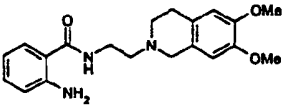

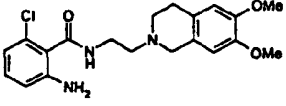
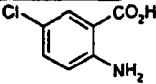
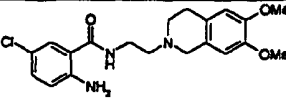
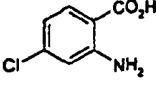
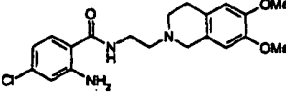
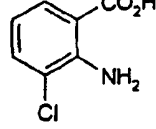
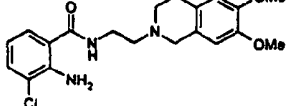
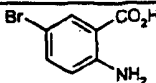
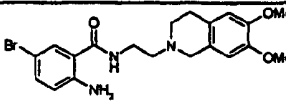


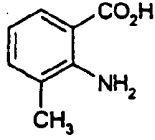
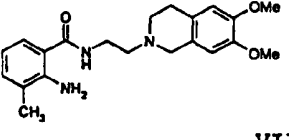
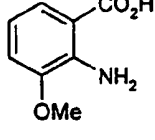
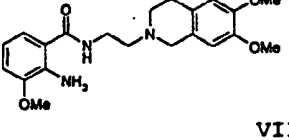
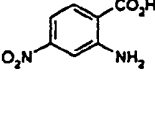
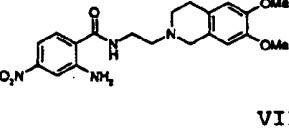
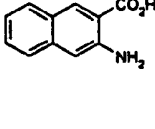
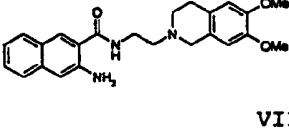
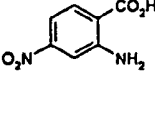
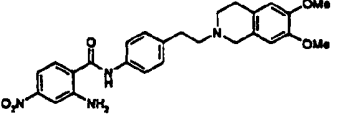
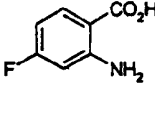
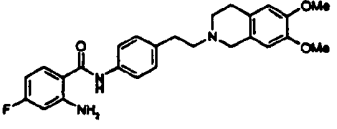
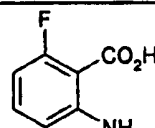
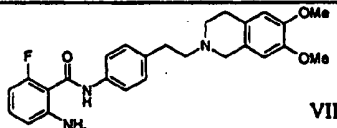
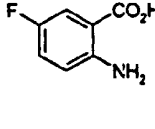
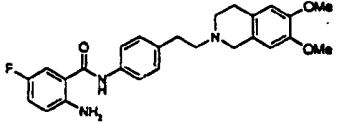
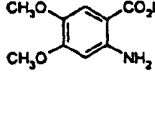
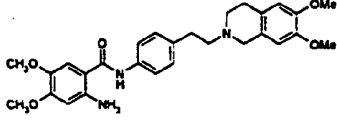
Til en omrørt oppløsning av N-sykloheksyl-N-(2-morfolinoetyl)-karbodiimid-metyl-p-toluensulfonat (238 mg, 0,56 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol (76 mg, 0,56 mmol) i vannfritt  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) ble det tilsatt 2-amino-4-fluorbenzoesyre (80 mg, 0,52 mmol), etterfulgt av trietylamin (0,08 ml, 0,57 mmol) og amin IX'.a (200 mg, 0,51 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Opp-

arbeidelse og flashkromatografi på kiselgel i metanol:di-  
klormetan (5:95) ga aminobenzamidet VIII'.07 som et gult,  
fast stoff (57 mg).

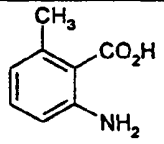
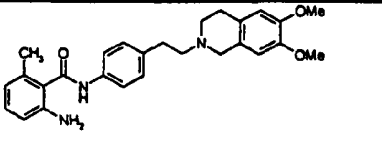
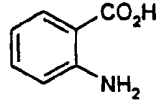
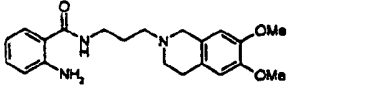
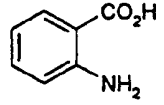
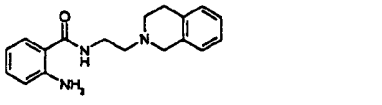
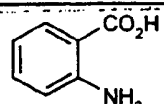
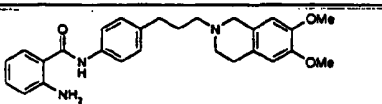
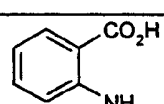
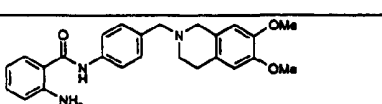
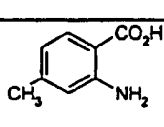
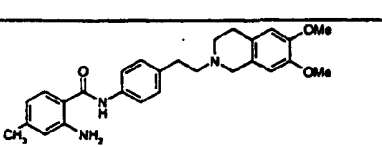
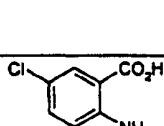
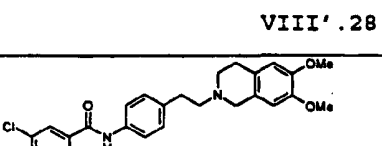
- 5 Ved å følge prosedyrer som er analoge med hva som er  
beskrevet ovenfor, ble aminobenzamidene angitt i tabell 9  
fremstilt.

Tabell 9

Antranil- syre V'	Amin IX'	2-aminobenz- amid VIII'
	IX'.a	 VIII'.01
	IX'.a	 VIII'.02
	IX'.a	 VIII'.03
	IX'.a	 VIII'.04
	IX'.a	 VIII'.05
	IX'.a	 VIII'.06

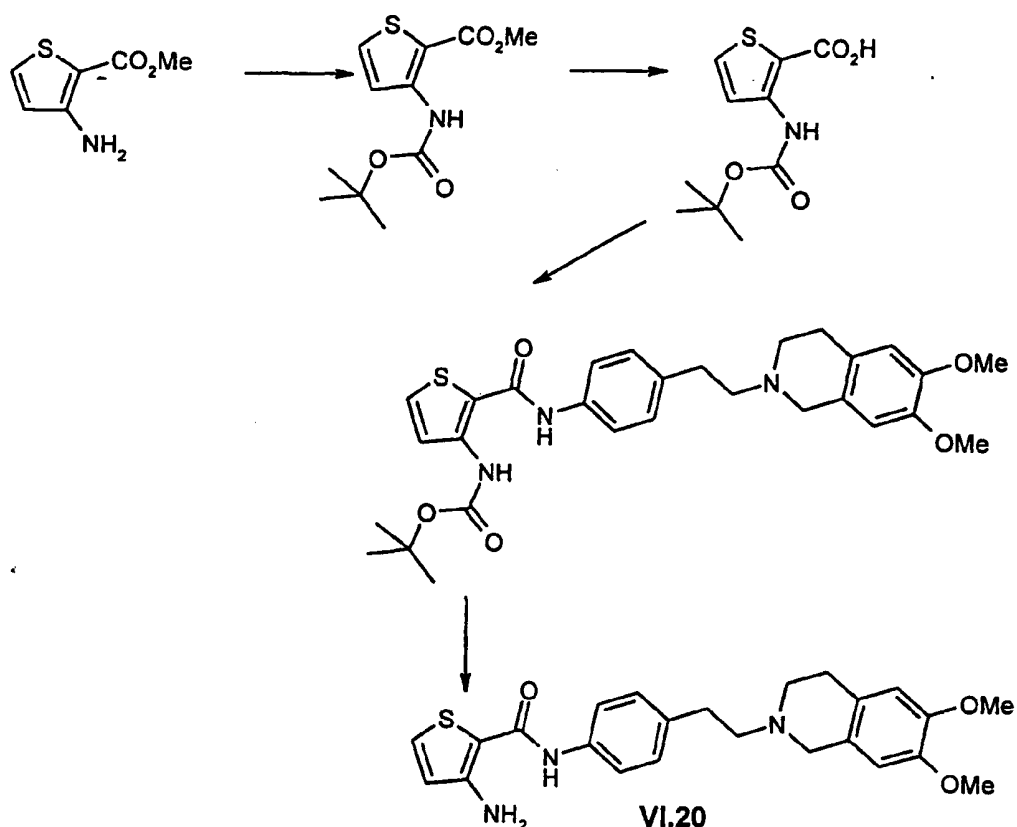
	IX'.a	 VIII'.08
	IX'.a	 VIII'.09
	IX'.a	 VIII'.10
	IX'.a	 VIII'.11
	IX'.b	 VIII'.13
	IX'.b	 VIII'.14
	IX'.b	 VIII.15 VIII'.15
	IX'.b	 VIII'.16
	IX'.b	 VIII'.17



	IX'.b		VIII'.18
	IX'.d		VIII'.19
	IX'.c		VIII'.20
	IX'.f		VIII'.21
	IX'.e		VIII'.22
	IX'.b		VIII'.28
	IX'.b		VIII'.29

Referanseeksempel 5:

Fremstilling av 2-aminobenzamider med den generelle formel VI fra den tilsvarende 2-aminoester VII

5 VI.20

Til en oppløsning av metyl-3-amino-2-tiofenkarboksylat (7,56 g, 48,1 mmol) i diklormetan (40 ml) ble det tilsatt en oppløsning av di-t-butyldikarbonat (11,55 g, 52 mmol) i diklormetan (10 ml), etterfulgt av 4-dimetylamino pyridin (600 mg, 4,8 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med diklormetan, vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga en gummi som ble rensed under anvendelse av flashkromatografi (10 % etylacetat i heksan), hvilket ga det ønskede t-butyلكarbamat (4,40 g, 36 %).

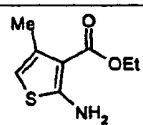
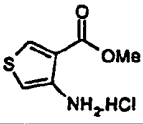
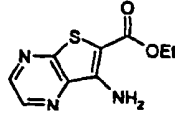
Til en oppløsning av t-butyلكarbamatet (1,01 g, 3,95 mmol) i tetrahydrofuran (4 ml) og metanol (8 ml) ble det tilsatt en oppløsning av natriumhydroksid (316 mg, 7,9 mmol) i vann (4 ml). Etter omrøring i 18 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen surgjort til pH 4, ekstrahert med etyl-  
5 acetat og tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga den ønskede syre som et hvitt, fast stoff (800 mg, 83 %).

10 En blanding av karboksylsyremellomproduktet (150 mg, 0,62 mmol), N-sykloheksyl-N-(2-morfolinoetyl)-karbodiimidmetyl-p-toluensulfonat (288 mg, 0,68 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (92 mg, 0,68 mmol) og IX.a (175 mg, 0,56 mmol) i tørt diklormetan (8 ml) ble omrørt ved romtemperatur i  
15 3 dager. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med diklormetan, vasket med vann og mettet natriumkarbonatoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga en gul gummi som ble rensert under anvendelse av flashkromatografi (kisel, etyl-  
20 acetat), hvilket ga det ønskede amid som et hvitt skum (112 mg, 33 %).

Vannfri hydrogenkloridgass ble boblet gjennom en suspensjon av amidet (202 mg, 0,38 mmol) i 1,4-dioksan i 10 sekunder,  
25 og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter gjort basisk (natriumkarbonat), ekstrahert inn i etylacetat og tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga aminoamid VI.20 som et hvitt, fast stoff (151 mg, 91 %).

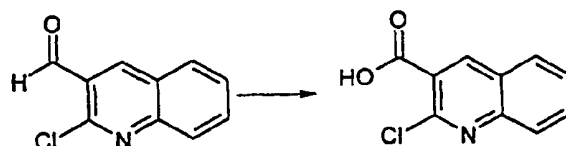
30 Ved å følge analoge prosedyrer ble følgende aminoamider fremstilt.

Tabell 10

Utgangsamino- ester VII	Amin IX	Aminoamid VI
	IX.a	VI.21
	IX.a	VI.22
	IX.a	VI.23

Referanseeksempel 6A:

- 5 Fremstilling av ikke-kommersielt tilgjengelige syrer med den generelle formel R<sup>9</sup>-CO<sub>2</sub>H



- 10 Til en varm oppløsning av 2-klor-3-kinolinkarboksaldehyd (500 mg, 2,61 mmol) i t-butanol (7 ml) og vann (12 ml) ble det tilsatt en varm oppløsning av kaliumpermanganat (580 mg, 3,67 mmol) i vann (15 ml) dråpevis i løpet av en tidsperiode på 15 minutter. Etter omrøring i 1 time under
- 15 tilbaketilføring fikk reaksjonsblandingen avkjøles, og MnO<sub>2</sub>-utfellingen ble avfiltrert og vasket med vann og t-butanol. pH-verdien i filtratet ble innstilt til pH 5 under anvendelse av 2 N saltsyreoppløsning, og det ble deretter ekstrahert med kloroform og tørket over magnesiumsulfat, og
- 20 løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga syren som et gult, fast stoff (210 mg, 39 %).

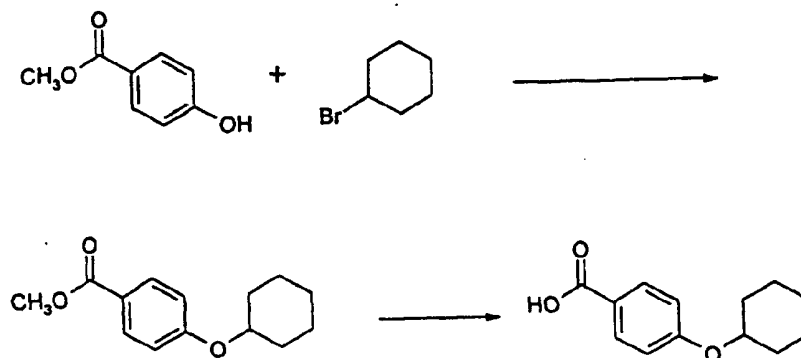
Den ønskede syre kan alternativt fremstilles ved basisk hydrolyse under anvendelse av natrium- eller litiumhydroksid fra den tilsvarende ester, så som 2-metyltiazol-4-karboksytsyreetyleter eller 4-hydroksykinolin-3-karboksytsyreetyleter, i et egnet løsningsmiddel, så som 1,4-dioksan eller metanol.

Referanseeksempel 6B:

Fremstilling av syrer med den generelle formel R<sup>51</sup>-CO<sub>2</sub>H

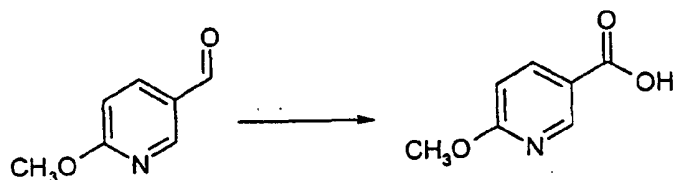
10

(i) 4-sykloheksyloksybenzosyre



Kaliumkarbonat (2,26 g, 16,4 mmol) ble tilsatt til en opp-  
 15 løsning av metyl-4-hydroksybenzoat (1,0 g, 6,6 mmol) og  
 sykloheksylbromid (1,62 ml, 13,1 mmol) i dimetylformamid  
 (20 ml). Blandingen ble oppvarmet ved 100 °C i 24 timer,  
 avkjølt, filtrert og konsentrert i vakuum. Opparbeidelse  
 etterfulgt av flashkromatografi på kiselgel (heksan:etyl-  
 20 acetat, 5:1) ga metyl-4-sykloheksylbenzoat (169 mg). Dette  
 ble oppløst (162 mg, 0,69 mmol) i en blanding av 1,4-  
 dioksan (10 ml) og vann (5 ml), og litiumhydroksidmono-  
 hydrat (32 mg, 0,76 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble  
 omrørt ved romtemperatur i 18 timer. En ytterligere mengde  
 25 litiumhydroksid ble tilsatt (32 mg), og omrøringen fort-  
 satte i 4 timer. Blandingen ble tilsatt til etylacetat,  
 vasket med saltvann og konsentrert, hvilket ga tittel-  
 forbindelsen som et gult, fast stoff (27 mg).

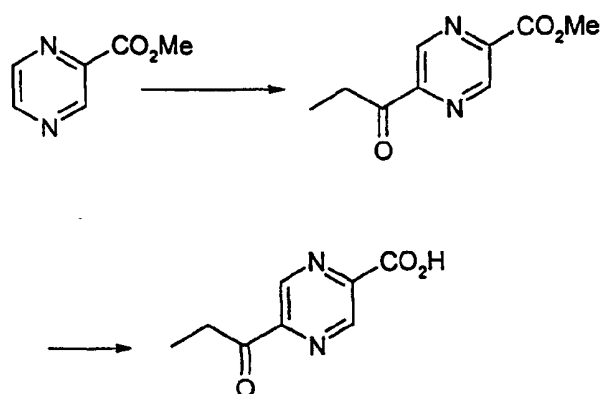
## (ii) 6-metoksy-3-pyridinkarboksylysyre



Til en oppløsning av 6-metoksy-3-pyridinkarboksaldehyd (50 mg, 0,36 mmol; fremstilt i henhold til metoden  
 5 beskrevet av Comins og Killpack, J. Org. Chem., 1990, 55, 69-73) i t-butanol (0,5 ml) ble det tilsatt en oppløsning av kaliumpermanganat (81 mg) i vann (1,0 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, og deretter ble mettet natriumsulfittoppløsning tilsatt inntil den purpur-  
 10 røde fargen forsvant. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med kloroform flere ganger, idet den gradvis ble surgjort med fortynnet HCl (2 N). Kloroformekstraktene ble konsentrert i vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen (42 mg) som et hvitt, fast stoff.

15

## (iii) 5-propionylpyrazinkarboksylysyre



Tert.-butylhydroperoksid (70 %, 1,0 ml, 7,25 mmol) og en  
 20 oppløsning av  $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  (3,02 g, 10,9 mmol) i vann (8 ml) ble tilsatt side om side til en oppløsning av metyl-2-pyrazinkarboksylysyre (250 mg, 1,81 mmol) og propionaldehyd (0,78 ml, 0,9 mmol) i  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,75 ml) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen fikk anta romtemperatur og ble omrørt i 2 timer.

Fast  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  ble tilsatt (inntil stivelses-/jodidtesten var negativ), og blandingen ble ekstrahert med diklormetan. Konsentrering i vakuum og flashkolonnekromatografi over kiselgel i etylacetat:heksan (15:85) ga metyl-5-propionyl-  
5 2-pyrazinkarboksylat som et lysegult, fast stoff (106 mg). Metylesteren ble behandlet med LiOH (25 mg, 0,6 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) og vann (0,5 ml). Etter 2 timer ved romtemperatur ble blandingen surgjort med HCl (2 N). Opparbeidelse etterfulgt av konsentrering av den organiske  
10 fase i vakuum ga tittelforbindelsen (92 mg).

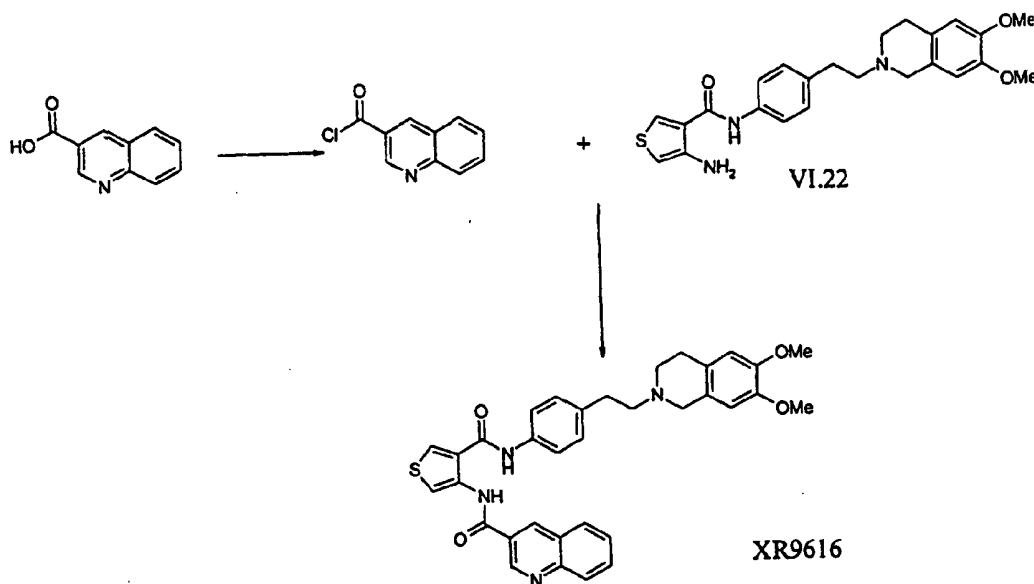
(iv) 5,6,7,8-tetrahydrokinolin-3-karboksylsyre



15

En blanding av 3-kinolinkarboksylsyre (1,73 g, 10,0 mmol) i trifluoreddiksyre (20 ml) med platinadioksid (200 mg) ble ristet i et Parr-kar ved 10-15 psi (0,7-1,05 kg/cm<sup>2</sup>). Etter 90 minutter ble reaksjonsblandingen filtrert, og  
20 løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga en olje. Oljen ble tilsatt dråpevis til dietyleter, hvilket ga et hvitt, fast stoff som ble oppsamlet ved filtrering og deretter omkrystallisert fra etylacetat/heksan, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (770 mg).

25

Eksempel 2:Fremstilling av forbindelser med formel I ved fremgangs-  
måtevariant (a)5 Metode A9616

10

En blanding av 3-kinolinkarboksylysyre (500 mg, 2,89 mmol),  
tionylklorid (0,42 ml, 5,8 mmol) og toluen (15 ml) ble opp-  
varmet under tilbakeløp i 2 timer. Blandingen ble avkjølt,  
og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga syre-  
15 kloridet som et hvitt, fast stoff.

20

Til en oppløsning av amin VI.22 (67 mg, 0,15 mmol) i vann-  
fritt diklormetan (2 ml) ble det tilsatt syreklorid (41 mg,  
1,4 ekvivalenter) under avkjøling i et is-/vannbad. Den  
20 resulterende oppløsning fikk anta romtemperatur og ble der-  
etter omrørt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet  
med diklormetan (30 ml), vasket med mettet natriumkarbonat-  
oppløsning (2 x 20 ml) og tørket over magnesiumsulfat, og  
løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga et fast



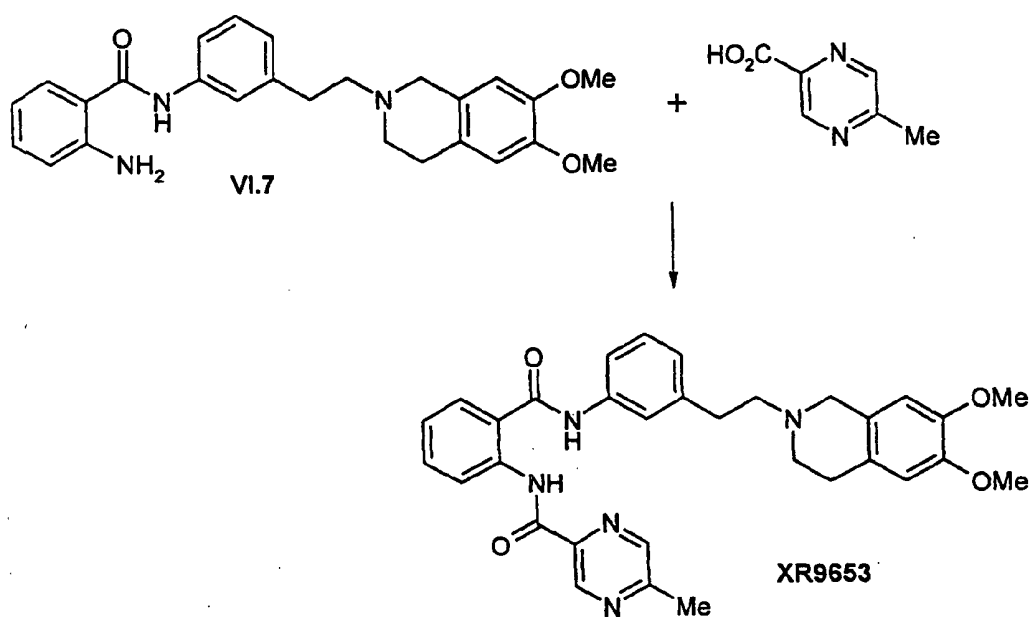
stoff som ble renset under anvendelse av flashkromatografi (kiselgel, etylacetat), hvilket ga 9616 som et hvitt, fast stoff (39 mg, 44 %).

- 5 Hvis tilgjengelig, ble syrekloridet, R<sup>9</sup>-COCl, kjøpt direkte. Andre forbindelser fremstilt på analog måte er angitt i tabell 11 nedenfor.

### Metode B

10

9653



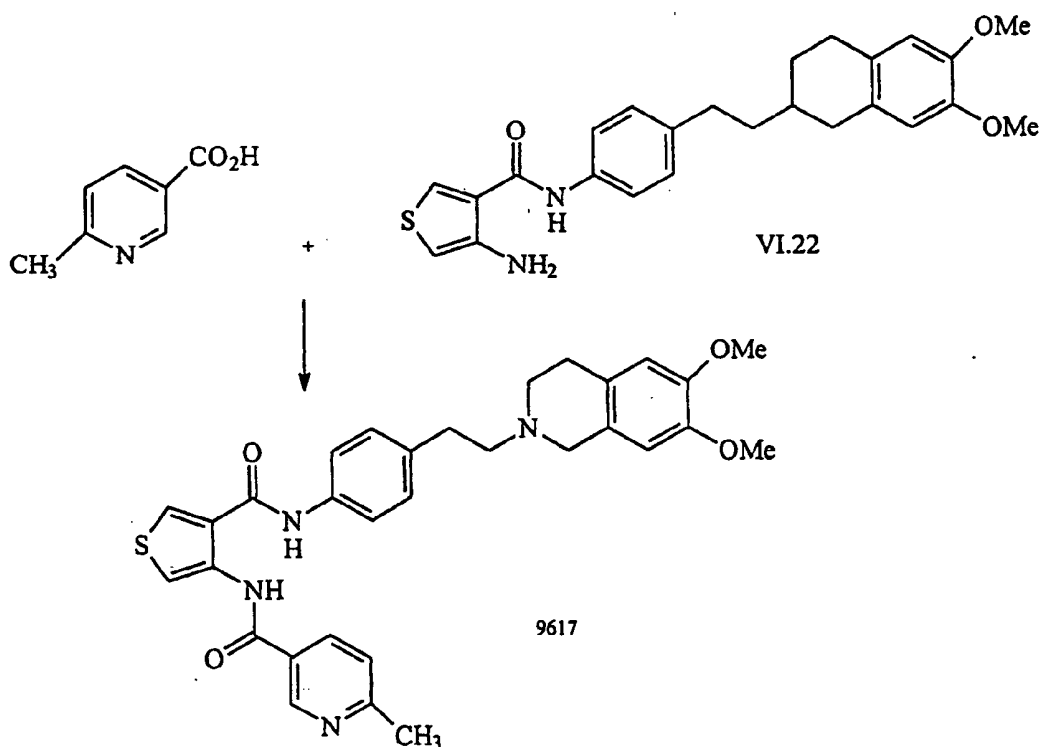
- 15 En oppløsning av amin VI.7 (165 mg), 5-metylpyrazin-karboksylysyre (63 mg, 1,2 ekvivalenter), sykloheksyl-N-(2-morfolinoetyl)-karbodiimid-metyl-p-toluensulfonat (162 mg, 1,0 ekvivalent) og 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (51 mg, 1,0 ekvivalent) i tørt diklormetan (15 ml) ble omrørt ved
- 20 romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med diklormetan, vasket med vann og mettet natriumkarbonatoppløsning og tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga et fast

stoff som ble rensed under anvendelse av flashkromatografi (kiselgel, etylacetat), hvilket ga 9653 som et hvitt, fast stoff (31 mg).

- 5 Andre forbindelser fremstilt på analog måte er angitt i tabell 11 nedenfor.

