

Згідно з винаходом запропоновано сполуки, що корисні як модулятори стійкості до багатьох лікувальних засобів (СБЛЗ), зокрема, СБЛЗ, що обумовлена надлишковою виробкою Р-глікопротеїну (Р-гп), спосіб їх виготовлення та фармацевтичні та ветеринарні композиції, що їх містять.

Стійкість пухлин до лікування деякими цитотоксичними засобами є перешкодою успішного хімотерапевтичного лікування хворих на рак пацієнтів. Пухлина може набувати стійкості до цитотоксичного засобу, який використовували при попередньому лікуванні. Пухлина може виявляти внутрішню чи прищеплену стійкість до цитотоксичного засобу, який на неї раніше не діяв і який не є спорідненим за структурою чи механізмом дії до будь-якого засобу, що використовували при попередньому лікуванні пухлини. Аналогічно, деякі патогени можуть набувати стійкості до фармацевтичного засобу, який вик», «стовували при попередньому лікуванні захворювань чи розладів, які ці патогени посилювали. Патогени також можуть виявляти внутрішню чи прищеплену стійкість до фармацевтичного засобу, який на неї раніше не діяв. Приклади такого ефекту включають стійкі до багатьох лікувальних засобів форми малярії, туберкульозу, лейшманіозу та амєбної дизентерії. Ці феномени відносяться до колективної (до багатьох лікувальних засобів стійкості (СБЛЗ).

Найпоширену форму СБЛЗ обумовлює надлишкова виробка на мембранах клітин Р-гп, білку, що здатний зменшувати накопичення лікувального засобу в клітинах його перекачуванням назовні. Було показано, що цей білок є головною причиною СБЛЗ ракових клітин [Beck W.T., Biochem. Pharmacol., 1987, 36, 2879-2887].

Крім ракових клітин р-глікопротеїн було знайдено в багатьох нормальних тканинах людини, включаючи печінку, тонкий кишечник, нирки та крово-мозковий ендотелій. Р-глікопротеїни можуть грати роль при обмеженні поглинання чужинних токсичних речовин крізь біологічні бар'єри.

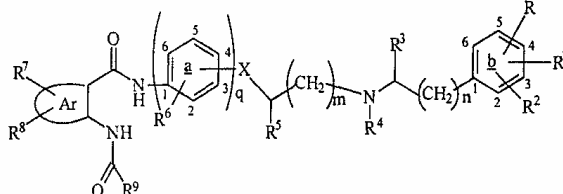
Тому на додаток до їх здатності посилювати чутливість ракових клітин до цитотоксичних засобів інгібітори Р-гп, можна чекати, посилюватимуть поглинання при пероральному застосуванні деяких ліків та поліпшуватимуть їх переніс крізь крово-мозковий бар'єр.

Дійсно, було показано, що застосування інгібітору р-гп циклоспорину посилює поглинання в кишечнику пацієнтів ацебутолу та вінбластину в 2,6 та 2,2 рази, відповідно [Тегео, Т. et al. J. Pharm. Pharmacol., 1996, 48, 1083-1089], в той час, як миші з дефіцитом у СБЛЗ гена р-гп виявляли зростання чутливості до пестициду івермектину з токсичною дією на центральну нервову систему в 100 разів [Schinkel, A..H. et al., Cell, 1994, 77, 491-502]. Крім зростання рівня лікувального засобу в мозку миші показали зростання рівня лікувального засобу в багатьох тканинах та зменшення виділення.

Недоліками лікувальних засобів, що нещодавно використовували для модуляції СБЛЗ під назвою модифікуючих стійкість засобів (МСЗ), є те, що вони часто виявляють недостатні фармакокінетичні характеристики та/або токсичні при потрібних для модуляції СБЛЗ концентраціях.

Зараз показано серія похідних антранілової кислоти виявляє інгібуючу активність відносно р-гп і тому може бути використаною при позбавленні від стійкості пухлин та патогенів до багатьох лікувальних засобів. Вони також мають можливість потенційного застосування для поліпшення поглинання, розповсюдження, метаболізму та характеристик видалення деяких лікувальних засобів.

Згідно з винаходом запропоновано сполуку, що є похідною від антранілової кислоти формули (I)



в якій,

кожний з R, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, що однакові чи різні, - H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоген, нітрогрупа, або N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>), де кожний з R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup>, що однакові чи різні, - H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, або R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, що приєднано до сусідніх позицій кільця b, разом утворюють ме-тилендіоксил чи етилендіоксил;

R<sup>3</sup> - H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл

R<sup>4</sup>- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або R<sup>4</sup>- -CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, що приєднано (i) до позиції 2 кільця b з утворенням 5- або 6-членного насиченого нітрогеновмісного кільця, злитого з кільцем b, або (ii) до позиції на кільці a, що сусідня до позиції розташування X, коли той є простим зв'язком, утворюючи таким чином насичене 5- або 6-членне нітрогеновмісне кільце, що злите з кільцем a;

R<sup>5</sup>-H, OH або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл;

X - безпосередній зв'язок, O, S, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- або -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- де p=1-6;

R<sup>6</sup>- H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксил;

q=0 або 1;

Ar - ненасичена карбоциклічна або гетероциклічна група;

кожний з R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup>, що однакові або різні, є H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, який заміщено або не-заміщено, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксилем, гідроксильом, галогеном, фенілом, -NHOH, нітрогрупою, групою N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>), яку визначено вище, або групою SR<sup>12</sup>, де R<sup>12</sup> - H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, або R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup>, коли розташовані на сусідніх атомах карбону, утворюють разом з атомом карбону до якого їх приєднано, бензольне кільце або метилендіоксил;

R<sup>9</sup> - феніл або ненасичена гетероциклічна група, кожну з яких заміщено або не-заміщено C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксилем, галогеном, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілом, фенілом, бензилом, трифлуорметилом, нітрогрупою, ацетилом, бензоїлом або N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>), яку визначено вище, або два замісники на сусідніх позиціях кільця вказаних фенілу або гетероциклічної групи разом утворюють насичене або ненасичене 6-членне кільце, або метилендіоксил;

n=0 або 1; a

m=0 або 1-6;

Група X приєднана до будь-якої з позицій 2-6 кільця, що не зайняті  $R^6$ . Краще, коли її приєднано до позиції 3 або 4. У крайній серії сполук  $R^6$  знаходиться в позиції 2, а X - у позиції 3 або 4 кільця а. Коли X знаходиться в позиції 3 або 4 кільця а,  $R^6$  може також займати позицію 5. З огляду на вільне обертання кільця а, позиція 6 еквівалентна позиції 2.

Краща величина  $m=0$  або 1-3, краще 1 або 2. Краща величина  $q=1$ .

Група C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл може бути лінійною чи розгалуженою. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, звичайно, - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, наприклад, метил, етил, пропіл, і-пропіл, н-бутил, в-бутил або т-бутил, галоген - F, Cl, Br або I, краще - F, Cl або Br. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл може бути заміщено звичайно одним чи більше атомами галогену, наприклад, 1, 2 або 3. Він може бути пергалогенованим, наприклад, трифлуорметилом.

Група С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкоксил може бути лінійною чи розгалуженою. Звичайно, це С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл, наприклад, це метоксил, етоксил, пропоксил, і-пропоксил, н-бутоксил, в-бутоксил або т-бутоксил. m=1-6, а звичайно, 1, 2 або 3. Ненасичена карбоциклічна група, звичайно, це С<sub>5</sub>-С<sub>10</sub>карбоциклічна група що містить щонайменше один ненасичений зв'язок, наприклад, такий С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>арил, як феніл або нафтил. Ненасичена гетероциклічна група, звичайно, це 5- або 6-членний гетероцикл з щонайменше одним ненасиченим зв'язком, що містить один або більше вибраних з N, S та O гетероатом, що як варіант злитий з бензольним кільцем або з другим таким 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем.

Ненасичена гетероциклічна група може бути, наприклад, фурановою, тіофеновою, піроловою, індоловою, ізоіндоловою, піразоловою, імідазоловою, ізоксазоловою, окса-золовою, ізотіазоловою, тіазоловою, піридиною, хіноліною, хіноксаліною, ізохіноліною, тієнопіразиновою, пірановою, примідиною, піридазиною, піразиною, піриною або тріазиновою, і може бути незаміщеною чи заміщеною один або більше замісником, наприклад, OH, галогеном, таким C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, що може бути незаміщеним чи заміщеним, наприклад, OH, галогеном, як CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксилем, нітрогрупою та аміногрупою N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>) яку визначено вище.

Краща гетероциклічна група, яку представлено  $R^9$ , включає щонайменше один атом нітрогену, гетероциклічна група, що представлено  $Ar$ , включає щонайменше один атом нітрогену чи сульфуру. У кращих серіях сполук  $n=0$ , а  $R^4$  представлено  $-CH_2CH_2-$ , який приєднано до позиції 2 або 6 кільця  $b$ , утворюючи з кільцем  $b$  тетрагідроізохінолінову групу. Інакше,  $n=1$ , а  $R^4$  представлено  $-CH_2-$ , який приєднано до позиції 2 або 6 кільця  $b$ , утворюючи з кільцем  $b$  тетрагідроізохінолінову групу.

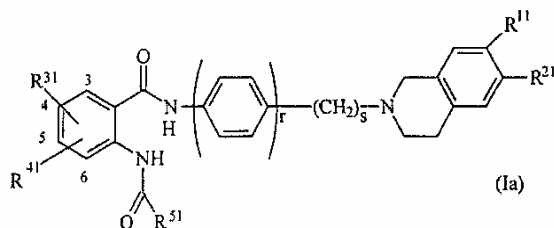
В інших кращих серіях сполук  $m=1$ , X - простий зв'язок, що приєднано до позиції 3 або 4 кільця а, а  $R^4$  представлено  $-\text{CH}_2-$ , який приєднано до позиції 3 або 4 кільця а, утворюючи з кільцем а тетрагідрохінолінову групу. Інакше,  $m=0$ , X - простий зв'язок, що приєднано до позиції 3 або 4 кільця а, а  $R^4$  представлено  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , який приєднано до позиції 3 або 4 кільця а, утворюючи з кільцем а тетрагідрохінолінову групу.

Аг, переважно, - бензольне, нафталінове, тіофенове, тієнопіразинове, піридинове, піразинове, індолове або фуранове кільце.

$R^9$ , переважно є хіноліновою, ізохіноліновою, хінксаліновою, піридиною, піразиною, оксазоловою, ізоксазоловою, ізотіазоловою або тіазоловою групою. Найкраще, коли  $R^9$  - хінолін-3-іл, хінооксалін-2-іл, піразин-2-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, оксазол-4-іл або тіазол-4-іл.

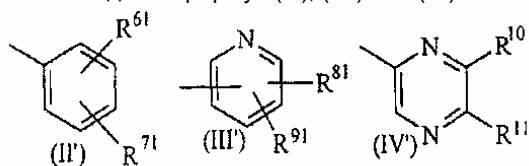
Найкраще, коли R, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> незалежно вибрано з H, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксилу та нітрогрупи, або R - H, а R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, що приєднано до позицій 2 та 3, 3 та 4, 4 та 5 або 5 та 6 кільця b, разом утворюють метилендіоксил або етилендіоксил.

Згідно з кращим аспектом винаходу антранілова кислота має формулу (Ia):



в якій R<sup>11</sup> та R<sup>21</sup>, однакові або різні, - це гідроген або метоксил, R<sup>31</sup> та R<sup>41</sup>, однакові або різні, незалежно вибрано з H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOH, метоксилу, гідроксилу та фенолу; або R<sup>31</sup> та R<sup>41</sup>, що розташовано на сусідніх атомах карбону, утворюють разом з цими атомами бензольне кільце або метилендіоксил.

$R^{51}$  - 2-фураніл, 3-фураніл, 2-тіофен, 3-тіофен, 2-індоліл або 2-бензофураніл або кільце однієї з нижченаведених формул (II'), (III') або (IV):



в якій  $R^{61}$  та  $R^{71}$ , однакові або різні, незалежно вибрано з H,  $C_1$ - $C_6$ алкілу, що може бути лінійним чи розгалуженим,  $C_3$ - $C_6$ цісплоалкілу, фенілу, бензилу,  $CF_3$ , F, Cl, Br,  $OR^{12}$ ,  $NO_2$ , диметиламіно- чи діетиламіногрупи, ацетилу чи бензоїлу; або  $R^{61}$  та  $R^{71}$ , що розташовано на сусідніх атомах карбону, утворюють разом з цими атомами бензольне кільце або метилendioксил.

$R^{81}$  та  $R^{91}$ , однакові або різні, кожний - гідроген, метил або метоксил, або  $R^{81}$  та  $R^{91}$ , що розташовано на

сусідніх атомах карбону, разом з піридиновим кільцем, до якого їх приєднано, утворюють хінолін або 5,6,7,8-тетрагідрохінолінове кільце;  $R^{101}$  та  $R^{111}$ , однакові або різні, кожний - гідроген, метил або пропіоніл, або  $R^{101}$  та  $R^{111}$ , що розташовано на сусідніх атомах карбону, разом з ними утворюють бензольне кільце.

$R^{121}$  - H,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, феніл, бензил або ацетил;

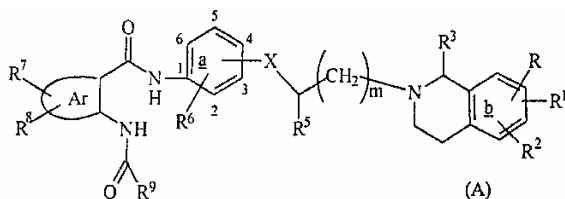
$r=0$  або 1, а

$s=1, 2$  або 3;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

$s=1-3$ , а - краще 1 або 2. В кращих серіях сполук формули (Ia)  $r=1$ ,  $s=2$ ,  $R^{11}$  та  $R^{21}$ , кожний, є метоксисом,  $R^{51}$  - 2-хіноксалинова група, 3-хіноксалинова група, 2-піразинова група або 3-піридинова група, кожну з яких може бути незаміщеною або заміщеною.

Згідно з іншим аспектом винаходу антранілова кислота має структуру (A):

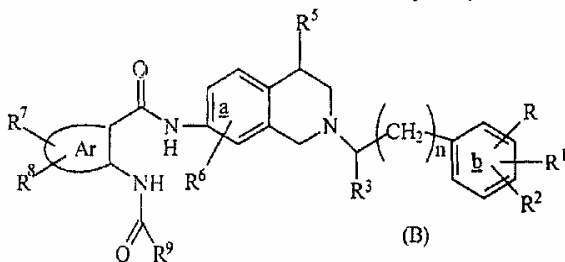


в якій

(а) кожний з  $R$ ,  $R^1$  та  $R^2$ , однакових або різних, вибрано з H, OH,  $NO_2$ ,  $N(R^{10}R^{11})$ , галогену або  $C_2$ - $C_6$ алкокси, або  $R$  - H, а  $R^1$  та  $R^2$  з атомами карбону, до яких вони приєднані, утворюють разом метилendioксил або етиленedioксил, за умови, що  $R$ ,  $R^1$  та  $R^2$  не всі представлено H, а кожний з  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , Ar, X та m визначено вище для формули (I); або

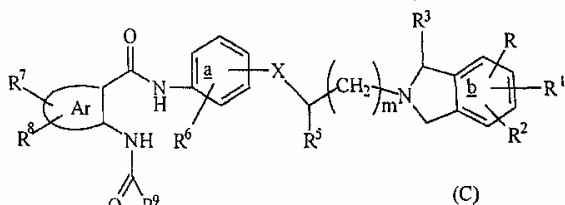
(б) кожний з  $R$ ,  $R^1$  та  $R^2$ , однакових або різних, - H або метоксил, а кожний з  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , Ar, X та m визначено вище.

Згідно з іншим аспектом винаходу антранілова кислота має структуру (B):



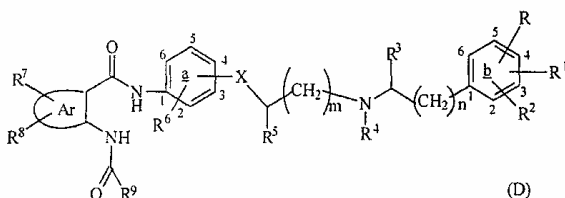
де  $R$ ,  $R^1$ - $R^3$ ,  $R^5$ - $R^9$ , Ar та n визначено вище для формули (I).

Згідно з іншим аспектом винаходу антранілова кислота має структуру (C):



в якій  $R$ ,  $R^1$ - $R^3$ ,  $R^5$ - $R^9$ , Ar, X та m визначено вище для формули (I).

Згідно з іншим аспектом винаходу антранілова кислота має структуру (D):



в якій  $R$ ,  $R^1$ - $R^9$ , Ar, m та n визначено вище для формули (I), а X, що знаходиться в позиції 3 або 4 кільця а, визначено вище для формули (1).

В кращих серіях сполук формули (I),  $R^4$  -  $C_1$ - $C_6$ алкіл. Переважно, кожний з  $R$ ,  $R^1$  та  $R^2$  вибрано з H, OH або метоксису.

До кільця а  $R^4$  - приєднано в будь-якій з позицій 2-6. Звичайно,  $R^4$  приєднано в позиції 2 кільця а.

Приклади кращих сполук згідно з винаходом наведено нижче.

Хімічна назва	Сполука №
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід 2-хлор-хінолін-3-карбонової кислоти	9591
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід 4-гідрокси-7-трифлуорметил-хінолін-3-карбонової кислоти	9592
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-тіофен-3-іл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9594
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-диметиламіно-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9595
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-диметиламіно-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9596
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-тіофен-3-іл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9597
(3-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-піридин-2-іл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9600
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід 4-гідрокси-хінолін-3-карбонової кислоти	9606
(3-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-метил-тіофен-2-іл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9608
(3-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-метил-тіофен-2-іл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9609
[2-(4-{2-[(3,4-диметокси-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл]-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9612
[2-(4-{2-[(3,4-диметокси-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9613
{2-12-(3,4-диметокси-бензил)-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-7-ілкарбамоїл]-феніл}-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9614
(2-{4-{2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-метилсульфаніл-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9615
хінолі (4-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-тіофен-3-іл)-амід <i>n</i> -3-карбонової кислоти	9616
<i>N</i> -(4-{4-[2-(6,7-Диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-тіофен-3-іл)-6-метил-нікотинамід	9617
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етилсульфаніл]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9621
(3-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-піразин-2-іл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9622

(2-(4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етокси]-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9623
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-1-метил-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9625
(2-{4-[2-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9626
(2-{4-[2-(6,7-дихлор-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9628
(2-(4-[2-(7,8-дихлор-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9629
{2-[4-(2-{[2-(3,4-диметокси-феніл)-етил]-метил-аміно}-етил)-фенілкарбамоїл]-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9630
[2-(4-(2-{[3,4-диметил-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9631
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етокси]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9632
(2-{3-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9633
(2-{4-[2-(7-нітро-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9634
2-(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід метил-тіазол-4-карбонової кислоти	9635
[2-(4-(2-{[3,4-диметокси-бензил)-етил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9636
(2-(4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід 2-метил-оксазол-4-карбонової кислоти	9638
[2-(4-(2-{[3-ізопропокси-4-метокси-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9639
[2-(4-(2-[метил-(3,4,5-триметокси-бензил)-аміно]-етил)-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9640
[2-(4-(2-[бутил-(3,4-диметокси-бензил)-аміно]-етил)-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9641
[2-(4-(2-{[4-бутокси-3-метокси-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9642
[2-(4-(2-{[3,4-дифлуор-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9643
[2-(4-(2-{[2,3-дигідро-бензо [1,4] діоксин-6-ілметил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9645

[2-(4-(2-[(4-ізопропокси-3-метокси-бензил)-метил-аміно]-етил)-фенілкарбамоїл)-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9646
[2-(4-(2-[(3-гідрокси-4-метокси-бензил)-метил-аміно]-етил)-фенілкарбамоїл)-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9647
(2-{4-[3-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-2-гідрокси-пропокси]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9648
[2-(4-{2-[(4-гідрокси-3-метокси-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9649
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-2-метил-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9650
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-2-метокси-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9651
[2-(4-{[(3-ізопропокси-4-метокси-бензил)-метил-аміно]-метил}-фенілкарбамоїл)-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9652
(2-{3-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід 5-метил-піразин-2-карбонової кислоти	9653
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-1-метил-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9654
[2-(4-{2-[(4-диметил-аміно-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9655
[2-(4-{2-[(3-бутокси-4-метокси-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-4,5-диметокси-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9656
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-2-метокси-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід 5-метил-піразин-2-карбонової кислоти	9657
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-2-метил-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід піразин-2-карбонової кислоти	9658
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-2-метокси-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід піразин-2-карбонової кислоти	9659
(2-{3-[3-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-пропіл]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9660
N-[2-(4-{[(3-ізопропокси-4-метокси-бензил)-метил-аміно]-метил}-фенілкарбамоїл)-феніл]-нікотинамід	9661
[5-хлор-2-(4-{[(3,4-диметокси-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9663
(2-(4-[2-(7,8-дигідро-5 <i>H</i> -[1,3] діоксоло [4,5- <i>g</i> ] ізохінолін-6-іл)-етил]-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9664

(2-(4-[2-(6,7-діетокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл)-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9665
(6-(4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл)-тієно [2,3- <i>b</i> ] піразин-7-іл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9666
[2-(4-{2-[(3,4-диметокси-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-4,5-дифлуор-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9667
[2-(4-{2-[(3,4-диметокси-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-5-метил-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9668
[2-(4-{2-[(3,4-диметокси-бензил)-ізопропіл-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9659
[2-(4-{2-[(3,4-диметокси-бензил)-метил-аміно]-етил}-фенілкарбамоїл)-5-нітро-феніл]-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9660
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9304
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-6-хлор-бензамід	9405
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл) етил]-5-хлор-бензамід	9354
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл) етил]-4-хлор-бензамід	9350
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл) етил]-3-хлор-бензамід	9401
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл) етил]-5-бром-бензамід	9663
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-4-флуор-бензамід	9349
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-3-метил-бензамід	9398
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-3-метокси-бензамід	9399
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-3-гідрокси-бензамід	9424
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-4-нітро-бензамід	9420
2-(4-Ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-4-аміно-бензамід	9435