### Metode C

10 9617

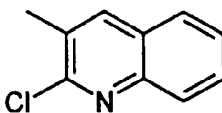
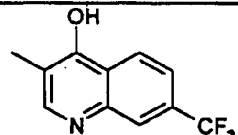
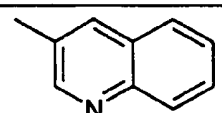
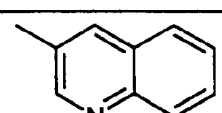
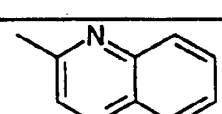
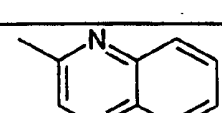
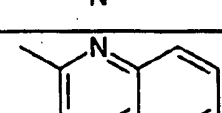


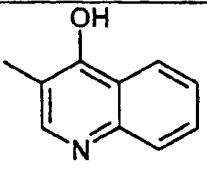
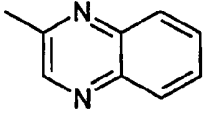
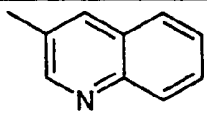
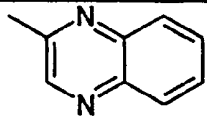
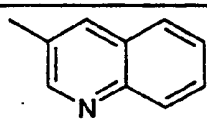
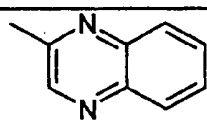
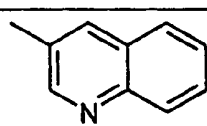
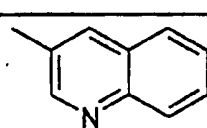
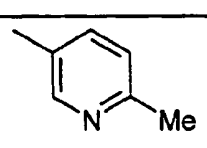
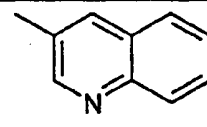
- 15 Til en oppløsning av 6-metylnikotinsyre (21 mg, 0,15 mmol) og amin VI.22 (50 mg, 0,11 mmol) i vannfritt diklormetan (2 ml) ble det tilsatt 2-klor-1-metylpyridiniumjodid (41 mg, 0,15 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 dager. Mettet natriumkarbonatløsning (15 ml) ble til-
- 20 satt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (30 ml) to ganger. De kombinerte organiske lag ble tørket over tørt magnesiumsulfat og redusert i vakuum. Flashkromatografi

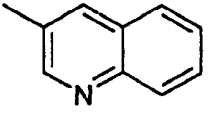
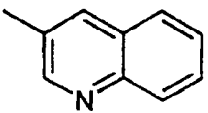
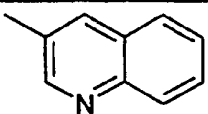
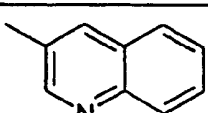
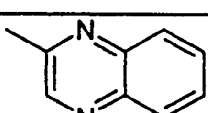
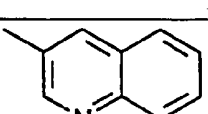
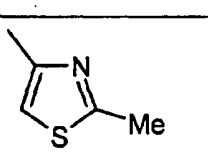
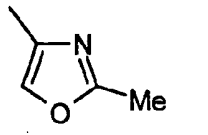
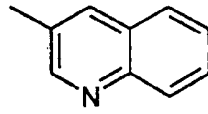
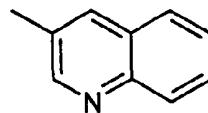
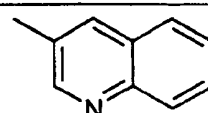
over kiselgel (etylacetat) ga 9617 (11 mg, 18 %) som et hvitt, fast stoff.

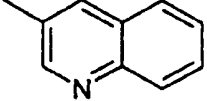
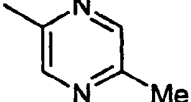
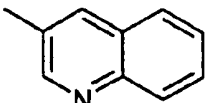
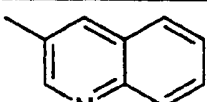
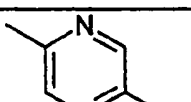
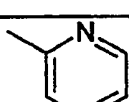
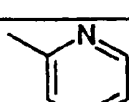
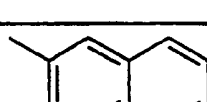
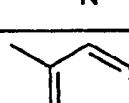
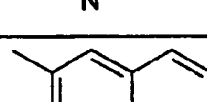
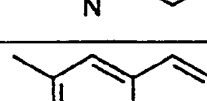
Andre forbindelser fremstilt på analog måte er angitt i tabell 11 nedenfor.

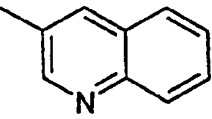
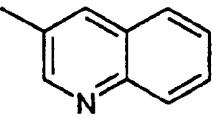
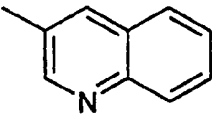
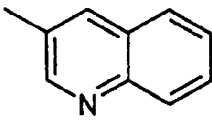
Tabell 11

Amin med formel VI	Syresubstituent R <sup>9</sup>	Metode	Forbindelse med formel I
VI.1		A	9591
VI.1		B	9592
VI.20		A	9594
VI.17		A	9595
VI.17		A	9596
VI.20		A	9597
VI.24		A*	9600

VI.1		A	9606
VI.21		A	9608
VI.21		A	9609
VI.2		A	9612
VI.2		A	9613
VI.15		A	9614
VI.18		A	9615
VI.22		A	9616
VI.22		C	9617
VI.3		A	9621

VI.19		A*	9622
VI.4		A	9623
VI.5		A	9625
VI.6		A	9626
VI.4		A	9632
VI.7		A	9633
VI.1		A	9635
VI.1		A	9638
VI.8		A	9648
VI.9		A	9650
VI.10		A	9651

VI.11		A	9652
VI.7		B	9653
VI.12		A	9654
VI.13		A	9656
VI.10		B	9657
VI.9		A	9658
VI.10		A	9659
VI.14		A	9660
VI.11		A	9661
VI.25		A	9663
VI.23		A*	9666

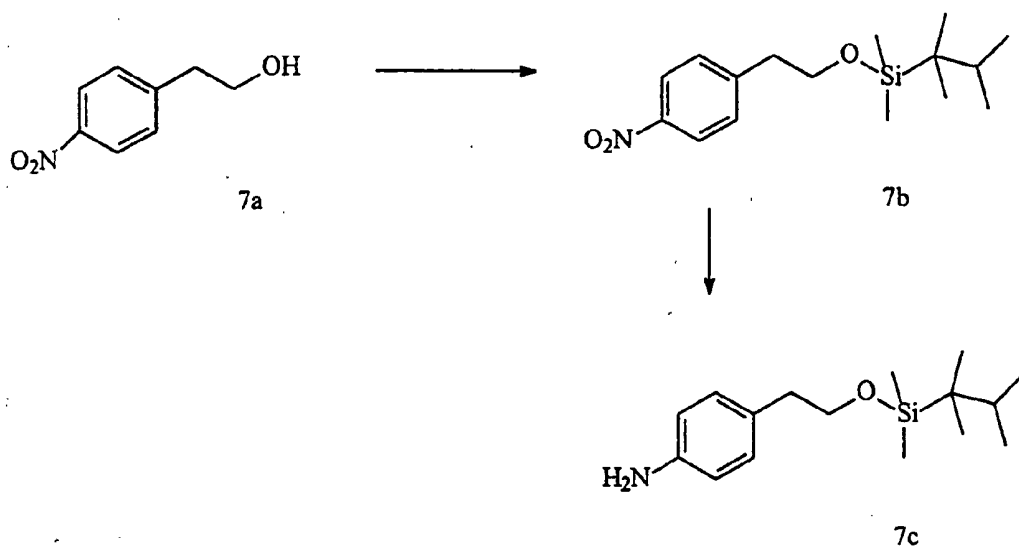
VI.27		A	9667
VI.29		A	9668
VI.28		A	9669
VI.30		A*	9677

I disse eksempler ble acetonitril ved en temperatur  
 5 varierende fra romtemperatur til tilbakeløpstemperatur  
 anvendt istedenfor diklormetan.

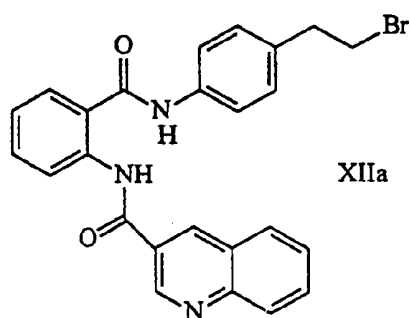
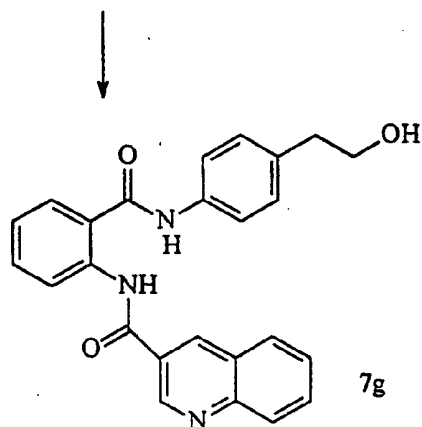
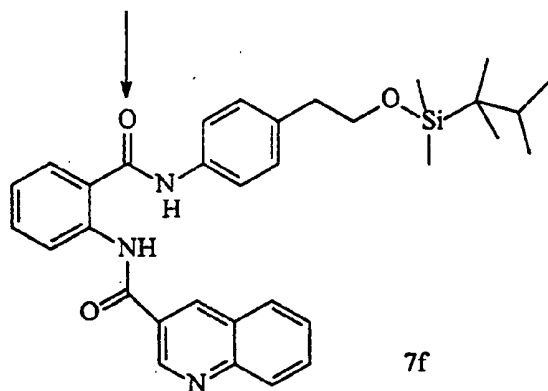
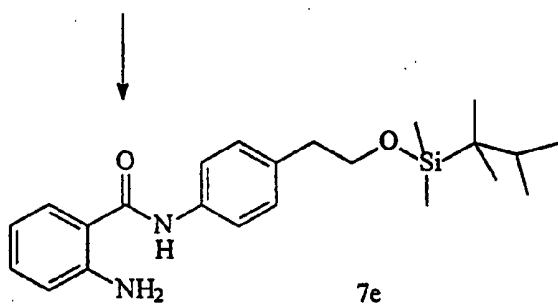
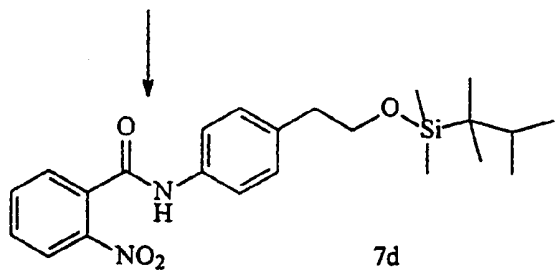
Referanseeksempel 7:

Syntese av det intermediære bromid med formel XII

10 Et bromid med formel XIIa ble fremstilt som følger:



103





Til en isavkjølt oppløsning av 7a, 4-nitrofenyletylalkohol (5,0 g, 29,9 mmol) og imidazol (2,25 g, 32,9 mmol) i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) ble det tilsatt dimetylheksylsilylchlorid (6,5 ml, 33,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved RT i 16 timer, deretter fortynnet med  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 ml). Den eteriske oppløsning ble vasket med vann (200 ml), 2 N HCl (200 ml) og saltvann (200 ml) og tørket ( $\text{MgSO}_4$ ), og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvilket ga forbindelse 7b (10 g) som en gul væske.

10

7c

Til en oppløsning av 7b (10 g, 32,6 mmol) i EtOH (250 ml) ble det tilsatt  $\text{PtO}_2$  (400 mg) før tilførsel av  $\text{H}_2$ -gass. Reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 3 dager og filtrert gjennom celitt, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvilket ga forbindelse 7c (9,88 g) som en gul væske.

15

7d

Til en kald (0 °C) oppløsning av 7d (8,78 g, 31,75 mmol) og 2-nitrobenzoylchlorid (7,1 g, 38,11 mmol) i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) ble det tilsatt  $\text{NET}_3$  (6,6 ml, 47,64 mmol), og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til RT. Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen vasket med vann (40 ml), og de vandige vaskeløsninger ble tilbakeekstrahert med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 40 ml). Den sammenslåtte organiske fase ble tørket ( $\text{MgSO}_4$ ), og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvilket ga et brunt, tjærelignende, fast stoff. Dette faste stoff ble omrørt i heksan i 2 timer, hvilket ga et hvitt, fast stoff som ble avfiltrert, deretter oppløst i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og filtrert gjennom et lag av flashkiselgel. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvilket ga forbindelse 7d (6 g) som et hvitt, fast stoff.

20

25

30

7e

7d (5,0 g, 11,7 mmol) ble redusert som beskrevet for reduksjonen av 7c, under anvendelse av EtOH (100 ml) og

35

PtO<sub>2</sub> (200 mg). Forbindelsen 7e (4,42 g) ble erholdt som et ferskenfarget, fast stoff.

#### 7f

5 Til en oppløsning av 7e (4,75 g, 11,9 mmol) og 3-kinolin-karbonylchlorid (2,7 g, 14,3 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) ble det tilsatt NEt<sub>3</sub> (2,5 ml, 17,9 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved RT i 16 timer, deretter helt i fortynnet natriumkarbonatoppløsning (70 ml). Lagene ble separert, det  
10 organiske lag ble vasket med vann, deretter tørket (MgSO<sub>4</sub>). Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvilket ga forbindelse 7f (4,9 g) som et hvitaktig, fast stoff.

#### 7g

15 Til en oppløsning av 7f (4,78 g, 8,64 mmol) i THF (100 ml) ved RT ble det tilsatt tetrabutylammoniumfluorid (1 M i THF; 19,2 ml, 17,28 mmol), og løsningen fikk stå under omrøring i 4 dager. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble oppløst i EtOAc (100 ml) før nok  
20 vann ble tilsatt til å frembringe utfelling. Utfellingen ble filtrert og vasket med vann, deretter Et<sub>2</sub>O. Residuet ble behandlet azeotropt med toluen og tørket i vakuum, hvilket ga forbindelse 7g (3 g) som et kremfarget, fast stoff.

25

#### XIIa

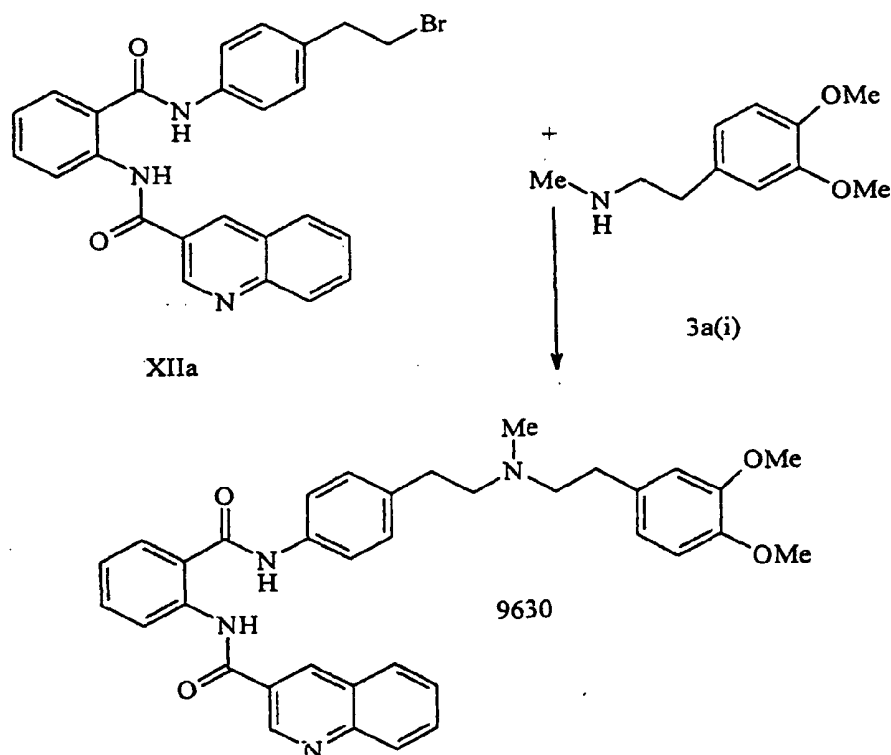
Til en oppløsning av 7g (3,0 g, 7,29 mmol) og trifenylfosfin (3,8 g, 14,58 mmol) i DMF (25 ml) ble det tilsatt N-bromsuksinimid (2,6 g, 14,58 mmol). Reaksjonsblandingen ble  
30 oppvarmet ved 50 °C i 16 timer, deretter avkjølt før tilsetning av MeOH (5 ml). Etter 5 minutter ble Et<sub>2</sub>O tilsatt inntil utfelling skjedde. Utfellingen ble filtrert og vasket med Et<sub>2</sub>O. Residuet ble tørket i vakuum, hvilket ga forbindelse XIIa (2,13 g) som et hvitaktig, fast stoff.

35

Eksempel 3:

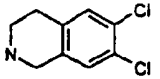
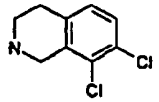
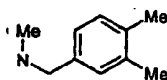
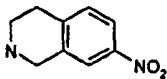
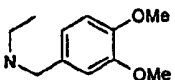
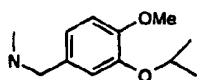
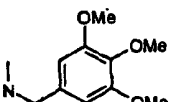
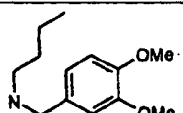
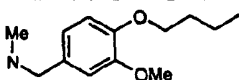
Fremstilling av forbindelser med formel (I) ved fremgangs-  
måtevariant (b)

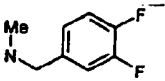
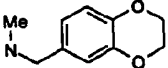
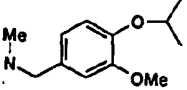
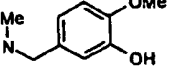
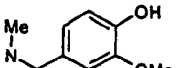
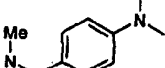
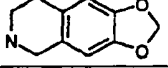
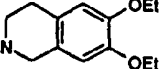
5

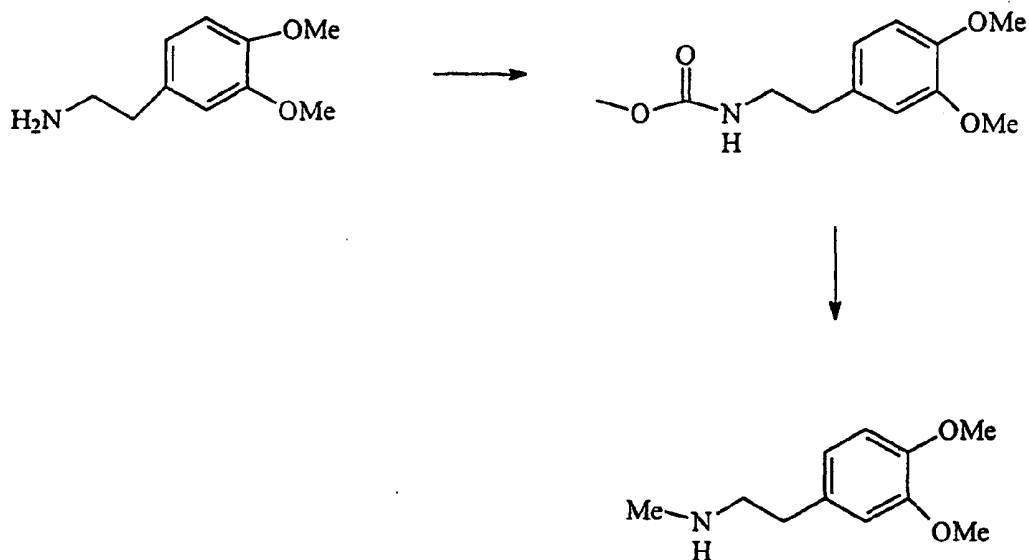
Skjema 3

En blanding av 3a(i) (68 mg, 0,35 mmol), som er en for-  
bindelse med formel XX og ble fremstilt som beskrevet  
10 nedenfor, XIIa (166 mg, 0,35 mmol), kaliumkarbonat (72 mg,  
0,52 mmol) og tetrabutylammoniumjodid (0,1 ekvivalenter) i  
N,N-dimetylformamid (3 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4  
dager. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat,  
15 vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat, og  
løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, hvilket ga en brun  
gummi. Flashkromatografi (kiselgel, etylacetat) og om-  
krystallisering (metanol/diklormetan) ga 9630 som et hvitt,  
fast stoff (43 mg, 21 %).

Under anvendelse av en analog metode ble følgende forbindelser med formel (I) fremstilt.

Strukturen for aminet med formel XX	Syntesen av aminet med formel XX	Forbindelse med formel (I)
	Se G.E. Stokker, Tetrahedron Letters, 1996, 37, 5453-5456	9628
	Se G.E. Stokker, Tetrahedron Letters, 1996, 37, 5453-5456	9629
	Se metode 3a(ii) nedenfor	9631
	Se metode 3a(iii) nedenfor	9634
	Se metode 3a(iv) nedenfor	9636
	Se metode 3a(v) nedenfor	9639
	Se metode 3a(vi) nedenfor	9640
	Se metode 3a(vii) nedenfor	9641
	Se metode 3a(viii) nedenfor	9642

	Se metode 3a (ix) nedenfor	9643
	Se metode 3a (x) nedenfor	9645
	Se metode 3a (xi) nedenfor	9646
	Se metode 3a (xii) nedenfor	9647
	Se metode 3a (xiii) nedenfor	9649
	Se metode 3a (xiv) nedenfor	9655
	Se metode 3a (xv) nedenfor	9664
	Se metode 3a (xvi) nedenfor	9665

Metode 3a(i)

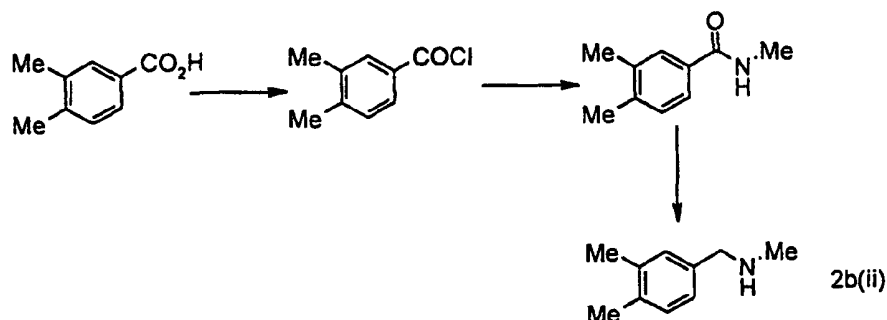
3a(i)

- 5 En oppløsning av trietylamin (7,2 ml, 0,052 mol) og homo-  
veratrylamin (1,92 ml, 0,011 mol) i diklormetan (10 ml) ble  
tilsatt til en oppløsning av metylklorformiat (8 ml,  
0,103 mol) i diklormetan (50 ml) og avkjølt til -78 °C.  
Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og  
10 omrørt i 18 timer. Den ble deretter helt i mettet natrium-  
karbonatoppløsning, ekstrahert med diklormetan, tørket over  
magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum,  
hvilket ga en gul olje som ble rensed under anvendelse av  
flashkromatografi (1 % metanol i etylacetat), hvilket ga  
15 metylkarbamatet (2,06 g, 78 %).

En oppløsning av metylkarbamatet (2,0 g, 8,37 mmol) i  
tetrahydrofuran (60 ml) ble tilsatt dråpevis til en suspen-  
sjon av litiumaluminiumhydrid (1,59 g, 41,9 mmol) i tetra-  
20 hydrofuran (60 ml) og avkjølt til 0 °C. Reaksjonsblandingen  
fikk anta romtemperatur og ble omrørt i 18 timer. Vann  
(2,2 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, etterfulgt av  
2 N natriumhydroksidoppløsning, videre vann (2,2 ml) og

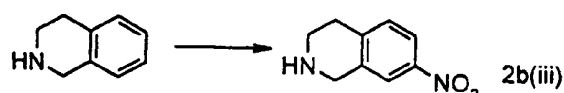
magnesiumsulfat. Etter omrøring i 15 minutter ble blandingen filtrert, og filtratet ble redusert i vakuum, hvilket ga 3a(i) som en gul olje (1,61 g, 99 %).

5 Metode 3a(ii)



En blanding av 3,4-dimetylbenzosyre (3,5 g, 23,33 mmol) og  
 10 tionylklorid (3,5 ml, 46,7 mmol) ble oppvarmet under til-  
 bakeløp i toluen i 2 timer før avkjøling og fjerning av  
 løsningsmidlet i vakuum, hvilket ga det urensede syreklorid  
 som en olje. Dette ble oppløst i diklormetan (50 ml), og en  
 40 % oppløsning av metylamin i vann (18 ml, 10 ekvivalen-  
 15 ter) ble tilsatt med iskjøling. Etter omrøring i 48 timer  
 ga vandig opparbeidelse et gult, fast stoff som ble rensed  
 under anvendelse av flashkromatografi (kisel; etylace-  
 tat/heksan), hvilket ga det ønskede amid som et hvitt, fast  
 stoff (1,84 g, 49 %).

20 Til en oppløsning av amidet (1,00 g, 6,13 mmol) i tørt  
 tetrahydrofuran (20 ml) ble det tilsatt litiumaluminium-  
 hydrid (698 mg, 2 ekvivalenter), og reaksjonsblandingen ble  
 oppvarmet til tilbakeløp i 3 timer. Etter avkjøling og  
 25 vandig opparbeidelse ble en lys olje erholdt, og denne ble  
 rensed under anvendelse av flashkromatografi (kisel, etyl-  
 acetat), hvilket ga 3a(ii) som en fargeløs olje (175 mg,  
 19 %).

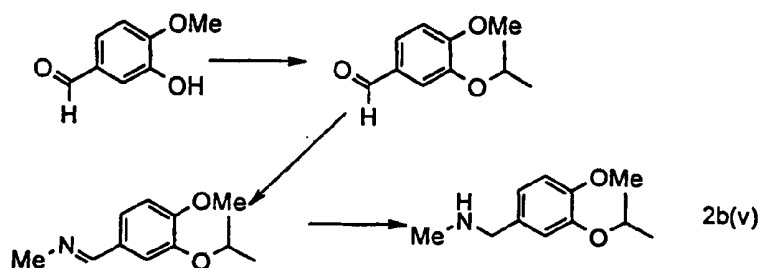
Metode 3a(iii)

5 Til konsentrert svovelsyre (80 ml) avkjølt til 0 °C ble det  
tilsatt 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin (20,2 ml, 161 mmol)  
dråpevis. Kaliumnitrat (17,5 g, 173 mmol) ble tilsatt for-  
siktig i porsjoner. Etter omrøring i 16 timer ble  
reaksjonsblandingen gjort basisk med konsentrert ammonium-  
10 hydroksidoppløsning, ekstrahert inn i kloroform og tørket  
over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i  
vakuum, hvilket ga en brun olje. Denne ble oppløst i etanol  
(120 ml), konsentrert saltsyre ble tilsatt, og den resul-  
terende utfelling ble oppsamlet ved filtrering og omkrys-  
15 tallisert fra metanol, hvilket ga hydrokloridsaltet av  
3a(iii) (11,2 g, 33 %).

Metodene 3a(iv), 3a(vi), 3a(vii), 3a(ix), 3a(x), 3a(xii),  
3a(xiii) og 3a(xiv)

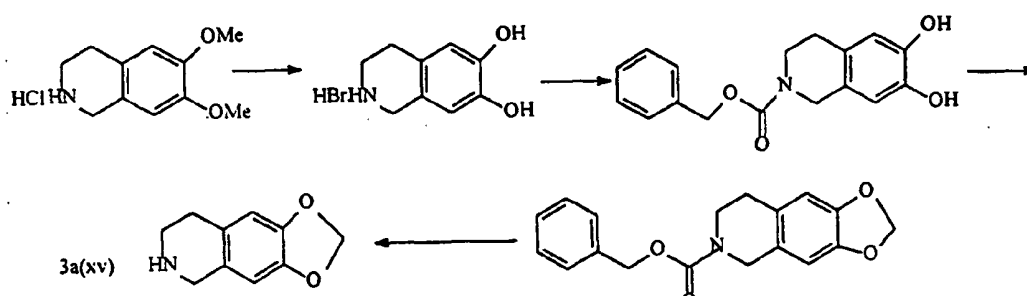
20 Aminene 3a(iv), 3a(vi), 3a(vii), 3a(ix), 3a(x), 3a(xii),  
3a(xiii) og 3a(xiv) ble alle fremstilt ved reduktiv aminere-  
ing fra det passende aromatiske aldehyd. Dette innebar om-  
setning av aldehydet med et amin, så som metylamin, etyl-  
amin eller butylamin, i et egnet oppløsningsmiddel, så som  
25 metanol eller toluen. Det resulterende imin ble redusert  
til det ønskede amin under anvendelse av hydrogenering over  
en platina(IV)dioksidkatalysator i et egnet oppløsnings-  
middel, så som etanol, eller ved å anvende litiumaluminium-  
hydrid i tetrahydrofuran.



Metode 3a(v)

En blanding av 3-hydroksey-4-metokseybenzaldehyd (1,00 g,  
 5 6,57 mmol), 2-jodpropan (0,79 ml, 1,2 ekvivalenter) og  
 kaliumkarbonat (1,09 g, 1,2 ekvivalenter) ble oppvarmet til  
 tilbakesløp i acetonitril i 5 timer. Vandig opparbeidelse ga  
 det ønskede intermediære aldehyd. Reduktiv aminering som  
 beskrevet i metode 3a(iv) ga det ønskede amin 3a(v).  
 10 Aminene 3a(viii) og 3a(xi) ble fremstilt på analog måte  
 under anvendelse av det passende, kommersielt tilgjengelige  
 aldehyd og omsetning med et alkyleringsmiddel, så som 1-  
 jodbutan eller 2-jodpropan, og deretter reductiv aminering  
 til det ønskede amin.

15

Metode 3a(xv)

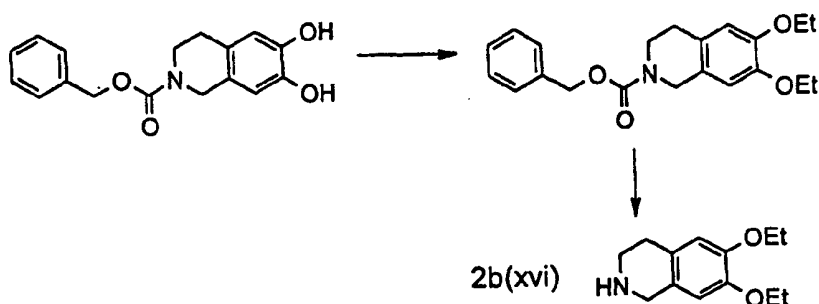
En oppløsning av 6,7-dimetoksey-1,2,3,4-tetrahydro-iso-  
 20 kinolinhydroklorid (5,0 g, 22 mmol) i en overskuddsblanding  
 av 48 % hydrobromsyre (80 ml) og 50 % hypofosforsyre  
 (0,4 ml) ble oppvarmet til tilbakesløp i 4 timer. Den  
 avkjølte reaksjonsblanding ble filtrert og vasket med

metanol og eter, hvilket ga den ønskede dihydroksylerte forbindelse som et hvitt, fast stoff (4,75 g, 88 %). Til en oppløsning av dette materialet (4,75 g) i en 4:1-blanding av aceton:vann ble det tilsatt natriumkarbonat (3,07 g), og  
 5 blandingen ble avkjølt i et isbad. Benzylklorformiat (3,06 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer før filtrering. Filtratet ble oppsamlet, og vandig opparbeidelse etterfulgt av flashkromatografi (heksan/etylacetat) og triturering med eter ga benzyl-  
 10 karbamatet (3,6 g, 62 %).

Til en oppløsning av benzylkarbamatet (1 g, 3,34 mmol) i N,N-dimetylformamid (50 ml) ble det tilsatt dibrometan (0,28 ml, 3,99 mmol) og kaliumkarbonat (2,75 g, 19,7 mmol),  
 15 og blandingen ble oppvarmet til 100 °C i 1,5 timer. Etter avkjøling og filtrering ble filtratet oppsamlet, og vandig opparbeidelse og flashkromatografi (heksan 5:1 etylacetat) ga det ønskede 1,3-dioksolan (669 mg, 64 %).

20 Atmosfærisk hydrogenering over palladium-på-karbon i en metanol-/diklormetanblanding spaltet benzylkarbamatet og ga det ønskede amin 3a(xv).

#### Metode 3a(xvi)



25

Til en oppløsning av det intermediære benzylkarbamat (fremstilling ovenfor) (500 mg, 1,67 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (60 % dispersjon i mineralolje, 385 mg, 10,03 mmol), jodetan (6,6 ml, 83,6 mmol) og dimetylsulfoksid (5 ml). Reaksjonsblandingen  
 30

ble oppvarmet til tilbakeløp i 18 timer. Etter vandig opparbeidelse og flashkromatografi (heksan 5:1 etylacetat) to ganger fremkom en gul olje (549 mg, 92 %). Benzylkarbamidet ble spaltet som ovenfor, hvilket ga amin 3a(xvi).

5

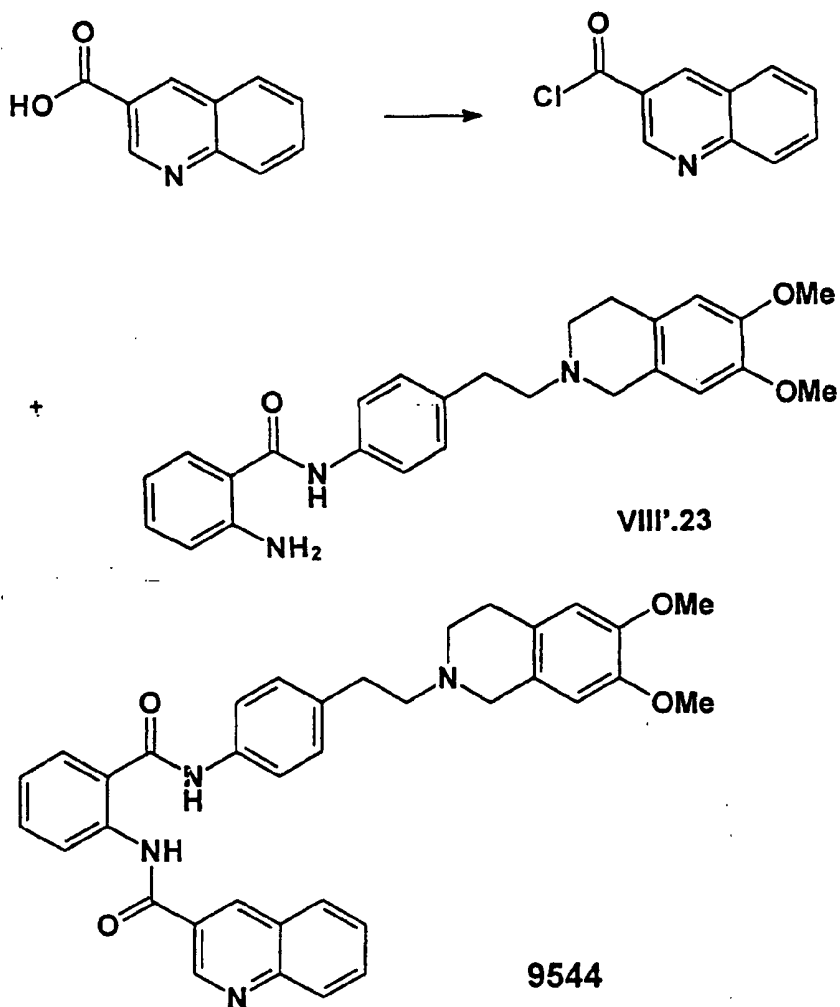
Eksempel 4:

Fremstilling av forbindelser med formel Ia ved å koble et amin med formel VIII' med en aktivert syre med formel R<sup>51</sup>CO<sub>2</sub>H (fremgangsmåtevariant (a'))

10

Metode A

Kinolin-3-karboksytsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid (9544)



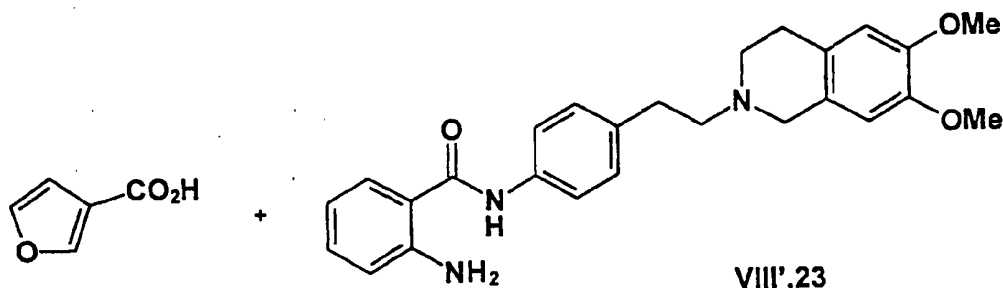
15

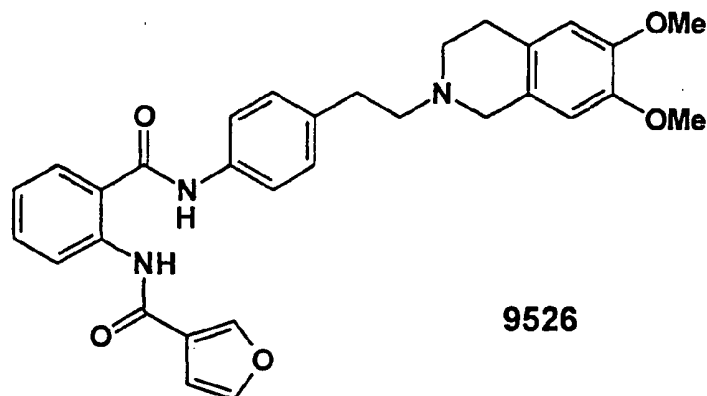
En blanding av 3-kinolinkarboksytsyre (4,0 g, 0,023 mol),  
 tionylklorid (3,4 ml, 0,046 mol) og toluen (100 ml) ble  
 oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Blandingen ble  
 avkjølt, redusert i vakuum og titrert i heksan, hvilket ga  
 5 urensset syreklorid (4,15 g) som et hvitt, fast stoff. Til  
 en suspensjon av syrekloridet (2,64 g, 14,0 mmol) i vann-  
 fritt diklormetan (100 ml) ble det tilsatt amin VIII.23  
 (4,0 g, 9,3 mmol) under avkjøling i et is-/vannbad. Den  
 resulterende oppløsning fikk oppvarmes til romtemperatur og  
 10 ble deretter omrørt i ytterligere 1 time. Fortynnet kalium-  
 karbonatopløsning ble tilsatt (100 ml), og blandingen ble  
 ekstrahert med kloroform tre ganger. De sammenslåtte  
 organiske lag ble tørket over tørt magnesiumsulfat og inn-  
 dampet inntil krystalliseringen satte i gang. Et like stort  
 15 volum av dietyleter ble tilsatt, og blandingen fikk stå for  
 å krystallisere, hvilket ga 9544 som et hvitt, fast stoff  
 (5,4 g).

Andre forbindelser som ble fremstilt på analog måte, er  
 20 angitt i tabellen nedenfor. Hvis tilgjengelig, ble syre-  
 kloridet, R<sup>51</sup>-COCl, kjøpt direkte.

#### Metode B

Furan-3-karboksytsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-  
 25 1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid  
 (9526)



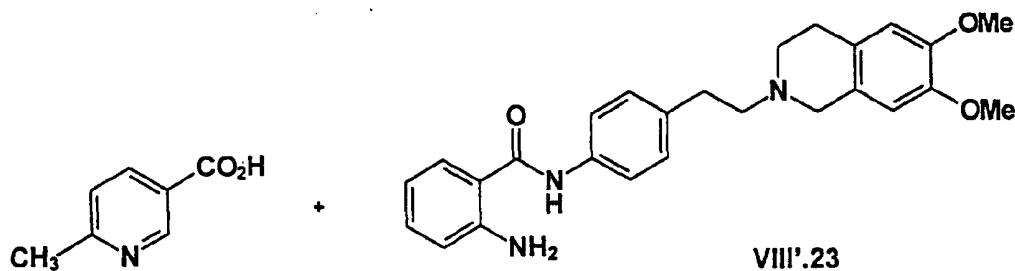


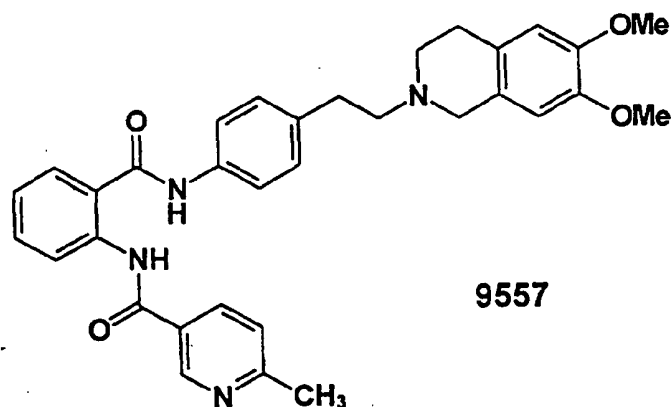
En oppløsning av 3-furansyre (19 mg, 0,17 mmol), amin VIII'.23 (75 mg, 0,17 mmol), sykloheksyl-N-(2-morfolino-etyl)karbodiimid-metyl-p-toluensulfonat (79 mg, 0,19 mmol) og 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (25 mg, 0,19 mmol) i 5 tørt diklormetan (5,0 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Mettet saltvann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert inn i diklormetan (25 ml) to ganger. De sammen-  
slåtte organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat og  
10 konsentrert i vakuum. Flashkromatografi over kiselgel (2 % metanol, 98 % etylacetat) etterfulgt av omkrystallisering fra etylacetat ga tittelforbindelsen 9526 (18 mg) som et gult, krystallinsk, fast stoff.

15 Andre forbindelser fremstilt på analog måte er angitt i tabellen nedenfor.

#### Metode C

20 *N*-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-6-metyl-nikotinamid (9557)

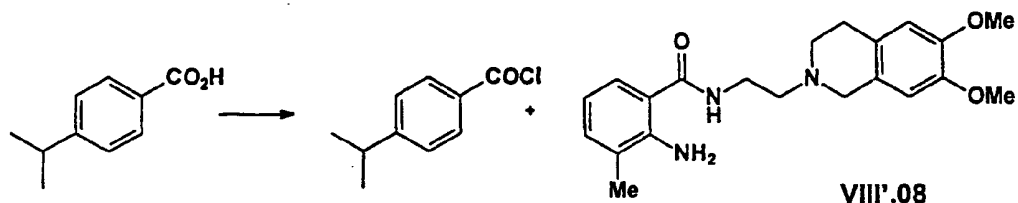


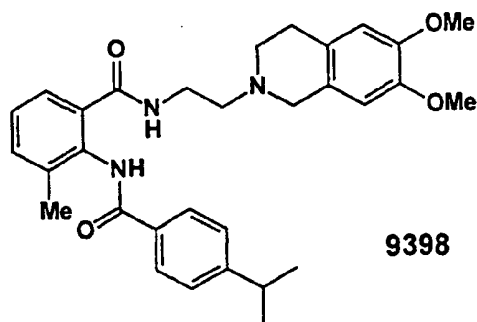


Til en oppløsning av 6-metylnikotinsyre (47 mg, 0,34 mmol) og amin VIII'.23 (75 mg, 0,17 mmol) i vannfritt diklormetan (5,0 ml) ble det tilsatt trietylamin (0,05 ml, 0,34 mmol), etterfulgt av 2-klor-1-metylpyridiniumjodid (44 mg, 0,17 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 dager. Mettet natriumkarbonatoppløsning (15 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (30 ml) to ganger. De kombinerte organiske sjikt ble tørket over 10 tørt magnesiumsulfat og redusert i vakuum. Flashkromatografi over kiselgel (2 % metanol, 98 % etylacetat) etterfulgt av triturerering i dietyleter ga tittelforbindelsen (9557) (8 mg) som et hvitt, fast stoff.

15 Metode D

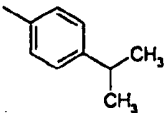
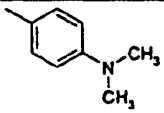
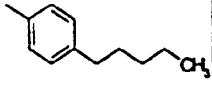
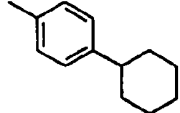
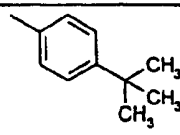
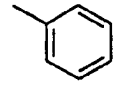
2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-3-metyl-benzamid (9398)



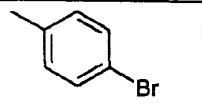
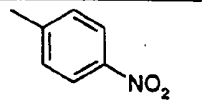
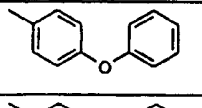
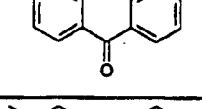
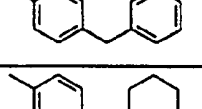
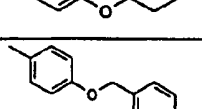
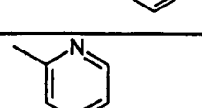
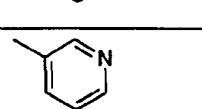
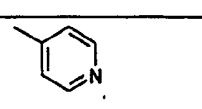
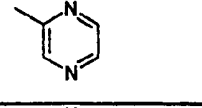
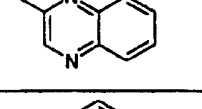
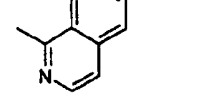
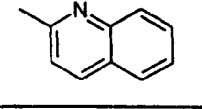
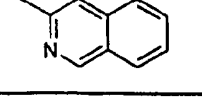


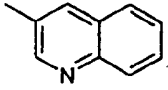
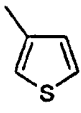
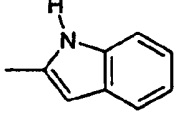
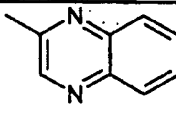
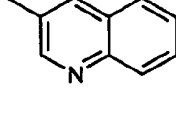
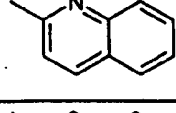
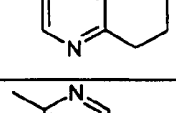
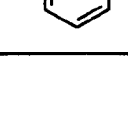
Tionylklorid (5 ml) ble tilsatt til en suspensjon av 4-isopropylbenzoesyre (5,0 g, 0,03 mol) i toluen (50 ml),  
5 etterfulgt av dimetylformamid (1 dråpe). Blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 2 timer, avkjølt og redusert i vakuum, hvilket ga det ubehandlede syreklorid (5,5 g) som en gul olje. Dette syreklorid (68 mg, 0,37 mmol) ble tilsatt til en blanding av amin VIII'.08 (110 mg, 0,3 mmol) og  
10 2 M natriumhydroksidoppløsning under avkjøling i et is-/vannbad. Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble kraftig omrørt i 5 timer. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (15 ml) to ganger, saltvann (15 ml) én gang, tørket over magnesiumsulfat og redusert i vakuum. Flash-kromatografi (2 % metanol/98 % diklormetan) over kiselgel  
15 etterfulgt av triturerings med dietyleter ga 9398 (16 mg) som et hvitt, fast stoff. Omkrystallisering av residuet fra modervæskene ga et ytterligere utbytte av tittelforbindelsen (15 mg). Andre forbindelser fremstilt på analog måte er  
20 angitt nedenfor i tabell 12.

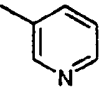
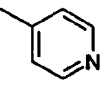
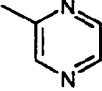
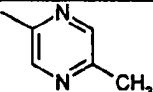
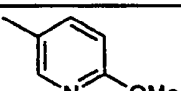
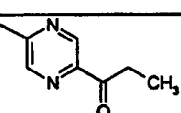
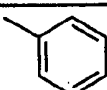
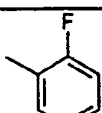
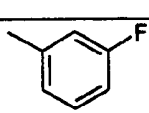
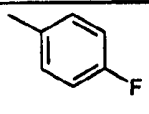
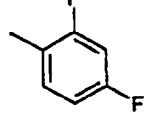
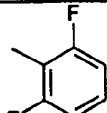
Tabell 12

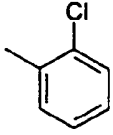
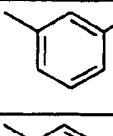
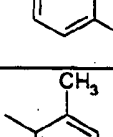
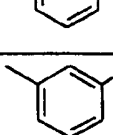
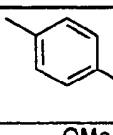
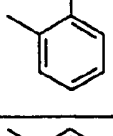
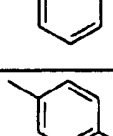
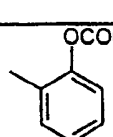
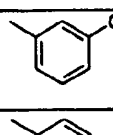
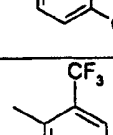
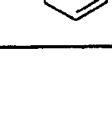

Amin med formel VIII'	R <sub>5</sub> i syre R <sup>51</sup> -COOH	Metode	Forbindelse med formel Ia
VIII'.02		A	9405
VIII'.03		A	9354
VIII'.04		A	9350
VIII'.05		D	9401
VIII'.06		A	9394
VIII'.07		A	9349
VIII'.09		D	9399
VIII'.10		A	9420
VIII'.11		A	9410
VIII'.01			A
VIII'.01		A	9395
VIII'.01		A	9331
VIII'.01		A	9334
VIII'.01		A	9351

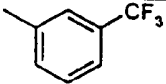
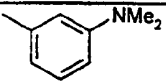
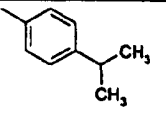
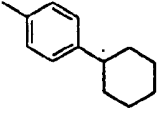
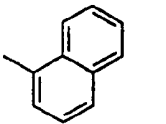
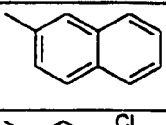
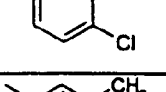
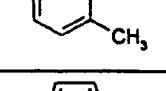
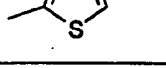
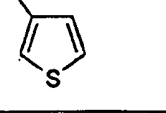
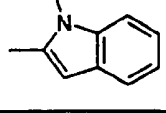
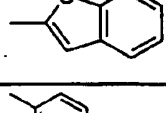
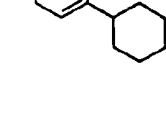


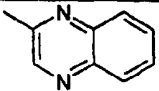
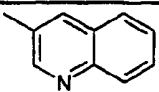
VIII'.01		A	9380
VIII'.01		A	9381
VIII'.01		A	9426
VIII'.01		A	9427
VIII'.01		A	9442
VIII'.01		A	9459
VIII'.01		A	9460
VIII'.01		B	9377
VIII'.01		A	9359
VIII'.01		A	9384
VIII'.01		A	9391
VIII'.01		A	9347
VIII'.01		B	9385
VIII'.01		B	9389

VIII'.01		A	9397
VIII'.01		A	9365
VIII'.01		A	9367
VIII'.23		A	9531
VIII'.12		A	9543
VIII'.13		A	9541
VIII'.24		A	9561
VIII'.14		A	9562
VIII'.15		A	9564
VIII'.16		A	9568
VIII'.17		A	9573
VIII'.14			A
VIII'.16	A		9574
VIII'.17	A		9576
VIII'.25	A		9578
VIII'.13	A		9581
VIII'.12	A		9584
VIII'.28	A		9588
VIII'.29	A		9593
VIII'.27	A		9586
VIII'.23		A	9545
VIII'.23		A	9590
VIII'.23		B	9472

VIII'.23		A	9482
VIII'.23		A	9483
VIII'.23		A	9493
VIII'.23		A	9527
VIII'.23		A	9582
VIII'.23		A	9569
VIII'.23		A	9456
VIII'.12		A	9511
VIII'.28		A	9510
VIII'.18		A	9512
VIII'.23		A	9489
VIII'.23		A	9500
VIII'.23		A	9501
VIII'.23		A	9513
VIII'.23		A	9514

VIII'.23		A	9494
VIII'.23		A	9495
VIII'.23		A	9496
VIII'.23		A	9497
VIII'.23		A	9503
VIII'.23		A	9504
VIII'.23		A	9477
VIII'.23		A	9517
VIII'.23		A	9518
VIII'.23		A	9534
VIII'.23		A	9540
VIII'.23		A	9548
VIII'.23		A	9523

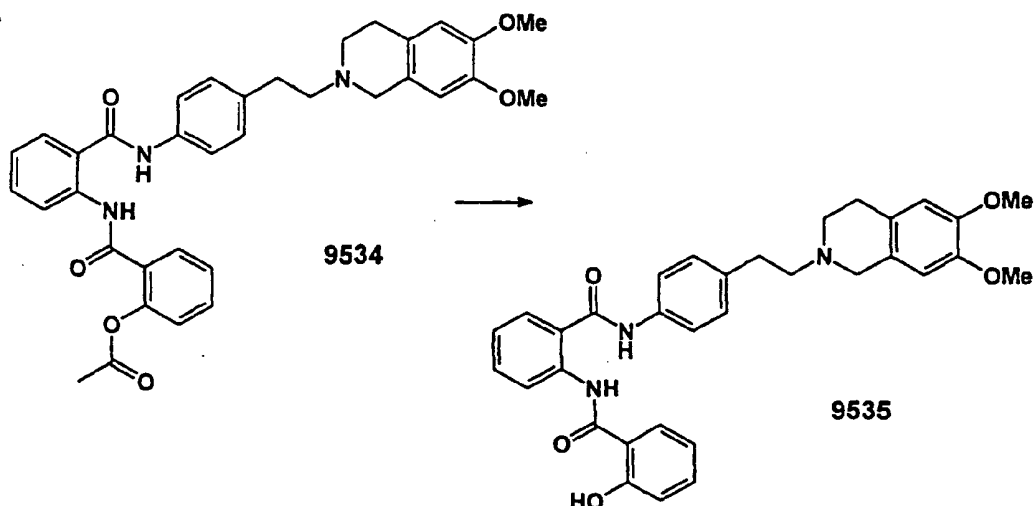
VIII'.23		A	9524
VIII'.23		A	9556
VIII'.23		A	9447
VIII'.23		A	9461
VIII'.23		A	9470
VIII'.23		A	9476
VIII'.23		A	9536
VIII'.23		A	9538
VIII'.23		A	9471
VIII'.23		A	9492
VIII'.23		A	9515
VIII'.23		A	9539
VIII'.19		A	9466
VIII'.20		A	9479

VIII'.21		A	9567
VIII'.22		A	9572
VIII'.26		A	9577
VIII'.22		A	9585

Eksempel 5:Interkonvertering av forbindelser med formel Ia:

Forbindelser med formel (Ia), fremstilt som beskrevet i  
 5 eksempel 4, ble omdannet til andre forbindelser med formel  
 (Ia) som beskrevet nedenfor.

(i) 2-(2-hydroksy-benzoylamino-N-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-  
 10 dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid (9535)

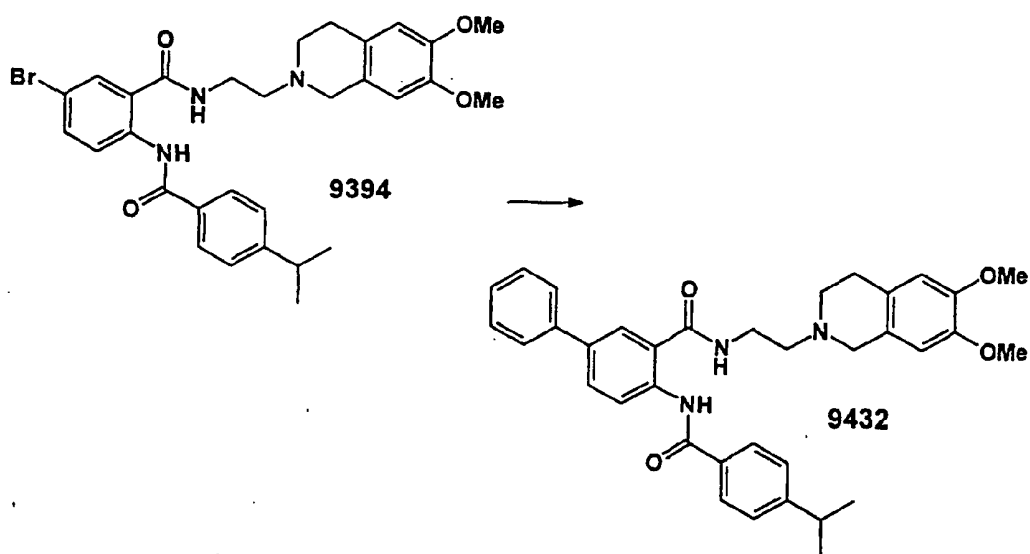


Til en oppløsning av 9534 (0,035 g, 0,06 mmol) i metanol  
 (2 ml) ble det tilsatt natriumhydroksid (3 mg, 0,077 mmol)  
 i vann (0,5 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i  
 15 2 timer, deretter ved tilbakeløpstemperaturen i ytterligere  
 3 timer. En ytterligere porsjon av natriumhydroksid  
 (0,18 mmol) ble tilsatt, og kokingen under tilbakeløp fort-

satte i 3 timer. Blandingen ble avkjølt og gjort sur (2 M HCl) og delvis gjort basisk med mettet natriumhydrogenkarbonatopløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 25 ml) og vasket med saltopløsning (30 ml). De organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Kromatografi (kiselgel, etylacetat) ga 9535 som et hvitt, fast stoff (19 mg, 58 %). Andre forbindelser fremstilt på analog måte var 9549 fra 9540 og 9559 fra 9548.