2-(4-Ізопропіл-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-5-феніл-бензамід	9432
[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-амід 3-(4-ізопропіл-бензоіламіно)-нафталін-2-карбонової кислоти	9410
2-(4-Диметиламіно-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9256
2-(4-Пропіл-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9297
2-(4-Пентил-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9395
2-(4-Циклогексил-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9331
(2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл)-амід біфеніл-4-карбонової кислоти	9294
(2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл)-амід нафталін-2-карбонової кислоти	9295
{2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-амід бензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти	9302
2-(4-Діетиламіно-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9310
2-(4-т-Бутил-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9334
2-Бензоіламіно-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9351
2-(4-Бром-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9380
2-(4-Нітро-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9381
2-(4-Фенокси-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9426
2-(4-Бензоіл-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9427
2-(4-Бензил-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9442
2-(4-Циклогексилокси-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9459

2-(4-Бензилокси-бензоіламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-бензамід	9460
{2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-амід піридин-2-карбонової кислоти	9377
N-{2-[2-(6,7-Диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-нікотинамід	9359
N-{2-[2-(6,7-Диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-ізонікотинамід	9384
{2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-амід піразин-2-карбонової кислоти	9391
{2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9347
{2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-амід ізохінолін-1-карбонової кислоти	9383
{2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-амід хінолін-2-карбонової кислоти	9385
(2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл)-амід ізохінолін-3-карбонової кислоти	9389
{2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9397
{2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-амід тіофен-3-карбонової кислоти	9365
{2-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етилкарбамоїл]-феніл}-амід 1H-індол-2-карбонової кислоти	9367
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-2-карбонової кислоти	9531
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-5-гідроксиламіно-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9542
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-метил-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9543
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-гідрокси-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9554
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-5-нітро-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9541
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-5-трифлуорметил-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9561

(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-5-флуор-феніл)хіноксалін-2-карбонової кислоти	9562
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-3-флуор-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9564
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-флуор-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти	9568
2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4,5-диметокси-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти (	9573
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9544
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-5-флуор-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9571
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-флуор-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9574
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4,5-диметокси-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9576
(6-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-бензо [1,3] діоксол-5-іл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9578
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-5-нітро-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9581
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-метил-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9584
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-5-метил-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9588
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-хлор-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9593
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-5-хлор-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9586
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-5-аміно-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти	9589
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-2-карбонової кислоти	9545
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-карбонової кислоти	9590
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1 <i>H</i> -ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід піридин-2-карбонової кислоти	9472

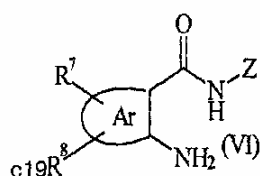
N-(2-{4-[2-(6,7-Диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-нікотинамід	9482
N-(2-{4-[2-(6,7-Диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-ізонікотинамід	9483
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід піразин-2-карбонової кислоти	9493
5-метил-піразин-2-карбонової кислоти (2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід	9527
N-(2-{4-[2-(6,7-Диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-6-метил-нікотинамід	9557
N-(2-{4-[2-(6,7-Диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-6-метокси-нікотинамід	9582
5-пропіоніл-піразин-2-карбонової кислоти (2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід	9569
2-бензоіламіно-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9456
2-бензоіламіно-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-4-метил-бензамід	9511
2-Бензоіламіно-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-5-метил-бензамід	9510
2-Бензоіламіно-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-6-метил-бензамід	9512
2-(2-Флуор-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9489
2-(3-Флуор-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9500
2-(4-Флуор-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9501
2-(2,4-Дифлуор-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9513
2-(2,6-Дифлуор-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9514
2-(2-Хлор-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9494
2-(3-Хлор-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9495

2-(4-Хлор-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9496
2-(2-Метил-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9497
2-(3-Метил-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9503
2-(4-Метил-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9504
2-(2-Метокси-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9477
2-(3-Метокси-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9517
2-(4-Метокси-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9518
2-(2-Гідроксил-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9535
2-(3-Гідроксил-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9549
2-(4-Гідроксил-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9559
Естер оцтової кислоти та 2-(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-фенілкарбамоїл)-фенілу	9534
Естер оцтової кислоти та 3-(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-фенілкарбамоїл)-фенілу	9540
Естер оцтової кислоти та 4-(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-фенілкарбамоїл)-фенілу	9548
2-(2-Трифлуорметил-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9523
2-(3-Трифлуорметил-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9524
2-(3-Диметиламіно-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9556
2-(4-Ізопропіл-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9447
2-(4-Циклогексил-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9461

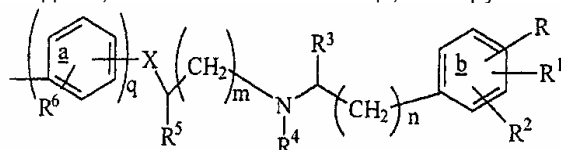
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід нафталін-1-карбонової кислоти	9470
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід нафталін-2-карбонової кислоти	9476
2-(3,4-Дихлор-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9536
2-(3,4-Диметил-бензоіламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід	9538
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід тіофен-2-карбонової кислоти	9471
(2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід тіофен-3-карбонової кислоти	9492

Сполуки формули (I) можна виготовити способом, що включає:

а) обробку амінобензаміду формули (VI)

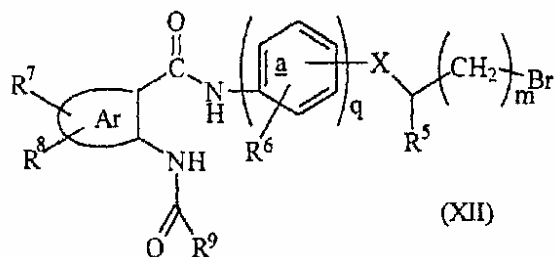


де Ar, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> визначено вище, а Z - група

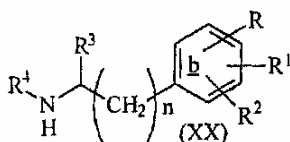


де m, n, q, R, R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> та X визначено вище, з карбоновою кислотою формули R<sup>9</sup>-COOH або з її активованим похідним, в якому R<sup>9</sup> визначено вище, або

б) обробку сполуки формули (XII)



де Ar, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>-R<sup>9</sup>, X, q та m визначено вище, з аміном формули (XX)



де R, R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> та n визначено вище, а за бажанням, видаленням будь-якої присутньої заміщеної за вибором протекуючої групи, та/або, за бажанням, перетворенням одної сполуки формули (I) у іншу сполуку формули (I), та/або, за бажанням, перетворенням одної сполуки формули (I) у фармацевтично прийнятну її сіль, та/або, за бажанням, перетворенням солі у вільну сполуку формули (I).

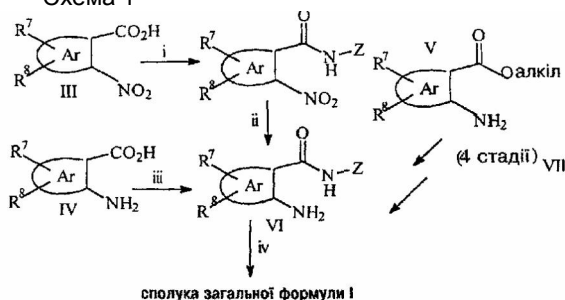
За варіантом способу (а) карбонова кислота формули R<sup>9</sup>-COOH наявна у продажу, або її можна виготовити як описано у прикладі 6А нижче. Кислота може бути активованою, як-то відповідний її ангідрид R<sup>9</sup>-COCl, який можна купити або виготовити з вільної карбонової кислоти формули R<sup>9</sup>-COOH обробкою тіонілхлоридом. Інакше карбонову кислоту R<sup>9</sup>-COOH можна активувати метил-п-толуолсульфонатом циклогексил-N-(2-морфолінетил)-карбодііміду та 1-гідроксибензотріазолом, або іодидом 2-хлор-1-метилпіридинію.

Амінобензаміди загальної формули VI можна отримати одним з трьох шляхів, що проілюстровано нижче схемою 1, де кожний з Z, Ar, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> визначено вище. Перший шлях включає безпосереднє сполучення

прийнятно заміщеної наявної в продажу антранілової кислоти IV з аміном формули IX (стадія iii) і детальніше описаний у прикладі 4А нижче. Вихідний амін формули IX можна виготовити як описано у прикладі 1А нижче.

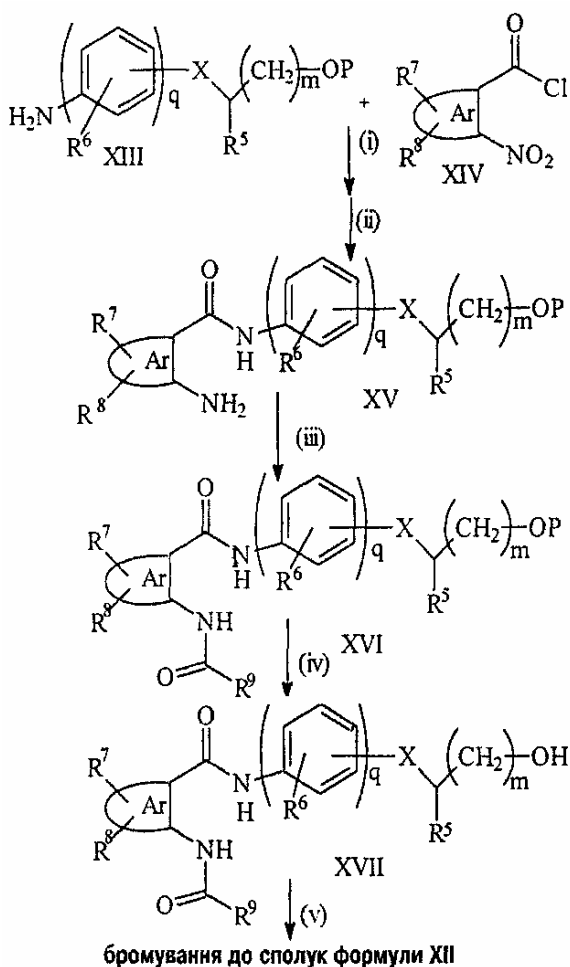
Другий шлях включає сполучення прийнятно заміщеної наявної в продажу нітробензойної кислоти III та наступне відновлення нітрогрупи в аміногрупу (стадії i та ii), які детальніше описані у прикладах 2А та 3А, відповідно, нижче. Третій шлях включає 4 стадії, починаючи з наявного в продажу аміноестеру VII. Цей шлях детальніше описаний у прикладі 5 нижче.

Схема 1



У варіанті процесу (b) амін формули XX є відомою сполукою, або його можна виготовити з відомих вихідних матеріалів звичайними способами органічної хімії, наприклад, як описано в прикладі 3. Проміжний бромід формули XII виготовляють обробкою відповідної гідроксисполуки формули XVII бромуючим засобом. Придатні бромуючі засоби включають N-бромсукцинімід. Гідроксисполуку формули XVII можна виготовити, як проілюстровано схемою 2. Реакції схеми 2 детальніше описано нижче в прикладі 7.

Схема 2



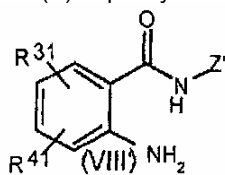
Вихідне амінопохідне формули XIII, в якому Р - протектована гідроксильна група, виготовляють з відповідного протектованого нітропохідного відновленням, наприклад, обробкою воднем в етанолі в присутності діоксиду платини. Протектовані нітропохідні одержують обробкою непротектованого нітропохідного протектуючими групами, що постачають групу Р.

Стадію (i) звичайно виконують реакцією між сполуками XIII та XIV у присутності основи, наприклад, тріетиламіну. Утворену сполуку відновлюють на стадії (ii), наприклад, в умовах, що описано вище, для виготовлення сполуки XIII, з одержанням проміжної сполуки формули XV.

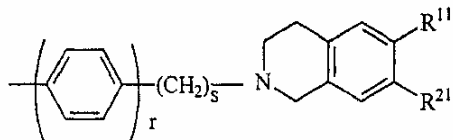
Стадія (iii) включає обробку сполуки формули XV сполукою R<sup>9</sup>-COCl в органічному розчиннику в присутності основи з утворенням сполуки формули XVI, яку депротектують на стадії (iv), а утворене депротектоване похідне формули XVII обробляють бромуючим засобом на стадії (v), одержуючи потрібну сполуку формули XII.

Сполуки формули (Ia) можна виготовити способом, що включає:

(a) обробку амінобензаміду формули VIII<sup>i</sup>

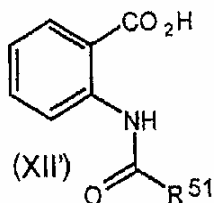


де R<sup>31</sup> та R<sup>41</sup> визначено вище, а за потребою, як варіант, протектовані, а Z' - група

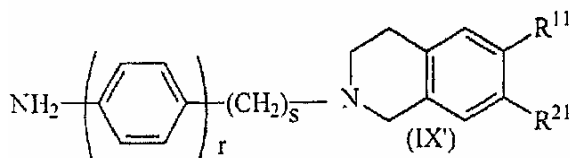


де r, s, R<sup>11</sup> та R<sup>21</sup> визначено вище, карбоною кислотою формули R<sup>S1</sup>-COOH або її активованим похідним, в якому R<sup>S1</sup> визначено вище, або

(b') обробку сполуки формули (XII')

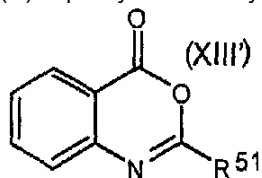


де R<sup>51</sup> визначено вище, з аміном формули (IX')

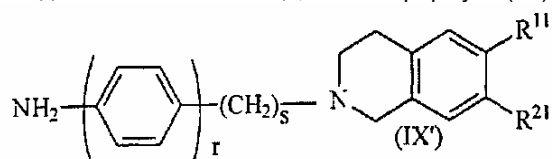


де r, s, R<sup>11</sup> та R<sup>21</sup> визначено вище, з утворенням сполуки формули (Ia), в якій обидва R<sup>31</sup> та R<sup>41</sup> - гідроген, або

(c') обробку азалактону формули (XIII')



де R<sup>51</sup> визначено вище, аміном формули (IX')

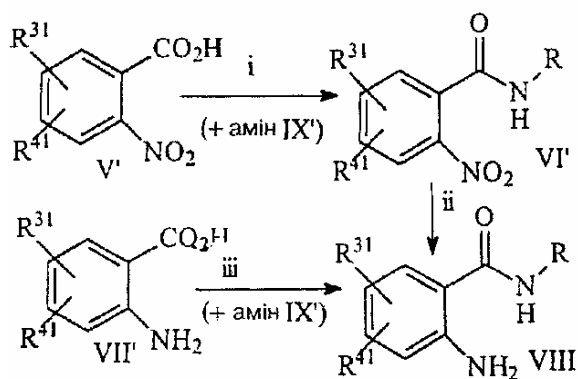


де r, s, R<sup>11</sup> та R<sup>21</sup> визначено вище, з утворенням сполуки формули (Ia), в якій обидва R<sup>31</sup> та R<sup>41</sup> - гідроген, а за бажанням, видаленням будь-якої присутньої заміщеної за вибором протекуючої групи, та/або, за бажанням, перетворенням одної сполуки формули (Ia) у іншу сполуку формули (Ia), та/або, за бажанням, перетворенням одної сполуки формули (Ia) у фармацевтично прийнятну її сіль, та/або, за бажанням, перетворенням солі у вільну сполуку формули (Ia).

За варіантом способу (a) карбонова кислота формули R<sup>S1</sup>-COOH наявна у продажу, або її можна виготовити як описано у прикладі 6В нижче. Кислота може бути активованою, як-то відповідний її ангідрид R<sup>S1</sup>-COCl, який можна купити або виготовити з вільної карбонової кислоти формули R<sup>S1</sup>-COOH обробкою тіонілхлоридом. Інакше карбонову кислоту R<sup>S1</sup>-COOH можна активувати метил-л-толуолсульфонатом циклогексил-Ы-(2-морфолінетил)-карбодііміду та 1-гідроксибензотріазолом, або іодидом 2-хлор-1-метилпіридинію.

Амінобензаміди загальної формули VIII<sup>i</sup> можна отримати одним з двох шляхів. Перший шлях включає відновлення відповідного 2-нітробензаміду, наприклад, обробкою воднем у присутності діоксиду платини. 2-нітробензамід можна виготовити обробкою відповідно 2-нітробензойної кислоти, що як варіант, активована, аміном формули IX', що описано вище. Виготовлення інтермедіату формули VIII<sup>i</sup> проілюстровано нижченаведеною схемою 3. Стадії (i), (ii) та (iii) цієї схеми описано нижче у прикладах 2В, 3В та 4В, відповідно, а стадія (iii) описана у прикладі 4В. Виготовлення аміну IX' описано у прикладі 1В.

Схема 3



У варіанті процесу (b') інтермедіат формули XII' виготовлено гідролізом відповідного метилового естеру, який виготовили обробкою наявної в продажу метилантранілату хлорангідридом кислоти у присутності тріетиламіну в дихлорметані. Цю стадію описано в наведеному далі прикладі 6.

У варіанті процесу (c) азалактон формули XIII' виготовлено обробкою наявної в продажу антранілової кислоти хлорангідридом кислоти загальної формули R<sup>51</sup>-COCl у піридині або суміші піридину з дихлорметаном при 0°C протягом 3-8 годин.

Сполуку формули (I) можна перетворити у фармацевтично прийнятну сіль, а сіль можна перетворити у вільну сполуку звичайними способами. Солі можуть бути моно- чи біс-солями. Біс- або подвійні солі можна утворити за наявності в структурі сполуки формули (I) двох основних атомів нітрогену. Придатні солі включають фармацевтично прийнятні солі неорганічних чи органічних кислот, приклади неорганічних включають гідрохлоридну, сульфатну та ортофосфатну, а органічних (п-толуолсульфонову, метансульфонову, слизову та янтарну. Біс-солі включають, зокрема, біс-гідрохлориди та біс-мезилати.

Оптичну конверсію сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I) можна провести звичайними способами. Наприклад, сполуку формули (I), що містить таку естерифіковану гідроксильну групу, як -OCOMe, можна перетворити в сполуку формули (I), що містить вільну гідроксильну групу, гідролізом, наприклад, лужним. Сполуку формули (I), що містить вільну гідроксильну групу, можна перетворити в сполуку формули (I), що містить естерифіковану гідроксильну групу естерифікацією, наприклад, реакцією з придатною карбоною кислотою, хлорангідридом або ангідридом кислоти.

Сполуку, що містить галоген, можна перетворити в сполуку, що містить арил сполученням Сузукі [Miyaura M., Vanagil T., Suzuci A., Synth. Commun., 1981, 11, 513]. Сполуку формули (I), що містить нітрогрупу, можна перетворити в сполуку формули (I), що містить аміногрупу, відновленням, наприклад, обробкою воднем у присутності діоксиду платини як каталізатору в придатних умовах.

Ракові клітини, що виявляють стійкість до багатьох лікувальних засобів, які відносять до СБЛЗ-клітин, виявляють зменшення внутрішньоклітинного накопичення лікувального засобу в порівнянні з відповідними чутливими до ліків клітинами. Як було вказано, досліді in vitro з використанням ліній СБЛЗ-клітин показали, що СБЛЗ часто пов'язано зі зростанням експресії плазматичного мембранного білку (Р-гп), що здатний зв'язувати лікувальний засіб. Можна думати, що Р-гп функціонує як насос, що перекачує назовні багато гідрофобних сполук, а вивчення трансфекції з використанням клоновано-го Р-гп показало, що його надлишкова експресія може надавати клітинам СБЛЗ-фенотипу, див., наприклад, Ann. Rev. Biochem., 1989, 58, 137-171.

Головною функцією Р-гп у нормальних тканинах є виведення внутрішньоклітинних токсинів з клітин. Це свідчить, що надлишкова експресія Р-гп може грати клінічну роль у стійкості до багатьох лікувальних засобів. При багатьох формах раку людини - лейкеміях, лімфомах, саркомах та карциномах виявлено зростання рівня м-РНК чи білку Р-гп. Дійсно, в деяких випадках було визначено зростання рівня Р-гп при біопсії пухлин після повторення хіміотерапії.

Було показано, що інгібування Р-гп-функції при Р-гп-опосередкованій СБЛЗ, призводить до загальної акумуляції антиракового засобу в клітинах. Наприклад, було показано, що верапаміл, відомий блокератор кальцієвих каналів, робить СБЛЗ-клітини чутливими до алкалоїдів Вінка in vitro та in vivo (Cancer. Res., 1981, 41, 1967-1972. Запропонований механізм дії включає конкуренцію з антираковим засобом відносно приєднання до Р-гп. Описано ряд структурно невідповідних модифікуючих стійкість засобів (МСЗ), що діють за цим механізмом, як-то тамоксифен (Nolvadex:ICI) і відповідні сполуки, а також циклоспорин А та похідні.

Похідні антранілової кислоти формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі (що позначено далі як сполуки згідно з винаходом) біологічними випробуваннями було визначено як інгібітори Р-гп, які можна використовувати для модуляції СБЛЗ, зокрема, викликаної Р-гп. Результати наведено нижче в прикладі 1. Як інгібітори Р-гп сполуки згідно з винаходом можна використовувати як модифікуючі СБЛЗ засоби, або МСЗ. Сполуки згідно з винаходом можуть модулювати, наприклад зменшувати СБЛЗ чи позбавлятися від неї, особливо, коли її опосередковано Р-гп.