10

(ii) 2-(4-isopropyl-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-5-fenyl-benzamid (9432)

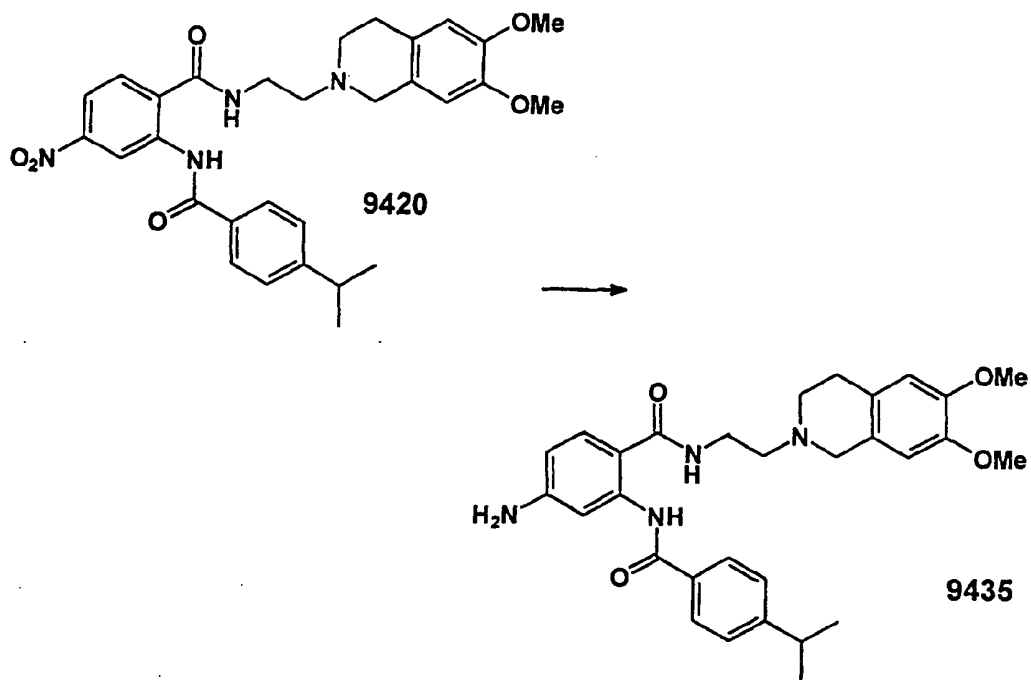


15

Til en oppløsning av 9394 (20 mg, 0,035 mol) ble det tilsatt fenylborsyre (5 mg, 0,038 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (2 mg, 0,00173 mmol) i en blanding av etylenglykoldimetyleter (0,5 ml) og natriumkarbonatopløsning (2 M, 0,04 ml, 0,08 mmol). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløpsbetingelser i 3,5 timer. Blandingen ble avkjølt, og vann (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 15 ml), vasket med vann (20 ml) og tørket over magnesiumsulfat. Filtrering og konsentrering i vakuum, etterfulgt av kromatografi (kiselgel, etylacetat) ga 9432 (15 mg, 75 %).

25

(iii) 2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-4-amino-benzamid (9435)

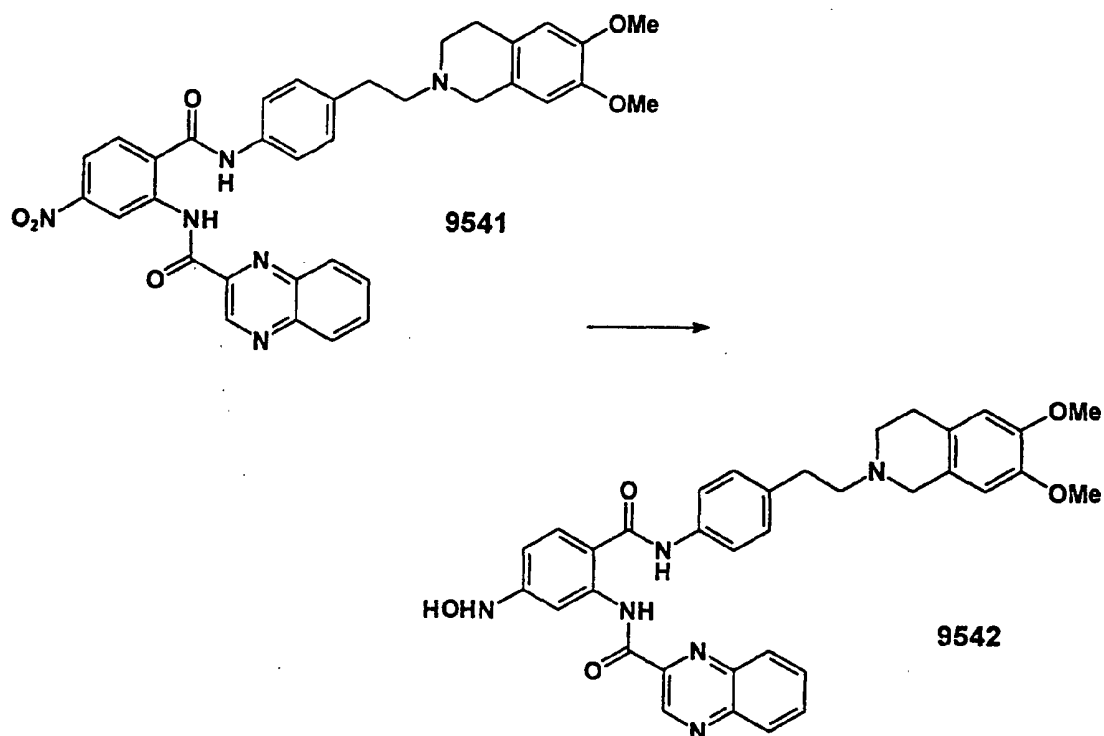


5

Platina(IV)oksid (5 mg) ble tilsatt til en oppløsning av 9420 (47 mg, 0,086 mmol) i metanol (2 ml) og etylacetat (2 ml), og blandingen ble omrørt under hydrogengass ved atmosfærisk trykk i 18 timer. Blandingens ble filtrert gjennom kiselgel (10 % metanol, 90 % etylacetat) og konsentrert i vakuum, hvilket ga 9435 (42 mg, 95 %) som et gult pulver.



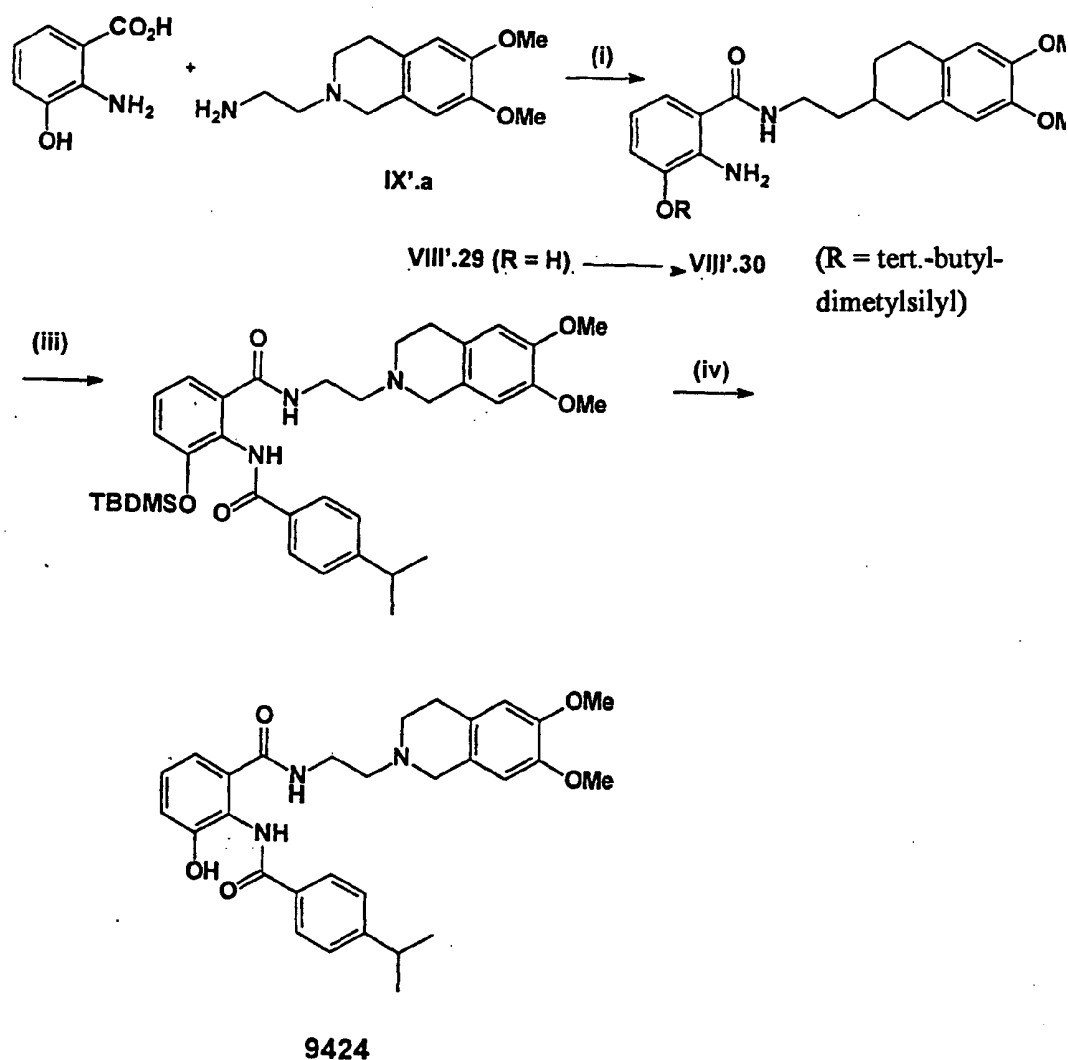
(iv) Kinoksalin-2-karboksylysyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-hydroksy-amino-fenyl)-amid (9542)



Platina(IV)oksid (4 mg) ble tilsatt til en oppløsning av 9541 (38 mg) i etanol (25 ml) og diklormetan (25 ml), og blandingen ble omrørt under hydrogengass ved atmosfærisk trykk i 18 timer. Blandingen ble filtrert gjennom kiselgel og konsentrert i vakuum. Triturering med etylacetat (x 1) og deretter dietyleter (x 3) ga 9542 (29 mg, 80 %) som et gult, fast stoff.

Eksempel 6:Fremstilling av forbindelser med formel (Ia) under anvendelse av beskyttelse av strategiske grupper

- 5 (a) 2-(4-isopropyl-benzoylamino)-N-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-3-hydroksy-benzamid (9424) ble fremstilt som vist i skjema 4:

10 Trinn (i)

En oppløsning av den kommersielt tilgjengelige 3-hydroksyantranilsyre (324 mg, 2,12 mmol), amin IX'.a (500 mg, 2,12 mmol), N-sykloheksyl-N-(2-morfolinoetyl)-karbodiimid-

metyl-p-toluensulfonat (987 mg, 2,33 mmol), 1-hydroksy-benzotriazolmonohydrat (315 mg, 2,33 mmol) og trietylamin (0,32 ml, 2,44 ml) i vannfritt diklormetan (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Vandig opparbeidelse etterfulgt av flashkromatografi (2 % metanol, 98 % diklor-  
5 metan, kiselgel) og triturerering (dietyleter) ga VIII'.29 (174 mg) som et oransje, fast stoff.

#### Trinn (ii)

10 En oppløsning av VIII'.29 (170 mg, 0,46 mmol), imidazol (34 mg, 0,50 mmol) og tert.-butyldimetylsilylchlorid (76 mg, 0,50 mmol) i dimetylformamid (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 3 dager. En ytterligere mengde av tert.-butyldimetylsilylchlorid (206 mg, 1,37 mmol) og imidazol (93 mg,  
15 1,37 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4 timer. Vandig opparbeidelse etterfulgt av flashkromatografi (2 % metanol, 98 % etylacetat, kiselgel) ga VIII'.30 (142 mg) som en gul olje.

#### 20 Trinn (iii)

Trietylamin (1,12 ml, 8,04 mmol) og amin VIII'.30 (1,57 g, 3,24 mmol) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av 4-isopropylbenzoylchlorid (fremstilling som beskrevet for 9398, 738 mg, 4,04 mmol) i vannfritt diklormetan (20 ml) under  
25 avkjøling i et is-/vannbad. Blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 18 timer. Blandingen ble helt i mettet natriumkarbonatoppløsning (50 ml) og ekstrahert med diklormetan (75 ml) to ganger. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over tørt magnesiumsulfat og redusert  
30 i vakuum. Flashkromatografi (2 % metanol, 98 % etylacetat, kiselgel) ga 2-(4-isopropyl-benzoylamino)-3-(tert.-butyldimetylsilanyloksy)-N-[2-(6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl)-etyl]-benzamid (367 mg) som et kremfarget, fast stoff.

35

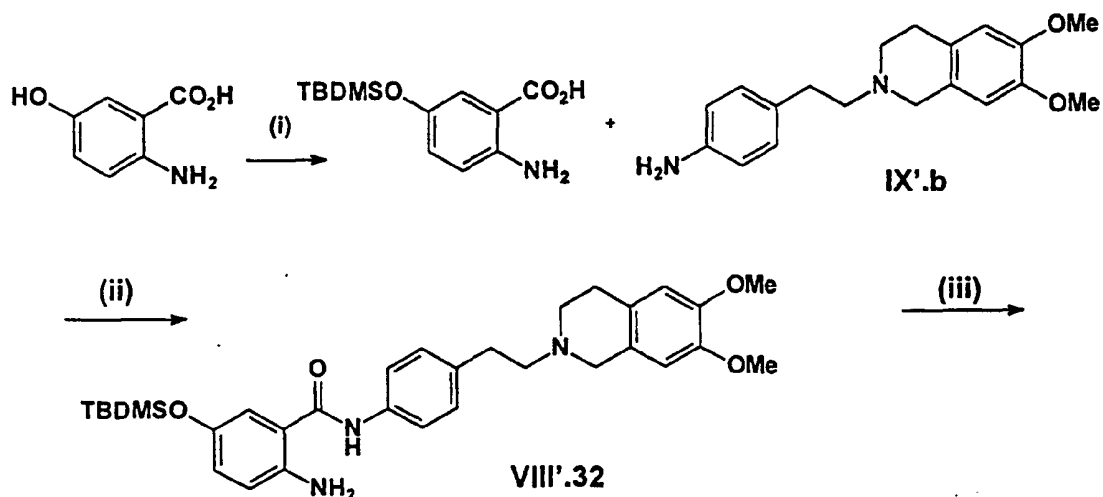
#### Trinn (iv)

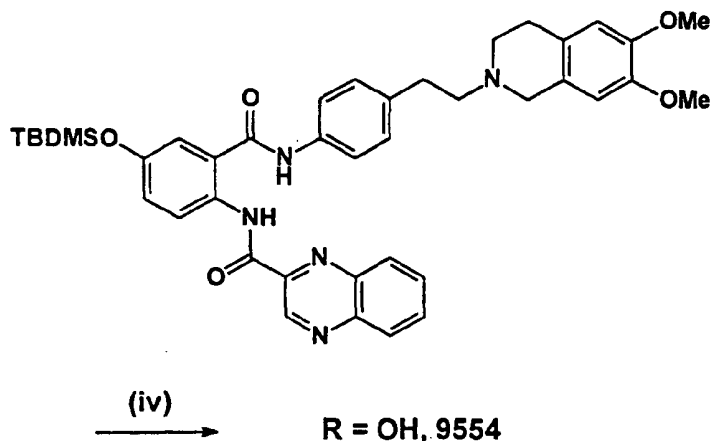
En oppløsning av tetrabutylammoniumfluorid (1,0 M i tetrahydrofuran, 0,63 ml, 0,63 mmol) ble tilsatt til en opp-

løsning av 2-(4-isopropyl-benzoylamino)-3-(tert.-butyl-dimetylsilanyloksy)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl)-etyl]-benzamid (365 mg, 0,58 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) under avkjøling i et is-/vannbad. Etter omrøring i 30 minutter ble blandingen helt i mettet ammoniumkloridopløsning (30 ml) og ekstrahert med etylacetat (50 ml) to ganger. De kombinerte organiske lag ble vasket med vann (50 ml), saltvann (50 ml), tørket over tørt magnesiumsulfat og redusert i vakuum. Flashkromatografi (2 % metanol, 98 % etylacetat, kiselgel) ga 9424 (220 mg) som et lysegult, fast stoff.

(b) Kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-hydroksy-fenyl)-amid (9554) ble fremstilt som vist i skjema 5:

Skjema 5



Trinn (i)

Imidazol (1,8 g, 26,1 mmol) og tert.-butyldimetylsilyl-  
 klorid (3,95 g, 26,1 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av  
 5 den kommersielt tilgjengelige 5-hydroksyantranilsyre  
 (1,0 g, 6,54 mmol) i dimetylformamid (40 ml) under av-  
 kjøling i et is-/vannbad. Blandingen fikk oppvarmes til  
 romtemperatur og ble omrørt i 18 timer. Vandig opparbeidel-  
 se ga en uren prøve på 2-amino-5-(tert.-butyldimetyl-  
 10 silanyloksy)-benzoesyre (1,74 g), som ble anvendt i trinn  
 (ii) uten ytterligere rensing.

Trinn (ii)

2-amino-5-(tert.-butyldimetylsilanyloksy)-benzoesyre fra  
 15 trinn (i) (1,6 g), amin IX'.b (1,87 g, 6,0 mmol) N-syklo-  
 heksyl-N-(2-morfolinoetyl)-karbodiimid-metyl-p-toluensulfo-  
 nat (2,79 g, 6,6 mmol) og 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat  
 (0,89 g, 6,6 mmol) ble oppløst i vannfritt diklormetan  
 (50 ml) og omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Vandig opp-  
 20 arbeidelse etterfulgt av flashkromatografi (kiselgel) ga  
 VIII'.31 (443 mg) som et gult skum.

Trinn (iii)

2-kinoksaloylchlorid (67 mg, 0,35 mmol) ble tilsatt til en  
 25 oppløsning av amin VIII'.31 (200 mg, 0,28 mmol) og trietyl-  
 amin (0,10 ml, 0,72 mmol) i vannfritt diklormetan (10 ml)  
 under avkjøling i et is-/vannbad. Blandingen fikk oppvarmes

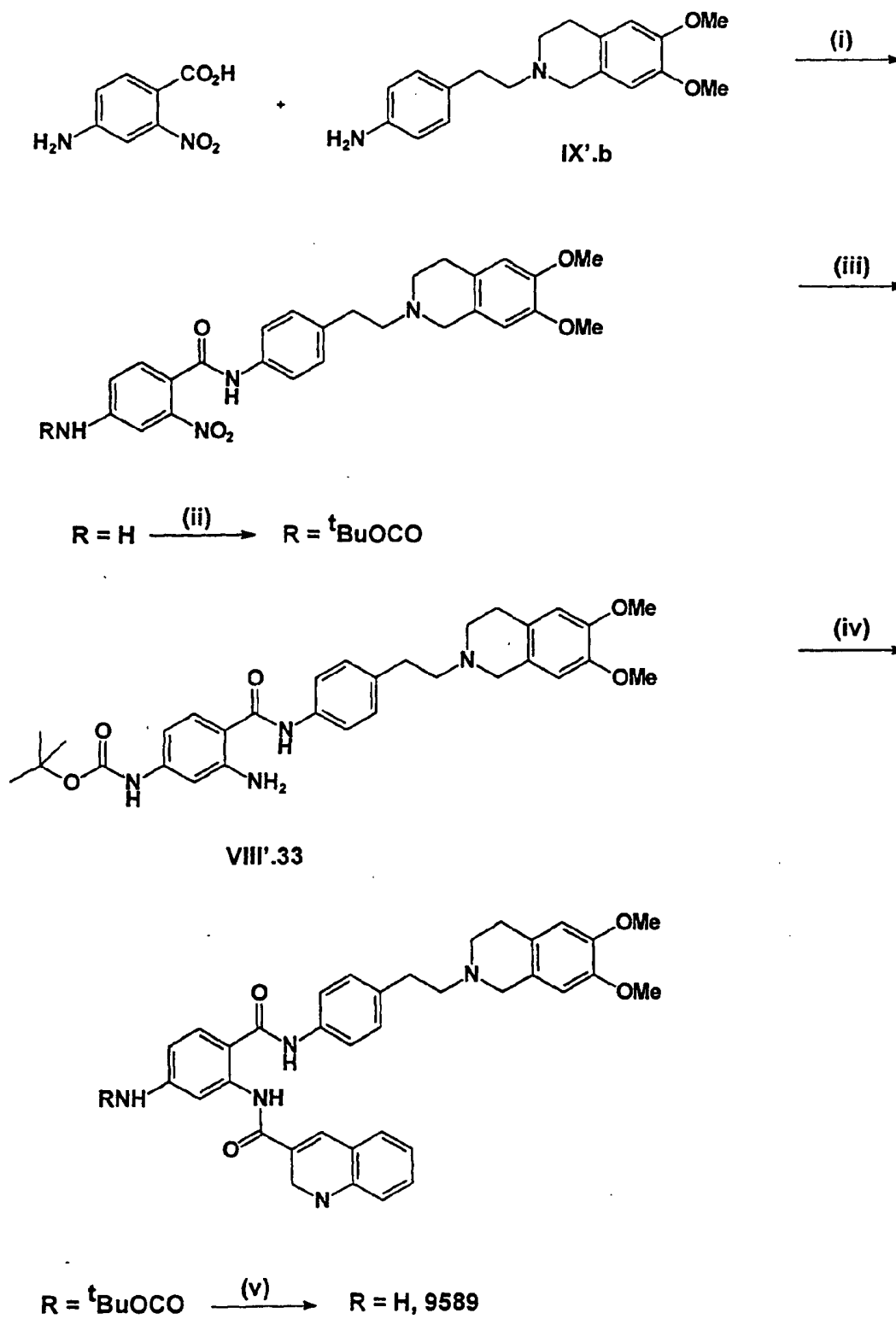
til romtemperatur og ble omrørt i 18 timer. Vandig opparbeidelse og flashkromatografi (kiselgel, 2 % metanol, 98 % etylacetat) ga kinoksalin-2-karboksytsyre-(4-(tert.-butyldimetylsilanyloksy)-2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid (183 mg) som et gult skum.

#### Trinn (iv)

En oppløsning av tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran (1,0 M, 0,067 ml, 0,067 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av kinoksalin-2-karboksytsyre-(4-(tert.-butyldimetylsilanyloksy)-2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid (150 mg, 0,21 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) under avkjøling i et is-/vannbad. Blandingen ble omrørt i 30 minutter, helt i mettet ammoniumkloridoppløsning (20 ml) og ekstrahert med etylacetat (30 ml) to ganger. De kombinerte organiske faser ble vasket med vann (30 ml), saltvann (30 ml), tørket over tørt magnesiumsulfat og redusert i vakuum. Flashkromatografi (kiselgel, 2 % metanol, 98 % etylacetat) og triturering i dietyleter ga 9554 (32 mg) som et gult, fast stoff.

(c) Kinolin-3-karboksytsyre-5-amino-2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid (9589) ble fremstilt som vist i skjema 6.

## Skjema 6



Trinn (i)

En oppløsning av 4-amino-2-nitrobenzosyre (0,96 g, 5,3 mmol), amin IX'.b (1,65 g, 5,3 mmol), hydroksybenzotriazolmonohydrat (0,79 g, 5,8 mmol), N-sykloheksyl-N-(2-morfolinoetyl)-karbodiimid-metyl-p-toluensulfonat (2,46 g, 5,8 mmol) i vannfritt diklormetan (15 ml) ble omrørt ved 20-25 °C i 18 timer. Vann (15 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (15 ml) tre ganger. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over 10 tørt magnesiumsulfat og redusert i vakuum. Triturering i dietyleter og flashkromatografi (10 % metanol, 90 % diklormetan) ga det intermediære nitroamin (0,42 g) som et oransje, fast stoff.

15 Trinn (ii)

En oppløsning av produktet i trinn (i) (0,42 g, 0,88 mmol), di-tert.-butyldikarbonat (0,24 g, 1,10 mmol) og N,N-dimetylaminopyridin (5 mg, 0,04 mmol) i vannfritt diklormetan (15 ml) ble omrørt i et is-/vannbad i 1 time, fikk opp- 20 varmes til romtemperatur og ble omrørt i ytterligere 3 dager. Kaliumkarbonatoppløsning (15 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (15 ml) tre ganger. De kombinerte organiske lag ble tørket over magnesiumsulfat og tørket i vakuum. Kromatografi (2,5 % 25 metanol, 97,5 % diklormetan, kiselgel) ga det intermediære beskyttede nitroamin (0,37 g).

Trinn (iii)

Til en oppløsning av dette produkt (0,35 g, 0,61 mmol) i 30 etanol (5 ml) og diklormetan (5 ml) ble det tilsatt 10 % palladium-på-karbon (35 mg). Blandingens ble omrørt under hydrogen-gass ved atmosfærisk trykk i 18 timer. Blandingens ble filtrert gjennom Celite™ og redusert inntil den begynte å krystallisere. Etter avkjøling av produktet ble 35 amin VIII'.32 (0,19 g) isolert som et gult, krystallinsk, fast stoff.



Trinn (iv)

amin VIII'.32 (192 mg, 0,35 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av kinolin-3-karboksylysyreklorid (82 mg, 0,43 mmol) i vannfritt diklormetan (3 ml) under avkjøling i et is-/vannbad. Den resulterende oppløsning ble omrørt i 1 time, fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i ytterligere 18 timer. Fortynnet kaliumkarbonatoppløsning (30 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med kloroform (30 ml). Den organiske fase ble vasket med vann fire ganger, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og redusert i vakuum. Triturering med tørr dietyleter og omkrystallisering (metanol, diklormetan) ga produktet, Boc-beskyttet 9589, som et kremfarget, fast stoff (0,19 g).

15 Trinn (v)

En oppløsning av ovennevnte forbindelse (78 mg, 0,11 mmol) ble omrørt i en blanding av 5 N saltsyre (20 ml) og etanol (25 ml) i 3 dager. Blandingene ble gjort basisk med mettet kaliumkarbonatoppløsning og ekstrahert med diklormetan (50 ml) tre ganger. De kombinerte organiske faser ble tørket over tørt magnesiumsulfat og redusert i vakuum. Flashkromatografi (2,5 % metanol, 97,5 % diklormetan) og omkrystallisering fra metanol/diklormetan ga tittel-forbindelsen, 9589, som et lysebrunt, fast stoff (15 mg).