Сполуки згідно з винаходом можна тому використовувати для здійснення способу посилення цитотоксичності цитотоксичних відносно ракових клітин засобів. Такий спосіб включає, наприклад, застосування одної зі сполук згідно з винаходом до ракових клітин при дослідженні дії цитотоксичного засобу на ракові клітини. Таким чином можна посилити терапевтичну дію хіміотерапевтичного або антинеопластичного засобу. СБЛЗ ракових клітин до цитотоксичного засобу протягом курсу хіміотерапії можна послабити або позбавитися від неї.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати для здійснення способу лікування

захворювань, при яких відповідний патоген виявляє СБЛЗ, особливо, коли її опосередковано Р-гп, наприклад, СБЛЗ-формах малярії (*Plasmodium falciparum*), туберкульозу, лейшманіозу та амебної дизентерії. Такий спосіб включає, наприклад, вживання одної зі сполук згідно з винаходом (роздільно, одночасно чи послідовно) з лікувальним засобом, до якого патоген виявляє СБЛЗ. Так можна посилити терапевтичну дію лікувального засобу проти СБЛЗ-патогену.

Людину чи тварину, що потерпає від пухлини, можна лікувати від стійкості до хіміотерапевтичного засобу способом, що включає вживання одної зі сполук згідно з винаходом, яку застосовують у кількості, що ефективна для посилення цитотоксичності вказаного хіміотерапевтичного засобу. Кращі приклади хіміотерапевтичних або антинеопластичних засобів в контексті винаходу включають такі алкалоїди Вінка, як вінкрисдин та вінбластин, такі антрациклінові антибіотики, як даунорубіцин та доксорубіцин, мітоксантрон, актіноміцин D, таксани, наприклад, таксол, епіподофілотоксини, наприклад, етопосид та плікаміцин.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати для здійснення способу поліпшення характеристик поглинання, доставки, метаболізму та/або виведення терапевтичних засобів, який включає вживання пацієнтом роздільно, одночасно чи послідовно одної зі сполук згідно з винаходом та вказаного терапевтичного засобу. Зокрема, цей спосіб можна використати для посилення проникнення в центральну нервову систему, або для посилення поглинання при пероральному поглинанні.

Сполуки згідно з винаходом можна, наприклад, використовувати для здійснення способу полегшення проходження лікувального засобу крізь кровомозковий бар'єр, а також при лікуванні СНІДу чи СНІД-спорідненого комплексу. За необхідністю такого лікування людину чи тварину можна лікувати способом, що включає вживання ними одної зі сполук згідно з винаходом.

Сполуки згідно з винаходом можна вживати в різних дозованих формах, наприклад, для перорального вживання таких, як таблетки, що покриті цукром або оболонкою чи ні, капсули, розчини та суспензії, а для парентерального (внутрішньом'язово, внутрішньовенно чи підшкірно. Сполуки згідно з винаходом можна тому застосовувати ін'єкціями чи інфузією. Дозування залежить від різних факторів, включаючи вік масу та стан пацієнта і шлях введення. Однак, звичайна доза, що адаптована для кожного шляху введення, коли сполуку згідно з винаходом застосовують до дорослої людини поодиночі, складає 0,001-50мг/кг, найчастіше (0,01-5мг/кг маси тіла. Такі дози можна давати, наприклад, 1-5 разів на добу болюсною інфузією, інфузією протягом кількох годин та/або повторним вживанням.

Похідні антранілової кислоти формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі формують для використання як фармацевтичні або ветеринарні композиції, що включають також фармацевтично або ветеринарно прийнятні носії чи розріджувачі. Композиції виготовляють звичайними способами і застосовують у фармацевтично або ветеринарно придатній формі. Тому запропоновані засоби для використання в якості модулаторів СБЛЗ, що включають будь-яку зі сполук згідно з винаходом.

Сполуки згідно з винаходом можна застосовувати в будь-якій звичайній формі, наприклад:

А) Перорально, наприклад, як таблетки, з покриттям чи ні, драже, пастилки, водні чи масляні суспензії, рідкі розчини, здатні до диспергування порошки чи гранули, емульсії, тверді чи м'які капсули, сиропи або еліксири. Призначені для перорального вживання композиції можна виготовити будь-яким відомим фахівцям способом виробництва фармацевтичних композицій, які можуть містити один чи більше агентів, що вибрано з групи, яка включає підсолоджуючі, смакові, барвники засоби та консерванти, щоб отримати фармацевтично доскональні та приємні препарати.

Таблетки містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжниками, які придатні для виробництва таблеток і якими можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, як-то карбонати кальцію та натрію, лактоза, декстроза, сахароза, целюлоза, кукурудзяний чи картопляний крохмаль або фосфати кальцію та натрію; гранулюючі та дезинтегруючі засоби, наприклад, кукурудзяний крохмаль, алгінова кислота, алгірати або крохмальний гліколят натрію; зв'язуючі засоби, наприклад крохмаль, желатин чи гуміарабік; змашувачі, наприклад, діоксид силіцію, стеарати кальцію чи магнію, стеаринова кислота або тальк; шипучі суміші; барвники, підсолоджувачі, змочувальні засоби, як-то лецитин, полісорбати або лаурилсульфат. Таблетки можуть бути непокритими або покритими відомими способами для затримки розкладання та поглинання в шлунково-кишковому тракті, а тому виявляти дію протягом довгого часу. Наприклад, можна вжити такі заримувальні матеріали, як моно- чи дистеарат гліцерину. Такі препарати можна виробляти відомими способами, наприклад засобами для змішування, гранулювання, таблетування, покриття цукром чи плівкою.

Композиції для перорального вживання можна представити як тверді желатинові капсули, в яких активний інгредієнт змішано з твердим інертним розріджувачем, наприклад, фосфатом чи карбонатом кальцію або каоліном, або як м'які желатинові капсули, в яких активний інгредієнт знаходиться сам або його змішано з водним чи масляним середовищем, наприклад, арахісовою чи оливковою олією або рідким парафіном.

Водні суспензії містять активний матеріал у суміші з допоміжниками, які придатні для виробництва водних суспензій. Такими допоміжниками є суспендуючі засоби, наприклад, натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилпропілцелюлоза, алгірат натрію, полівінілпіролідон трагакант та гуміарабік; диспергуючі або змочувальні засоби можуть бути природними фосфатидами, наприклад, лецитином, або продуктами конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад, поліетиленоксидстеаратом, або продуктами конденсації етиленоксиду з довго ланцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадеетиленоксидетанолом, або такими продуктами конденсації етиленоксиду з частковими естерами жирних кислот та гекситолан гідриді в, як наприклад, моноолеат поліоксидетиленсорбіту.

Вказані водні суспензії можуть також містити один чи більше консервантів, наприклад, етил- або н-пропіл-п-гідроксibenзоат, один чи більше таких забарвлюючих засобів, як сахароза або сахарин.

Масляні суспензії можна створити суспендуванням активного інгредієнту у рослинній олії, наприклад, арахісовій, оливковій, кунжутній чи кокосовій, або такому мінеральному маслі, як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть включати загущуючі засоби, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін чи цетиловий спирт.

Підсолоджуючі та смакові засоби можна додавати для отримання приємного при пероральному вживанні препарату. Композиції можна захистити додаванням таких антиоксидантів, як аскорбінова кислота. У здатних до диспергування порошках та гранулах, що придатні для виготовлення водних суспензій додаванням води, активний інгредієнт змішано з диспергуючими або змочувальними, суспендуючими засобами та одним чи більше консервантами. Придатні диспергуючі або змочувальні та суспендуючі засоби згадано вище. Можна також вводити підсолоджуючі, смакові засоби та барвники.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть бути також емульсіями мас-ло-у-воді. Масляна фаза може бути рослинною олією, наприклад, оливковою чи арахісовою, або мінеральним маслом, наприклад рідким парафіном, або їх сумішшю. Придатними емульгуючими засобами можуть бути природні камеді, наприклад, гуміарабік та трагакант, природні фосфатиди, наприклад, лецитин сої, а також естери та часткові естери жирних кислот та гекситолангідридів, як наприклад, моноолеат поліоксіетиленсорбіту, або такі продукти конденсації етиленоксиду з вказаними частковими естерами жирних кислот та гекситолангідридів, як наприклад, моноолеат поліоксіетиленсорбіту. Емульсії також можуть містити підсолоджуючі та смакові засоби. Сиропи та еліксири можна виготовити з підсолоджуючими засобами, наприклад, гліцерином, сорбітом чи сахарозою. Зокрема, сироп для діабетиків може містити як носій тільки продукт, наприклад, сорбіт, який не метабілізується в організмі до глюкози, або метабілізується до неї у невеликій кількості.

Такі композиції можуть включати також деемульгатор, консервант та підсолоджуючі та смакові засоби.

Б) Парентерально, тобто підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово чи інтрастернально, або засобами інфузії, у формі стерильних придатних для ін'єкцій водних чи на основі масла суспензій, які можна створити відомими фахівцям способами, використовуючи придатні диспергуючі чи змочувальні та суспендуючі засоби, які було згадано раніше. Стерильні придатні для ін'єкцій препарати можуть також бути розчинами або суспензіями в нетоксичному парентерально придатному розріджувачі чи розчиннику, наприклад, як розчин в 1,3-бутандіолі.

Серед прийнятних середовищ та розчинників, які можна використати, є вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, я розчинники та суспендуючі середовища звичайно використовують стерильні нелетючі масла. Для цього можна використати будь-які м'які нелетючі масла, включаючи синтетичні моно- чи дигліцериди. Крім того, в препаратах для ін'єкцій знаходять використання такі жирні кислоти, як олеїнова.

В) Інгаляціями у формі аерозолів чи розчинів для розпилення.

Г) Ректально, у формі супозиторіїв, що виготовлено змішуванням лікувального засобу з придатним не подразнюючим середовищем, що тверде при звичайній температурі, але рідке при ректальній, а тому при використанні плавиться і вивільняє лікувальний засіб. Такими матеріалами є масло какао та поліетилеогліколь.

Д) За місцем, у формі кремів, мазей, желе, примочок, розчинів чи суспензій.

Добові дози можуть варіюватися у широких межах, їх треба пристосовувати до індивідуальних потреб у кожному конкретному випадку. Взагалі, для застосування дорослими прийнятні добові дози знаходяться в межах 5-500мг, хоч верхня межа може бути в деяких випадках перевищеною. Добову дозу можна вживати одиничним прийомом або поділеною на окремі дози.

Далі винахід ілюстровано прикладами.

Приклад 1: Тестування сполук формули (I) та їх солей як модуляторів СБЛЗ

Матеріали та способи Лінію клітин карциноми молочної залози мишей ЕМТ6 та СБЛЗ-стійку сублінію ЛЯ? 1,0 культивували в середовищі RPMI 1640 з вмістом 10% сироватки зародка теляти та 2мМ глютаміну при 37°C в 5% CO<sub>2</sub>. Клітини пересівали між 1:200 та 1:2000 у випадку лінії батьківських клітин та між 1:20 та 1:200 у випадку СБЛЗ-стійкої сублінії після трипсинізації (0,25% трипсину, 0,3г/л ЕДТА).

1. Аналіз накопичення лікувального засобу

Клітини AR 1,0 засівали за 48 годин до аналізу в 96-комірковій непроникній платі (Canberra Packard). Середовище для аналізу включає суміш тритійованого дауно-рубіцину (ДР) (0,3μKі/мл), цитотоксичного засобу та напоміченого ДР (2μM). Сполуки формули (I) серійно розбавляли середовищем в межах концентрацій 0,508нМ-10цМ. Клітини інкубували при 37°C протягом 1 години, потім промивали та визначали поглинену клітинами радіоактивність. Результати поглинання виражали як ІK<sub>50</sub>, за 100% приймали поглинання, яке спостерігали у присутності відомого МСЗ верапамілу при концентрації 100μM.

Результати наведено нижче в таблиці А.

Таблиця А

Сполука №	IK <sub>50</sub> (μМ) Накопичення
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	11.2
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. Посилення токсичності доксорубіцину (а) Вибрані сполуки формули (I) тестували на їх здатність посилювати токсичність доксорубіцину для клітин AR 1,0. В аналізі початкового розростання сполуки досліджували при фіксованій концентрації доксорубіцину (0,34μM), що поодиноці є нетоксичною для клітин AR 1,0. Через 4 доби інкубації з доксо-рубіцином розмноження вимірювали колориметричним аналізом з сульфородаміном В (Skehan et al<sub>M</sub> J.Natl.Cancer Inst. 82, 1107-1112, 1990). Результати зведено у таблицю В.

(б) Клітини культивували 4 доби з доксорубіцином (0,263NM-17,24μM) при фіксованій концентрації кожної сполуки. Розмноження вимірювали, як описано Skehan et al., дивись посилання. ІК<sub>50</sub>, концентрацію, що необхідна для зменшення розмноження на 50% відносно контролю ( без обробки) для самого доксорубіцину та з кожною сполукою визначали та використовували для розрахунку індексу посилення (ІП):

$$ІП = \frac{ІК_{50} \text{ самого доксорубіцину}}{ІК_{50} \text{ доксорубіцину _ плюс _ RMA}}$$

Результати наведено в таблицях С1 та С2

**Таблиця В**

Сполука №	Токсичність Сполуки (ІК <sub>50</sub> μM)	Токсичність Цитотоксичного засобу (ІК <sub>50</sub> μM)
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

Таблиця С1

Сполука №	Індекс посилення МСЗ Концентрація:				
	100 нМ	50 нМ	30 нМ	20 нМ	10 нМ
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					

Таблиця С2

	500 нМ	300 нМ	100 нМ	30 нМ	10 нМ
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. Посилення токсичності різних цитотоксичних засобів Індeksi посилення для вибору сполук з використанням різних ліній клітин та різних цитотоксинів за винятком док-сорубіцину вимірювали як описано вище для доксорубіцину, результати зведено в таблицю D.

Таблиця D

Сполука №	Лінія клітин	Цитотоксичність	Індекс посилення МСЗ Концентрація:		
			50 нМ	30 нМ	10 нМ
9594	2780AD	Таксол	1126	425	18
9594	H69/LX 4	Вінкрисдин	356	79	2
9594	AR 1.0	Таксол	407	308	50
9596	2780AD	Таксол	743	160	3.5
9596	H69/LX 4	Вінкрисдин	158	2	1
9597	2780AD	Таксол	2070	1427	110
9597	H69/LX 4	Вінкрисдин	44	41	1
9608	H69/LX 4	Таксол	130	17	1.6
9609	H69/LX 4	Таксол	9	3	1
9612	H69/LX 4	Таксол	1329	894	51
9613	H69/LX 4	Таксол	877	236	2.2
9614	H69/LX 4	Таксол	11	1.1	
9576	AR 1.0	Етопозид	51	45	26

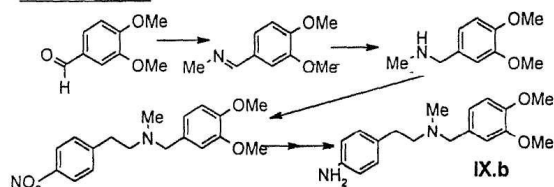
Приклад 1А Виготовлення амінів загальної формули (IX)

Аміни загальної формули (IX) виготовили, як показано в нижченаведеній таблиці,

Таблиця 1

IX. f		Спосіб IX. f нижче
IX. g		Спосіб IX. g нижче
IX. h		Спосіб IX. h нижче
IX. i		Спосіб IX. i нижче
IX. j		Спосіб IX. j нижче
IX. k		Спосіб IX. k нижче
IX. l		Спосіб IX. l нижче
IX. m		Спосіб IX. m нижче
IX. n		Спосіб IX. n нижче
IX. o		Спосіб IX. o нижче
IX. p		Спосіб IX. p нижче

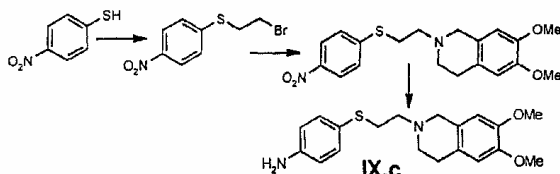
Спосіб IX. b



40 Відновне амінування 3,4-диметоксибензальдегіду провели як описано у способі 2b(IV), отримавши проміжний вторинний амін. Інакше цей амін можна виготовити реакцією вератриламін у метилхлорформіатом з наступним відновленням карбамату алюмогідридом літію. Суміш аміну (3,76г), 4-

нітрофенетилброміду (4,78г) та карбонату натрію (3,3г) в 25мл ацетонітрилу гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин. Обробкою водою після охолодження отримали 1,75г оранжевого масла. Нітрогрупу відновили в етанолі в атмосфері водню над діоксидом платини як каталізатором, одержавши 1,3г аміну IX.b.

#### Спосіб IX.c



Суміш 4-нітротіофенолу (1,00г, 6,44ммоль), 1,2-диброметану (1,39мл, 2,5 еквіваленти) та карбонату калію (2,22г, 2,5 еквіваленти) в 15мл ацетонітрилу перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Обробкою водою та фракційною кристалізацією отримали проміжний bromід (0,8г, 47%).

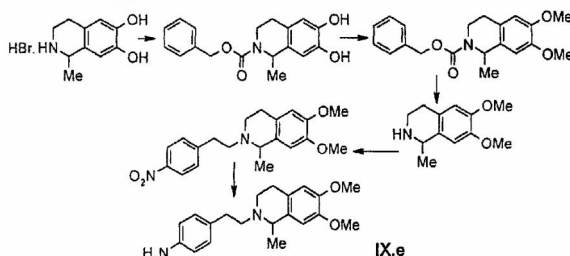
Суміш bromіду (0,336г, 1,28ммоль), гідрохлориду 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (0,294г, 1,28ммоль) та карбонату калію (0,372г, 2,1 еквіваленти) в 10мл ацетонітрилу гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин. Обробкою водою та флеш-хроматографією (етилацетат/гексан) отримали потрібний третинний амін (0,236г, 49%).

До суспензії третинного аміну в 2мл етанолу додали 0,3мл концентрованої HCl, 0,151г заліза і нагрівали до 80°C протягом 2 годин. Обробкою водою отримали амін IX.c як гумоподібну речовину (0,195г, 90%).

Спосіб IX.d Було виконано аналогічно способу IX.c з використанням як вихідного матеріалу п-нітрофенолу. Відновлення нітрогрупи в цьому випадку провели в етанолі в атмосфері водню над діоксидом платини як каталізатором.

#### Спосіб IX.e

##### Спосіб IX.e



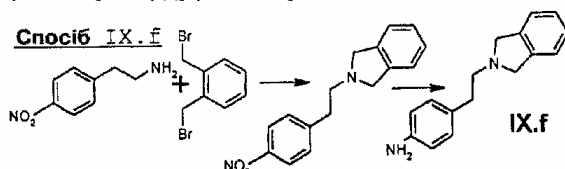
До розчину гідроброміду 1-метил-6,7-дигідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (1,00г, 3,84ммоль) в 25мл суміші ацетон/вода (4:1) при перемішуванні додали карбонат натрію (0,611г, 5,76ммоль), суміш охолодили до 0°C і додали бензилхлорформіат (0,63мл, 4,19ммоль), потім дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 діб. Суміш профільтрували і концентрували фільтрат під вакуумом, одержаний водний розчин виливали у 80мл етилацетату, органічну фазу промивали водою (3x40мл), розсол (40мл), сушили сульфатом магнію і концентрували під вакуумом, одержавши коричневе масло, яке очищали флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан/етилацетат 1:1), одержавши бензилкарбамат (0,817г) як білу піну.

До розчину бензилкарбамату (2,74г, 8,75ммоль) в 100мл ТГФ додали гідрід натрію (60% дисперсія, 2,10г, 50ммоль) та метиліодид (27,25мл, 440ммоль), потім додали 50мл ДМСО і гріли під зворотним холодильником протягом ночі, потім виливали у 200мл етилацетату та 100мл води, органічну фазу екстрагували, промивали водою (3x40мл), розсол (40мл), сушили сульфатом магнію і концентрували під вакуумом, одержавши коричневе масло, яке очищали флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан/етилацетат 2:1), одержавши диметоксіінтермедіат (2,7г) як жовту кристалічну речовину.

Бензилкарбаматну групу відщеплювали розчиненням інтермедіату (2,7г, 8,63ммоль) в 270мл суміші метанол/дихлорметан (1:1) та відновленням з паладієм на активованому вугіллі (0,7г) протягом 4 діб при атмосферному тиску та при 27,5кПа протягом наступних 12 годин. Фільтруванням та зменшенням у вакуумі сирий вторинний амін (1,89г) як оранжеве масло.

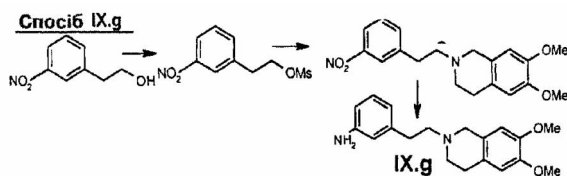
Амін далі реагував з 4-нітрофенетилбромідом і відновленням способом IX.b амін IX.e одержали як оранжеву тверду речовину.

#### Спосіб IX.f



Суміш гідрохлориду 4-нітрофенетиламіну (0,77г, 3,8ммоль), α,α-дибром-о-ксилолу (1,00г, 3,8ммоль) та карбонату калію (1,83г, 13,3ммоль) в 20мл ацетонітрилу гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин. Обробкою водою та флеш-хроматографією (5% метанолу в дихлорметані) отримали потрібний третинний амін (0,297г, 29%).

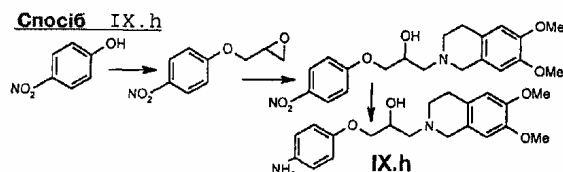
Нітрогрупу відновили в суміші метанолу з дихлорметаном в атмосфері водню над діоксидом платини як каталізатором та очищали флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан/етилацетат), одержавши амін IX.f (0,297г, 29%).



Суміш 3-нітрофенетилового спирту, (2,11г), метансульфонілхлориду (2,44мл, 2,5 еквіваленти) та тріетиламіну (1,76мл, 2 еквіваленти) у дихлорметані перемішували при 0°C протягом 4,5 годин. Обробкою водою отримали потрібний мезилат (2,27г, 73%) як жовту тверду речовину.

До розчину мезилату (2,27г) в N,N-диметилформаміді (20мл) додали гідрохлорид 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (2,13г, 1 еквівалент) та карбонат калію (3,2г, 2,5 еквіваленти) і гріли при 100°C протягом 4 годин. Обробкою водою отримали третинний амін (1,49г, 47%) як жовте масло.

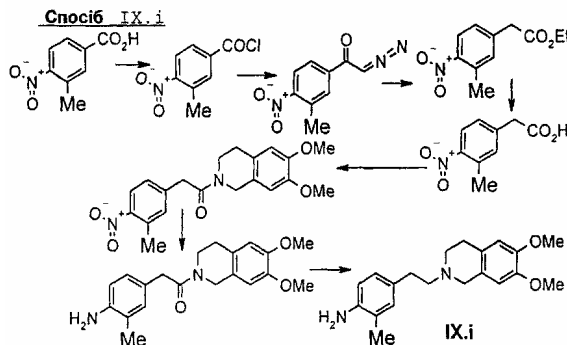
Нітрогрупу відновили в суміші етанолу з дихлорметаном в атмосфері водню над діоксидом платини як каталізатором, одержавши IX.d (1,11г).



Суміш 3-нітрофенолу, (10г, 72ммоль), епіхлоргідрину (11,2мл, 144ммоль) та карбонату калію (10г, 72ммоль) в N,N-диметилформаміді перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Обробкою водою отримали проміжний епоксид (10,8г, 77%) як білувату кристалічну речовину.

Суміш епоксиду (1,09г, 5,6ммоль), гідрохлориду 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (2,1г, 9,3ммоль) та карбонату калію (1,3г, 9,3ммоль) у 20мл тетрагідрофурану перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Обробкою водою та очисткою флеш-хроматографією (етилацетат) отримали потрібний спирт (0,39г, 50%) як білу тверду речовину.

Відновлення нітрогрупи здійснювали способом IX.b, отримавши амін IX.h.



Розчин 3-метил-4-нітробензойної кислоти (5,0г, 30ммоль) та тіонілхлориду (10мл) в 100мл толуолу гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин, потім охолоджували протягом ночі і випарювали суміш, а потім азеотропною перегонкою з толуолом та гексаном отримали хлорангідрид (кількісно) як білувату речовину з низькою температурою плавлення.

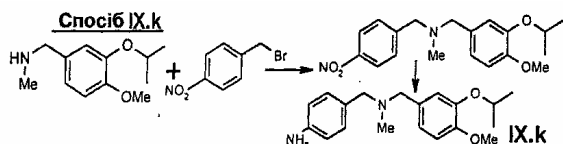
До діазометану, (що виготовили з надлишку N-метил-N-нітрозотолуол-п-сульфонаміду, як описано у Vogel's Practical Organic Chemistry, 4-е видання, с 293) додали 3мл тріетиламіну. Суміш охолодили на льодяній бані і повільно додали хлорангідрид у діетиловому етері. Через 2 години додавали оцтову кислоту, поки не припинялося виділення азоту. Суміш фільтрували, концентрували у вакуумі і розчиняли залишок у діетиловому етері, промивали насиченим хлоридом амонію, водним карбонатом калію та розсолем, сушили сульфатом натрію, та зменшували, поки не починалася кристалізація, яку продовжували в холодильнику, а потім фільтрували, одержавши 2,03г діазокетону як блідо-коричневі кристали.

Розчин діазокетону (2,0г, 10ммоль) в 13мл етанолу гріли під зворотним холодильником, одержавши коричневий розчин, в який повільно додавали розчин бензоату аргентуму (0,125г, 0,54ммоль) в 2мл тріетиламіну. Суміш перетворилася на чорну і виділився азот. Наступні порції бензоату аргентуму додавали, поки не припинялося виділення азоту, і гріли під зворотним холодильником ще 55 хвилин. Суміш профільтовували крізь броунмілерит і концентрували у вакуумі до одержання коричневої рідини, яку очищали флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, 5% гексану в етилацетаті), одержавши потрібний етиловий естер (1,46 г) як жовту рідину. Етиловий естер (1,35г, 6,05ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (50мл) та додали воду (20мл) до помутніння, а потім додали LiOH·H<sub>2</sub>O (0,762г, 17ммоль) і суміш при кімнатній температурі перемішували протягом ночі. Суміш підкислювали гідрохлоридною кислотою, екстрагували тричі по 80мл дихлорметаном, сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі до одержання потрібної кислоти (0,633 г) як оранжеві кристали.

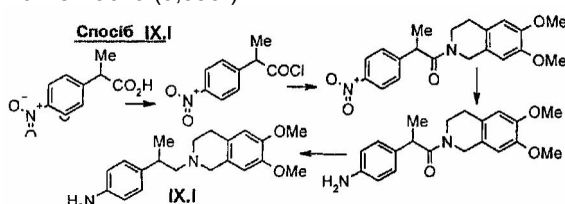
Суміш кислоти (0,630г, 8,23ммоль) та гідрату 1-гідроксибензотріазолу (0,546г, 4,04ммоль) у 30мл ДМФ перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додали 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (0,78г, 4,04ммоль), а потім дициклогексилкарбодіїмід (0,667г, 3,23ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім профільтовували і фільтрат концентрували у вакуумі, обробляли розведеною гідрохлоридною кислотою, а потім розбавленим розчином гідроксиду натрію, екстрагували дихлорметаном, промивали органічну фазу водою та розсолем, сушили сульфатом натрію та

випарювали розчинник у вакуумі до одержання жовтого залишку, який очищали флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан/етилацетат 1:1), одержавши потрібний амід (0,76г) як білувату кристалічну речовину. Нітрогрупу відновлювали способом IX.b з Pd/активованій С (50мг). Очищеною флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан/етилацетат 1:1), одержали проміжний амід (0,695г) як білу піну. Амід (0,730г, 2,15ммоль) відновлювали додаванням при перемішуванні розчину в 10мл тетрагідрофурану до суспензії алюмогідриду літію (0,244г, 6,43ммоль) в 5мл тетрагідрофурану при кімнатній температурі, потім гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували та обережно додавали 0,5мл води в 20мл дихлорметану. Додавали сульфат магнію, перемішували 10 хвилин, фільтрували та фільтрат випарювали у вакуумі, одержавши потрібний амін IX.i (0,661г) як білувату кристалічну речовину.

Спосіб IX.i Використовуючи 3-метокси-4-нітробензойну кислоту як вихідний матеріал, амін IX.j одержали способом IX.i.

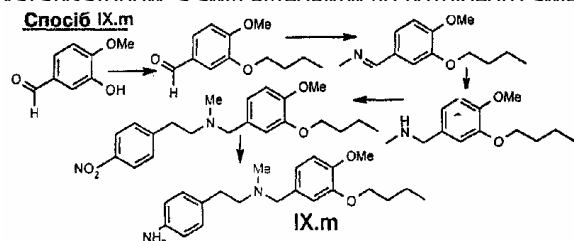


Суміш аміну (0,336г, 1,61ммоль), 4-нітробензилброміду (0,289г, 1,34ммоль) та карбонату калію (0,277г, 2,01ммоль) в 50мл ацетонітрилу перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Обробкою водою одержали потрібний інтермедіат, нітрогрупу якого відновлювали способом IX.b, одержавши IX.k як жовте масло (0,380г).

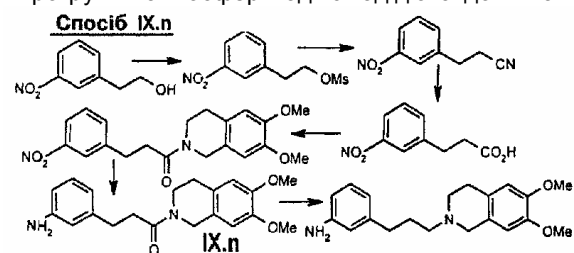


Суміш 2-(4-нітрофеніл)пропіонової кислоти (5,0г, 26ммоль) та тіонілхлориду (3,75г, 52ммоль) в 30мл толуолу гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували і випарювали розчинник у вакуумі, отримавши хлорангідрид. Хлорангідрид (5,47г, 26ммоль) розчиняли при  $0^\circ\text{C}$  в дихлорметані і додавали до цього розчину 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (37г, 24ммоль) та тріетиламін (5,4мл, 39ммоль), перемішували протягом 7 годин і обробкою кислотою/основною та флеш-хроматографією (1% метанолу в дихлорметані), одержали потрібний амід (4,09г, 56%).

Нітрогрупу відновили в суміші етанолу з дихлорметаном в атмосфері водню над Pd/активованій С як каталізатором, а амід відновили до потрібного аміну алюмогідридом літію в тетрагідрофурані.

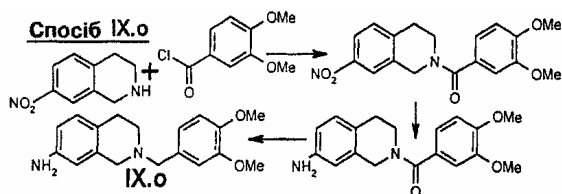


Ізованілін алкілували іодбутаном, а потім провели відновне амінування способом 2b(iv), одержавши проміжний вторинний амін, реакцією якого з 4-нітрофенетилбромідом в ацетонітрилі, а потім гідруванням нітрогрупи в атмосфері водню над діоксидом платини як каталізатором, одержали потрібний амін IX.m.



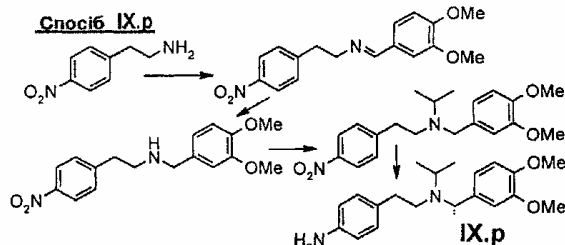
Мезилат виготовили з 4-нітрофенетилброміду способом IX.g. Суміш мезилату (1,0г, 4,1ммоль) та ціаніду натрію (0,40г, 8,2ммоль), перемішували в 25мл ДМСО при  $90^\circ\text{C}$  протягом 7 діб. Обробкою водою одержали потрібний нітрil (0,651г, 91%).

Нітрil (0,615г) гріли під зворотним холодильником у 25мл 1,5М розчину гідроксиду натрію протягом 5 годин. Обробкою водою одержали проміжну карбонову кислоту (0,548г), яку перетворили в хлорангідрид обробкою тіонілхлоридом у толуолі, а потім реакцією з 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліном одержали амід, нітрогрупу якого відновлювали способом IX.i, одержавши амін IX.n.



Суміш 3,4-диметоксибензоїлхлориду (3,9г, 19,2ммоль) та 7-нітро-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (2,81г, 15,8ммоль) у 200мл дихлорметану перемішували протягом 2 годин і фільтрували. Обробкою фільтрату водою та очисткою флеш-хроматографією (1-10% метанолу в дихлорметані) отримали потрібний амід (3,25г, 46%) як жовте масло.

Відновлення нітрогрупи та аміду здійснили способом IX.i, отримавши амін IX.o як жовте масло. (1,37г).



3,4-диметоксибензальдегід та гідрохлорид 4-нітрофенетиламіну в метанолі перемішували з тріетиламіном протягом 3 годин. Потім додавали гексан для осадження потрібного іміну і відфільтровували його, а потім відновлювали до проміжного вторинного аміну, використовуючи борогідрид натрію в метанолі. Амін алкілювали нагріванням під зворотним холодильником з 2-іодпропаном та карбонатом калію в ацетонітрилі. Гідронування нітрогрупи в атмосфері водню з паладієм на вугіллі отримали амін IX.p як жовту гумоподібну речовину.

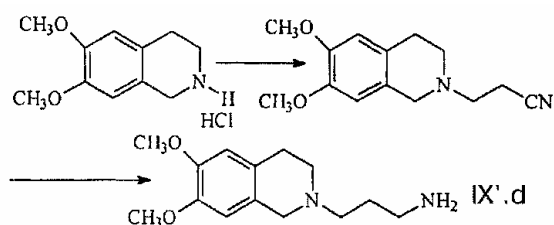
Посилання на приклад 1В: виготовлення амінів загальної формули IX'.

Аміни загальної формули IX' виготовляли як показано у таблиці 3.

Таблиця 3

Амін IX'	r	s	R <sup>11</sup>	R <sup>21</sup>	Посилання до препарату
IX' .a	0	2	OMe	OMe	Сполука 3.5 у прикладі 3 WO-A-96/20180
IX' .b	1	2	OMe	OMe	Сполука 2.2 у прикладі 2 WO-A-96/20180
IX' .c	0	2	H	H	Сполука 3.4 у прикладі 3 WO-A-96/20180
IX' .d	0	3	OMe	OMe	нижче
IX' .e	1	1	OMe	OMe	Сполука 2.7 у прикладі 2 WO-A-96/20180
IX' .f	1	3	OMe	OMe	Сполука 2.10 у прикладі 2 WO-A-96/20180
IX' .g	1	2	H	H	Сполука 2.3 у прикладі 2 WO-A-96/20180

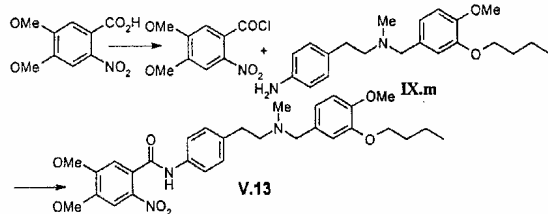
Виготовлення 3-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)пропіламіну (IX'd)



Суміш тетрагідроізохіноліну (5г, 20ммоль) та карбонату калію (9г, 60ммоль) в 100мл диме-тилформаміду гріли при 100°C протягом 4 годин. Концентруванням у вакуумі, далі обробкою та концентруванням отримали проміжний нітрил (3,68 г) як блідо-жовту тверду речовину.

До розчину проміжного нітрилу (0,600г, 2,44ммоль) в 5мл тетрагідрофурану додали суспензію алюмогідриду літію (0,280г, 7,32ммоль) в 25мл тетрагідрофурану при 0°C під шаром азоту, перемішували протягом 30 хвилин і протягом 12 годин давали нагрітися до кімнатної температури, потім гасили повільним додаванням 0,28мл води, 0,28мл 2Н NaOH та 0,9мл води. Суміш сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували органічний шар у вакуумі, отримавши потрібну сполуку IX.d як жовте масло (0,510г).

Посилання на приклад 2А: Виготовлення 2-нітробензаміду загальної формули V



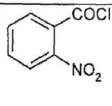
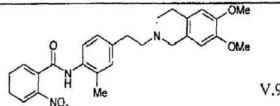
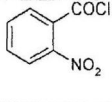
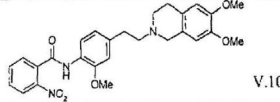
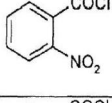
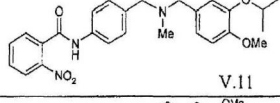
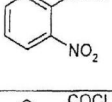
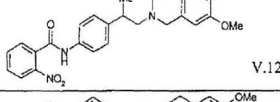
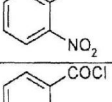
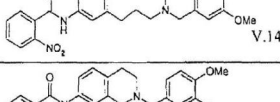
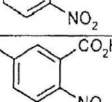
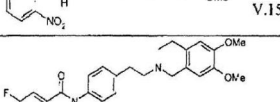
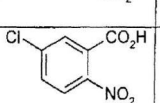
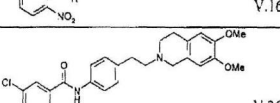
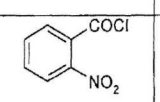
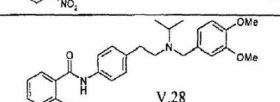
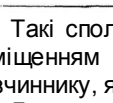
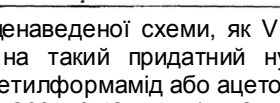
Суміш 4,5-диметокси-2-нітробензойної кислоти (7,0г, 31ммоль) та тіонілхлориду (4,5мл, 2 еквіваленти) гріли під зворотним холодильником у 140мл толуолу протягом 2 годин, потім охолоджували і видаляли розчинник у вакуумі, одержавши хлорангідрид як жовту тверду речовину (кількісний вихід).

Суміш хлорангідриду (0,851г), тріетиламіну (1 еквівалент) та аміну IX.m (1,09г) у 18мл дихлорметану перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Обробкою водою та флеш-хроматографією (етилацетат), отримали потрібний нітробензамід V.13 як білу тверду речовину (0,737г).

Далі аналогічним шляхом, застосовуючи прийнятно заміщену нітробензойну кислоту чи нітробензоїлхлорид та амін IX, отримали нітросполуки формули (V), які представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

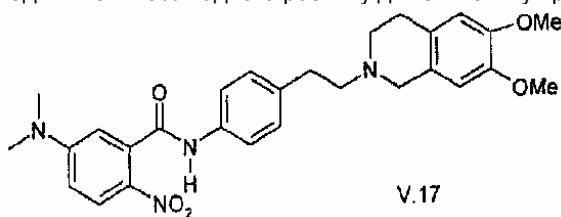
Нітробензойна кислота чи нітробензоїлхлорид	Амін IX	Нітробензамід V
	IX.a	
	IX.b	
	IX.c	
	IX.d	
	IX.e	
	IX.f	
	IX.g	
	IX.h	

	IX. i	 V.9
	IX. j	 V.10
	IX. k	 V.11
	IX. l	 V.12
	IX. n	 V.14
	IX. o	 V.15
	IX. a	 V.16
	IX. a	 V.26
	IX. p	 V.28

Такі сполуки з вищенаведеної схеми, як V.16 або V.26 можна перетворити в інші сполуки формули V, заміщенням галогену на такий придатний нуклеофіл як тіолова чи аміногрупа у такому придатному розчиннику, як N,N-диметилформамід або ацетонітрил.

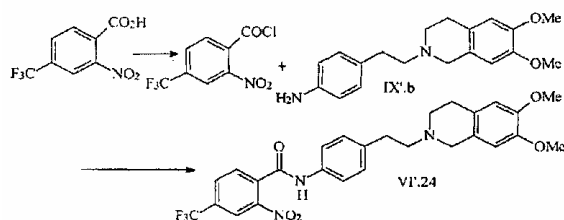
До розчину V.16 (0,200г, 0,42ммоль) у 2мл N,N-диметилформаміду додали тіометоксид натрію (0,050г, 0,72ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин, потім розбавляли етилацетатом, промивали розсолон, сушили сульфатом магнію і видаляли розчинник у вакуумі, одержавши V.18 як жовту тверду речовину (0,190г, 89%).

Нітробензамід V.17 виготовили нагріванням під зворотним холодильником суміші V.26 в ацетонітрилі з надлишком 40% водного розчину диметиламіну протягом 8 годин.



Посилання на приклад 2В: Виготовлення 2-нітробензамідів загальної формули VI'

N-[4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл]-2-нітро-4-трифлуорметил-бензамід (VI.24)



Суміш 2-нітро- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифлуоро-п-толуїлової кислоти (0,25г, 1,06ммоль) та тіонілхлориду (0,5мл) з 5мл толуолу гріли під зворотним холодильником протягом 4 годин, потім концентрували у вакуумі і азеотропною перегонкою з толуолом одержали сирий хлорангідрид, який додали до розчину аміну IX.b (0,28г, 0,88ммоль) та тріетиламіну (0,18мл, 1,33ммоль) у 10мл сухого дихлорметану перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Наступною обробкою після розтирання в етері отримали сполуку VU'.24 як білуватий порошок (0,44г).

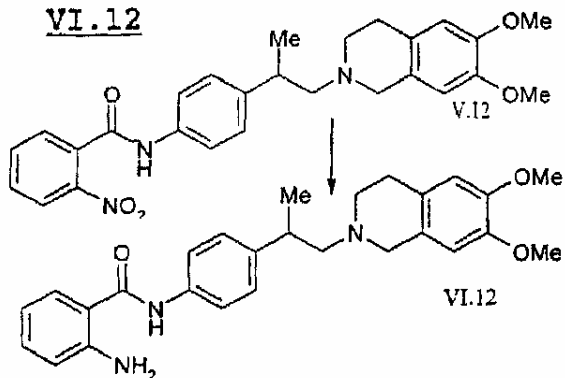
Далі аналогічним шляхом, застосовуючи прийнятно заміщену нітробензойну кислоту V та амін IX', отримали нітросполуки формули (VI''), які представлено в таблиці 5.

Таблиця 5

Нітробензойна кислота V'	Амін IX'	Нітробензамід VI'
	IX'.b	 VI'.23
	IX'.b	 VI'.25
	IX'.g	 VI'.26
	IX'.b	 VI'.27

Посилання на приклад 3А: Виготовлення 2-амінобензамідів загальної формули VI з відповідних нітросполук

### VI.12



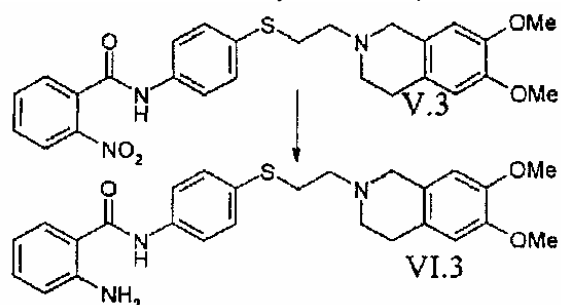
Розчин V.12 (0,140г, 0,30ммоль) в 5мл етанолу продували азотом та додавали 30 мг діоксиду платини, перемішували суміш при атмосферному тиску під воднем протягом 2 годин, профільтровували крізь Celite™ та концентрували у вакуумі, одержавши VI.12 як білу піну (0,126г, 96%),

Далі аналогічним шляхом отримали амінобензаміди формули (VI), які представлено в таблиці 6.

Таблиця 6

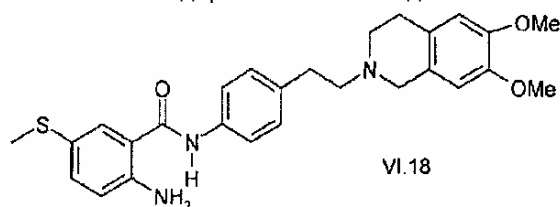
Нітросполука V	2 - Амінобензамід VI
V.1	VI.1
V.2	VI.2
V.4	VI.4
V.5	VI.5
V.6	VI.6
V.7	VI.7
V.8	VI.8
V.9	VI.9
V.10	VI.10
V.11	VI.11
V.13	VI.13
V.14	VI.14
V.15	VI.15
V.17	VI.17
V.28	VI.28

Спосіб можна застосувати для отримання сполук, що містять атом сульфуру.