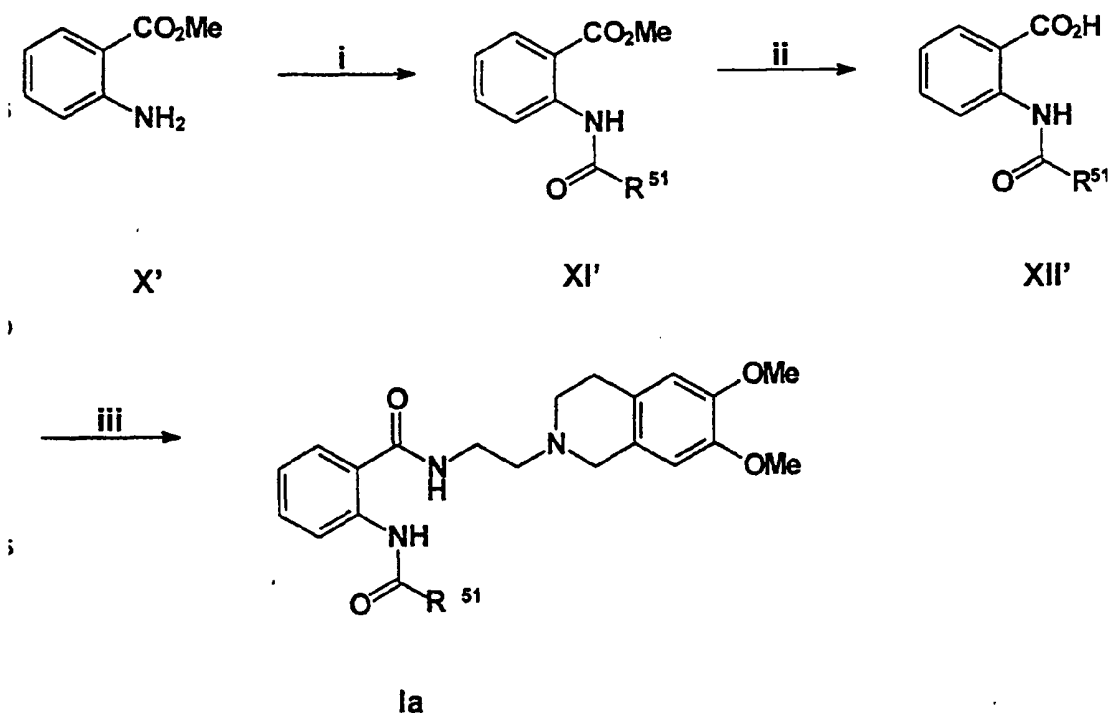
25

Eksempel 7:Fremstilling av forbindelser med formel Ia fremstilt fra metylantranilat (fremgangsmåtevariant (b'))

Ruten til forbindelsene med formel (Ia) via mellomproduktet med formel XII' er vist i skjema 7:

30

Skjema 7



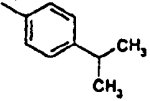
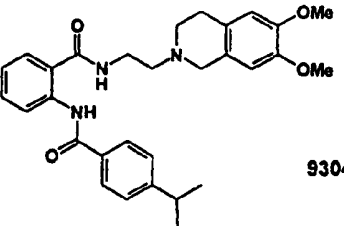
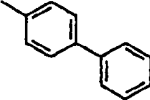
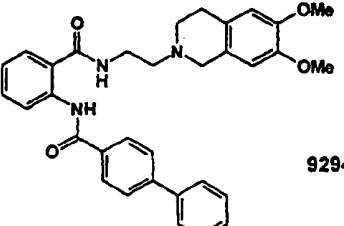
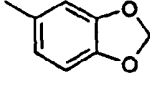
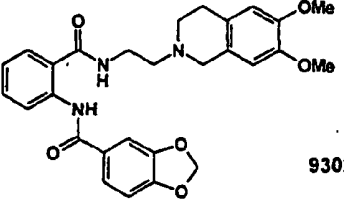
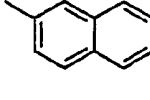
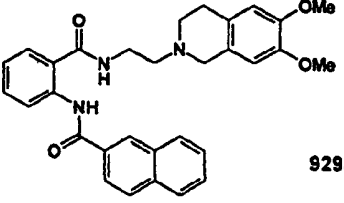
Omsetning av kommersielt tilgjengelig metylantranilat X' med et syreklorid med formel R<sup>51</sup>-COCl i nærvær av trietylamin, under anvendelse av diklormetan som oppløsningsmiddel ved romtemperatur i 1-14 timer, ga mellomproduktet med den generelle formel XI'. Hydrolyse av den intermediære ester XI' ble oppnådd ved å behandle den med natriumhydroksid i metanol/vann under tilbakesløp i 1-5 timer. Surgjøring av blandingen med HCl etterfulgt av opparbeidelse ga den intermediære syre XII'.

Fremstilling av sluttproduktet med formel Ia ble oppnådd ved å koble denne syre med amin IX'.a. Til en oppløsning av den intermediære syre i THF ble det tilsatt 1,1-karbonyldiimidazol (1,1 ekvivalenter), og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Til denne blanding ble det tilsatt amin IX'.a (1,0 ekvivalent) og pyridinium-p-toluen-sulfonat (2,6 ekvivalenter). Den resulterende blanding ble kokt under tilbakesløp i 56 timer og avkjølt. Etter fjerning

av oppløsningsmidlet og opparbeidelse ble produktet renset ved flashkromatografi over kiselgel. Forbindelsene fremstilt via denne generelle rute er oppsummert i tabell 13.

5

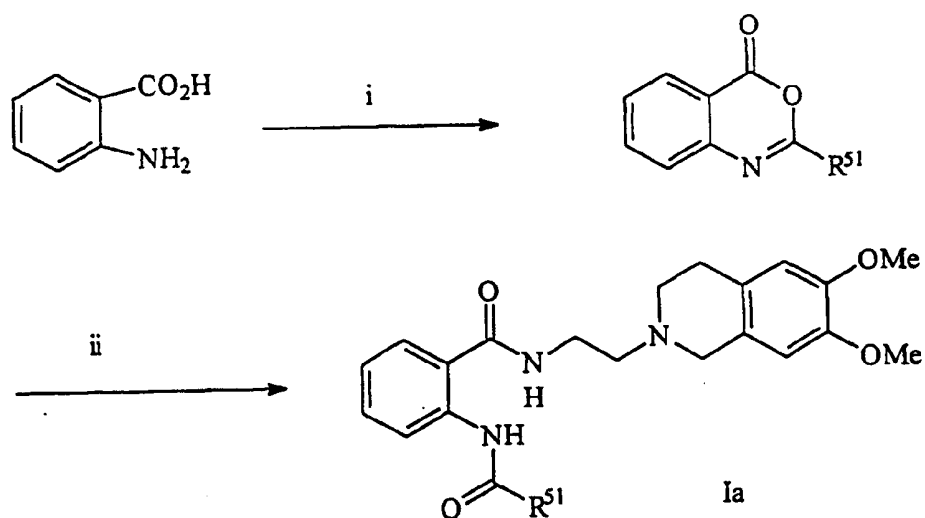
Tabell 13

R <sup>51</sup>	Forbindelse med formel Ia
	 <p style="text-align: right;">9304</p>
	 <p style="text-align: right;">9294</p>
	 <p style="text-align: right;">9302</p>
	 <p style="text-align: right;">9295</p>

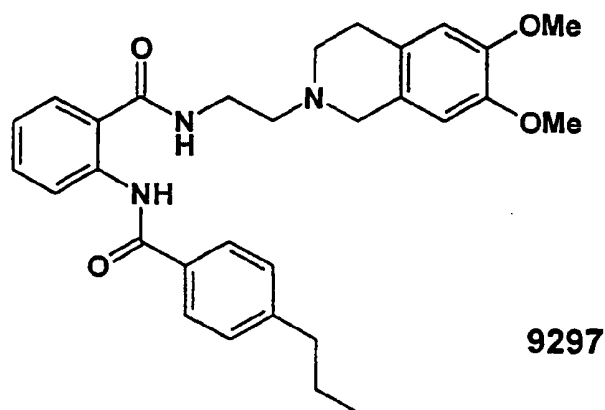
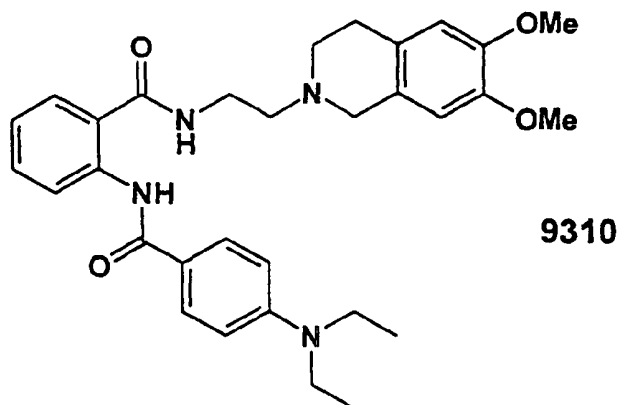
Eksempel 8:

Fremstilling av forbindelser med formel Ia via azalaktoner med den generelle formel XIII' (fremgangsmåte (c'))

5

Skjema 8

Reaksjonen mellom kommersielt tilgjengelig antranilsyre og  
 10 et syreklorid med den generelle formel R<sup>51</sup>-COCl i pyridin  
 eller en pyridin-/diklormetanblanding ved 0 °C i 38 timer  
 frembringer azalaktone mellomproduktene med formel XIII'.  
 Behandling av dette mellomprodukt med amin IX'.a i tilbake-  
 løpende toluen i nærvær av p-toluensulfonsyre eller kamfer-  
 15 sulfonsyre i 14-24 timer frembringer forbindelser med den  
 generelle formel Ia. Sluttproduktene ble rensset ved flash-  
 kolonnekromatografi over kiselgel. Følgende forbindelser  
 med formel Ia ble fremstilt via denne rute:



Eksempel 9:

5 Fremstilling av salter

Hydrokloridsaltene av forbindelsene med formel (I) ble fremstilt ved å behandle en oppløsning av forbindelsene i THF med 2 molar saltsyre, etterfulgt av sonikering inntil en klar oppløsning var oppnådd. Løsningsmidlet ble deretter  
10 fjernet i vakuum, og den resterende oppløsning ble frysetørket, hvilket ga hydrokloridsaltet.

I en alternativ metode ble hydrokloridsalter fremstilt ved å boble HCl-gass gjennom en oppløsning av den tilsvarende  
15 frie base i THF, etterfulgt av inndamping til tørrhet.

Eksempel 10:Farmasøytisk blanding

Tabletter som hver veier 0,15 g og inneholder 25 mg av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, kan fremstilles som

5 følger:

Blanding for 10 000 tabletter

Forbindelse ifølge oppfinnelsen (250 g)

laktose (800 g)

10 maisstivelse (415 g)

talkumpulver (30 g)

magnesiumsulfat (5 g)

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen, laktosen og halvparten av  
15 maisstivelsen blandes. Blandingen presses deretter gjennom en sikt av størrelse 0,5 mm mesh. Maisstivelse (10 g) suspenderes i varmt vann (90 ml). Den resulterende pasta anvendes for å granulere pulveret. Granulatet tørkes og knuses til små fragmenter i en sikt av størrelse 1,4 mm  
20 mesh. Den resterende mengde av mais, talkum og magnesiumsulfat tilsettes, blandes forsiktig og presses til tabletter.

Eksempel 11:

25 Karakterisering av forbindelsene med formel (I)

Forbindelsene fremstilt i eksemplene 2-9 ble karakterisert ved massespektroskopi, mikroanalyse, proton-NMR og, i noen tilfeller, infrarød teknikk. Resultatene er angitt i følgende tabeller.

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9304	C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 501	MH <sup>+</sup> 502 (70 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,29 (6 H, 2 x d), 2,86 (6 H, br.m), 3,0 (1 H, septett), 3,68 (4 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,08 (1 H, t), 7,16 (1 H, br.s), 7,38 (2 H, d), 7,51 (2 H, t), 7,99 (2 H, d), 8,82 (1 H, d), 12,22 (1 H, br.s)
9405	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 535/537	MH <sup>+</sup> 536 (15 %) 206 (70 %)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,28 (6 H, d), 2,74-2,80 (6 H, m), 2,95-3,04 (1 H, m, CH), 3,60 (2 H, br.s), 3,65-3,70 (2 H, m), 3,81 (3 H, s, OMe), 3,83 (3 H, s, OMe), 6,49 (1 H, s), 6,58 (1 H, s), 7,10 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,32-7,40 (3 H, m), 7,88 (2 H, d, J = 7 Hz), 8,44 (1 H, d, J = 8 Hz), 10,36 (1 H, br.s, NH)
9354	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl 535/537	MH <sup>+</sup> 536 (30 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,28 (6 H, d, J = 7 Hz), 2,75-2,85 (6 H, m), 2,95-3,02 (1 H, m, CH), 3,62-3,66 (4 H, m), 3,84 (3 H, s, OMe), 3,86 (3 H, s, OMe), 6,54 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,00 (1 H, br.s, NH), 7,37 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,44-7,47 (2 H, m), 7,95 (2 H, d, J = 7 Hz), 8,80 (1 H, d, J = 8 Hz), 12,01 (1 H, br.s, NH)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9350	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 535,5	MH <sup>+</sup> 536:538- 3:1 ratio P cpd (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,29 (6 H, d), 2,90-3,42 (8 H, m), 3,78-3,98 (9 H, m), 6,55 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 7,12 (1 H, d), 7,34 (2 H, d), 7,84 (1 H, dd), 7,96 (2 H, d), 7,92-8,06 (1 H, br.m), 8,95 (1 H, s), 12,48 (1 H, s)
9401	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 535,5g	MH <sup>+</sup> 536/538 [-3:1 intensi- tet, Cl cpd] (47 %) basetopp 192 (100 %)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,30 (6 H, d), 2,75-3,03 (7 H, m), 3,58-3,68 (2 H, m), 3,72 (2 H, br.s), 3,82 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 6,50 (1 H, s), 6,59 (1 H, s), 7,20 (1 H, t), 7,34 (2 H, d), 7,28-7,48 (1 H, br.m), 7,50 (1 H, d), 7,54 (1 H, d), 7,54 (1 H, d) 7,92 (2 H, d), 9,25 (1 H, s)
9394	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Br 579/581	MH <sup>+</sup> 580 (15 %) 206 (70 %)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,28 (6 H, d, J = 7 Hz), 2,78-2,87 (6 H, m), 2,95-3,02 (1 H, m, CH), 3,60-3,65 (4 H, m), 3,83 (3 H, s, OMe), 3,85 (3 H, s, OMe), 6,54 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,90 (1 H, br.s, NH), 7,36 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,55-7,60 (2 H, m), 7,94 (2 H, d, J = 7 Hz), 8,74 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,99 (1 H, br.s, NH)



Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9349	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 519	MH <sup>+</sup> 520 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,29 (6 H, d), 2,80-3,10 (7 H, m), 3,65-3,90 (10 H, m), 6,54 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,77 (1 H, t), 7,38 (2 H, d), 7,67 (1 H, br.s), 7,98 (2 H, d), 8,67 (1 H, d), 12,53 (1 H, s) og ett uobservert NH-signal
9398	C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 515	MH <sup>+</sup> 516 (24 %) 206 (70 %) Basetopp 206 (100 %)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,28 (6 H, d), 2,32 (3 H, s), 2,66-2,84 (6 H, m), 2,97 (1 H, septett), 3,55 (2 H, dd), 3,62 (2 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 6,51 (1 H, s), 6,59 (1 H, s), 6,95 (1 H, br.s), 7,15 (1 H, t), 7,28-7,40 (4 H, m), 7,95 (2 H, d), 10,12 (1 H, s)
9399	C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 531	MH <sup>+</sup> 532 (10 %) Basetopp 192 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,28 (6 H, d), 2,60-2,82 (6 H, m), 2,97 (1 H, septett), 3,50-3,60 (4 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,48 (1 H, s), 6,58 (1 H, s), 6,93 (1 H, br.s), 7,02 (1 H, d), 7,12 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,32 (2 H, d), 7,90 (2 H, d), 8,94 (1 H, s)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9424	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 517	MH <sup>+</sup> 518 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,28 ppm (6 H, s), 2,78-3,04 (6 H, m), 2,98 (1 H, septett), 3,60-3,86 (4 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 6,52 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,10-7,28 (3 H, m), 7,38 (2 H, d), 7,40-7,64 (1 H, br.s), 8,02 (2 H, d), 10,18 (1 H, s), 12,32 (1 H, s)
9420	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	MH <sup>+</sup> 547 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,20 (1 H, s), 9,68 (1 H, d, J = 1 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,84 (1 H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,52 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,48 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,38 (1 H, br.s), 6,62 (1 H, s), 6,54 (1 H, s), 3,86 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,72-3,54 (4 H, m), 3,02 (1 H, septett, J = 7 Hz), 2,90-2,78 (6 H, m), 1,30 (6 H, d, J = 7 Hz)
9435	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 517 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,70 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, J=1Hz), 8,00 (2 H, d, J=8Hz), 7,36 (2 H, d, J=8Hz), 7,28 (1 H, d, J=8Hz), 6,88 (1 H, br.s), 6,64 (1 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,30 (1 H, dd, J=8Hz, 1Hz), 4,06 (2 H, br.s), 3,88 (3 H,s), 3,86 (3 H, s), 3,68-3,58 (4 H, m), 3,00 (1 H, sept. J=7Hz), 2,90-2,74 (6 H, m), 1,30 (6 H, d, J = 7 Hz)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9432	C <sub>36</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 577	MH <sup>+</sup> 578 (20 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,28 (6 H, 2 x d, J = 7 Hz), 2,80-2,85 (6 H, m), 2,94-3,02 (1 H, m, CH), 3,62-3,70 (4 H, m), 3,80 (3 H, s, OMe), 3,82 (3 H, s, OMe), 6,52 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,20 (1 H, br.s, NH), 7,30-7,40 (5 H, m), 7,46 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,65-7,75 (2 H, m), 8,00 (2 H, d, J = 7 Hz), 8,87 (1 H, d, J = 8 Hz), 12,12 (1 H, br.s, NH)
9410	C <sub>34</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 551	MH <sup>+</sup> 552 (6 %) Basetopp 316 (100 %)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,30 (6 H, d), 2,88-3,12 (7 H, m), 3,70-3,89 (10 H, m), 6,55 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,26 (1 H, s), 7,33-7,43 (3 H, m), 7,52 (1 H, t), 7,82 (2 H, t), 8,03 (2 H, d), 8,32 (1 H, br.s), 9,27 (1 H, s), 12,08 (1 H, s)
9256.0	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> = SO <sub>2</sub> Da	SO <sub>3</sub> Da MH <sup>+</sup> 20 % 148 Da 100 % 267 Da 20 % 192 Da 45 %	DCI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,76-2,87 (6 H, m), 3,05 (6 H, 2 x s), 3,61-3,68 (4 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,77 (2 H, d), 6,95-7,04 (2 H, overlapping t og br.s), 7,43-7,50 (2 H, m), 7,77 (2 H, d), 8,80 (1 H, d), 11,99 (1 H, br.s)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9297.00	C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 501	MH <sup>+</sup> 502 (100 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> / 400,134 MHz	0,98 (3 H, t), 1,68 (2 H, sekstett), 2,68 (2 H, t), 2,74-2,85 (6 H, m), 3,62 (4 H, s og t), 3,81 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,02 (1 H, br.s), 7,05 (1 H, t), 7,31 (2 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,5 (1 H, t), 7,98 (2 H, d), 8,8(1 H, d), 12,20 (1 H, br.s), t er ikke tydelig
9395	C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> 529 Da	MH <sup>+</sup> 530 Da (100 %)	DCI +/- NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	0,92 (3 H, t), 1,30-1,40 (4 H, m), 1,42-1,69 (2 H, overlappende vann og prøvesignaler), 2,68 (2H, t), 2,85-2,97 (6 H, m), 3,67-3,79 (4 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,08 (1 H, t), 7,32 (2 H, d), 7,5-7,65 (2 H, m), 7,98 (2 H, d), 8,82 (1 H, d), 12,24 (1 H, br.s)
9331.0	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> 541 Da	MH <sup>+</sup> 530 Da 25 % 192 Da 100 % 102 Da 100 %	DCI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,20-1,33(1H, br.m), 1,42 (4H, br.m), 1,78 (1 H, br.d), 1,89(4H, br.m), 2,59(1H,br.m), 2,89 (6H, m), 3,64-3,75(4H, overlapp. sign.), 3,82 (3H, s), 3,86(3H, s), 6,55(1H, s), 6,63 (1H, s), 7,09(1H, t), 7,35(2H, d), 7,48-7,61 (2H, m), 7,99(2H,d), 8,82(1H, d), 12,21 (1 H, br.s)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9294.00	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 535	MH <sup>+</sup> 536 (100 %)	CI	400,134 MHz CDCl <sub>3</sub>	2,82 (6 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,68 (2 H, t), 3,82 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 6,52 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,08 (1 H, br.s), 7,09 (1 H, t), 7,4 (1 H, t), 7,46 (3 H, m), 7,52 (1 H, t), 7,64 (2 H, d), 7,74 (2 H, d), 8,12 (2 H, d), 8,85 (1 H, d), 12,34 (1 H, s)
9295.00	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 509	MH <sup>+</sup> 510 (100 %)	ESI	400,134 MHz CDCl <sub>3</sub>	2,81 (6 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,66 (2 H, t), 3,82 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,06 (1 H, br.s), 7,1 (1 H, t), 7,48-7,61 (4 H, m), 7,89 (1 H, d), 7,96 (1 H, d), 8,04 (1 H, d), 8,12 (1 H, d), 8,6 (1 H, s), 8,8 (1 H, d), 12,42 (1 H, s)
9302	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> 503	MH <sup>+</sup> og (M-H) <sup>+</sup> 50:50 502 (100 %)	ESI	400 13 MHz	2,86 (6 H, br.m), 3,7 (4 H, t og s), 3,86 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 6,05 (2 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 6,91 (1 H, d), 7,08 (1 H, t), 7,5 (2 H, t), 7,53 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 8,79 (1 H, d), 12,2 (1 H, br.s)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9310.00	C <sub>31</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 530	MH <sup>+</sup> (>100 %)	CI	400,134 MHz	1,21 (6 H, t), 2,85 (6 H, m) <sup>*</sup> , 3,42 (4 H, q), 3,68 (4 H, m) <sup>x</sup> , 3,82 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,52 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 6,71 (2 H, d), 7,01 (1 H, t), 7,11 (1 H, br.s), 7,48 (2 H, 1 H, t + d) <sup>*</sup> , 7,94 (2 H, d), 8,82 (1 H, d), 11,98 (1 H, br.s) <sup>*</sup> ser nesten ut som tripplett <sup>x</sup> kunne være tripplett og singlett <sup>*</sup> mulig overlappende tripplett og dublett
9334	C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> 515	MH <sup>+</sup> 516 (100 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,39 (9 H, s), 2,79-2,91 (8 H, m), 3,61-3,71 (2 H, br.s), 3,81 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,04-7,11 (1 H, m), 7,46-7,56 (4 H, m), 8,01 (2 H, d), 8,82 (1 H, d), begge NH-protoner ikke observert, dårlige spektra
9351	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> 459	MH <sup>+</sup> 460 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,75-2,85 (6 H, m), 3,62-3,65 (4 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,85 (3 H, s, OMe), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,04-7,10 (2 H, m), 7,45-7,55 (5 H, m), 8,03-8,06 (2 H, m), 8,84 (1 H, d, J = 8 Hz), 12,25 (1 H, br.s, NH)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9380	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> -N <sub>3</sub> Br 538	MH <sup>+</sup> 538/540 1:1 (100 %)	DCI+/	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,95-3,07 (6 H, m), 3,74-3,86 (10 H, m), 6,54 (1 H, s), 6,63 (1 H, s), 7,63 (1 H, t), 7,93 (2 H, d), 8,79 (1 H, d), 12,47 (1 H, br.s) NH-proton ikke observert
9381	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> SO <sub>4</sub> Da	MH <sup>+</sup> 505 Da (100 %)	DCI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,89-3,07 (6 H, m), 3,71-3,89 (10 H, m), 6,55 (1 H, s), 6,66 (1 H, s), 7,19 (1 H, t), 7,51-7,60 (2 H, m), 7,74 (1 H, br.s), 8,22 (2 H, d), 8,37 (2 H, d), 12,77 (1 H, br.s)
9426	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 551	MH <sup>+</sup> 552 (8 %) Basetopp 69 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,80-3,00 (6 H, br.m), 3,60-3,90 (10 H, m), 6,53 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,06-7,12 (6 H, m), 7,18 (1 H, t), 7,38 (2 H, t), 7,50 (1 H, t), 7,62 (1 H, br.d), 8,03 (2 H, d), 8,81 (1 H, d), 12,31 (1 H, s)
9427	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 563	MH <sup>+</sup> 564 (32 %) Basetopp 328 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-2,98 (6 H, br.m), 3,62-3,80 (4 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,12 (1 H, t), 7,41 (1 H, br.s), 7,47-7,67 (5 H, m), 7,82 (2 H, d), 7,92 (2 H, d), 8,14 (2 H, d), 8,85 (1 H, d), 12,54 (1 H, s)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9442	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 549	MH <sup>+</sup> 550 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,78-3,02 (6 H, br), 3,60-3,78 (4 H, m), 3,86 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 4,06 (2 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,08 (1 H, t), 7,12-7,65 (10 H, m), 7,97 (2 H, d), 8,82 (1 H, d), 12,25 (1 H, s)
9459	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 557	MH <sup>+</sup> 558 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,28-2,08 (10 H, d), 2,72-2,94 (6 H, m), 3,60-3,76 (4 H, m), 3,87 (3 H, s), (3 H, s), 4,35 (1 H, m), 6,53 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 6,98 (2 H, d), 7,05 (1 H, t), 7,45-7,60 (2 H, m), 7,98 (2 H, d), 8,30 (1 H, d), 12,16 (1 H, s)
9460	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 565	MH <sup>+</sup> 566 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-2,88 (6 H, m), 3,58-3,68 (4 H, m), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 5,15 (2 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,95-7,55 (11 H, m), 8,04 (2 H, d), 8,80 (1 H, d), 12,18 (1 H, s)
9377	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 460	MH <sup>+</sup> 461 (77 %) Basetopp 206 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-2,95 (6 H, m), 3,62-3,90 (10 H, m), 6,52 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,10 (1 H, t), 7,14-7,28 (1 H, br.m), 7,40-7,62 (3 H, m), 7,88 (1 H, t), 8,28 (1 H, d), 8,78 (1 H, d), 8,86 (1 H, d), 12,94 (1 H, s)



Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9359	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 460	MH <sup>+</sup> 461 (32 %) Basetopp 356 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,75-2,95 (6 H, m), 3,60-3,77 (4 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,12 (1 H, t), 7,40-7,62 (4 H, m), 8,32 (1 H, dt), 8,78 (1 H, dd), 8,82 (1 H, d), 9,29 (1 H, s), 12,56 (1 H, s)
9384	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 460	MH <sup>+</sup> 461 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,76-2,94 (6 H, m), 3,60-3,72 (4 H, m), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,11 (1 H, t), 7,33 (1 H, br.s), 7,50-7,60 (2 H, m), 7,89 (2 H, d), 8,75-8,95 (3 H, m), 12,67 (1 H, s)
9391	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 565	M <sup>+</sup> 461 (8 %) Basetopp 206 (100 %)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,75-2,90 (6 H, m), 3,60-3,24 (4 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,07-7,20 (2 H, m), 7,47-7,59 (2 H, m), 8,75 (2 H, dd), 8,85 (1 H, d), 9,49 (1 H, s), 12,98 (1 H, s)
9347	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 511	MH <sup>+</sup> 512 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,75-3,00 (6 H, m), 3,70-3,90 (10 H, m), 6,52 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,10-7,52 (1 H, br.m), 7,15 (1 H, t), 7,56 (1 H, t), 7,65 (1 H, br.d), 8,82-8,94 (2 H, m), 8,15-8,40 (2 H, m), 8,88 (1 H, d), 9,74 (1 H, s), 13,14 (1 H, s)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9383	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 510	MH <sup>+</sup> 511 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,80-2,95 (6 H, m), 3,66-3,80 (4 H, br.m), 3,83 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 6,51 (1 H, s), 6,59 (1 H, s), 7,12 (1 H, t), 7,55 (1 H, t), 7,60 (1 H, br.d), 7,71 (2 H, m), 7,83 (1 H, d), 7,88 (1 H, d), 8,69 (1 H, d), 8,90 (1 H, d), 9,53 (1 H, d), 12,89 (1 H, s). Ett NH- signal ikke observert
9385	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 510	MH <sup>+</sup> 511 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub>	2,70-3,05 (6 H, m), 3,70-3,90 (10 H, m), 6,45 (1 H, s), 6,53 (1 H, s), 7,08 (1 H, t), 7,45 (1 H, br.s), 7,51 (1 H, t), 7,60-7,70 (2 H, m), 7,80 (1 H, t), 7,90 (1 H, d), 8,32-8,42 (3 H, m), 8,87 (1 H, d), 13,13 (1 H, s)
9389	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 510	M <sup>+</sup> 511 (100 %)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,88 (6 H, br.s), 3,63-3,79 (4 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 6,51 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,11 (1 H, t), 7,16-7,26 (1 H, m), 7,53 (1 H, t), 7,60 (1 H, br.d), 7,70-7,82 (2 H, m), 8,02 (1 H, d), 8,08 (1 H, d), 8,71 (1 H, s), 8,92 (1 H, d), 9,37 (1 H, s), 13,07 (1 H, s)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9397	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>10</sub>	MH <sup>+</sup> 511 (14 %)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,77-2,93 (6 H, m), 3,60-3,75 (4 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,12 (1 H, t), 7,31 (1 H, br.s), 7,50-7,68 (3 H, m), 7,83 (1 H, t), 8,03 (1 H, d), 8,19 (1 H, d), 8,80-8,90 (2 H, m), 9,55 (1 H, s), 12,72 (1 H, s)
9365	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> -O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> 466 (100 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,77-2,85 (6 H, m), 3,63-3,68 (4 H, m), 3,84 (3 H, s, OMe), 3,86 (3 H, s, OMe), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,04-7,10 (2 H, m), 7,36-7,38 (1 H, m), 7,45-7,51 (2 H, m), 7,63-7,65 (1 H, d), 8,10-8,12 (1 H, m), 8,77 (1 H, d, J = Hz), 12,21 (1 H, br.s, NH)
9367	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 499 (100 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,80-2,86 (6 H, m), 3,64-3,73 (4 H, m), 3,84 (3 H, s, OMe), 3,86 (3 H, s, OMe), 6,55 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,05-7,10 (2 H, m), 7,15-7,20 (1 H, m), 7,25-7,34 (2 H, m, mørk ved CHCl <sub>3</sub> ), 7,44-7,55 (3 H, m), 7,74 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,77 (1 H, d, J = 7 Hz), 9,09 (1 H, br.s, NH), 12,47 (1 H, br.s, NH)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9531	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 587	MH <sup>+</sup> 588 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,72-2,98 (8 H, m), 3,68 (2 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,16-7,34 (3 H, m), 7,55-7,64 (3 H, m), 7,68 (1 H, d), 7,80-7,94 (3 H, m), 8,14-8,34 (2 H, d), 8,86 (1 H, d), 9,75 (1 H, s), 12,65 (1 H, br.s)
9542	C <sub>35</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> 587	MH <sup>+</sup> 619 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,40 (1 H, s), 10,16 (1 H, s), 9,60 (1 H, s), 8,98 (1 H, s), 8,66 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,28-8,20 (1 H, m), 8,18-8,10 (1 H, m), 8,06-7,96 (2 H, m), 7,84 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,68 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,28 (2 H, d, J = 8 Hz), 6,70-6,60 (3 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,70 (3 H, s), 3,58 (2 H, s), 2,88-2,80 (2 H, m), 2,78-2,66 (6 H, m)
9543	C <sub>36</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 601	MH <sup>+</sup> 602 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,41 (3 H, s), 2,70-2,98 (8 H, m), 3,68 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,28 (2 H, d), 7,40 (1 H, d), 7,48 (1 H, s), 7,62 (2 H, d), 7,80-7,95 (3 H, m), 8,12-8,32 (2 H, m), 8,70 (1 H, d), 9,74 (1 H, s), 12,49 (1 H, br.s)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9554	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> 603	MH <sup>+</sup> 604 (100 %)	ESI	DMSO/400 MHz	2,55-2,87 (8 H, m), 3,45-3,77 (8 H, m), 6,63 (2 H, d), 7,07 (1 H, d), 7,21-7,31 (3 H, m), 7,49 (2 H, d), 7,94-8,24 (4 H, m), 8,44 (1 H, d), 9,57 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 10,48 (1 H, br.s), 2,08 (1 H, br.s)
9541	C <sub>35</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	MH <sup>+</sup> 663 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,98 (1 H, s), 10,84 (1 H, s), 9,4 (1 H, s), 9,56 (1 H, d, J = 2 Hz), 8,28-8,00 (6 H, m), 7,74 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,32 (2 H, d, J = 8 Hz), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,58 (2 H, s), 2,90-2,80 (2 H, m), 2,76-2,66 (6 H, m)
9561	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> <sup>-</sup> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 656 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	12,00 (1 H, s), 10,74 (1 H, s), 9,60 (1 H, s), 9,08 (1 H, s), 8,24 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,18-8,08 (2 H, m), 8,06-7,96 (2 H, m), 7,76-7,54 (3 H, m), 7,30 (2 H, d, J = 8 Hz), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,69 (3 H, s), 3,68 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,88-2,78 (2 H, m), 2,76-2,62 (6 H, m)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9562	C <sub>35</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>5</sub> - O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 606 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,70 (1 H, s), 10,50 (1 H, s), 9,60 (1 H, s), 8,58 (1 H, dd, J = 2, 12 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,18-8,10 (1 H, m), 8,08-7,98 (3 H, m), 7,70 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,28 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,24-7,14 (1 H, m), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,70 (3 H, s), 3,56 (2 H, s), 2,88-2,78 (2 H, m), 2,76-2,64 (6 H, m)
9564	C <sub>35</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>5</sub> - O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 606 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,72-2,98 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,98 (1 H, dd), 7,30 (2 H, d), 7,54 (1 H, dd), 7,64 (2 H, d), 7,82-7,94 (2 H, m), 8,16- 8,36 (3 H, m), 8,71 (1 H, d), 9,73 (1 H, s), 12,98 (1 H, br.s)
9568	C <sub>38</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>5</sub> - O <sub>4</sub> 605	MH <sup>+</sup> 606 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-3,00 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,20-7,45 (4 H, m), 7,60 (2 H, d), 7,80- 7,95 (3 H, m), 8,12-8,32 (2 H, m), 8,73-8,83 (1 H, m), 9,72 (1 H, s), 12,51 (1 H, br.s)

Nr.	Molekylformel	Massespek . data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9573	C <sub>37</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> 647	MH <sup>+</sup> 648 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-3,00 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,13 (1 H, s), 7,28 (2 H, d), 7,59 (2 H, d), 7,78-7,92 (3 H, m), 8,19 (1 H, d), 8,28 (1 H, d), 8,10 (1 H, s), 9,72 (1 H, s), 12,79 (1 H, br.s)
9544	C <sub>36</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 586	MH <sup>+</sup> 587 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,73-3,05 (8 H, m), 3,66 (2 H, s), 3,86 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,20 (1 H, t), 7,23-7,37 (2 H, m), 7,52-7,74 (5 H, m), 7,83 (1 H, t), 7,97-8,07 (2 H, m), 8,18 (1 H, d), 8,80 (1 H, s), 8,85 (1 H, d), 9,54 (1 H, s), 12,24 (1 H, br.s)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9571	C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>6</sub> - O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 605 (100 %)	CI <sup>+</sup>	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	12,24 (1 H, s), 10,51 (1 H, s), 9,32 (1 H, d, J = 2 Hz), 8,90 (1 H, d, J = 2 Hz), 8,38 (1 H, dd, J = 3, 12 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,14 (1 H, d, J = 2 Hz), 8,08 (1 H, dd, J = 7, 9 Hz), 7,92 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,74 (1 H, t, J = 8 H), 7,64 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,24-7,18 (1 H, m), 6,64 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 3,69 (3 H, s), 3,68 (3 H, s), 3,53 (2 H, s), 2,86-2,78 (2 H, m), 2,76-2,52 (6 H, m)
9574	C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>6</sub> - O <sub>4</sub> 604	MH <sup>+</sup> 605 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-3,05 (8 H, m), 3,67 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,10 (1 H, s), 7,15-7,45 (4 H, m), 7,52-7,70 (3 H, m), 7,84 (1 H, t), 8,00 (1 H, d), 8,18 (1 H, d), 8,27 (1 H, br.s), 8,70-8,82 (2 H, m), 9,51 (1 H, s), 11,98 (1 H, br.s)



Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9581	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	MH <sup>+</sup> 632 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,70 (1 H, s), 10,72 (1 H, s), 9,33 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 8,90 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,20- 8,10 (4 H, m), 7,91 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,72 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,64 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 8 Hz), 6,64 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 3,69 (3 H, s), 3,68 (3 H, s), 3,53 (2 H, s), 2,84-2,76 (2 H, m), 2,74-2,64 (6 H, m)
9545	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 586	MH <sup>+</sup> 587 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,68-2,98 (8 H, m), 3,66 (2 H, s), 3,86 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,15 (1 H, t), 7,38 (2 H, d), 7,55 (1 H, t), 7,58-7,72 (4 H, m), 7,80 (1 H, t), 7,89 (1 H, d), 8,02 (1 H, br.s), 8,28 (1 H, d), 8,32-8,40 (2 H, m), 8,83 (1 H, d), 12,72 (1 H, br.s)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9472	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 536	MH <sup>+</sup> 537 (15 %) 190 (100 %)	CI <sup>+</sup>	d <sub>c</sub> DMSO/ 400 MHz	12,26 (1 H, s), 10,48 (1 H, s), 8,74-8,70 (1 H, m), 8,68 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,08 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,68-7,58 (4 H, m), 7,30- 7,22 (3 H, m), 6,68 (1 H, s), 6,66 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,86-2,78 (2 H, m), 2,76-2,64 (6 H, m)
9482	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 536	MH <sup>+</sup> 537 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,75-2,95 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,84 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 6,54 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,15-7,20 (1 H, m), 7,28 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,41-7,46 (1 H, m), 7,52-7,68 (4 H, m), 7,97 (1 H, NH), 8,26-8,30 (1 H, m), 8,77-8,84 (2 H, m), 9,29 (1 H, s), 12,06 (1 H, br.s, NH)
9483	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 536	MH <sup>+</sup> 537 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,76-2,95 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,83 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 6,52 (1 H, s), 6,59 (1 H, s), 7,07-7,12 (1 H, m), 7,28 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,48-7,55 (3 H, m), 7,65 (1 H, d, J = 7 Hz), 7,84 (2 H, d, J = 7 Hz), 8,27 (1 H, br.s, NH), 8,74 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,82 (2 H, d, J = 7 Hz), 12,10 (1 H, br.s, NH)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9493	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 537	MH <sup>+</sup> 538 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,73-2,93 (8 H, m), 3,64 (2 H, s), 3,83 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,20-7,28 (3 H, m), 7,52-7,63 (3 H, m), 7,67 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,82 (1 H, s), 8,69-8,71 (1 H, m), 8,75-8,77 (1 H, m), 8,83 (1 H, d, J = 8 Hz), 9,49 (1 H, s), 12,48 (1 H, br.s, NH)
9527	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 551	MH <sup>+</sup> 552 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,65 (3 H, s, Me), 2,75-2,94 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,84 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 6,54 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,15-7,20 (1 H, m), 7,24-7,28 (2 H, m, mørt ved CHCl <sub>3</sub> ), 7,54-7,60 (3 H, m), 7,66 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,90 (1 H, s), 8,54 (1 H, s), 8,78 (1 H, d, J = 8 Hz), 9,34 (1 H, s), 12,39 (1 H, br.s, NH)
9557	C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 550	MH <sup>+</sup> 551 (100 %)	DCI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,65 (3 H, s), 2,73-2,99 (8 H, m), 3,64 (2 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,25-7,35 (4 H, m), 7,53 (2 H, d), 7,60 (1 H, t), 7,69 (1 H, d), 7,89 (1 H, s), 8,18 (1 H, d), 8,84 (1 H, d), 9,17 (1 H, s), 12,03 (1 H, s)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9582	C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> 566	MH <sup>+</sup> 567 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,70 (1 H, br.s), 10,45 (1 H, br.s), 9,73 (1 H, d), 8,45 (1 H, d), 8,15 (1 H, dd), 7,95 (1 H, d), 7,63-7,59 (3 H, m), 7,30-7,20 (3 H, m), 7,00 (1 H, d), 6,67 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,92 (3 H, s), 3,70 (3 H, s), 3,69 (3 H, s), 3,55 (2 H, s), 2,85-2,80 (2 H, m), 2,72-2,65 (6 H, m)
9569	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> 593	MH <sup>+</sup> 594 (50 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,22-1,27 (3 H, t, Me), 2,75-2,95 (8 H, m), 3,25 (2 H, q, J = 8 Hz, COCH <sub>3</sub> ), 3,66 (2 H, s), 3,84 (3 H, s, OMe), 3,85 (3 H, s, OMe), 6,55 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 7,25-7,31 (3 H, m, mørk ved CHCl <sub>3</sub> ), 7,53-7,65 (3 H, m), 7,69 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,82 (1 H, br.s, NH), 8,83 (1 H, d, J = 8 Hz), 9,31 (1 H, s), 9,48 (1 H, s), 12,62 (1 H, br.s, NH)
9456	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 535	M <sup>+</sup> 536 (100 %)	CI	DMSO/400 MHz	2,63-2,75 (6 H, m), 2,78-2,85 (2 H, m), 3,54 (2 H, s), 3,68 (6 H, 2 x s), 6,63 (2 H, d), 7,21-7,3 (3 H, m), 7,52-7,64 (6 H, m), 7,88-7,97 (3 H, m), 8,52 (1 H, d), 10,44 (1 H, s), 11,78 (1 H, s)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9510	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 549	MH <sup>+</sup> 550 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,31 (3 H, s), 2,70-2,98 (8 H, m), 3,67 (2 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,81 (1 H, d), 7,28 (2 H, d), 7,42-7,62 (6 H, m), 7,98-8,04 (2 H, m), 8,26 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 11,80 (1 H, s)
9511	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 549	MH <sup>+</sup> 550 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,25 (3 H, s), 2,70-2,98 (8 H, m), 3,67 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,22-7,34 (3 H, m), 7,39 (1 H, s), 7,45-7,63 (5 H, m), 8,02 (2 H, d), 8,22 (1 H, s), 8,49 (1 H, d), 11,61 (1 H, br.s)
9512	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 549	MH <sup>+</sup> 550 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,50 (3 H, s), 2,65-2,98 (8 H, m), 3,66 (2 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 6,52 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,01 (1 H, d), 7,23 (2 H, d), 7,32 (1 H, t), 7,40-7,60 (5 H, m), 7,80-7,90 (3 H, m), 8,06 (1 H, d), 9,32 (1 H, s)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9489	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>3</sub> - O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 554 (26 %) Fragment 435 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-2,98 (8 H, m), 3,63 (2 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,10 (1 H, t), 7,17 (1 H, dd), 7,20-7,64 (8 H, m), 8,03 (1 H, t), 8,12 (1 H, s), 8,63 (1 H, d), 11,37 (1 H, br.d)
9500	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> - FO <sub>4</sub> 553	MH <sup>+</sup> 554 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-2,98 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,11 (1 H, t), 7,20-7,32 (3 H, m), 7,40-7,80 (7 H, m), 8,09 (1 H, s), 8,72 (1 H, d), 11,85 (1 H, s)
9501	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> - N <sub>3</sub> FO <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 554 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-3,00 (8 H, m), 3,68 (2 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 5,54 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,05 (1 H, t), 7,18 (2 H, t), 7,30 (2 H, d), 7,48 (1 H, t), 7,53-7,63 (3 H, m), 9,02 (2 H, q), 8,26 (1 H, s), 8,68 (1 H, d), 11,78 (1 H, s)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9513	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> F <sub>2</sub> <sup>-</sup> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 572 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,38 (1 H, s), 10,44 (1 H, s), 8,42 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,00-7,94 (1 H, m), 7,88 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,64-7,56 (3 H, m), 7,48-7,40 (1 H, m), 7,34-7,20 (4 H, m), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,84-2,76 (2 H, m), 2,74-2,52 (6 H, m)
9514	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> F <sub>2</sub> <sup>-</sup> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 572 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,28 (1 H, s), 10,38 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,62-7,52 (4 H, m), 7,32 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,26-7,18 (4 H, m), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,84-2,78 (2 H, m), 2,76-2,62 (6 H, m)
9494	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> Cl - N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 570, 572 (100 %, 3:1)	CI <sup>+</sup>	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,14 (1 H, s), 10,38 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,68-7,42 (7 H, m), 7,32 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 8 Hz), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,68 (3 H, s), 3,67 (3 H, s), 3,52 (2 H, s), 2,82-2,76 (2 H, m), 2,74-2,50 (6 H, m)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9495	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> -ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 570, 572 (100 %, 3:1)	CI <sup>+</sup>	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,68 (1 H, s), 10,44 (1 H, s), 8,38 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,92-7,80 (3 H, m), 7,68-7,56 (5 H, m), 7,36-7,20 (3 H, m), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,84-2,76 (2 H, m), 2,74-2,52 (6 H, m)
9496	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> -ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 570, 572 (100 %, 3:1)	CI <sup>+</sup>	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,78 (1 H, s), 10,46 (1 H, s), 8,46 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,96-7,88 (3 H, m), 7,68-7,56 (5 H, m), 7,32-7,20 (3 H, s), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,86-2,78 (2 H, m), 2,76-2,64 (6 H, m)
9497	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 550 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,06 (1 H, s), 10,38 (1 H, s), 8,38 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,62-7,56 (3 H, m), 7,52 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,40 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,34-7,26 (3 H, m), 7,22 (2 H, d, J = 8 Hz), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,52 (2 H, s), 2,80-2,74 (2 H, m), 2,72-2,60 (6 H, m), 2,40 (3 H, s)



Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9503	$C_{34}H_{33}N_3O_4$	MH <sup>+</sup> 550 (100 %)	ESI	$d_6$ DMSO/ 400 MHz	11,68 (1 H, s), 10,44 (1 H, s), 8,48 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,90 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,76 (1 H, s), 7,70 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,66-7,58 (3 H, m), 7,48-7,38 (2 H, m), 7,30-7,22 (3 H, m), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,84-2,78 (2 H, m), 2,76-2,62 (6 H, m), 2,38 (3 H, s)
9504	$C_{34}H_{32}N_3O_4$	MH <sup>+</sup> 550 (100 %)	ESI	$d_6$ DMSO/ 400 MHz	11,78 (1 H, s), 10,46 (1 H, s), 8,52 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,82 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,64-7,56 (3 H, m), 7,38 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,30-7,22 (3 H, m), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,86-2,78 (2 H, m), 2,76-2,64 (6 H, m), 2,38 (3 H, s)
9477	$C_{34}H_{33}N_3O_5$ 565	MH <sup>+</sup> 566 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub>	2,70-2,98 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 4,02 (3 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,98 (1 H, d), 7,02-7,12 (2 H, m), 7,20-7,32 (2 H, m), 7,42-7,50 (2 H, m), 7,55 (1 H, d), 7,60 (2 H, d), 8,06 (1 H, s), 8,22 (1 H, d), 8,65 (1 H, d), 11,54(1H, s)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9517	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 565	MH <sup>+</sup> 566 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,76-2,95 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,84 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 3,89 (3 H, s, OMe), 6,54 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,05-7,10 (1 H, m), 7,14-7,19 (1 H, m), 7,26-7,30 (2 H, m, mørk ved CHCl <sub>3</sub> ), 7,38-7,42 (1 H, m), 7,52-7,60 (5 H, m), 7,66 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1 H, s, NH), 8,80 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,80 (1 H, br.s, NH)
9518	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 565	MH <sup>+</sup> 566 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,75-2,95 (8 H, m), 3,64 (2 H, s), 3,83 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 3,87 (3 H, s, OMe), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,98 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,04-7,09 (1 H, m), 7,28 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,48-7,63 (4 H, m), 7,99 (2 H, d, J = 7 Hz), 8,09 (1 H, s, NH), 8,75 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,65 (1 H, br.s, NH)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9535	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 551	MH <sup>+</sup> 552 (100 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,74-2,94 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,83 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 6,54 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,91-7,00 (2 H, m), 7,20-7,30 (3 H, m), 7,40-7,44 (1 H, m), 7,53 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,59-7,63 (1 H, m), 7,70 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,78 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,85 (1 H, s), 8,71 (1 H, d, J = 8 Hz), 12,08 (1 H, br.s), 12,22 (1 H, s)
9549	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 551	MH <sup>+</sup> 552 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,74-2,95 (8 H, m), 3,64 (2 H, s), 3,83 (3 H, s, OMe), 3,85 (3 H, s, OMe), 6,52 (1 H, s), 6,59 (1 H, s), 6,98-7,01 (1 H, m), 7,14-7,17 (1 H, m), 7,23-7,28 (2 H, m), 7,34-7,38 (1 H, s), 7,42-7,60 (6 H, m), 7,65 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,87 (1 H, s), 8,81 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,74 (1 H, br.s, NH)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9559	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 551	MH <sup>+</sup> 552 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /DMSO/ 400 MHz	2,76-2,94 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,83 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 6,55 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,93 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,12-7,16 (1 H, m), 7,26 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,50-7,57 (1 H, m), 7,60 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,73-7,76 (1 H, m), 7,90 (2 H, d, J = 8 Hz), 8,78 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,93 (1 H, s), 9,10 (1 H, br.s), 11,69 (1 H, s, NH)
9534	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> 593	MH <sup>+</sup> 594 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,31 (3 H, s, Ac), 2,73-2,93 (8 H, m), 3,64 (2 H, s), 3,84 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,14-7,19 (2 H, m), 7,24-7,27 (2 H, m, mørk ved CHCl <sub>3</sub> ), 7,32-7,36 (1 H, m), 7,49-7,58 (4 H, m), 7,63 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,85-7,92 (2 H, m), 8,69 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,29 (1 H, br.s, NH)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9540	C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> 593	MH <sup>+</sup> 594 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,32 (3 H, s, Ac), 2,76-2,96 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,83 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,98-7,01 (1 H, m), 7,27-7,31 (3 H, m), 7,39-7,45 (1 H, m), 7,49-7,648 (4 H, m), 7,77-7,79 (1 H, m), 7,84 (1 H, d, J = 7 Hz), 8,45 (1 H, s, NH), 8,62 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,72 (1 H, s, NH)
9548	C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> 593	MH <sup>+</sup> 594 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,32 (3 H, s, Ac), 2,75-2,95 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,84 (6 H, 2 x s, OMe), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,10-7,15 (1 H, m), 7,20-7,30 (4 H, m), 7,52-7,56 (3 H, m), 7,64 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,00-8,06 (3 H, m), 8,77 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,82 (1 H, s, NH)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9523	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> - N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 604 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,10 (1 H, s), 10,48 (1 H, s), 8,26 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,86 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,84-7,68 (3 H, m), 7,64-7,54 (3 H, m), 7,34 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 8 Hz), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,84-2,76 (2 H, m), 2,74-2,52 (6 H, m)
9524	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 604 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,70 (1 H, s), 10,42 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,18 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,98 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,90 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,84 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,66-7,58 (3 H, m), 7,34 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 8 Hz), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,56 (2 H, s), 2,86-2,78 (2 H, m), 2,76-2,54 (6 H, m)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9556	C <sub>35</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 579 (32 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-2,98 (8 H, m), 3,03 (6 H, to sammenfallende singletter), 3,66 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,89 (1 H, d), 7,08 (1 H, t), 7,20-7,42 (4 H, m), 7,49 (1 H, t), 7,52-7,64 (3 H, m), 8,15 (1 H, s), 8,74 (1 H, d), 11,65 (1 H, br.s)
9447	C <sub>36</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 578 (100 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,28 (6 H, 2 x d, J = 7 Hz), 2,74-3,01 (9 H, m), 3,65 (2 H, br.s), 3,84 (6 H, 2 x s, 2 x Ome), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,05-7,10 (1 H, m), 7,25-7,35 (4 H, m), 7,48-7,65 (4 H, m), 7,93 (2 H, d, J = 7 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,75 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,68 (1 H, br.s, NH)
9461	C <sub>39</sub> H <sub>43</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 618	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,34-1,93 (10 H, m), 2,52-2,62 (1 H, m, CH), 2,76-2,95 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,83 (6 H, 2 x s, 2 x Ome), 6,55 (1 H, s), 6,59 (1 H, s), 6,95-7,00 (1 H, m), 7,25-7,35 (4 H, m), 7,40-7,45 (1 H, m), 7,55-7,62 (3 H, m), 7,90 (2 H, d, J = 7 Hz), 8,37 (1 H, s, NH), 8,65 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,60 (1 H, br.s, NH)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9470	C <sub>37</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 585	MH <sup>+</sup> 586 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,66-2,94 (8 H, m), 3,62 (2 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 6,52 (1 H, s), 6,59 (1 H, s), 7,10-7,70 (10 H, m), 7,86 (2 H, dd), 7,95 (2 H, s), 8,53 (1 H, d), 8,87 (1 H, d), 11,33 (1 H, s)
9476	C <sub>37</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 585	MH <sup>+</sup> 586 (15 %)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,77-2,97 (8 H, m), 3,63 (2 H, s), 3,84 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,10-7,16 (1 H, m), 7,29 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,54-7,61 (5 H, m), 7,67 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,87-8,09 (5 H, m), 8,55 (1 H, br.s, NH), 8,83 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,95 (1 H, br.s, NH)
9536	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>-</sup> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 603	MH <sup>+</sup> 604/606/608 (100 %) 9:6:1 intensi- tet P Cl <sub>2</sub> cpd	ESI	CDCl <sub>3</sub>	2,70-2,98 (8 H, m), 3,66 (2 H, s), 3,87 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,17 (1 H, t), 7,30 (2 H, d), 7,48-7,60 (4 H, m), 7,65 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 8,02 (1 H, br.s), 8,13 (1 H, d), 8,74 (1 H, d), 11,95 (1 H, br.s)



Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9538	C <sub>35</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>6</sub>	MH <sup>+</sup> 564 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub>	2,34 (3 H, s), 2,36 (3 H, s), 2,72-2,98 (8 H, m), 3,66 (2 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,03 (1 H, t), 7,20-7,34 (3 H, m), 7,45 (1 H, t), 7,54-7,62 (3 H, m), 7,70 (1 H, d), 7,80 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 11,59 (1 H, s)
9471	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> -O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> 542 (6 %) 230 (100 %)	CI <sup>+</sup>	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,68 (1 H, s), 10,46 (1 H, s), 8,40 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 3 Hz), 7,74 (1 H, d, J = 2 Hz), 7,66-7,56 (3 H, m), 7,30-7,70 (4 H, m), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,56 (2 H, s), 2,86-2,78 (2 H, m), 2,76-2,64 (6 H, m)
9492	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> -O <sub>4</sub> S 541	MH <sup>+</sup> 542 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,75-2,95 (8 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,83 (6 H, 2 x s, 2 x OMe), 6,53 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,10-7,15 (1 H, m), 7,29 (2 H, d, J = 7 Hz), 7,36-7,39 (1 H, m), 7,51-7,66 (5 H, m), 7,94 (1 H, s, NH), 8,09-8,11 (1 H, m), 8,79 (1 H, d, J = 8 Hz), 11,74 (1 H, br.s, NH)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9526	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> 526 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,72-2,98 (8 H, m), 3,67 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,55 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,86 (1 H, s), 7,60 (1 H, t), 7,28 (2 H, d), 7,42-7,62 (5 H, m), 8,08 (2 H, d), 8,70 (1 H, d), 11,55 (1 H, br.s)
9515	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 575 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,76 (1 H, s), 11,34 (1 H, s), 10,44 (1 H, s), 8,58 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,64 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,58 (1 H, t, J = 8 Hz), 7,50 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,30-7,16 (5 H, m), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,86-2,78 (2 H, m), 2,74-2,64 (6 H, m)
9539	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> 576 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-3,00 (8 H, m), 3,67 (2 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,15 (1 H, t), 7,22-7,37 (3 H, m), 7,43 (1 H, t), 7,48-7,74 (7 H, m), 8,02 (1 H, br.s), 8,74 (1 H, d), 11,89 (1 H, br.s)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		Løsningsmiddel		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	/ felt	d		
9466	C <sub>34</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 555	MH <sup>+</sup> 556 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,24-1,51 (5 H, m), 1,75-1,95 (7 H, m), 2,52-2,60 (1 H, m, CH), 2,78-2,83 (6 H, m), 3,59-3,67 (4 H, m), 3,83 (3 H, s, OMe), 3,89 (3 H, s, OMe), 6,24-6,27 (1 H, m), 6,54 (1 H, s), 6,63 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,27-7,34 (3 H, m), 7,96 (2 H, d, J = 7 Hz), 8,74 (1 H, d, J = 8 Hz), 9,36 (1 H, br.s, NH), 12,62 (1 H, br.s, NH)		
9479	C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 481	MH <sup>+</sup> 482 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,20-2,00 (10 H, m), 2,50-2,62 (1 H, m), 2,70-2,98 (6 H, m), 3,65 (2 H, q), 3,72 (2 H, s), 6,95-7,55 (10 H, m), 7,98 (2 H, d), 8,80 (1 H, d), 12,18 (1 H, s)		
9567	C <sub>36</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 601	MH <sup>+</sup> 602 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,85-2,00 (2 H, m), 2,55 (2 H, t), 2,60-2,88 (6 H, m), 3,54 (2 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 6,52 (1 H, s), 6,60 (1 H, s), 7,18-7,32 (3 H, m), 7,56-6,65 (3 H, m), 7,60 (1 H, d), 7,82-7,94 (3 H, m), 8,14-8,36 (2 H, m), 8,85 (1 H, d), 9,73 (1 H, s), 12,67 (1 H, br.s)		