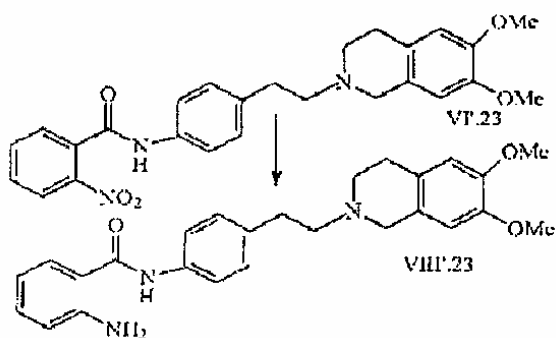


До розчину нітробензаміду V.3 (0,147г, 0,30ммоль) в 2мл метанолу додали 0,140мл концентрованої HCl, 0,072г заліза і нагрівали до 80°C протягом 2 годин. Суміш підлужували насиченим розчином карбонату натрію, екстрагували етилацетатом, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі, одержавши білувату тверду речовину, яку очищали флеш-хроматографією (етилацетат), отримавши потрібний амінобензамід VI.3 (0,047г, 34%).

Аналогічно одержали нижченаведений амінобензамід.



Посилання на приклад 3В: Виготовлення 2-амінобензамідів загальної формули VIII' 2-аміно-N-{4-[2-(6.7-диметокси-3.4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід (VIII'.23)



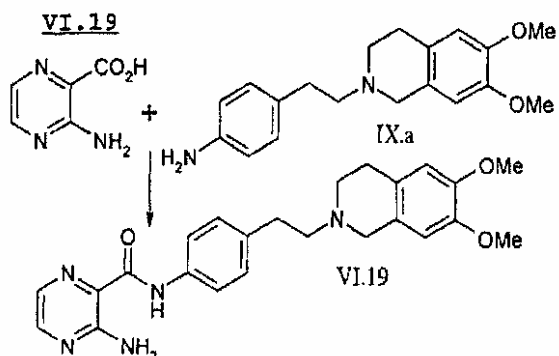
Розчин VI'.23 (12г, 260ммоль) в 200мл етанолу та 160мл дихлорметану продували азотом та додавали 240мг діоксиду платини, перемішували суміш при атмосферному тиску під воднем протягом 4 годин, профільтровували крізь Celite™ та концентрували у вакуумі. Перекристалізацією з метанолу одержали білі кристали VIII'.23 (9,6г).

Далі аналогічним шляхом отримали амінобензаміди формули (VIII'), які представлено в таблиці 7.

Таблиця 7

Нігросполука	2-Амінобензамід VIII'
VI'.24	<p>VIII'.24</p>
VI'.25	<p>VIII'.25</p>
VI'.26	<p>VIII'.26</p>
VI'.27	<p>VIII'.27</p>

Посилання на приклад 4А: Виготовлення 2-амінобензамідів загальної формули VI з відповідних антрапілових кислот



Розчин 3-амінопіразин-2-карбонової кислоти (0,500г, 3,60ммоль), аміну IX.a (1,12г, 3,60ммоль), N-циклогексил-N-(2-морфолінетил)-карбодіїмід метил-п-толуолсульфонату (1,68г, 3,96ммоль), 1-гідроксибензотріазолу (0,486г, 3,60ммоль) та тріетиламіну (0,591мл, 3,60ммоль) у 30мл сухого дихлорметану перемішували протягом 5 діб при кімнатній температурі. Наступною обробкою водою та перекристалізацією з етилацетату отримали потрібну сполуку VI. 19 як біло-жовту тверду речовину (0,733г).

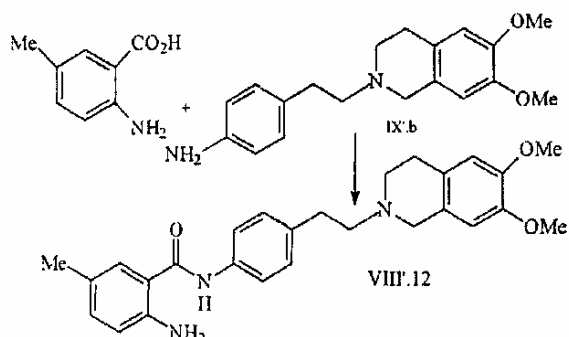
Аналогічним шляхом отримали амінобензаміди, які представлено в таблиці 8.

Таблиця 8

Антраїнова кислота V	Амін IX	2-Амінобензамід VI
	IX.a	VI.24
	IX.b	VI.25
	IX.b	VI.27
	IX.b	VI.29
	IX.b	VI.30

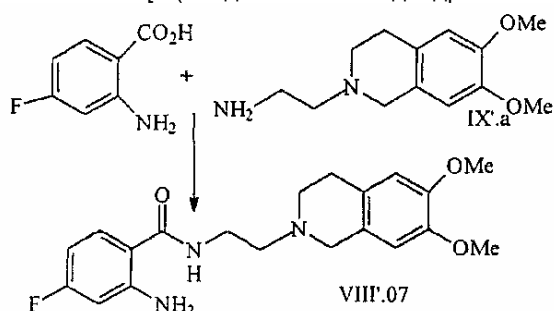
Посилання на приклад 4В: Виготовлення 2-амінобензамідів загальної формули VIII' з відповідних антраїнових кислот

2-аміно-N-[4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-Феніл]-5-метил-бензамід (VIII'.12)



Розчин 2-аміно-5-метилбензойної кислоти (0,190г, 0,96ммоль), аміну IX.b (0,300г, 0,96ммоль), N-циклогексил-N-(2-морфолінетил)-карбодіїмід метил-п-толуолсульфонату (0,449г, 1,06ммоль) та 1-гідроксибензотріазолу (0,143г, 1,06ммоль) у 10мл сухого дихлорметану перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Наступною обробкою та флеш-хроматографією на силікагелі з метанолом в етилацетаті (2:98) отримали потрібну сполуку VI.12 як блідо-жовту тверду речовину (0,058г).

2-аміно-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-4-флуор-бензамід (VIII'.07)

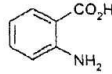
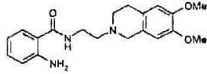
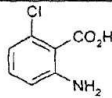
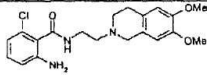
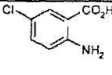
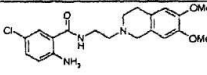
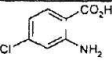
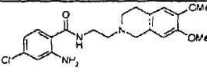
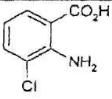
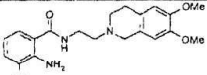
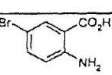
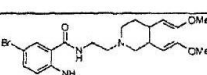
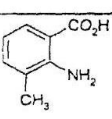
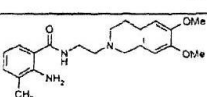
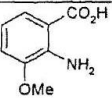
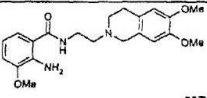
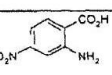
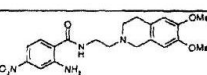


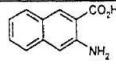
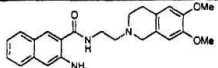
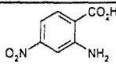
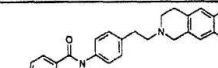
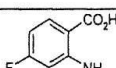
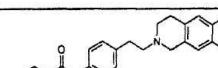
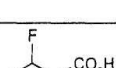
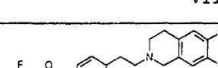
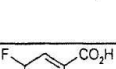

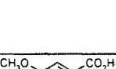
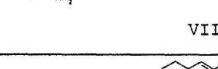
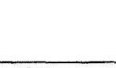
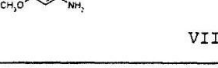
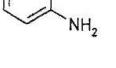

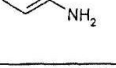
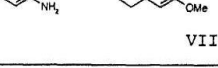
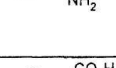
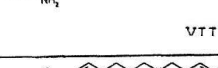
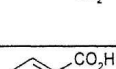
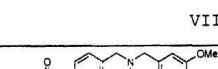
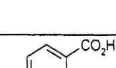
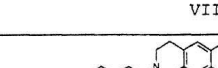
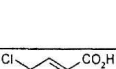
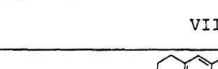
При перемішуванні до розчину N-циклогексил-N-(2-морфолілетил)-карбодіїмід метил-п-толуол сульфонату (0,238г, 0,56ммоль) та 1-гідроксибензотріазолу (0,076г, 0,56ммоль) у 10мл сухого дихлорметану додали 2-аміно-4-флуорбензойну кислоту (0,080г, 0,52ммоль), а потім тріетиламін (0,08мл, 0,57ммоль) та амін IX.a (0,200г, 0,51ммоль) і перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Наступною обробкою та флеш-хроматографією на силікагелі з метанолом в дихлорметані (5:95) отримали амінобензамід VIII'.07 як блідо-жовту тверду речовину (0,057г).

Аналогічним шляхом отримали амінобензаміди, які представлено в таблиці 9.

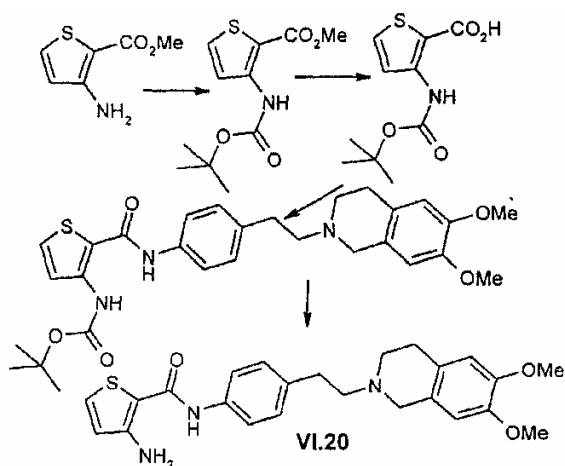
Таблиця 9

Антраїнова кислота V'	Амін IX'	2-Амінобензамід 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
	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

Посилання на приклад 5: Виготовлення 2-амінобензамідів загальної формули VI з відповідних аміноестерів VII



До розчину метил 3-аміно-2-тіофенкарбоксилату (7,56г, 48,1ммоль) у 40мл дихлорметану додали розчин ди-*t*-бутилдикарбонату (11,55г, 52ммоль) у 10мл дихлорметану, а потім 4-диметиламінопіридин (0,6г, 4,8ммоль) і перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, розбавляли суміш дихлорметаном, промивали водою, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі, отримавши гумоподібну речовину, яку очищали хроматографією (10% етилацетат в гексані), отримавши потрібний *t*-бутилкарбамат (4,40г, 36%).

До розчину *t*-бутилкарбамату (1,01г, 3,95ммоль) у 4мл тетрагідрофурану та 8мл метанолу додали розчин гідроксиду натрію (0,316г, 7,9ммоль) в 4мл води і перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, підкислювали до pH4, екстрагували етилацетатом, сушили сульфатом магнію і видаляли розчинник у вакуумі, отримавши потрібну кислоту як білу тверду речовину (0,80г, 83%).

Суміш проміжної карбонової кислоти (0,150г, 0,62ммоль), *N*-циклогексил-*N*-(2-морфолінетил)-карбодіімід метил-*p*-толуолсульфонату (0,288г, 0,68ммоль), 1-гідроксибензотріазолу (0,092г, 0,68ммоль) та IX.a (0,175г, 0,56ммоль) у 8мл сухого дихлорметану перемішували протягом 3 діб при кімнатній температурі, розбавляли суміш дихлорметаном, промивали водою та насиченим розчином карбонату натрію, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі, отримавши жовту гумоподібну речовину, яку очищали хроматографією (діоксид силіцію, етилацетат), отримавши потрібний амід як білу піну (0,112г, 33%).

Крізь суспензію амід (0,202г, 0,38ммоль) в 1,4-діоксані пропускали газуватий HCl протягом 10с і перемішували протягом 1 години, потім підлужували карбонатом натрію та екстрагували етилацетатом, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі, отримавши потрібний аміноамід як білу тверду речовину (0,151г, 91%).

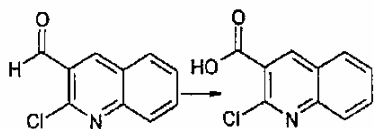
Аналогічним способом виготовили нижченаведені аміноаміди.

Таблиця 10

Вихідний аміноестер VII	Амін IX	Аміноамід VI
	IX.a	VI.21
	IX.a	VI.22
	IX.a	VI.23

Посилання на приклад 6A: виготовлення кислот загальної формули R<sup>9</sup>-CO<sub>2</sub>H. яких нема у продажу,

i)

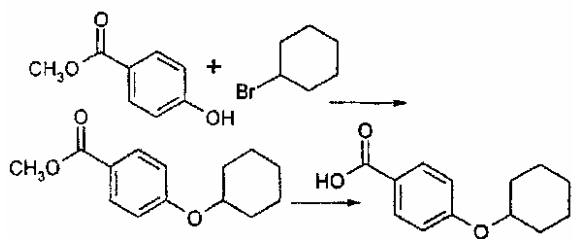


До гарячого розчину 2-хлор-3-хінолінкарбоксальдегіду (0,500г, 2,61ммоль) в 7мл *t*-бутанолу та 12мл води краплями додали протягом 15 хвилин гарячий розчин перманганату калію (0,580г, 3,67ммоль) у 15мл води, перемішували 1 годину під зворотним холодильником, давали охолонути і осад MnO<sub>2</sub> промивали водою та *t*-бутанолом. РН фільтрату доводили до 5 2Н розчином HCl, екстрагували хлороформом, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі, отримавши кислоту як жовту тверду речовину (0,210г, 39%).

Потрібну кислоту інакше можна одержати основним гідролізом гідроксидом натрію чи літію такого відповідного естеру, як етиловий естер 2-метил-тіазол-4-карбонової кислоти або етиловий естер 4-гідрокси-хінолін-3-карбонової кислоти в такому придатному розчиннику як 1,4-діоксан чи метанол.

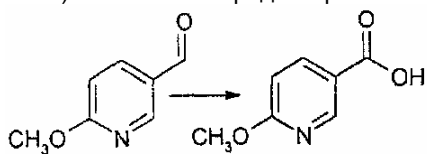
Посилання на приклад 6B: виготовлення кислот загальної формули R<sup>51</sup>-CO<sub>2</sub>H.

i) 4-циклогексиксибензойна кислота



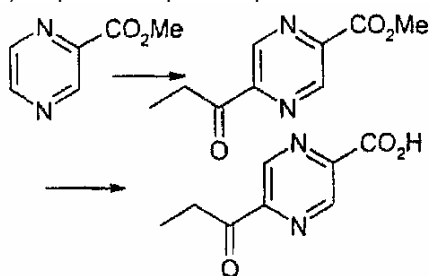
До розчину метил-4-гідроксибензоату (1,0г, 6,61ммоль) та циклогексилброміду (1,62мл, 13,1ммоль) в 20мл диметилформаміду додали карбонат калію (2,26г, 16,4ммоль), гріли при 100°C протягом 24 годин, охолоджували, фільтрували та концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 5:1) отримали метил-4-циклогексилбензоат (0,169г), який (0,162г, 0,69ммоль) розчинили в 10мл 1,4-діоксану та 5мл води і додали моногідрат гідроксиду літію (0,032г, 0,76ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і додали ще 0,032г моногідрату гідроксиду літію і перемішували ще протягом 4 годин. Суміш додали до етилацетату, промили розсолем та концентрували, отримавши потрібну сполуку як жовту тверду речовину (0,027г).

ii) 6-метокси-3-піридинкарбонова кислота



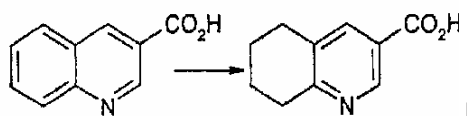
До розчину 6-метокси-3-піридинкарбоксальдегіду (0,050г, 0,36ммоль, виготовили способом Comins and Kilipack, J. Org. Chem., 1990, 55, 69-73) в 0,5мл т-бутанолу додали розчин перманганату калію (0,081 г) у 1мл води, перемішували 2 години при кімнатній температурі і додавали насичений розчин сульфату натрію до зникнення пурпурного кольору, кілька разів екстрагували хлороформом, поступово підкислювали 2Н розчином HCl. Екстракт у хлороформі концентрували у вакуумі, отримавши потрібну сполуку як білу тверду речовину (0,042г).

iii) 5-пропіонілпіразинкарбонова кислота



До розчину пропіональдегіду (0,78мл, 0,9ммоль) та метил-2-піразинкарбоксилату (0,250г, 1,81ммоль) у 0,75мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 0°C одночасно додали т-бутилгідропероксид (70%, 1,0мл, 7,25ммоль) та розчин FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (3,02г, 10,9ммоль) у 8мл води, дали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Твердий Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> додавали, поки не зникло іод-крохмальне забарвлення, потім екстрагували дихлорметаном та концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 85:15) отримали метил-5-пропіоніл-2-піразинкарбоксилат (0,106г) як блідо-жовту тверду речовину. Метилловий естер обробляли моногідратом гідроксиду літію (0,025г, 0,6ммоль), в 15мл тетрагідрофурану та 0,5мл води, перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і підкислювали 2Н HCl. 4 годин. Органічну фазу концентрували у вакуумі, отримавши потрібну сполуку (0,092г).

iv) 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-карбонова кислота

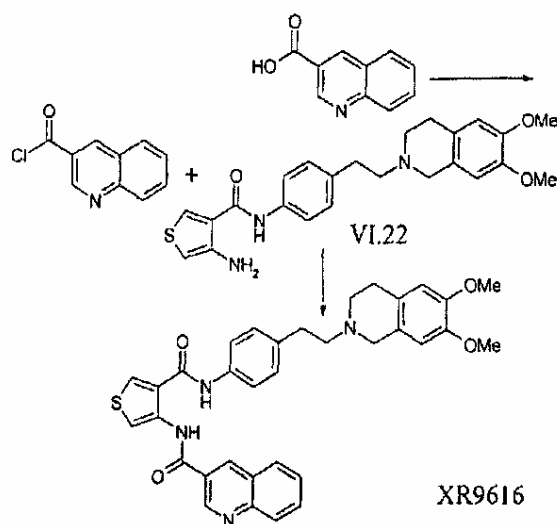


Суміш 3-хінолінкарбонової кислоти (1,73г, 10,0ммоль) в 20мл трифлуороцтової кислоти струшували в апараті Парра з 200 мг діоксиду платини при 70-105кПа. Через 90 хвилин відфільтровували і видаляли розчинник у вакуумі, одержавши масло, яке краплями додавали в діетиловий етер, отримавши білу тверду речовину, яку відфільтровували і перекристалізовували з етилацетат/гексану, одержавши потрібну сполуку як білу тверду речовину (0,770г).

Виготовлення сполуки формули (I) варіантом способу (a)

Спосіб А

9616

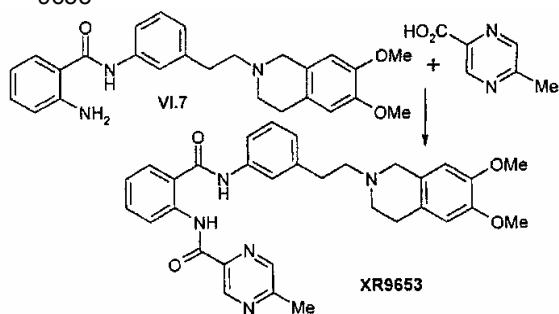


Суміш 3-хінолінкарбової кислоти (0,500г, 2,89ммоль) та тіонілхлориду (0,42мл, 5,8ммоль) та 15мл толуолу гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували і видаляли розчинник у вакуумі, одержавши хлорангідрид як білу тверду речовину.

До розчину аміну VI.22 (0,067г, 0,15ммоль) у 2мл безводного дихлорметану додали при охолодженні на льодяній бані хлорангідрид (0,041г, 1,4 еквіваленти) і дали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин, потім розбавляли 30мл дихлорметану, промивали насиченим розчином карбонату натрію (2х20мл), сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі, одержавши тверду речовину, яку очищали хроматографією (діоксид силіцію, етилацетат), отримавши 9616 як білу тверду речовину (0,039г, 44%).

За можливістю ангідрид R<sup>9</sup>-COCl купують безпосередньо. Інші сполуки, що виготовлено аналогічно, представлені нижче в таблиці 11.

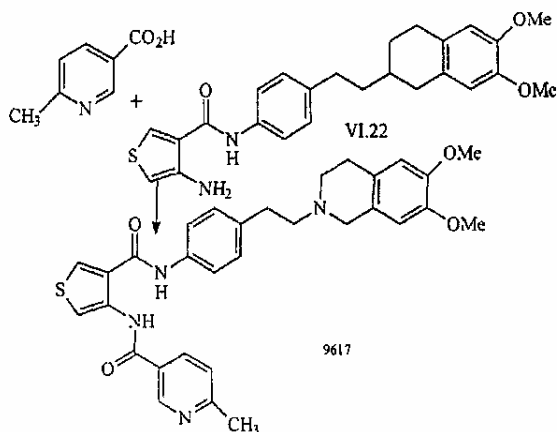
Спосіб B  
9653



Розчин аміну VI.7 (0,165г), 5-метилпіразинкарбової кислоти (0,063г, 1,2 еквіваленти), N-циклогексил-N-(2-морфолінітил)-карбодіїмід метил-п-толуолсульфонату (0,162г, 1,0 еквівалент) та моногідрату 1-гідроксибензотріазолу (0,051г, 1,0 еквіваленти) у 15мл безводного дихлорметану перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, розбавляли суміш дихлорметаном, промивали водою та насиченим розчином карбонату натрію, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник у вакуумі, одержавши тверду речовину, яку очищали хроматографією (силікагель, етилацетат), отримавши 9653 як білу тверду речовину (0,031г).

Інші сполуки, що виготовлено аналогічно, представлені нижче в таблиці 11.

Спосіб C  
9617

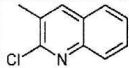
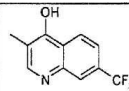
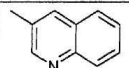
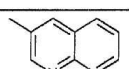
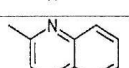
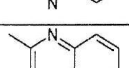
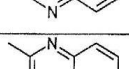
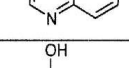
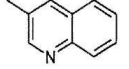
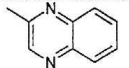
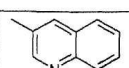
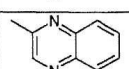
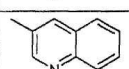
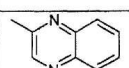
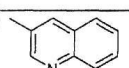
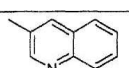
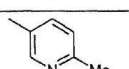
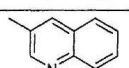
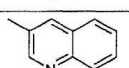
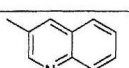


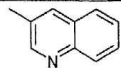
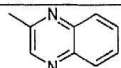
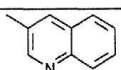


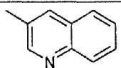
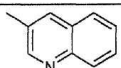
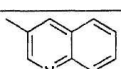
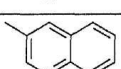
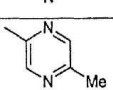
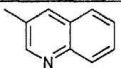
До розчину аміну VI.22 (0,050г, 0,11ммоль) та 6-метилнікотинової кислоти (0,021г, 0,15ммоль) у 2мл безводного дихлорметану додали іодид 2-хлор-1-метилпіридинію (0,041г, 0,15ммоль) і перемішували при

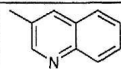
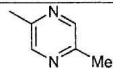


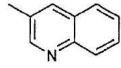

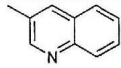
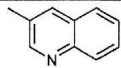
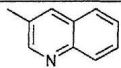
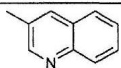
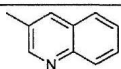
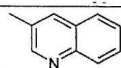
кімнатній температурі протягом 7 діб, додавали насичений розчин карбонату натрію (15мл) і екстрагували суміш дихлорметаном (2х30мл), Поеднані органічні фази сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі, далі флеш-хроматографією (сілікагель, етилацетат), отримавши 9617 як білу тверду речовину (0,011г, 18%).

Інші сполуки, що виготовлено аналогічно, представлені нижче в таблиці 11.

Таблиця 11

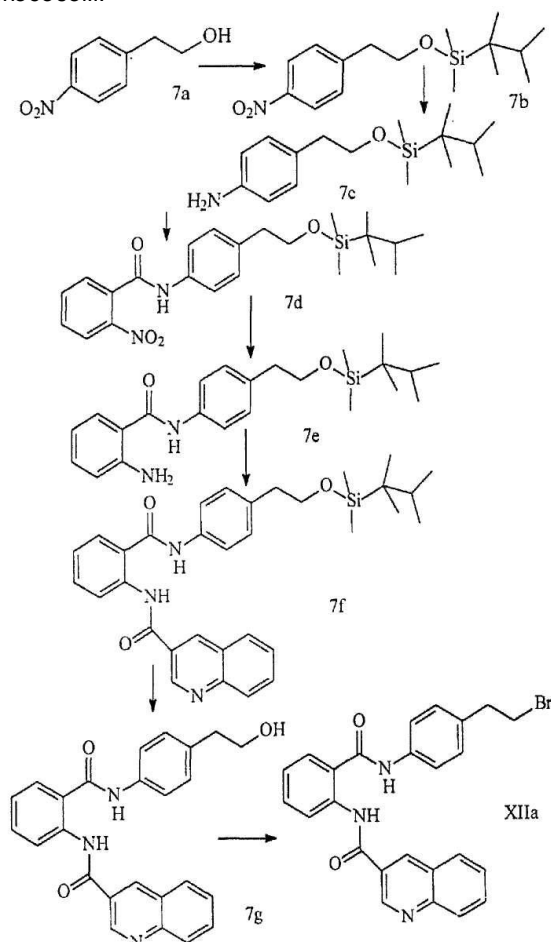
Амін формули VI	Замісник у кислоті R <sup>9</sup>	Спосіб	Сполука формули I
VI.1		A	9591
VI.1		B	9592
VI.20		A	9594
VI.17		A	9595
VI.17		A	9596
VI.20		A	9597
VI.24		A*	9600
VI.1		A	9606
VI.21		A	9608
VI.21		A	9609
VI.2		A	9612
VI.2		A	9613
VI.15		A	9614
VI.18		A	9615
VI.22		A	9616
VI.22		C	9617
VI.3		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.6		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

У цих прикладах замість дихлорметану використовували ацетонітрил при температурах від кімнатної до кипіння під зворотним холодильником.

Приклад 7: Синтез проміжного броміду Формули XII Бромід формули XII виготовляли нижченаведеним способом:



До охолодженого льодом розчину 7a, 4-нітрофенетилового спирту (5,0г, 29,9ммоль) та имідазолу (2,25г, 32,9ммоль) у 200мл дихлорметану додали диметилгексилсилілхлорид (6,5мл, 33,2ммоль), перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі і розбавляли 200мл діетилового етеру, даля промивали розчин 200мл води, 200мл 2Н НСІ та 200мл розсолу, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 7b (10г) як жовту рідину.

7c До розчину 7b у 250мл етанолу додали 400мг діоксиду платини, потім увели водень. Суміш інтенсивно перемішували протягом 3 діб, профільтрували крізь броунмілерит та видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши сполуку 7c (9,88 г) як жовту рідину.

7d До охолодженого до 0°C розчину 7c (8,78г, 31,75ммоль) та 2-нітробензоїлхлориду (7,1г, 38,11ммоль) у 40мл дихлорметану додали тріетиламін (6,6мл, 47,64ммоль), давали нагрітися до кімнатної температури і через 16 годин промивали 40мл води, водну фазу двічі по 40мл екстрагували дихлорметаном. Поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши коричневу смолоподібну тверду речовину, яку перемішували в гексані протягом 2 годин, отримавши білу тверду речовину, яку розчиняли в дихлорметану і профільтрували крізь шар флеш-сілікагелю. Розчинник видаляли під зниженим тиском, отримавши 7d (6 г) як білу тверду речовину.

7e 7d відновлювали способом відновлення 7c у 100мл етанолу з 200мг діоксиду платини, отримавши сполуку 7e (4,42 г) як тверду речовину кольору персику.

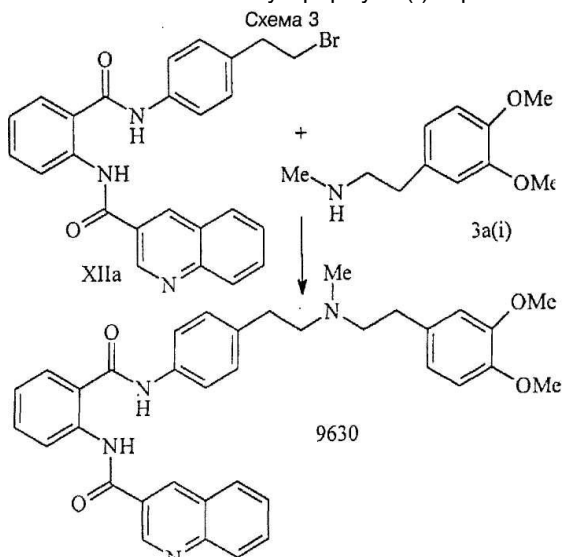
7f До розчину 7e (4,75г, 11,9ммоль) та 3-хінолінкарбонілхлориду (2,7г, 14,3ммоль) у 70мл дихлорметану додали тріетиламін (2,5мл, 17,9ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, виливали в 70мл розбавленого розчину карбонату натрію, розділяли шари і органічну фазу промивали водою, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши 7f (4,9г) як білувату тверду речовину.

7g До розчину 7f (4,78г, 8,64ммоль) у 70мл тетрагідрофурану додали флуорид тетрабутиламонію (1М у ТГФ, 19,2мл, 17,28ммоль), перемішували протягом 4 діб, видаляли розчинник під зниженим тиском, залишок розчиняли в 100мл етилацетату, додаючи досить води, щоб викликати появу осаду, який відфільтровували, промивали водою, а потім діетиловим етером. Залишок азеотропно переганяли з толуолом і сушили у вакуумі, отримавши 7g (3 г) як кремову тверду речовину.

XIIa До розчину 7g (3г, 7,29ммоль) та трифенілфосфіну (3,8г, 14,58ммоль) у 25мл дихлорметану додали N-бромсукцинімід (2,6г, 14,58ммоль), нагрівали при 50°C протягом 16 годин, охолоджували і додавали 5мл метанолу, а через 5 хвилин додавали діетиловий етер, поки не відбувалося осадження. Осад відфільтровували, і промивали діетиловим етером. Залишок сушили у вакуумі, отримавши XIIa (2,13г) як

білувату тверду речовину.

Виготовлення сполук формули (I) варіантом способу (b)

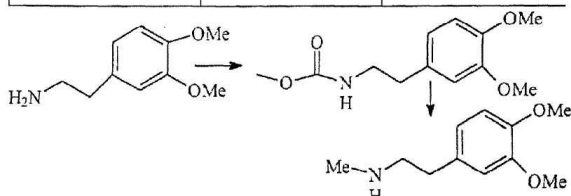


Суміш 3a (0,068г, 0,35ммоль), що є сполукою формули (XX) та виготовлена описаним нижче способом, XIIa (0,166г, 0,35ммоль), карбонату калію (0,072г, 0,52ммоль) та іодиду тетрабутиламонію (0,1 еквівалент) у 3мл N,N-диметилформаміду перемішували при кімнатній температурі протягом 4 діб, розбавляли суміш етилацетатом, промивали водою, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши коричневу гумоподібну речовину. Флеш-хроматографією (силікагель, етилацетат) та перекристалізацією (метанол/дихлорметан) отримали 9630 (0,043г, 21%) як білу тверду речовину.

Аналогічним способом було отримано сполуки формули (I).

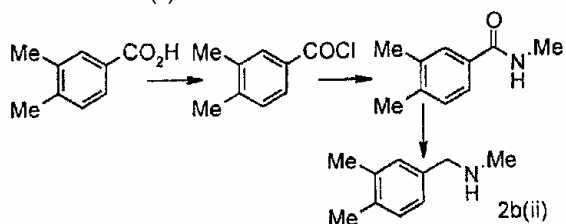
Синтез аміну формули XX	Структура аміну формули XX	Сполука формули (I)
	див. G.E. Stokker, <i>Tetrahedron Letters</i> , 1996, 37, 5453-5456	9628
	див. G.E. Stokker, <i>Tetrahedron Letters</i> , 1996, 37, 5453-5456	9629
	Спосіб 3a(ii) див. нижче	9631
	Спосіб 3a(iii) див. нижче	9634
	Спосіб 3a(iv) див. нижче	9636
	Спосіб 3a(v) див. нижче	9639
	Спосіб 3a(vi) див. нижче	9640
	Спосіб 3a(vii) див. нижче	9641
	Спосіб 3a(viii) див. нижче	9642
	Спосіб 3a(ix) див. нижче	9643
	Спосіб 3a(x) див. нижче	9645
	Спосіб 3a(xi) див. нижче	9646

	Спосіб 3а (xii) див. нижче	9647
	Спосіб 3а (xiii) див. нижче	9649
	Спосіб 3а (xiv) див. нижче	9655
	Спосіб 3а (xv) див. нижче	9664
	Спосіб 3а (xvi) див. нижче	9665



Розчин тріетиламіну (7,2мл, 52ммоль) та гомовератриламіну (1,92мл, 11ммоль) у 10мл дихлорметану додали до розчину метилхлорформіату (8мл, 103ммоль) у 50мл дихлорметану охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$ , нагрівали суміш до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин, потім виливали насичений розчин карбонату натрію, екстрагували дихлорметаном, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши жовте масло, яке очищали флеш-хроматографією (1% метанол в етилацетаті) і отримали метилкарбамат (2,06г, 78%), розчин якого (2,00г, 8,37ммоль) у 60мл тетрагідрофурану краплями додавали до суспензії алюмогідриду літію (1,59г, 41,9ммоль) у 60мл тетрагідрофурану, охолоджували до  $0^{\circ}\text{C}$ , давали суміші нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Потім додавали 2,2мл води, далі 2Н розчин гідроксиду натрію та знов 2,2мл води і сульфат магнію. Через 15 хвилин перемішування суміш профільтовували і фільтрат концентрували у вакуумі, отримавши 3а(i) як жовте масло (1,61г, 99%).

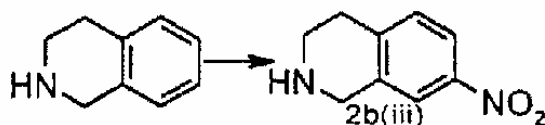
Спосіб 3а(ii)



Суміш 3,4-диметилбензойної кислоти (3,5г, 23,33ммоль) та тіонілхлориду (3,5г, 46,7ммоль) в толуолі гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували і випарювали розчинник у вакуумі, отримавши сирий хлорангідрид як масло. Хлорангідрид розчиняли в 50мл дихлорметану і додавали при охолодженні на льодяній бані 40% розчин метиламіну (18мл, 10 еквівалентів), перемішували протягом 48 годин і обробкою водою отримали жовту тверду речовину, яку очищали флеш-хроматографією (діоксид силіцію, етилацетат/гексан) і одержали потрібний амід як білу тверду речовину (1,84г, 49%).

До розчину амід (1,00г, 6,13ммоль) у 20мл сухого тетрагідрофурану додали алюмогідрід літію (698 мг, 2 еквіваленти) та гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин, потім охолоджували і обробкою водою отримали світле масло, яке очищали флеш-хроматографією (діоксид силіцію, етилацетат) і одержали 3а(ii) як безбарвне масло (0,175г, 19%).

Спосіб 3а(iii)

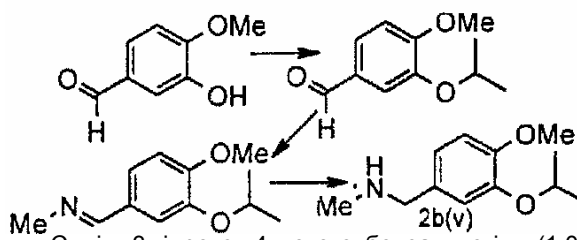


До 80мл концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при  $0^{\circ}\text{C}$  додали краплями 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін (20,2мл, 161ммоль) та порціями обережно додали нітрат калію (17,5г, 173ммоль) та перемішували протягом 16 годин, потім підлужували концентрованим розчином гідроксиду амонію, потім екстрагували хлороформом, сушили сульфатом магнію та видаляли розчинник під зниженим тиском, отримавши коричневе масло, яке розчиняли в 100мл етанолу і додавали концентровану гідрохлоридну кислоту утворений осад відфільтровували і перекристалізовували з метанолу, отримавши гідрохлорид 3а(iii) (11,2г, 33%).

Способи 3а(iv). 3а(vi). 3а(vii). 3а(ix). 3а(x). 3а(xii). 3а(xiii) та 3а(xiv)

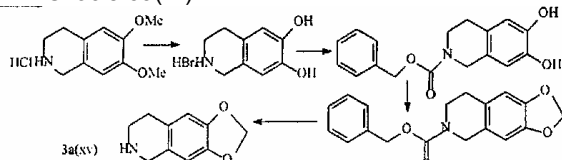
Аміни 3а(iv), 3а(vi), 3а(vii), 3а(ix), 3а(x), 3а(xii), 3а(xiii) та 3а(xiv) виготовили відновним амінуванням з прийнятних ароматичних альдегідів. Це включає реакцію альдегідк з таким аміном, як метил-, етил- чи бутиламін, у такому придатному розчиннику, як метанол чи толуол. Отриманий імін відновлюють до потрібного аміну гідруванням над діоксидом платини, у такому придатному розчиннику, як етанол, або алюмогідридом літію в тетрагідрофурані.

Спосіб 3а(v)



Суміш 3-гідрокси-4-метоксибензальдегіду (1,00г, 6,57ммоль), 2-іодпропану (0,79мл, 1,2 еквіваленти) та карбонату калію (1,09г, 1,2 еквіваленти) гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин. Обробкою водою отримали проміжний альдегід. Відновним амінуванням способом 3a(iv) отримали потрібний амін 3a(v). Аміни 3a(viii) та 3a(xi) одержали аналогічно, використовуючи прийнятний наявний у продажу альдегід, його реакцією з таким алкілюючим засобом, як 1-іодбутан чи 2-іодпропан., а потім відновним амінуванням до потрібного аміну.

Спосіб 3a(xv)

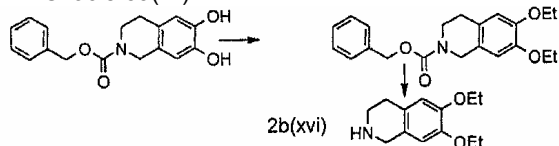


Розчин гідрохлориду 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (5,00г, 22ммоль) у надлишку суміші 80мл 48% гідробромідної кислоти та 0,4мл гіпофосфатної кислоти гріли під зворотним холодильником протягом 5 годин. Охолоджену суміш фільтрували та промивали метанолом та етером, одержавши потрібну дигідроксировану сполуку як білу тверду речовину (4,75г, 88%). До її розчину в суміші ацетон/вода 4:1 додали 3,07г карбонату натрію і охолодили суміш на льодяній бані, потім додали 3,06мл бензилхло-роформіату і перемішували суміш протягом 18 годин. Після фільтрування фільтрат збирали і обробкою водою, а потім флеш-хроматографією (гексан/етилацетат) одержали бензилкарбамат (3,6г, 62%).

До розчину бензилкарбамату (1,00г, 3,34ммоль) в 50мл N,N-диметилформаміду додали дибромметан (0,28мл, 3,99ммоль) та карбонат калію (2,75г, 19,7ммоль) гріли при 100°C протягом 1,5 годин і після охолодження та фільтрування фільтрат збирали та обробкою водою, а потім флеш-хроматографією (гексан/етилацетат, 5:1) одержали потрібний 1,3-діоксолан (0,669г, 64%).

Гідуванням в атмосфері водню над паладієм на активованому вугіллі в суміші метанолу з дихлорметаном з відщепленням бензилкарбамату одержали потрібний амін 3a(xv).

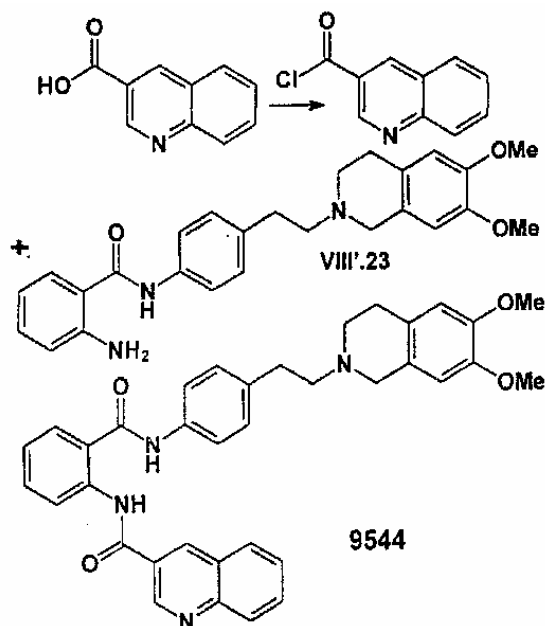
Спосіб 3a(xv)



До розчину проміжного вищеодержаного бензилкарбамату (0,500г, 1,67ммоль) у 10мл тетрагідрофурану додали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 0,385г, 10,03ммоль), іодетан (6,6мл, 83,6ммоль) та 5мл диметилсульфоксиду, гріли під зворотним холодильником протягом 18 годин, обробкою водою, а потім дворазовою флеш-хроматографією (гексан/етилацетат, 5:1) одержали жовте масло (0,549г, 92%). Відщепленням бензилкарбамату, як описано вище, одержали потрібний амін 3a(xvi).

Приклад 4: Виготовлення сполук формули (Ia) сполученням аміну формули (VIII') з активованою кислотою формули R<sup>51</sup>COOH (варіант способу a')

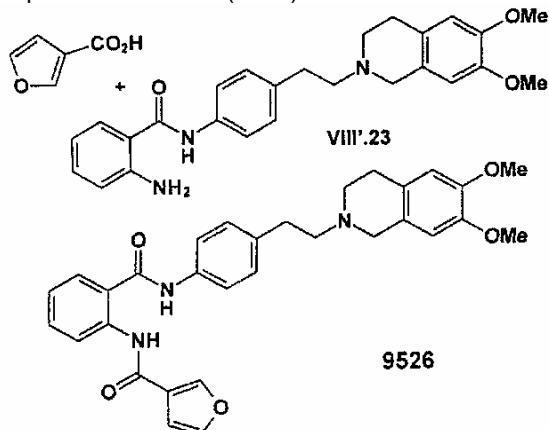
Спосіб А (2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)амід хінолін-3-карбонової кислоти (9544)



Суміш хінолін-3-карбоновоїкислоти (4,00г, 23ммоль), тіонілхлориду (3,5г, 46,7ммоль) в толуолі гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували, випарювали розчинник у вакуумі і розтирали в гексані, отримавши твердий сирий хлорангідрид (4,15г). До суспензії хлорангідриду (2,64г, 14ммоль) в 100мл безводного дихлорметану додавали при охолодженні на льодяній бані амін VIII.23 (4г, 9,3ммоль), давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Додавали розбавлений розчин карбонату калію та екстрагували суміш тричі хлороформом, поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію і випарювали, поки не починалася кристалізація. Додавали такий же об'єм діетилового етеру, залишали кристалізуватися отримали жовту тверду речовину, яку очищали флеш-хроматографією (діоксид силіцію, етилацетат/гексан) і одержали 9544 як білу тверду речовину (5,4г).

Інші виготовлені аналогічно сполуки представлено нижче у таблиці. За можливістю використовували купований хлорангідрид R<sup>51</sup>COCl.