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9572	C <sub>3</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>7</sub>	MH <sup>+</sup> 574 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,70-2,90 (4 H, m), 3,55 (2 H, s), 3,69 (2 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 6,49 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,22 (1 H, t), 7,45 (2 H, d), 7,60 (1 H, t), 7,64-7,74 (3 H, m), 7,80-7,92 (2 H, m), 8,01 (1 H, br.s), 8,12-8,34 (2 H, m), 8,85 (1 H, d), 9,74 (1 H, s), 12,72 (1 H, br.s)
9577	C <sub>34</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 526	MH <sup>+</sup> 527 (100 %)	CI <sup>+</sup> / NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1,25 (1 H, s), 9,55 (1 H, d), 8,85 (1 H, d), 8,81 (1 H, d), 8,20 (1 H, d), 8,05-8,00 (2 H, m), 7,85-7,81 (1 H, m), 7,71-7,60 (3 H, m), 7,57 (2 H, d), 7,31 (2 H, d), 7,19 (1 H, t), 7,14-7,09 (3 H, m), 7,05-7,02 (1 H, m), 3,75 (2 H, s), 2,98-2,92 (4 H, m), 2,85-2,77 (4 H, m)
9576	C <sub>38</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> 646	MH <sup>+</sup> 647 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2,75-3,05 (8 H, m), 3,70 (2 H, s), 3,86 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 4,03 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 7,12 (1 H, s), 7,29 (2 H, d), 7,55 (2 H, d), 7,64 (1 H, t), 7,84 (1 H, t), 7,88 (1 H, s), 7,99 (1 H, d), 8,18 (1 H, d), 8,66 (1 H, s), 8,78 (1 H, s), 9,55 (1 H, s), 12,50 (1 H, s)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9578	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	MH <sup>+</sup> 631 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	12,25 (1 H, s), 10,37 (1 H, s), 9,32 (1 H, s), 8,88 (1 H, s), 8,18-8,08 (3 H, s), 7,90 (1 H, t), 7,72 (1 H, t), 7,62 (2 H, d), 7,58 (1 H, s), 7,24 (2 H, d), 6,64 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,16 (2 H, s), 3,69 (3 H, s), 3,68 (3 H, s), 3,52 (2 H, s), 2,82-2,58 (8 H, m)
9584	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 601 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,68 (1 H, s), 10,44 (1 H, s), 9,30 (1 H, s), 8,86 (1 H, s), 8,26 (1 H, d), 8,16 (1 H, d), 8,12 (1 H, d), 7,90 (1 H, t), 7,74 (1 H, s), 7,72 (1 H, t), 7,64 (2 H, d), 7,46 (1 H, d), 7,24 (2 H, d), 6,66 (1H, s), 6,64 (1H, s), 3,70 (3 H, s), 3,69 (3 H, s), 3,52 (2 H, s), 2,82-2,76 (2 H, m), 2,74-2,62 (6 H, m), 2,40 (3 H, s)
9585	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 573 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,74 (1 H, s), 10,56 (1 H, s), 9,36 (1 H, s), 8,90 (1 H, s), 8,36 (1 H, d), 8,20-8,06 (2 H, m), 7,96-7,84 (2 H, m), 7,78-7,58 (4 H, m), 7,40-7,28 (3 H, m), 6,68 (1H, s), 6,60 (1H, s), 3,70 (3 H, s), 3,68 (3 H, s), 3,60-3,20 (4 H, m), 2,82-2,64 (4 H, m)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9586	C <sub>3</sub> H <sub>33</sub> - ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 621/623 (100 %, 3:1)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,99 (1 H, s), 10,55 (1 H, s), 9,32 (1 H, s), 8,89 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,20-8,06 (2 H, m), 8,00-7,86 (2 H, m), 7,73 (1 H, t), 7,63 (2 H, d), 7,43 (1 H, d), 7,25 (2 H, d), 6,66 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 3,70 (3 H, s), 3,69 (3 H, s), 3,63 (2 H, s), 2,88-2,66 (8 H, m)
9588	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 601 (100 %)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,34 (1 H, s), 9,54 (1 H, s), 8,80 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,20 (1 H, d), 8,02 (1 H, d), 7,84 (1 H, t), 7,66 (1 H, t), 7,62 (2 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,30 (2 H, d), 6,92 (1 H, d), 6,62 (1H, s), 6,56 (1H, s), 3,85 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,68 (2 H, s), 2,98-2,74 (8 H, m), 2,38 (3 H, s)
9589	C <sub>36</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 602 (100 %)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	10,12 (1 H, br.s), 9,80 (1 H, s), 9,44 (1H, s), 9,04 (1 H, s), 8,16-8,08 (2 H, m), 7,94 (1 H, s), 7,90 (1 H, t), 7,78-7,66 (4 H, m), 7,20 (2 H, d), 6,86 (1 H, d), 6,66 (1H, s), 6,64 (1H, s), 5,70 (2 H, br.s), 3,70 (3 H, s), 3,69 (3 H, s), 3,52 (2 H, s), 2,86-2,52 (8 H, m)

Nr.	Molekylformel	Massespek .data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9590	C <sub>36</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 590	MH <sup>+</sup> 591	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,65 (1 H, s), 10,45 (1 H, s), 8,80 (1 H, s), 8,38 (1 H, d), 7,95-7,90 (2 H, m), 7,67-7,61 (3 H, m), 7,30 (1 H, t), 7,27 (2 H, d), 6,67 (1 H, s), 6,65 (1 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,56 (2 H, br.s), 2,91-2,70 (12 H, m), 1,92-1,88 (2 H, m), 1,85-1,78 (2 H, m)
9593	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> - O <sub>4</sub> Cl	MH <sup>+</sup> 621 (60 %) 311 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	
9591	C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> - O <sub>4</sub> Cl	MH <sup>+</sup> (100 %) - 621 og 623 (høyere klor- isotop)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,17 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,92 (t, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 7,60 (d, 3 H), 7,45 (t, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,70 (s, 6 H), 3,52 (s, 2 H), 2,80-2,60 (m, 8 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9592	C <sub>37</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> -O <sub>5</sub> F <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 671	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	12,50 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,42 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,59 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,55 (s, 2H), 2,80-2,60 (m, 8 H). Fenolisk OH ikke synlig
9594	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> -O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> (90 %) - 593 og 208 (100 %)	DCI/ NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> / 400 MHz	12,24 (s, 1 H, br), 9,57 (d, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,86-7,84 (m, 1 H), 7,68-7,62 (m, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 7,51 (d, 1 H), 7,41 (s, 1 H, br), 7,30 (d, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 2,95-2,75 (m, 8 H)
9595	C <sub>38</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 630	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400 MHz	11,48 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,86-7,80 (m, 1 H), 7,67-7,62 (m, 1 H), 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,87 (s, 6 H), 3,68 (s, 2 H), 3,05 (s, 6 H), 2,98-2,78 (m, 8 H)



Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9596	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 631	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	11,83 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,86-7,82 (m, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 6,95-6,92 (m, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 3,85 (s, 6 H), 3,62 (s, 2 H), 3,00 (s, 6 H), 2,95-2,75 (m, 8 H)
9597	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 594	DCI/ NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,95 (s, 1 H, br), 9,75 (s, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,40-8,37 (m, 1 H), 8,23-8,20 (m, 1 H), 7,93-7,87 (m, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,42 (s, 1 H, br), 7,32 (d, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,68 (s, 2 H), 3,00-2,79 (m, 8 H)
9600	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (84 %) - 589 "M <sup>2+</sup> " m/2 (100 %) - 295	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,05 (s, 1 H, br), 9,75 (s, 1 H), 8,87-8,47 (m, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H, br), 7,94-7,82 (m, 3 H), 7,71 (s, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 7,06 (s, 1 H, br), 6,60 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,69 (s, 2 H), 3,00-2,70 (m, 8 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9606	C <sub>16</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 602,7	CI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	12,60 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,80-7,45 (m, 8 H), 7,25 (m, 3 H), 6,65 (d, 2 H), 3,70 (s, 6 H), 3,55 (s, 2 H), 2,85-2,65 (m, 8 H)
9608	C <sub>14</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> - O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> (100 %) -608	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	13,62 (s, 1 H, br), 9,75 (s, 1 H), 8,38-8,34 (m, 1 H), 8,22-8,18 (m, 1 H), 7,94-7,85 (m, 2 H), 7,72 (s, 1 H, br), 7,61 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 3,85 (s, 6 H), 3,68 (s, 2 H), 2,97- 2,79 (m, 8 H), 2,65 (s, 3 H)
9609	C <sub>35</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> - O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> (100 %) - 607 og 304 (80 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	13,42 (s, 1 H, br), 9,56 (d, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,85-7,82 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H, br), 7,68-7,62 (m, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 6,62-6,60 (m, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 3,84 (s, 6 H), 3,68 (s, 2 H), 2,96-2,76 (m, 8 H), 2,65 (s, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9612	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 576	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,67 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 8,87 (d, 1 H), 8,34-8,14 (m, 2 H), 7,92-7,82 (m, 3 H), 7,70 (d, 1 H), 7,63-7,53 (m, 3 H), 7,30-7,16 (m, 3 H), 6,90-6,75 (m, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,52 (s, 2 H), 2,92-2,78 (m, 2 H), 2,72-2,62 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H)
9613	C <sub>35</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) -575	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,25 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,83 (t, 1 H), 7,70-7,52 (m, 5 H), 7,24 (d, 2 H), 7,16 (t, 1 H), 6,90-6,78 (m, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,50 (s, 2 H), 2,90-2,80 (m, 2 H), 2,70-2,60 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H)
9614	C <sub>34</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 574	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	12,55 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,05-7,95 (m, 2 H), 7,93 (d, 1 H), 7,64 (t, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,90-6,82 (m, 2 H), 3,74 (s, 6 H), 3,60-3,50 (m, 4 H), 2,85-2,64 (m, 4 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9615	C <sub>3</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> -O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> (100 %) - 633 og 317 (80 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	11,95 (s, 1 H, br), 9,46 (d, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,15 (s, 1 H, br), 8,10 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,78-7,72 (m, 1 H), 7,58-7,49 (m, 4 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 3,78 (s, 6 H), 3,60 (s, 2 H), 2,87-2,68 (m, 8 H), 2,39 (s, 3 H)
9616	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> -O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> (100 %) -593 og 297 (95 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	11,81 (s, 1 H), 9,47 (d, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,80-7,75 (m, 2 H), 7,60-7,55 (m, 1 H), 7,48 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 3,78 (s, 6 H), 3,60 (s, 2 H), 2,87-2,69 (m, 8 H)
9617	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> -O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> (90 %) - 557 og 279 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	11,65 (s, 1 H), 9,16 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,83-7,80 (m, 2 H), 7,30-7,28 (m, 3 H), 6,61 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,85 (s, 6 H), 3,69 (s, 2 H), 2,95-2,75 (m, 8 H), 2,65 (s, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9621	C <sub>36</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> -O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> (60 %) - 619, 310 (50 %) og 250 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,12 (s, 1 H, br), 9,55 (d, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,39 (s, 1 H, br), 8,20 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,87-7,82 (m, 1 H), 7,69-7,62 (m, 4 H), 7,55-7,50 (m, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,10-7,07 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H), 2,85-2,75 (m, 6 H)
9622	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) -589 og 295 (60 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	13,18 (s, 1 H, br), 10,04 (s, 1 H), 9,63 (d, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,88-7,83 (m, 1 H), 7,71-7,65 (m, 3 H), 7,32 (d, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,85 (2 siglet-ter, 6 H), 3,68 (s, 2 H), 2,96-2,78 (m, 8 H)
9623	C <sub>36</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 603	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,32 (s, 1H, br), 9,52 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,90 (s, 1H, br), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,90-2,88 (m, 4H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9625	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 601 (M+2H) <sup>2+</sup> , "m <sup>2+</sup> " (58 %) 301	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,22 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 8,84-8,74 (m, 2 H), 8,20-8,10 (m, 2 H), 7,99 (d, 1 H), 7,83 (t, 1 H), 7,72-7,50 (m, 5 H), 7,32-7,24 (m, 2 H), 7,14 (t, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,95-3,75 (m, 7 H), 3,20-3,07 (m, 1 H), 2,95-2,75 (m, 6 H), 2,71-2,59 (m, 1 H), 1,38 (d, 3 H)
9626	C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 513,1	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,25 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 8,86 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,84 (t, 1 H), 7,71-7,54 (m, 5 H), 7,32 (d, 2 H), 7,24-7,18 (m, 5 H), 4,03 (s, 4 H), 3,06-2,97 (m, 2 H), 3,05-2,89 (m, 2 H)
9628	C <sub>34</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> <sup>-</sup> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 595, 597 (50 %), 599 (10 %) og 475 (90 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,22 (s, 1H, br), 9,55 (s, 1H), 8,86-8,81 (m, 2 H), 8,21-8,15 (m, 2 H), 8,00 (d, 1H), 7,85-7,81 (m, 1 H), 7,70-7,52 (m, 5 H), 7,29 (d, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,18-7,16 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 2,93-2,75 (m, 8 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9629	C <sub>34</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> <sup>-</sup> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	MH <sup>+</sup> (80 %) - 595, 597 (50 %), 599 (10 %), 399 (70 %) og 298 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,25 (s, 1 H, br), 9,55 (d, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H, br), 8,02 (d, 1 H), 7,85-7,80 (m, 1 H), 7,70-7,55 (m, 5 H), 7,31 (d, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 7,20-7,15 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 2,95-2,75 (m, 8 H)
9630	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) -589	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,25 (s, 1H, br), 9,55 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,80 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H, br), 8,02 (d, 1 H), 7,85-7,80 (m, 1 H), 7,73-7,55 (m, 5 H), 7,25 (d, 2 H), 7,20-7,16 (m, 1 H), 6,80-6,72 (m, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 2,85-2,68 (m, 8 H), 2,39 (s, 3 H)
9631	C <sub>35</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 543	DCI/ NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,23 (s, 1H, br), 9,55 (d, 1H), 8,81 (d, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,19 (d, 1H), 8,10 (s, 1 H, br), 8,02 (d, 1 H), 7,85-7,80 (m, 1 H), 7,70-7,58 (m, 3 H), 7,55 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,18-7,12 (m, 1 H), 7,08-7,00 (m, 3 H), 3,52 (s, 2 H), 2,86-2,81 (m, 2 H), 2,69-2,62 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H, 2,24 (s, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9632	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 604	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,63 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,80-7,77 (m, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 7,55-7,50 (m, 3 H), 7,16-7,11 (m, 1 H), 6,90 (d, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,17 (t, 2 H), 3,78 (s, 6 H), 3,63 (s, 2 H), 2,97 (t, 2 H), 2,80-2,78 (m, 4 H)
9633	C <sub>36</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) -587	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,21 (s, 1 H), 9,53 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,82 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,00 (m, 2 H), 7,85-7,80 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,65-7,60 (m, 2 H), 7,50 (m, 2 H), 7,37-7,30 (m, 1 H), 7,25-7,20 (m, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,87 (s, 6 H), 3,70 (s, 2 H), 3,00-2,94 (m, 2 H), 2,89-2,82 (m, 6 H)
9634	C <sub>34</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 572	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,78 (s, 1H, br), 10,48 (s, 1H, br), 9,33 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,13 (d, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,85-7,07 (m, 6H), 7,71 (t, 1 H), 7,66-7,60 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,91 (t, 2 H)



Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9635	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> -O <sub>5</sub> S	MH <sup>+</sup> (100 %) - 557,3	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	11,90 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,25 (d, 2 H), 7,16 (t, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 3,85 (s, 6 H), 3,75 (s, 2 H), 3,05-2,83 (m, 8 H), 2,79 (s, 3 H)
9636	C <sub>36</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) -589	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,27 (s, 1 H), 9,55 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,80 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H, br), 7,88-7,81 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,69-7,60 (m, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 7,25-7,20 (m, 3 H), 6,90 (s, 1 H, br), 6,84- 6,78 (m, 2 H), 3,88 (s, 6 H), 3,60 (s, 2 H, br), 2,82-2,71 (m, 4 H, br), 2,61 (q, 2 H, br), 1,07 (t, 3 H, br)
9638	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 541	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	11,69 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,60-7,50 (m, 3 H), 7,32-7,23 (m, 3 H), 7,18 (t, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,69 (s, 2 H), 3,00-2,74 (m, 8 H), 2,54 (s, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9639	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 603	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,20 (s, 1 H, br), 9,55 (d, 1 H), 8,80-8,75 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H, br), 8,20 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,78-7,72 (m, 1 H), 7,68-7,58 (m, 4 H), 7,52 (t, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,10 (m, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,83 (s, 2 H), 4,53 (septett, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,48 (s, 2 H), 2,87-2,81 (m, 2 H), 2,68-2,62 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 1,35 (d, 6 H)
9640	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 605,3	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,25 (s, 1 H), 9,55 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,80 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,07-8,00 (m, 2 H), 7,84 (t, 1 H), 7,70-7,53 (m, 5 H), 7,30-7,18 (m, 3 H), 6,54 (s, 2 H), 3,85 (s, 9 H), 3,50 (s, 2 H), 2,83 (t, 2 H), 2,66 (t, 2 H), 2,33 (s, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek . data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9641	C <sub>38</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 617	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,25 (s, 1 H), 9,55 (d, 1H), 8,85 (d, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H, br), 8,02 (d, 1 H), 7,88-7,81 (m, 1 H), 7,70- 7,57 (m, 3 H), 7,53 (d, 2 H), 7,21-7,15 (m, 3 H), 6,88 (s, 1 H), 6,83-6,78 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 2,81-2,68 (m, 4 H), 2,51 (t, 2 H), 1,52-1,47 (m, 2 H), 1,35-1,25 (m, 2 H), 0,90 (t, 3 H)
9642	C <sub>38</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 617	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,25 (s, 1 H, br), 9,55 (d, 1H), 8,85 (d, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H, br), 8,01 (d, 1 H), 7,85-7,80 (m, 1 H), 7,71-7,58 (m, 3 H), 7,55 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,20-7,18 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,82- 6,78 (m, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,50 (s, 2 H), 2,85 (t, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 1,85-1,79 (m, 2 H), 1,55-1,45 (m, 2 H), 0,96 (t, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9643	C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> - O <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 551	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,22 (s, 1 H, br), 9,55 (d, 1H), 8,81-8,75 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H, br), 8,19 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,85-7,81 (m, 1 H), 7,68-7,52 (m, 5 H), 7,22 (d, 2 H), 7,17-7,02 (m, 3 H), 6,97-6,92 (m, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 2,85 (t, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 2,28 (s, 3 H)
9645	C <sub>35</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 573	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,18 (s, 1 H, br), 9,50 (s, 1H), 8,78 (d, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,78-7,72 (m, 1 H), 7,62- 7,50 (m, 5 H), 7,18-7,10 (m, 3 H), 6,75-6,70 (m, 3 H), 4,18 (s, 4 H), 3,40 (s, 2 H), 2,78 (t, 2 H), 2,58 (t, 2 H), 2,20 (s, 3 H)
9646	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 603	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,15 (s, 1 H, br), 9,45 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,78-7,72 (m, 1 H), 7,60-4,41 (m, 5 H), 7,13 (d, 2 H), 7,04-7,00 (m, 1 H), 6,79-6,68 (m, 3 H), 4,45- 4,39 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,40 (s, 2 H), 2,78-2,72 (m, 2 H), 2,60-2,56 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9647	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 561	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,23 (s, 1 H, br), 9,54 (s, 1 H), 8,88 (d, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,10 (s, 1H, br), 8,00 (d, 1 H), 7,85-7,80 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,65-7,55 (m, 4 H), 7,22 (d, 2 H), 7,20-7,15 (m, 1 H), 6,88 (s, 1H), 6,80-6,78 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,50 (s, 2 H), 2,85 (t, 2 H), 2,65 (t, 2 H), 2,29 (s, 3 H), OH-proton ikke synlig
9648	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	MH <sup>+</sup> (40 %) - 633, <sup>18</sup> M <sup>2+</sup> II 317 (100 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,29 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 8,87 (d, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,02-7,96 (m, 2 H), 7,85-7,80 (m, 1 H), 7,72-7,50 (m, 5 H), 7,26-7,18 (m, 1 H), 6,98 (d, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 4,31-4,24 (m, 1 H), 4,10 (d, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,82 (d, 1 H), 3,64 (d, 1 H), 3,04-2,72 (m, 6 H), OH-proton ikke synlig

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9649	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (50 %) - 425	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,25 (s, 1 H), 9,55 (d, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,22 (d, 1H), 8,22 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 7,67-7,54 (m, 4 H), 7,50-7,43 (m, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 7,07 (t, 1 H), 6,88-6,81 (m, 2 H), 6,73-6,68 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,50 (s, 2 H), 2,89-2,82 (m, 2 H), 2,70-2,63 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), OH-proton ikke synlig
9650	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 601, "M <sup>2+</sup> " 301 (86 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,33 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 8,90 (d, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,88-7,58 (m, 6 H), 7,30-7,12 (m, 3 H), 6,62 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 3,00-2,75 (m, 8 H), 2,35 (s, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9651	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 617, "M <sup>2+</sup> " 309 (58 %)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,48 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,84 (t, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,65-7,60 (m, 2 H), 7,65-7,60 (m, 2 H), 7,30-7,20 (m, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 3,00-2,70 (m, 8 H)
9652	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (50 %) - 589	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,18 (s, 1 H, br), 9,55 (d, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,39 (s, 1 H, br), 8,20 (d, 1H), 8,02 (d, 1 H), 7,86-7,82 (m, 1 H), 7,68-7,62 (m, 4 H), 7,52-7,49 (m, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 7,10-7,05 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,91-6,83 (m, 2 H), 4,55 (septett, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,51 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,36 (d, 6 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9653	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 552	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,33 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,20 (t, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,52 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,60 (s, 2H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 6H), 2,65 (s, 3 H)
9654	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 601	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,80 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,17-8,07 (m, 2 H), 7,94-7,87 (m, 2 H), 7,72 (t, 1 H), 7,66- 7,60 (m, 3 H), 7,34 (t, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 3,68 (s, 6 H), 3,55-3,35 (m, 2 H), 3,08-2,95 (m, 1 H), 2,70- 2,40 (m, 6 H), 1,19 (d, 3 H)
9655	C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 558	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	10,26 (s, 1 H, br), 9,53 (d, 1 H), 8,85 (d, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,68-7,52 (m, 3 H), 7,55 (d, 2 H), 7,38- 7,29 (m, 4 H), 6,80 (d, 2 H), 3,62 (s, 2 H, br), 2,94 (s, 6 H), 2,93-2,90 (m, 2 H, br), 2,80-2,74 (m, 2 H, br), 2,36 (s, 3 H, br)



Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9656	C <sub>40</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 677	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,45 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,81-7,79 (m, 1 H), 7,60-7,55 (m, 3 H), 7,20 (d, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,78 (s, 2 H), 3,97 (t, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,47 (s, 2 H), 2,80 (t, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,81-1,75 (m, 2 H), 1,50-1,42 (m, 2 H), 0,92 (t, 3 H)
9657	C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 582	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	12,65 (s, 1 H, br), 9,93 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,89-8,78 (m, 2 H), 7,94 (d, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,58 (s, 2 H, br), 2,89-2,83 (m, 2 H), 2,70 (m, 6 H), 2,59 (s, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9658	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 568	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	12,62 (s, 1 H, br), 9,27 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,90 (m, 1 H), 8,80 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H) 3,77 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,56 (s, 2 H), 2,87-2,82 (m, 2 H), 2,75-2,68 (m, 6 H)
9659	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 552	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	10,15 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,90 (d, 1 H), 8,80-8,77 (m, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,23-7,17 (m, 2 H), 7,15-7,08 (m, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 3,655 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,57 (s, 2 H), 2,85-2,78 (m, 2 H), 2,75-2,26 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9660	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 601	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,16 (s, 1 H), 9,48 (d, 1 H), 8,76-8,72 (m, 2 H), 8,12-8,07 (m, 2 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86-7,50 (m, 1 H), 7,63-7,44 (m, 4 H), 7,40 (s, 1 H), 7,28-7,23 (m, 1 H), 7,11-7,04 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,48 (s, 2 H), 2,76-2,61 (m, 6 H), 2,50-2,44 (m, 2 H), 1,94-1,84 (m, 2 H)
9661	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 539,4	DCI/ NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,01 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,81-8,76 (m, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,34-8,26 (m, 2 H), 7,67-7,58 (m, 3 H), 7,52-7,37 (m, 4 H), 7,11-7,03 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,89-6,82 (m, 2 H), 4,55 (septett, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,50 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,38 (d, 6 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9663	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> -O <sub>4</sub> Cl	MH <sup>+</sup> (62 %) - M <sup>+</sup> Na <sup>+</sup> (100 %) 631	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	12,00 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,18-8,08 (m, 2 H), 7,97 (d, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 7,71 (t, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 7,19 (d, 2 H), 6,86-6,78 (m, 2 H), 6,77-6,71 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,43 (s, 2 H), 2,78-2,70 (m, 2 H), 2,59-2,52 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H)
9664	C <sub>35</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 571	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,80 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,89 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,18-8,08 (m, 2H), 7,95-7,87 (m, 2 H), 7,72 (t, 1 H), 7,67-7,60 (m, 3 H), 7,34 (t, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 6,62 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,90 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,83-2,75 (m, 2 H), 2,72-2,60 (m, 6 H)
9665	C <sub>38</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 615	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,80 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,17-8,07 (m, 2 H), 7,97-7,87 (m, 2 H), 7,71 (t, 1 H), 7,67- 7,58 (m, 3 H), 7,32 (t, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 3,83 (q, 4 H), 3,50 (s, 2 H), 2,82-2,74 (m, 2 H), 2,72-2,60 (m, 6 H), 1,27 (t, 6 H)

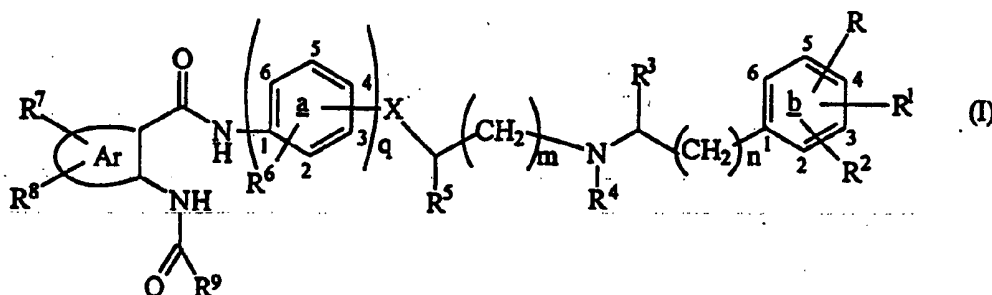
Nr.	Molekylformel	Massespek. data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9666	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> - O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> (60 %) - 645	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	9,75 (s, 1 H, br), 9,55 (d, 1 H), 9,27 (s, 1 H, br), 8,90 (d, 1 H), 8,73 (d, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,90-7,85 (m, 1 H), 7,71-7,66 (m, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H), 2,90-2,70 (m, 8 H)
9667	C <sub>35</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> - O <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 611,5	DCI/ NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,35 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 8,93-8,88 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,83 (t, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,64 (t, 1 H), 7,56-7,49 (m, 3 H), 7,23 (d, 2 H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (s, 2 H), 3,88 (s, 6 H), 3,50 (s, 2 H), 2,86-2,80 (m, 2 H), 2,68-2,63 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H)