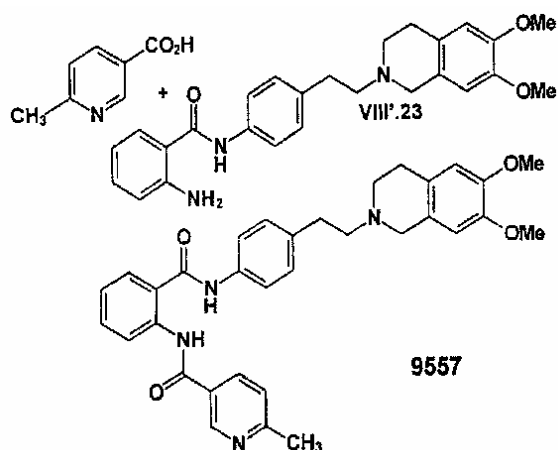
Спосіб В (2-{4-[2-(6.7-диметокси-3.4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)амід фуран-3-карбонової кислоти (9526)



Розчин 3-фуранової кислоти (0,019г, 0,17ммоль), аміну VIII'.23 (0,075г, 0,17ммоль), циклогексил-N-(2-морфолінетил)-карбодіімід метил-п-толуолсульфонату (0,079г, 0,19ммоль) та моногідрату 1-гідроксибензотріазолу (0,025г, 0,19ммоль) у 5,0мл сухого дихлорметану перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, додавали насичений розеол та двічі по 25мл екстрагували суміш дихлорметаном, поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію і випарювали у вакуумі. Флеш-хроматографією (силікагель, 2% метанол в етилацетаті) та перекристалізацією з етилацетату отримали 9526 (0,018г) як жовту тверду речовину.

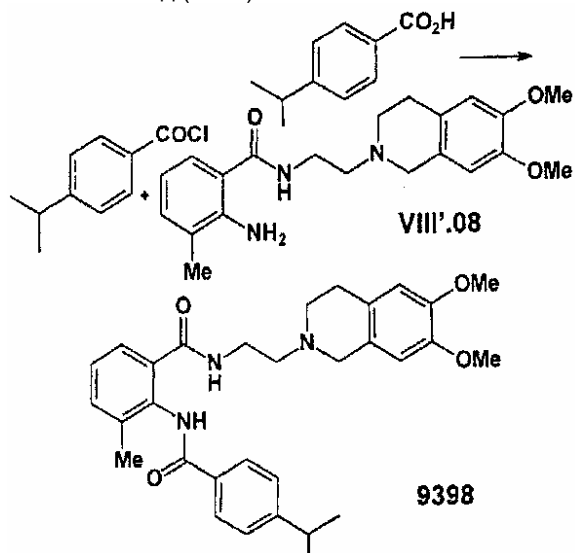
Аналогічним способом отримані інші сполуки представлено в нижченаведеній таблиці.

Спосіб С (2-{4-[2-(6.7-диметокси-3.4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-6-метилнікотинамід (9557)



До розчину 6-метилнікотинової кислоти (0,047г, 0,34ммоль) та аміну VIII'.23 (0,075г, 0,17ммоль) у 5,0мл безводного дихлорметану додали тріетиламін (0,05мл, 0,34ммоль), а потім іодид 2-хлор-1-метилпіридинію (0,044г, 0,17ммоль), перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, додавали 15мл насиченого розчину карбонату натрію та двічі по 30мл екстрагували суміш дихлорметаном, поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію і випарювали у вакуумі. Флеш-хроматографією (силікагель, 2% метанол в етилацетаті) та розтиранням в етиловому етері отримали 9557 (0,008г) як білу тверду речовину.

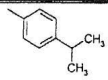
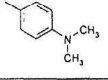
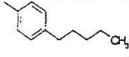
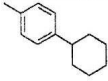
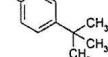

Спосіб D 2-(4-ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-3-метилбензамід (9398)

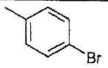
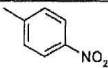
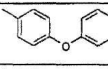
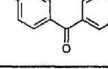
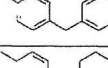
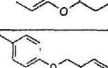
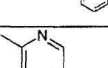
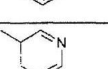
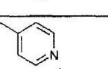
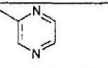
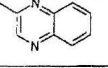
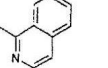
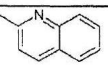
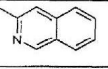



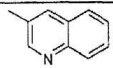

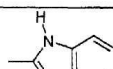
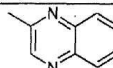
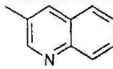
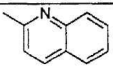
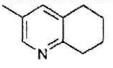

До суспензії 4-ізопропілбензойної кислоти (5,00г, 30ммоль) в 50мл толуолу додали тіонілхлорид (5мл) та 1 краплю диметилформаміду і гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували і випарювали розчинник у вакуумі, отримавши сирий хлорангідрид (5,5г) як жовте масло. Цей хлорангідрид (0,068г, 0,37ммоль) в 100мл безводного дихлорметану додавали при охолодженні на льодяній бані амін VIII'.08 (0,110г, 0,3ммоль) та 2М розчин гідроксиду натрію, давали нагрітися до кімнатної температури і енергійно перемішували протягом 5 години, екстрагували суміш двічі по 15мл етилацетатом, 15мл розсолу, сушили сульфатом магнію і випарювали у вакуумі. Флеш-хроматографією (силікагель, 2% метанол в етилацетаті) та розтиранням в етиловому етері отримали 9398 (0,016г) як білу тверду речовину. Кристалізацією залишку маточного розчину отримали другу порцію потрібної сполуки (0,015г).




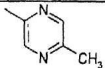
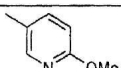
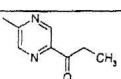






Аналогічним способом отримані інші сполуки представлено в нижченаведеній таблиці 12.





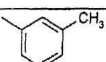





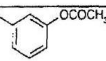
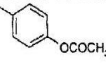

Таблиця 12

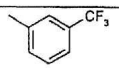
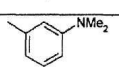
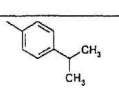
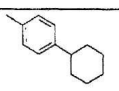
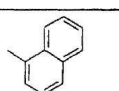
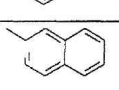
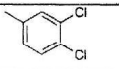
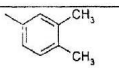
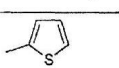
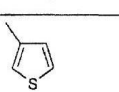
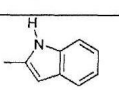
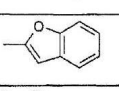
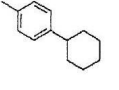
Амін формули VIII'	R <sub>5</sub> у кислоті R <sup>51</sup> -COOH	Спосіб	Сполука формули Ia
VIII'.02		A	9405
VIII'.03		A	9354
VIII'.04		A	9350
VIII'.05		D	9401
VIII'.06		A	9394
VIII'.07		A	9349
VIII'.09		D	9399
VIII'.10		A	9420
VIII'.11		A	9410
VIII'.01		A	9256
VIII'.01		A	9395
VIII'.01		A	9331
VIII'.01		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	9383
VIII'.01		B	9385
VIII'.01		B	9389

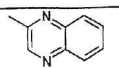
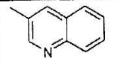
VIII'.01		A	9397
VIII'.01		A	9365
VIII'.01		A	9367
VIII'.23		A	9531
VIII'.12		A	9543
VIII'.13		A	9541
VIII'.24		A	9561
VIII'.14		A	9562
VIII'.15		A	9564
VIII'.16		A	9568
VIII'.17		A	9573
VIII'.14		A	9571
VIII'.16		A	9574
VIII'.17		A	9576
VIII'.25		A	9578
VIII'.13		A	9581
VIII'.12		A	9584
VIII'.28		A	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

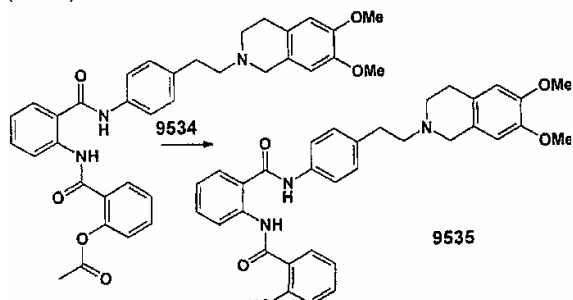
  

VIII'.21		A	9567
VIII'.22		A	9572
VIII'.26		A	9577
VIII'.22		A	9585

Приклад 5: Взаємоперетворення сполук формули (Ia)

Сполуки формули (Ia), які виготовлено способом з прикладу 4, перетворювали в інші сполуки формули (Ia) як описано нижче.

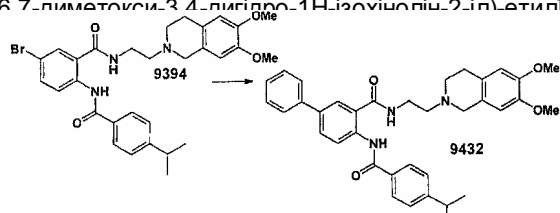
(і) 2-(2-гідрокси-бензоїламіно)-N-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід (9535)



До розчину 9534 (0,035г, 0,06ммоль) в 2мл метанолу додали гідроксид натрію (0,003г, 0,077ммоль) у 0,5мл води і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім гріли під зворотним холодильником протягом 3 годин, додали ще гідроксид натрію 0,18ммоль) і гріли під зворотним холодильником протягом ще 3 годин, охолоджували і підкислювали 2М HCl а потім частково підлужували насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Суміш двічі по 25мл екстрагували етилацетатом, промивали 30мл розсолу, поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію, профільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографією

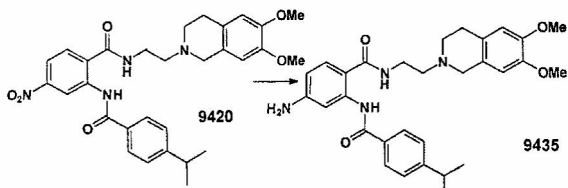
(силікагель, етилацетат) отримали 9535 (0,019г, 58%) як білу тверду речовину.

Аналогічним способом отримано сполуки 9540-9549 та 9548-9559 (ii) 2-(4-ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-5-феніл-бензамід (9432)



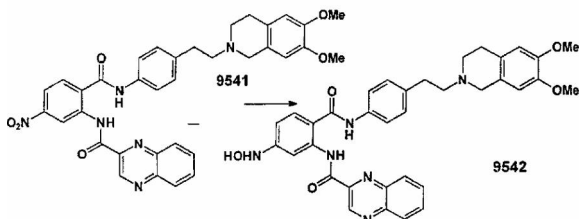
До розчину 9394 (0,020г, 0,035ммоль) додали фенілборонову кислоту (0,005г, 0,038ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій у 0,5мл диметилетиленгліколю та розчину карбонату натрію (2М, 0,04мл, 0,08ммоль) і гріли під зворотним холодильником протягом 3,5 годин, охолоджували і додавали 10мл води. Суміш двічі по 15мл екстрагували етилацетатом, промивали 20мл води та сушили сульфатом магнію, профільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографією (силікагель, етилацетат) отримали 9432 (0,015г, 75%) як білу тверду речовину.

(iii) 2-(4-ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-4-аміно-бензамід (9435)



До розчину 9420 (0,047г, 0,086ммоль) в 2мл метанолу та 2мл етилацетату додали діоксид платини (0,005г). Суміш перемішували при атмосферному тиску під воднем протягом 18 годин, профільтрували крізь силікагель (10% метанол в етилацетаті) і концентрували у вакуумі, отримавши 9435 (0,042г, 95%) як жовтий порошок.

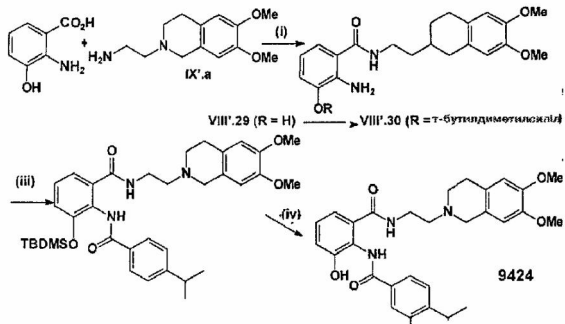
(iv) 2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-5-гідроксіаміно-феніл)амід хіноксалін-2-карбонової кислоти (9542)



До розчину 9541 (0,0387г) в 25мл етанолу та 25мл дихлорметану додали діоксид платини (0,004г). Суміш перемішували при атмосферному тиску під воднем протягом 18 годин, профільтрували крізь силікагель і концентрували у вакуумі. Розтиранням в етилацетаті та тричі в діетиловому етері отримали 9542 (0,029г, 80%) як жовту тверду речовину.

Приклад 6: Виготовлення сполук формули Ia) з протестуванням груп

(а) 2-(4-ізопропіл-бензоїламіно)-N-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-3-гідрокси-бензамід (9424) виготовлено способом за схемою 4.



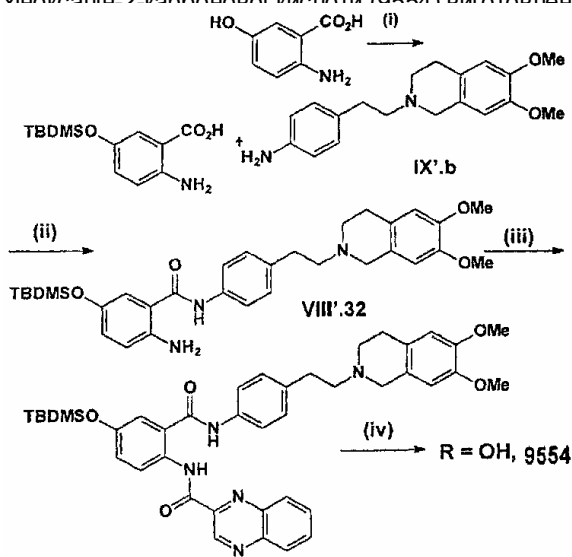
Операція (i) Розчин наявної в продажу 3-гідроксіантранилової кислоти (0,324г, 2,12ммоль), аміну IX'.a (0,500г, 2,12ммоль), циклогексил-N-(2-морфолінетил)-карбодіімід метил-п-толуолсульфонату (0,987г, 2,33ммоль), моногідрату 1-гідроксибензотріазолу (0,315г, 2,33ммоль) та тріетиламіну (0,32мл, 2,44ммоль) у 20мл сухого дихлорметану перемішували протягом 3 діб при кімнатній температурі. Обробкою водою з наступною флеш-хроматографією (силікагель, 2% метанол в дихлорметані) та розтиранням в діетиловому етері отримали VIII'.29 (0,174г) як оранжеву тверду речовину.

Операція (ii) Розчин VIII'.29 (0,170г, 0,46ммоль), імідазолу (0,034г, 0,50ммоль) та т-бутилдиметилсилілхлориду (0,076г, 0,50ммоль) у 10мл диметилформаміду перемішували протягом 3 діб при кімнатній температурі. Потім додали ще імідазол (0,093г, 1,37ммоль) та т-бутилдиметилсилілхлорид (0,206г, 1,37ммоль) і перемішували протягом 4 годин. Обробкою водою з наступною флеш-хроматографією (силікагель, 2% метанол в етилацетаті) отримали VIII'.30 (0,142г) як жовте масло. Операція (iii) Тріетиламін

(1,12мл, 8,04ммоль) та амін VIII'.30 (1,57г, 3,24ммоль), при перемішуванні з охолодженням на льодяній бані додали до розчину 4-ізопропілбензоїлхлориду (0,738г, 4,04ммоль) у 10мл безводного дихлорметану, дали нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин, потім виливали у 50мл насиченого розчину карбонату натрію та двічі по 75мл екстрагували дихлорметаном. Поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографією (силікагель, 2% метанол в етилацетаті) отримали 2-(4-ізопропіл-бензоїламіно)-3-(т-бутилдиметилсиланілокси)-N-[2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-2-іл)-етил]-бензамід (0,367г) як кремову тверду речовину.

Операція (IV) 1.0М розчин у тетрагідрофурані флуориду тетрабутиламонію (0,63мл, 0,63ммоль) при охолодженні на льодяній бані додали до розчину 2-(4-ізопропіл-бензоїламіно)-3-(т-бутилдиметилсиланілокси)-N-[2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-2-іл)-етил]-бензаміду (0,365г, 0,58ммоль) у 20мл тетрагідрофурану, перемішували протягом 30 хвилин, потім виливали у 30мл насиченого розчину хлориду амонію та двічі по 50мл екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні фази промивали 50мл води, 50мл розсолу, сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографією (силікагель, 2% метанол в етилацетаті) отримали 9424 (0,220г) як світло-жовту тверду речовину.

(b) 2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-4-гідрокси-феніл)-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти (9554) виготовлено способом за схемою 5.



Операція (i) по розчину наявної в продажу 5-гідроксіантранилової кислоти (1,0г, 6,54ммоль) у 40мл диметилформаміду при перемішуванні з охолодженням на льодяній бані додали імідазол (1,8г, 26,1ммоль) та т-бутилдиметилсилілхлорид (3,95г, 26,1ммоль), суміші дали нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Обробкою водою одержали 2-аміно-5-(т-бутилдиметилсиланілокси)-бензойну кислоту (1,74г), яку використали в операції (ii) без очистки.

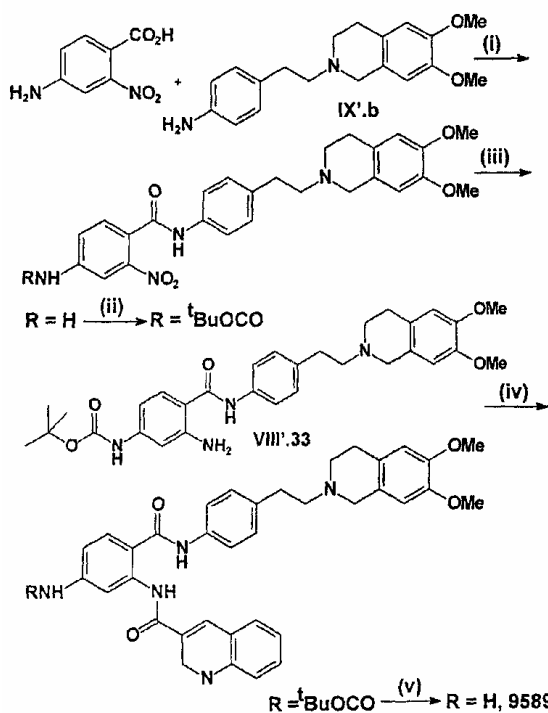
Операція (ii) 2-аміно-5-(т-бутилдиметилсиланілокси)-бензойну кислоту (1,6г) з операції (i), амін IX'.b (1,87г, 6,0ммоль), N-циклогексил-N-(2-морфолінетил)-карбодіімід метил-п-толуолсульфонат (2,79г, 6,6ммоль) та моногідрат 1-гідроксибензотріазолу (0,89г, 6,6ммоль) розчинили у 50мл безводного дихлорметану і перемішували протягом 3 діб при кімнатній температурі. Обробкою водою та флеш-хроматографією (силікагель) отримали VIII'.31 (0,443г) як жовту піну.

Операція (iii) 2-хіноксалоїлхлорид (0,67г, 0,35ммоль) з охолодженням на льодяній бані додали до розчину тріетиламіну (0,10мл, 0,72ммоль) та аміну VIII'.31 (0,200г, 0,28ммоль) у 10мл безводного дихлорметану, суміші дали нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Обробкою водою та флеш-хроматографією (силікагель, 2% метанол в етилацетаті) отримали (4-т-бутилдиметилсиланілокси)-2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амідхіноксалін-2-карбонової кислоти (0,183 г) як жовту піну.

Операція (iv) 1.0М розчин у тетрагідрофурані флуориду тетрабутиламонію (0,67мл, 0,67ммоль) при охолодженні на льодяній бані додали до розчину (4-т-бутилдиметилсиланілокси)-2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-аміду хіноксалін-2-карбонової кислоти (0,150г, 0,21ммоль) у 10мл тетрагідрофурану, перемішували протягом 30 хвилин, потім виливали у 20мл насиченого розчину хлориду амонію та двічі по 30мл екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні фази промивали 30мл води, 30мл розсолу, сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографією (силікагель, 2% метанол в етилацетаті) та розтиранням у діетиловому етері отримали 9554 (0,032г) як жовту тверду речовину.

(c) (5-аміно-2-{4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-етил]-фенілкарбамоїл}-феніл)-амід хінолін-3-карбонової кислоти (9589) виготовлено способом за схемою 6.

Схема 6



Операція (i) Розчин 4-аміно-2-нітробензойної кислоти (0,96г, 5,3ммоль), аміну IX'.b (1,65г, 5,3ммоль), N-циклогексил-N-(2-морфолінетил)-карбодііміду метил-п-толуолсульфонату (2,46г, 5,8ммоль) та моногідрату 1-гідроксибензотріазолу (0,79г, 5,8ммоль) у 15мл безводного дихлорметану перемішували протягом 18 годин при 20-25°C. Додали 15мл води та тричі по 15мл екстрагували дихлорметаном. Поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Розтиранням у діетиловому етері та флеш-хроматографією (силікагель, 10% метанол в дихлорметані) отримали проміжний нітроамін (0,42г) як оранжеву тверду речовину.

Операція (ii) Розчин продукту з операції (i) (0,42г, 0,88ммоль), ди-т-бутилдикарбонату (0,24г, 1,1ммоль) та N,N-диметиламінопіридину (0,005г, 0,04ммоль) у 15мл безводного дихлорметану перемішували протягом 1 години на льодяній бані, суміші дали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом наступних 3 діб. Додали 15мл розчину карбонату калію та тричі по 15мл екстрагували дихлорметаном. Поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Хроматографією (силікагель, 2,5% метанол в дихлорметані) отримали проміжний протектований нітроамін (0,37г).

Операція (iii) До розчину продукту з операції (ii) (0,35г, 0,61ммоль) в 5мл етанолу та 5мл дихлорметану додали 10%-паладій на вугіллі (0,035г). Суміш перемішували при атмосферному тиску під воднем протягом 18 годин, профільтрували крізь Celite™ і концентрували до початку кристалізації. Після охолодження продукту амін VIII'.32 (0,19г) отримали як жовту кристалічну речовину.