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9668	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 589	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,32 (s, 1 H), 9,55 (d, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,60 (d, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,85-6,80 (m, 2 H), 3,86 (s, 6 H), 3,50 (s, 2 H), 2,85-2,81 (m, 2 H), 2,70-2,65 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H)
9669	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> (100 %) - 603	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12,20 (s, 1 H), 9,53 (d, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,85-7,81 (m, 1 H), 7,65-7,60 (m, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 7,48 (t, 1 H), 7,17 (d, 2 H), 7,05 (t, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,85- 6,75 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,59 (s, 2 H), 2,99 (septett, 1 H), 2,69 (s, 4 H), 1,00 (d, 6 H),

Nr.	Molekylformel	Massespek.data		<sup>1</sup> H-NMR-data	
		Masse (intensitet)	Modus	Løsningsmiddel / felt	d
9677	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	MH <sup>+</sup> (35 %) - 620	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/ 400 MHz	11,72 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 h), 8,90 (s, 1 H), 8,24-8,06 (m, 4 H), 7,94 (t, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 6,88-6,70 (m, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,44 (s, 2 H), 2,78- 2,68 (m, 2 H), 2,62-2,50 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H)

## P a t e n t k r a v

1. Forbindelse som er et antranilsyrederivat med formel (I):



hvor

hver enkelt av  $R$ ,  $R^1$  og  $R^2$ , som er like eller forskjellige, er H,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, OH,  $C_1$ - $C_6$ -alkoksy, halogen, nitro eller  $N(R^{10}R^{11})$ , hvor hver enkelt av  $R^{10}$  og  $R^{11}$ , som er like eller forskjellige, er H eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, eller  $R^1$  og  $R^2$ , som er bundet til tilstøtende stillinger på ring b, danner sammen en metylendioksy- eller etylendioksygruppe;

$R^3$  er H eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;

$R^4$  er  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, eller  $R^4$  representerer  $-CH_2-$  eller  $-CH_2CH_2-$  som er bundet enten (i) til 2-stillingen på ring b og danner en mettett, 5- eller 6-leddet, nitrogenholdig ring kondensert til ring b, eller (ii) til stillingen på ring a tilstøtende stillingen som X, som er en enkeltbinding, er bundet til, og danner derved en mettett, 5- eller 6-leddet, nitrogenholdig ring kondensert til ring a;

$R^5$  er H, OH eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;

X er en direkte binding, O eller S;

$R^6$  er H,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl eller  $C_1$ - $C_6$ -alkoksy;

q er 0 eller 1;

Ar er fenyl, naftyl, tienyl, pyrazinyl, pyridyl eller tienopyrazinyl;

hver enkelt av  $R^7$  og  $R^8$ , som er like eller forskjellige, er H,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -alkoksy, hydroksoy, halogen, fenyl, -NHOH, nitro, en gruppe  $N(R^{10}R^{11})$ , som definert ovenfor,



eller en gruppe  $SR^{12}$ , hvor  $R^{12}$  er H eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, eller  $R^7$  og  $R^8$ , når de befinner seg på tilstøtende karbonatomer, danner sammen med karbonatomene som de er knyttet til, en benzenring eller en metylendioksysubstituent;

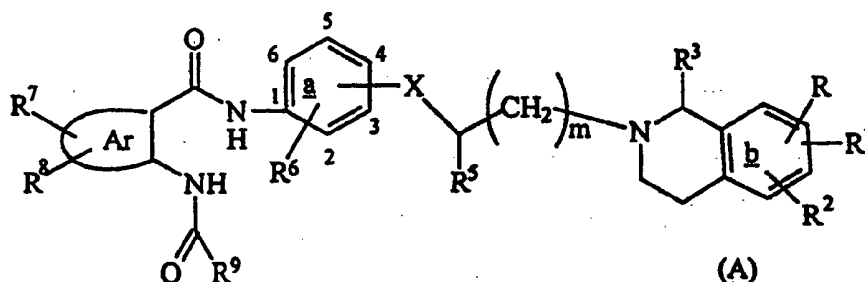
$R^9$  er fenyl, naftyl eller en umettet, heterosyklisk gruppe valgt blant kinolyl, kinoksalinyl, pyridyl, pyrazinyl, tiazolyl, oksazolyl, isokinolinyl, tienyl, indolyl, tetrahydro-kinolinyl, turyl eller benzofuranyl, som alle er usubstituert eller substituert med  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, OH,  $C_1$ - $C_6$ -alkoksy, halogen,  $C_3$ - $C_6$ -sykloalkyl, fenyl, benzyl, trifluormetyl, nitro, acetyl, benzoyl eller  $N(R^{10}R^{11})$ , som definert ovenfor;

n er 0 eller 1; og

m er 0 eller et helt tall på 1 til 6;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor antranilsyrederivatet har følgende struktur (A):

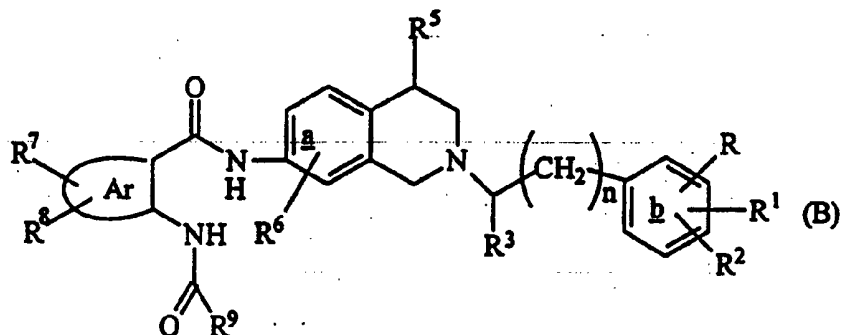


hvor

(a) hver enkelt av  $R$ ,  $R^1$  og  $R^2$ , som er like eller forskjellige, er H, OH,  $NO_2$ ,  $N(R^{10}R^{11})$ , halogen eller  $C_2$ - $C_6$ -alkoksy, eller  $R$  er H, og  $R^1$  og  $R^2$  danner sammen med karbonatomene som de er bundet til, en metylendioksy- eller etylendioksygruppe, forutsatt at  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  ikke alle er H; og hver enkelt av  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , Ar, X og m er som definert i krav 1; eller

(b) hver enkelt av  $R$ ,  $R^1$  og  $R^2$ , som er like eller forskjellige, er H eller OMe, og hver enkelt av  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , Ar, X og m er som definert i krav 1.

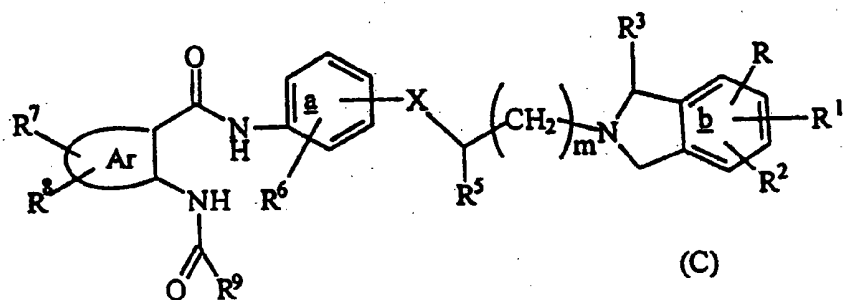
3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor antranilsyrederivatet har følgende struktur (B):



hvor

R, R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>-R<sup>9</sup>, Ar og n er som defineret i krav 1.

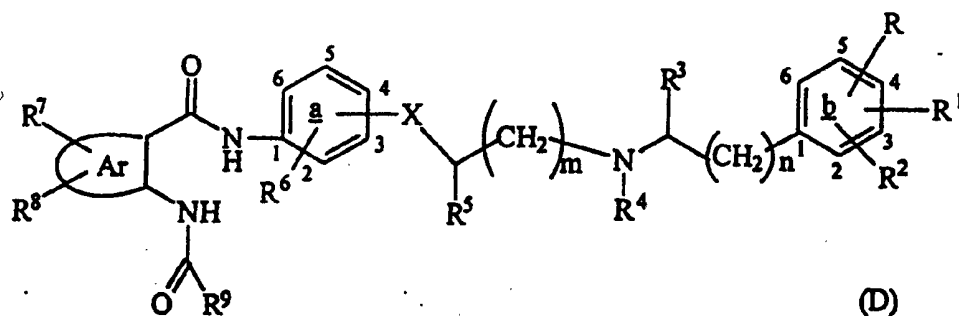
4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor antranilsyrederivatet har følgende struktur (C):



hvor

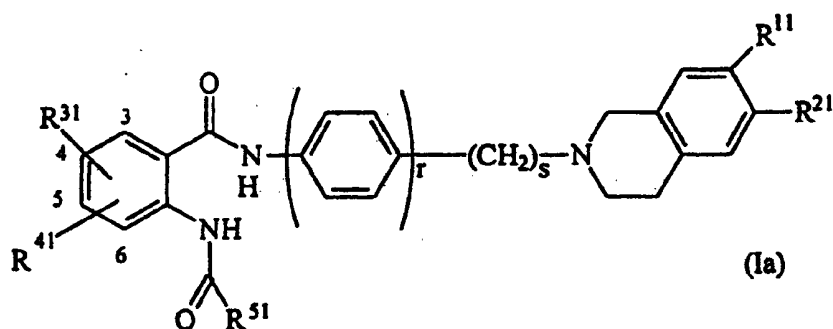
R, R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>-R<sup>9</sup>, Ar, X og m er som defineret i krav 1.

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor antranilsyrederivatet har følgende struktur (D):

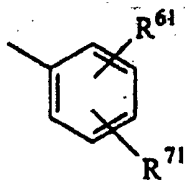


hvor R, R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup>, Ar, m og n er som definert ovenfor for formel (I), og X, som er i stilling 3 eller 4 på ring a, er som definert i krav 1.

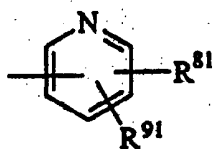
6. Forbindelse som er et antranilsyrederivat med formel \* formel (Ia):



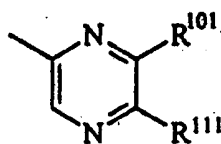
hvor R<sup>11</sup> og R<sup>21</sup>, som kan være like eller forskjellige, hver er hydrogen eller metoksy;  
 R<sup>31</sup> og R<sup>41</sup>, som kan være like eller forskjellige, er hver uavhengig valgt fra H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOH, metoksy, hydroksey og fenyl; eller R<sup>31</sup> og R<sup>41</sup>, når de befinner seg på tilstøtende karbonatomer, danner sammen med karbonatomene som de er knyttet til, en benzenring eller en metylendioksy substituent;  
 R<sup>51</sup> er 2-furanyl, 3-furanyl, 2-tiofen, 3-tiofen, 2-indolyl eller 2-benzofuranyl, eller en ring med en av de følgende formler (II'), (III') eller (IV'):



(II)



(III)



(IV)

hvor  $R^{61}$  og  $R^{71}$ , som kan være like eller forskjellige, er valgt fra hydrogen,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl som er lineær eller forgrenet,  $C_3$ - $C_6$ -sykloalkyl, fenyl, benzyl, trifluormetyl, F, Cl, Br,  $OR^{12}$ ,  $NO_2$ , dimetylamino, dietylamino, acetyl og benzoyl, eller  $R^{61}$  og  $R^{71}$ , når de befinner seg på tilstøtende karbonatomer, danner sammen med karbonatomene som de er knyttet til, en benzenring eller en metylendioksy-substituent;

$R^{81}$  og  $R^{91}$ , som kan være like eller forskjellige, er hver hydrogen, metyl eller metoksy, eller  $R^{81}$  og  $R^{91}$ , når de befinner seg på tilstøtende karbonatomer, danner sammen med pyridinet som de er bundet til, et kinolin- eller 5,6,7,8-tetrahydrokinolinringsystem;

$R^{101}$  og  $R^{111}$ , som kan være like eller forskjellige, er hver hydrogen, metyl eller propionyl; eller  $R^{101}$  og  $R^{111}$ , når de befinner seg på tilstøtende karbonatomer, danner sammen med karbonatomene som de er knyttet til, en benzenring;

$R^{12}$  er H,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -sykloalkyl, fenyl, benzyl eller acetyl;

r er 0 eller 1; og

s er 1, 2 eller 3;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Forbindelse ifølge krav 6, hvori i formel (Ia) r er 1, s er 2,  $R^{11}$  og  $R^{21}$  er begge metoksy, og  $R^{51}$  er en 2-kinoksalingruppe, en 3-kinolingruppe, en 2-pyrazingruppe eller en 3-pyridingruppe, hvor alle disse grupper er usubstituert eller substituert.

8. Forbindelse som er:

2-klor-kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,

4-hydroksy-7-trifluormetyl-kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,

kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-tiofen-3-yl)-amid,

kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-dimetylaminofenyl)-amid,

kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-dimetylaminofenyl)-amid,

kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-tiofen-3-yl)-amid,

kinoksalin-2-karboksylsyre-(3-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-pyridin-2-yl)-amid,

4-hydroksy-kinolin-3-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,

kinoksalin-2-karboksylsyre-(3-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-metyltiofen-2-yl)-amid,

kinolin-3-karboksylsyre-(3-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-metyltiofen-2-yl)-amid,

kinoksalin-2-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(3,4-dimetoksybenzyl)-metyl-amino]-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,

kinolin-3-karboksylsyre-[2-(4-{2-[(3,4-dimetoksybenzyl)-metyl-amino]-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,

kinoksalin-2-karboksylsyre-{2-[2-(3,4-dimetoksybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-7-ylkarbamoyl]-fenyl)-amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -4-metyl-sulfanylfenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (4- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -tiofen-3-yl) -amid,

N- (4- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -tiofen-3-yl) -6-metyl-nikotinamid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl-sulfanyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (3- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -pyrazin-2-yl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etoksy] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-1-metyl-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (1,3-dihydro-isoindol-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-diklor-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (7,8-diklor-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- {2- [4- (2- {2- [(3,4-dimetoksy-fenyl) -etyl] -metyl-amino} -etyl) -fenylkarbamoyl] -fenyl} -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3,4-dimetyl-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,

kinoksalin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etoksy] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {3- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (7-nitro-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,  
2-metyl-tiazol-4-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3,4-dimetoksy-benzyl) -etyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
2-metyl-okszol-4-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3-isopropoksy-4-metoksy-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [metyl- (3,4,5-trimetoksy-benzyl) -amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [butyl- (3,4-dimetoksy-benzyl) -amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(4-butoksy-3-metoksy-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3,4-difluor-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(2,3-dihydro-benzo[1,4]-dioksin-6-ylmetyl) -metylamino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(4-isopropoksy-3-metoksy-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3-hidroksy-4-metoksy-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [3- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -2-hidroksy-propoksy] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(4-hidroksy-3-metoksy-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -2-metyl-fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -2-metoksy-fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- { [(3-isopropoksy-4-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-metyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid,  
5-metyl-pyrazin-2-karboksylsyre- (2- {3- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-1-metyl-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(4-dimetylamino-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3-butoksy-4-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-4,5-dimetoksy-fenyl]-amid,  
5-metyl-pyrazin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-2-metoksy-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
pyrazin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-2-metyl-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
pyrazin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-2-metoksy-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- (2- {3- [3- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-propyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
*N*- [2- (4- { [(3-isopropoksy-4-metoksy-benzyl)-metyl-amino]-metyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-nikotinamid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [5-klor-2- (4- {2- [(3,4-dimetoksy-benzyl)-metyl-amino]-etyl}-fenylkarbamoyl)-fenyl]-amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (7,8-dihydro-5*H*- [1,3]-dioksolo[4,5-*g*]isokinolin-6-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dietoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- (6- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-tieno-[2,3-*b*]pyrazin-7-yl)-amid,



kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3,4-dimetoksy-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -4,5-difluor-fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3,4-dimetoksy-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -5-metyl-fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3,4-dimetoksy-benzyl) -isopropyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -fenyl] -amid,  
kinolin-3-karboksylsyre- [2- (4- {2- [(3,4-dimetoksy-benzyl) -metyl-amino] -etyl} -fenylkarbamoyl) -5-nitro-fenyl] -amid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -6-klor-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -5-klor-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -4-klor-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -3-klor-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -5-brom-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -4-fluor-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -3-metyl-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -3-metoksy-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -3-hidroksy-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -4-nitro-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -4-amino-benzamid,  
2- (4-isopropyl-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -5-fenyl-benzamid,  
3- (4-isopropyl-benzoylamino) naftalen-2-karboksylsyre- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -amid,  
2- (4-dimetylamino-benzoylamino) -N- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl) -etyl] -benzamid,

2-(4-propyl-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-(4-pentyl-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-(4-sykloheksyl-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
bifenyl-4-karboksylysyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
naftalen-2-karboksylysyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
benzo[1,3]dioksol-5-karboksylysyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
2-(4-diethylamino-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-(4-*tert.*-butyl-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-(4-brom-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-(4-nitro-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-(4-fenoksy-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-(4-benzoyl-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-(4-benzyl-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-(4-sykloheksyloksy-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
2-(4-benzyloksy-benzoylamino)-*N*-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
pyridin-2-karboksylysyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
*N*-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-nikotinamid,  
*N*-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-isonikotinamid,

pyrazin-2-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
kinoksalin-2-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
isokinolin-1-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
kinolin-2-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
isokinolin-3-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
kinolin-3-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
tiofen-3-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
1H-indol-2-karboksylsyre-{2-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etylkarbamoyl]-fenyl}-amid,  
kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-hidroksy-amino-fenyl)-amid,  
kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-metyl-fenyl)-amid,  
kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-4-hidroksy-fenyl)-amid,  
kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-nitro-fenyl)-amid,  
kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-trifluor-metyl-fenyl)-amid,  
kinoksalin-2-karboksylsyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1H-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-5-fluor-fenyl)-amid,

kinoksalin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -3-fluor-fenyl) -amid,

kinoksalin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -4-fluor-fenyl) -amid,

kinoksalin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -4,5-dimetoksy-fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -5-fluor-fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -4-fluor-fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -4,5-dimetoksy-fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (6- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -benzo [1,3] -dioksol-5-yl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -5-nitro-fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -4-metyl-fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -5-metyl-fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -4-klor-fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -5-klor-fenyl) -amid,

kinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -5-amino-fenyl) -amid,

kinolin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

5,6,7,8-tetrahydrokinolin-3-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

pyridin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

*N*- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -nikotinamid,

*N*- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -isonikotinamid,

pyrazin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

5-metyl-pyrazin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

*N*- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -6-metyl-nikotinamid,

*N*- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -6-metoksy-nikotinamid,

5-propionyl-pyrazin-2-karboksylsyre- (2- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenylkarbamoyl} -fenyl) -amid,

2-benzoylamino-*N*- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenyl} -benzamid,

2-benzoylamino-*N*- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenyl} -5-metyl-benzamid,

2-benzoylamino-*N*- {4- [2- (6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl) -etyl] -fenyl} -4-metyl-benzamid,

2-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-6-metyl-benzamid,  
2-(2-fluor-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(3-fluor-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(4-fluor-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(2,4-difluor-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(2,6-difluor-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(2-klor-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(3-klor-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(4-klor-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(2-metyl-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(3-metyl-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(4-metyl-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(2-metoksy-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(3-metoksy-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(4-metoksy-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(2-hidroksy-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(3-hidroksy-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(4-hidroksy-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
eddiksyre-2-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenylester,

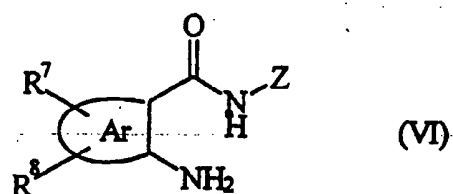
eddiksyre-3-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenylkarbamoyl)-fenylester,  
eddiksyre-4-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenylkarbamoyl)-fenylester,  
2-(2-trifluormetyl-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(3-trifluormetyl-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(3-dimetylamino-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(4-isopropyl-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(4-sykloheksyl-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
Naftalen-1-karboksylysyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
naftalen-2-karboksylysyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
2-(3,4-diklor-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
2-(3,4-dimetyl-benzoylamino-*N*-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyl}-benzamid,  
tiofen-2-karboksylysyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
tiofen-3-karboksylysyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
furan-3-karboksylysyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
1*H*-indol-2-karboksylysyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
benzofuran-2-karboksylysyre-(2-{4-[2-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenylkarbamoyl}-fenyl)-amid,  
2-(4-sykloheksyl-benzoylamino)-*N*-[3-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-propyl]-benzamid,

2-(4-sykloheksyl-benzoylamino)-*N*-[2-(3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-benzamid,  
 kinoksalin-2-karboksytsyre-(2-{4-[3-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-propyl]-fenyلكarbamoyl}-fenyl)-amid,  
 kinoksalin-2-karboksytsyre-{2-[4-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-ylmetyl)-fenyلكarbamoyl]-fenyl}-amid,  
 kinolin-3-karboksytsyre-(2-{4-[2-(3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-yl)-etyl]-fenyلكarbamoyl}-fenyl)-amid,  
 Kinolin-3-karboksytsyre-{2-[4-(6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-1*H*-isokinolin-2-ylmetyl)-fenyلكarbamoyl]-fenyl}-amid,  
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Farmasøytisk eller veterinærmedisinsk sammensetning omfattende en farmasøytisk- eller veterinærmedisinsk akseptabel bærer eller diluent, og som aktivt prinsipp en forbindelse som definert i krav 1 eller 6.

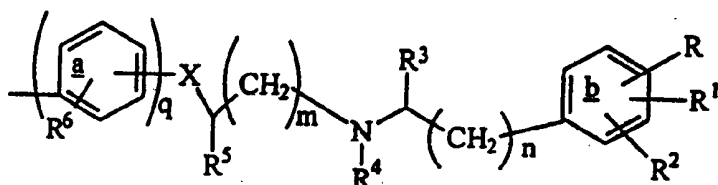
10. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse som definert i krav 1, hvilken fremgangsmåte omfatter:

(a) å behandle et aminobenzamid med formel (VI):



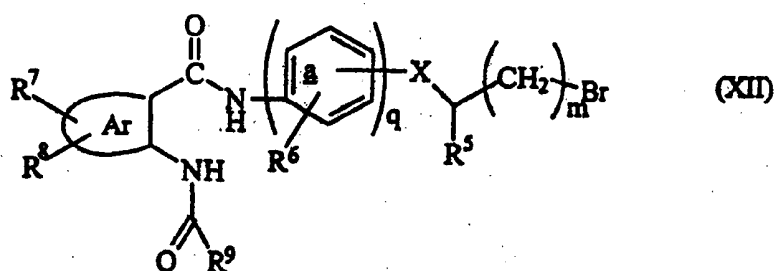
hvor Ar, R<sup>7</sup> og R<sup>8</sup> er som definert i krav 1, og Z er gruppen:



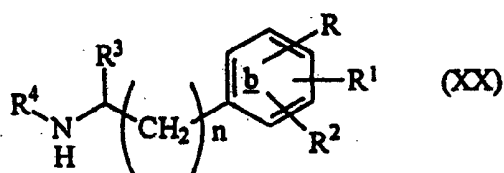


hvor  $m$ ,  $n$ ,  $q$ ,  $R$ ,  $R^1$  til  $R^6$  og  $X$  er som defineret i krav 1, med en karboksylsyre med formel  $R^9$ -COOH, eller et aktivt derivat derav hvor  $R^9$  er som defineret i krav 1; eller

(b) å behandle en forbindelse med formel XII:



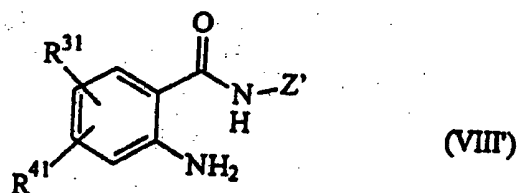
hvor  $Ar$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  til  $R^9$ ,  $X$ ,  $q$  og  $m$  er som defineret i krav 1, med et amin med formel XX:



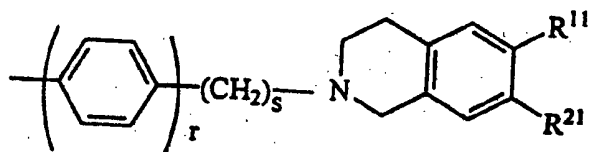
hvor  $R$ ,  $R^1$  til  $R^4$  og  $n$  er som defineret i krav 1; og, hvis ønskelig, å fjerne enhver eventuelt beskyttende gruppe som er nærværende og/eller, hvis ønskelig, å omdanne en forbindelse med formel (I) til en annen forbindelse med formel (I) og/eller, hvis ønskelig, å omdanne en forbindelse med formel (I) til et farmasøytisk akseptabelt salt derav og/eller, hvis ønskelig, å omdanne et salt til en fri forbindelse med formel (I).

11. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse som beskrevet i krav 6, hvilken fremgangsmåte omfatter:

(a) å behandle et aminobenzamid med formel VIII':

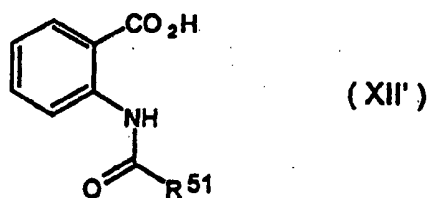


hvor  $R^{31}$  og  $R^{41}$  er som definert i krav 1, og er eventuelt beskyttet, og  $Z'$  er gruppen:

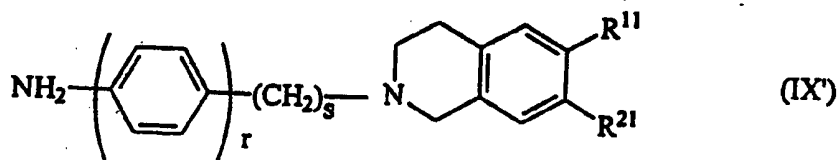


hvor  $r$ ,  $s$ ,  $R^{11}$  og  $R^{21}$  er som definert i krav 6, med en karboksylsyre med formel  $R^{51}$ -COOH, eller et aktivert derivat derav hvor  $R^{51}$  er som definert i krav 6; eller

(b) å behandle en forbindelse med formel XII':

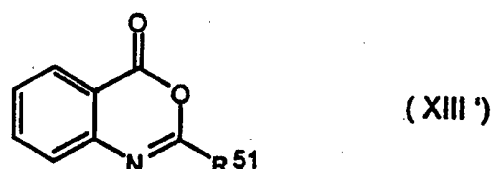


hvor  $R^{51}$  er som definert i krav 6, med et amin med formel IX':

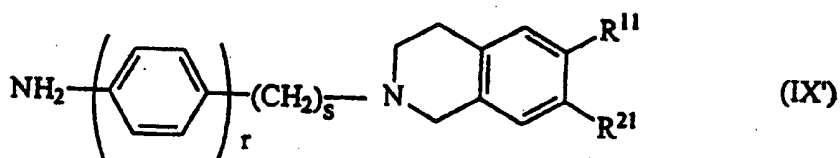


hvor  $r$ ,  $s$ ,  $R^{11}$  og  $R^{21}$  er som definert i krav 6, eller

(c) å behandle et azalakton med formel XIII':



hvor  $R^{51}$  er som definert ovenfor, med et amin med formel (IX'):



hvor  $r$ ,  $s$ ,  $R^{11}$  og  $R^{21}$  er som definert ovenfor; og, hvis ønskelig, fjerne enhver eventuelt beskyttende gruppe som er nærværende og/eller, hvis ønskelig, å omdanne en forbindelse med formel (Ia) til en annen forbindelse med formel (Ia) og/eller, hvis ønskelig, å omdanne en forbindelse med formel (Ia) til et farmasøytisk akseptabelt salt derav og/eller, hvis ønskelig, å omdanne et salt til en fri forbindelse med formel (Ia).

12. Forbindelse som definert i krav 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for terapeutisk behandling av et menneske eller et dyr.

13. Forbindelse som krevd i krav 12 for anvendelse som en inhibitor av P-gp.
  
14. Forbindelse som krevd i krav 12 for anvendelse som en modulator av multimedikamentresistens, for å potensere cytotoxisiteten av et kjemoterapeutisk middel, for å potensere den terapeutiske virkning av et medikament rettet mot et multimedikamentresistent patogen eller for å forsterke nettoabsorpsjonen, distribusjonen, metabolismen eller eliminasjonskarakteristikkene av et terapeutisk middel.
  
15. Anvendelse av en forbindelse som definert i krav 1 ved fremstilling av et medikament for anvendelse som en inhibitor av P-gp.