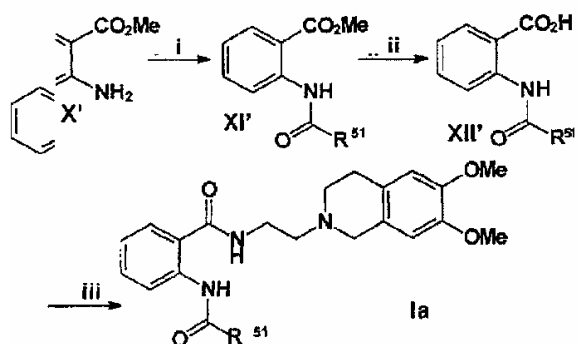
Операція (iv) Амін VIII'.32, (0,192г, 0,35ммоль) при охолодженні на льодяній бані додали до суспензії хлорангідриду хінолін-3-карбонової кислоти (0,150г, 0,21ммоль) у 3мл безводного дихлорметану, перемішували протягом 30 хвилин, потім суміші дали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом подальших 18 годин. Додали 30мл розчину карбонату калію та екстрагували 30мл хлороформу. Органічну фазу 4 рази промивали водою, сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Розтиранням у безводному діетиловому етері та перекристалізацією з метанолу/дихлорметану отримали Вос-протектований 9589 (0,19 г) як кремову тверду речовину.

Операція (v) Розчин сполуки з операції (iv) (0,078г, 0,11ммоль), перемішували протягом 3 діб у суміші 20мл 5Н HCl та 25мл етанолу, підлужували насиченим розчином карбонату калію та тричі по 50мл екстрагували дихлорметаном. Поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографією (силікагель, 2,5% метанол в дихлорметані) та перекристалізацією з метано-лу/дихлорметану отримали потрібну сполуку, 9589 (0,015 г) як світло-коричневу тверду речовину.

Приклад 7: Виготовлення сполук формули (Ia) з метилантранілату (варіант способу b')

Шлях до сполук формули (Ia) через інтермедіат надано схемою 7.

Схема 7



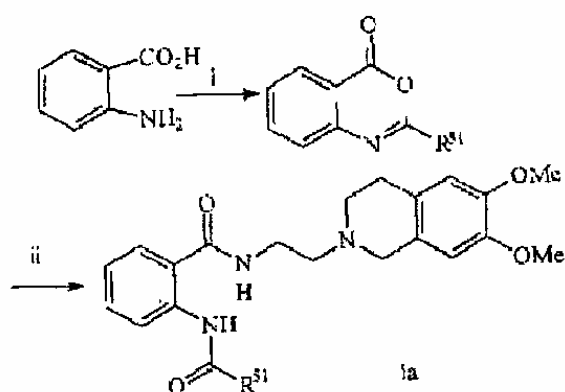
Реакцією при кімнатній температурі наявного у продажу метилантранілату X' з хлорангідридом формули R<sup>51</sup>COCl у присутності тріетиламу з дихлорметаном як розчинником протягом 1-14 годин отримали інтермедіат загальної формули (XI'), гідроліз якого провели обробкою гідроксидом натрію у суміші метанол/вода під зворотним холодильником протягом 1-5 годин. Підкисленням суміші HCl отримали проміжну кислоту (XII').

Виготовлення кінцевого продукту формули (Ia) провели сполученням цієї кислоти з аміном IX'.а. До розчину проміжної кислоти в тетрагідрофурани додали 1,1 еквіваленту 1,1-карбонілдіімідазолу і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додали 1,0 еквівалент аміну IX'.а та 2,6 еквіваленту п-толуолсульфонату піридинію. Утворену суміш гріли під зворотним холодильником протягом 56 годин та охолоджували. Після видалення розчинника та обробки продукт очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем. Виготовлені цим загальним шляхом сполуки зібрано в таблиці 13.

Таблиця 13

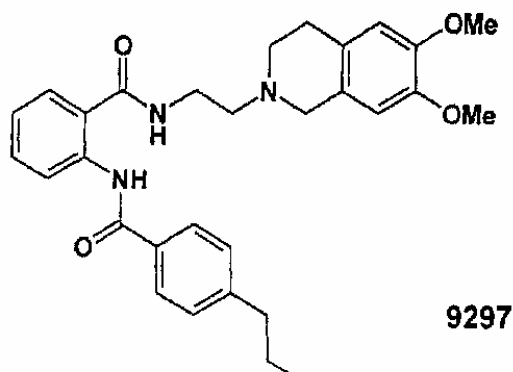
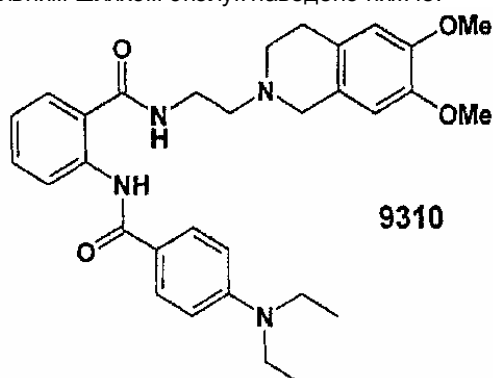
R <sup>51</sup>	Ia Сполуки формули

Приклад 8: Виготовлення сполук Формули (Ia) через азалактони загальної формули (XIII') (варіант способу с')



Реакцією при 0°C наявної у продажу антранілової кислоти з хлорангідридом за гальної формули  $R^{51}COCl$  у піридині чи його суміші з дихлорметаном протягом 3-8 годи отримали проміжний азалактон формули (XIII<sup>1</sup>).

Обробкою цього інтермедіату аміном IX<sup>1</sup>.a в толуолі під зворотним холодильником присутності п-толуолсульфоної або камфорсульфонової кислоти протягом 14-24 годи отримували сполуки загальної формули (Ia). Кінцевий продукт очищали флеш хроматографією на колонці з силікагелем. Виготовлені цим загальним шляхом сполук наведено нижче.



#### Приклад 9: Виготовлення солей

Гідрохлориди сполук формули (I) виготовляли обробкою розчинів сполук у тетрагідрофурані 2-молярною HCl з наступною обробкою ультразвуком до утворення прозорого розчину. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишки розчину сублімували з одержанням гідрохлоридної солі.

Інакше гідрохлориди виготовляли пропусканням газуватого HCl крізь розчин відповідної вільної основи у тетрагідрофурані з наступним випарюванням досуха. Приклад 10: Фармацевтичні композиції

Таблетки масою 0,15г, кожна з яких включала 25мг сполуки згідно з винаходом можна виготовити у такий спосіб.

Композиція для 10000 таблеток сполука згідно з винаходом (250г) лактоза (800г) кукурудзяний крохмаль (415г) порошок тальку (30г) стеарат магнію (5г)

Змішували сполуку згідно з винаходом, лактозу та половину кукурудзяного крохмалю і суміш пропускали крізь сито з отворами 0,5мм меш. 10г кукурудзяного крохмалю суспендували у 90мл гарячої води і утворену пасту використовували для грануляції порошку. Гранулят сушили і подрібнювали на невеликі частки на ситі з отворами 1,4мм меш. Залишок, тальк та стеарат магнію додавали, обережно перемішували та пресували в таблетки.

#### Приклад 11: Характеристики сполук формули (I)

Сполуки, що виготовили у прикладах 2-9, охарактеризовано мас-спектрометричними, мікроаналітичними засобами, протонним ЯМР, а в деяких випадках інфрачервоню спектроскопією. Результати зведено в нижченаведену таблицю.

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> HЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	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 (6H,2xd), 2.86 (6H, br.m), 3.0 (1H,septet), 3.68 (4H,m), 3.83 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.08 (1H, t), 7.16 (1H,br.s), 7.38 (2H,d), 7.51 (2H,t), 7.99 (2H,d), 8.82 (1H,d), 12.22 (1H,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 (100%)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.28 (6H,d), 2.74-2.80 (6H,m), 2.95-3.04 (1H,m,CH), 3.60 (2H, br.s) 3.65-3.70 (2H,m), 3.81 (3H,s,OMe), 3.83 (3H,s,OMe), 6.49 (1H,s), 6.58 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8Hz), 7.32-7.40 (3H,m), 7.88 (2H,d, J=7Hz), 8.44 (1H,d, J=8Hz), 10.36 (1H,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 (6H,d,J=7Hz), 2.75-2.85 (6H,m), 2.95-3.02 (1H,m,CH), 3.62-3.66 (4H,m), 3.84 (3H,s,OMe), 3.86 (3H,s,OMe), 6.54 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.00 (1H,br.s,NH), 7.37 (2H,d, J=7Hz), 7.44-7.47 (2H,m), 7.95 (2H,d,J=7Hz), 8.80 (1H,d,J=8Hz), 12.01 (1H,br.s,NH)
9350	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 536:538 - 3:1	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400MHz	1.29 (6H,d), 2.90-3.42 (8H,m), 3.78-

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> HЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
	535.5	співвідношення P Cl spd (100%).			3.98 (9H,m), 6.55 (1H,s), 6.64 (1H,s), 7.12 (1H,d), 7.34 (2H,d), 7.84 (1H,dd), 7.96 (2H,d), 7.92-8.06 (1H, br. m), 8.95 (1H,s), 12.48 (1H,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 інтенсивність, Cl spd] (47%) основний пік 192 (100%)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400MHz	1.30 (6H,d), 2.75-3.03 (7H,m), 3.58-3.68 (2H,m), 3.72 (2H,br.s), 3.82 (3H,s), 3.83 (3H,s), 6.50 (1H,s), 6.59 (1H,s), 7.20 (1H,t), 7.34 (2H,d), 7.28-7.48 (1H,br. m), 7.50 (1H,d), 7.54 (1H,d), 7.92 (2H,d), 9.25 (1H,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> /400MHz	1.28 (6H,d,J=7Hz), 2.78-2.87 (6H,m), 2.95-3.02 (1H,m,CH), 3.60-3.65 (4H,m), 3.83 (3H,s,OMe), 3.85 (3H,s,OMe), 6.54 (1H,s), 6.62 (1H,s), 6.90 (1H,br.s,NH), 7.36 (2H,d, J=7Hz), 7.55-7.60 (2H,m), 7.94 (2H,d,J=7Hz), 8.74 (1H,d,J=8Hz), 11.99 (1H,br.s,NH)
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 (6H,d), 2.80-3.10 (7H,m), 3.65-3.90 (10H,m), 6.54 (1H,s), 6.62 (1H,s), 6.77 (1H,t), 7.38 (2H,d), 7.67 (1H, br.s), 7.98 (2H,d), 8.67 (1H,dd), 12.53 (1H,s) та один відсутній NH сигнал
9398	C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 515	MH <sup>+</sup> 516 (24%)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.28 (6H,d), 2.32 (3H,s), 2.66-2.84

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> НЯМР	
		Маса (Інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
		Основний пік 206 (100%)			(6H,m), 2.97 (1H, septet), 3.55 (2H,dd), 3.62 (2H,s), 3.83 (3H,s), 3.84 (3H,s), 6.51 (1H,s), 6.59 (1H,s), 6.95 (1H,br.s), 7.15 (1H,d), 7.28-7.40 (4H,m), 7.95 (2H,d), 10.12 (1H,s).
9399	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 531	MH <sup>+</sup> 532 (10%) Основний пік 192 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.28 (6H,d), 2.60-2.82 (6H,m), 2.9/ (1H,septet), 3.50-3.60 (4H,m), 3.83 (3H,s), 3.84 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.48 (1H,s), 6.58 (1H,s), 6.93 (1H,br.s), 7.02 (1H,d), 7.12 (1H,d), 7.20 (1H,d), 7.32 (2H,d), 7.90 (2H,d), 8.94 (1H,s).
9424	C <sub>30</sub> H <sub>35</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 (6H,s), 2.78-3.04 (6H,m), 2.98 (1H, septet), 3.60-3.86 (4H,m), 3.82 (3H,s), 3.83 (3H,s), 6.52 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.10-7.28 (3H,m), 7.38 (2H,d), 7.40-7.64 (1H, br. s), 8.02 (2H,d), 10.18 (1H,s), 12.32 (1H,s).
9420	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> , 547 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12.20 (1H,s), 9.68 (1H,d, J=11Hz), 7.96 (2H,d, J=8 Hz), 7.84 (1H,dd, J=8Hz, 11Hz), 7.52 (1H,d, J=8 Hz), 7.48 (2H,d, J=8 Hz), 7.38 (1H,br.s), 6.62(1H,s), 6.54 (1H,s), 3.86 (3H,s), 3.82 (3H,s), 3.72-3.54 (4H,m), 3.02 (1H, septet, J=7 Hz), 2.90-2.78 (6H, m), 1.30 (6H,d, J=7 Hz).

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> НЯМР	
		Маса (Інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
9435	C <sub>30</sub> H <sub>36</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 (1H,s), 8.28 (1H,d, J= 11Hz), 8.00 (2H, d, J=8 Hz), 7.36 (2H,d, J=8Hz), 7.28 (1H,d, J=8 Hz), 6.88 (1H,br.s), 6.64 (1H,s), 6.56 (1H,s), 6.30 (1H,dd, J=8Hz, 11 Hz), 4.06 (2H,br.s), 3.88 (3H,s), 3.86 (3H,s), 3.68-3.58 (4H,m), 3.00 (1H, septet, J=7 Hz), 2.90-2.74 (6H, m), 1.30 (6H,d, J=7 Hz).
9432	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 577	MH <sup>+</sup> , 578 (20%)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.28 (6H, 2xd, J=7 Hz), 2.80-2.85 (6H,m), 2.94-3.02 (1H,m CH), 3.62-3.70 (4H,m), 3.80 (3H,s, OMe), 3.82 (3H,s,OMe), 6.52 (1H,s) 6.60 (1H,s), 7.20 (1H,br.s,NH), 7.30-7.40 (5H,m), 7.46 (2H,d, J=7 Hz), 7.65-7.75 (2H,m), 8.00 (2H,d, J=7 Hz), 8.87 (1H,d, J=8 Hz), 12.12 (1H,br.s,NH).
9410	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 551	MH <sup>+</sup> 552 (6%) Основний пік 316 (100%)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.30 (6H,d), 2.88-3.12 (7H,m), 3.70-3.89 (10H,m), 6.55 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.26 (1H,s), 7.33-7.43 (3H,m), 7.52 (1H,t), 7.82 (2H,t), 8.03 (2H,d), 8.32 (1H, br.s), 9.27 (1H,s), 12.08 (1H,s).
9256.0	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> = SO2Da	SO3 Da MH <sup>+</sup> 20% 148 Da 100% 267 Da 20%	DCI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.76-2.87d (6H,m), 3.05 (6H,2xs), 3.61-3.68 (4H,m), 3.83 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.55 (1H,s), 6.62 (1H,s), 6.77

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> H ЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
		192 Da 45%			(2H,d), 6.95-7.04 (2H, перекривання та br.s), 7.43-7.50 (2H,m), 7.77 (2H,d), 8.80 (1H,d), 11.99 (1H,br.s).
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 (3H,t), 1.68 (2H,секстет), 2.68 (2H,t), 2.74-2.85 (6H,m), 3.62 (4H,s and t), 3.81 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.02 (1H,br.s), 7.05 (1H,t), 7.31 (2H,d), 7.48 (1H,d), 7.5 (1H,t), 7.98 (2H,d), 8.8 (1H,d), 12.20 (1H,br.s). * не ясно
9395	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N <sub>1</sub> , 529 Da	MH <sup>+</sup> 530 Da 100%	DCI +/- NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	0.92 (3H,t), 1.30-1.40 (4H,m), 1.42-1.69 (2H, перекривання сигналів води та азоту), 2.68 (2H,t), 2.85-2.97 (6H,m), 3.67-3.79 (4H,m), 3.82 (3H,s), 3.87 (3H,s), 6.53 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.08 (1H,t), 7.32 (2H,d), 7.5-7.65 (2H,m), 7.98 (2H,d), 8.82 (1H,d), 12.24 (1H 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> 542 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 (1H, br.d), 1.89 (4H, br.m), 2.59 (1H, br.m), 2.89 (6H,m), 3.64-3.75 (4H, перекривання сигналів), 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 (1H, br.s).

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> H ЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
					NB: інший NH сигнал не видно
9294.00	C <sub>33</sub> H <sub>39</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 (6H,m), 3.65 (2H,s), 3.68 (2H,t), 3.82 (3H,s), 3.85 (3H,s), 6.52 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.08 (1H,br.s), 7.09 (1H,t), 7.4 (1H,t), 7.46 (3H,m), 7.52 (1H,t), 7.64 (2H,d), 7.74 (2H,d), 8.12 (2H,d), 8.85 (1H,d), 12.34 (1H,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 (6H,m), 3.65 (2H,s), 3.66 (2H,t), 3.82 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.06 (1H, br.s), 7.1 (1H,t), 7.48-7.61 (4H,m), 7.89 (1H,d), 7.96 (1H,d), 8.04 (1H,d), 8.12 (1H,d), 8.6 (1H,s), 8.8 (1H,d), 12.42 (1H,s).
9302	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , 503	MH <sup>+</sup> (M-H) <sup>+</sup> 50:50 502 (100%)	ESI	400 13 MHz	2.86 (6H, br.m), 3.7 (4H,t and s), 3.86 (3H,s), 3.88 (3H,s), 6.05 (2H,s), 6.55 (1H,s), 6.61 (1H,s), 6.91 (1H,d), 7.08 (1H,t), 7.5 (2H,t) 7.53 (1H,d), 7.61 (1H,d), 8.79 (1H,d) 12.2 (1H, br.s).
9310.00	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> , 530	MH <sup>+</sup> (*30%)	CI	400.134 MHz	1.21 (6H,t), 2.85 (6H,m)*, 3.42 (4H,q), 3.68 (4H,m)*, 3.82 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.52 (1H,s), 6.61 (1H,s), 6.71 (2H,d), 7.01 (1H,s), 7.11 (1H,br.s), 7.48 (2H, 1H t + d)*, 7.94 (2H,d), 8.82 (1H,d), 11.98 (1H,br.s).

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> H ЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
					<ul style="list-style-type: none"> <li>* виглядає як триплет</li> <li>* повинен бути триплет та синглет</li> <li>- можливе накладання триплету та дублету</li> </ul>
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 (9H,s), 2.79-2.91 (8H,m), 3.61-3.71 (2H,br.s), 3.81 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.04-7.11 (1H,m), 7.46-7.56 (4H,m), 8.01 (2H,d), 8.82 (1H,d)  обидва NH протони не спостерігаються (білий спектр)
9351	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , 459	MH <sup>+</sup> , 460 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.75-2.85 (6H,m), 3.62-3.65 (4H,m), 3.82 (3H,s,OMe), 3.85 (3H,s, OMe), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.04-7.10 (2H,m), 7.45-7.55 (5H,m), 8.03-8.06 (2H,m), 8.84 (1H,d, J=8 Hz), 12.25 (1H, br.s, NH).
9380	C <sub>22</sub> H <sub>24</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 (6H,m), 3.74-3.86 (10H,m), 6.54 (1H,s), 6.63 (1H,s), 7.63 (1H,t), 7.93 (2H,d), 8.79 (1H,d), 12.47 (1H,br.s).  NH протони не спостерігаються

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> НЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
9381	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</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 (6H,m), 3.71-3.89 (10H,m), 6.55 (1H,s), 6.66 (1H,s) 7.19 (1H,t), 7.51-7.60 (2H,m), 7.74 (1H,br.s), 8.22 (2H,d), 8.37 (2H,d), 8.84 (1H,d), 12.77 (1H, 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%) Основний пік 69 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.80-3.00 (6H, br. m), 3.60-3.90 (10H,m), 6.53 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.06-7.12 (6H,m), 7.18 (1H,t), 7.38 (2H,t), 7.50 (1H,t), 7.62 (1H, br. d), 8.03 (2H,d), 8.81 (1H,d), 12.31 (1H,s).
9427	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 563	MH <sup>+</sup> 564 (32%) Основний пік 328 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.70-2.98 (6H, br. m), 3.62-3.80 (4H,m), 3.84 (3H,s), 3.85 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.12 (1H,t), 7.41 (1H,br.s), 7.47-7.67 (5H,m), 7.82 (2H,d), 7.92 (2H,d), 8.14 (2H,d), 8.85 (1H,d), 12.54 (1H,s).
9442	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 549	MH <sup>+</sup> 550 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.78-3.02 (6H, br.), 3.60-3.78 (4H,m), 3.86 (3H,s), 3.87 (3H,s), 4.06 (2H,s), 6.53 (1H,s) 6.62 (1H,s), 7.08 (1H,t), 7.12-7.65 (10H,m), 7.97 (2H,d), 8.82 (1H,d), 12.25 (1H,s)
9459	C <sub>33</sub> H <sub>33</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 (10H, m), 2.72-2.94 (6H,m), 3.60-3.76 (4H,m), 3.87 (3H,s), (3H,s), 4.35 (1H,m), 6.53 (1H,s), 6.61 (1H,s),

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> НЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
					6.98 (2H,d), 7.05 (1H,t), 7.45-7.60 (2H,m), 7.98 (2H,d), 8.30 (1H,d), 12.16 (1H,s).
9460	C <sub>34</sub> H <sub>33</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 (6H,m), 3.58-3.68, (4H,m), 3.85 (3H,s), 3.86 (3H,s), 5.15 (2H,s), 6.54 (1H,s), 6.62 (1H,s), 6.95-7.55 (11H,m), 8.04 (2H,d), 8.80 (1H,d), 12.18 (1H,s).
9377	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 460	MH <sup>+</sup> 461 (77%) Основний пік 206 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.70-2.95 (6H,m), 3.62-3.90 (10H,m), 6.52 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.10 (1H,t), 7.14-7.28 (1H, br. m), 7.40-7.62 (3H, m), 7.88 (1H,t), 8.28 (1H,d), 8.78 (1H,d), 8.86 (1H,d), 12.94 (1H,s).
9359	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 460	MH <sup>+</sup> 461 (32%) Основний пік 356 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.75-2.95 (6H,m), 3.60-3.77 (4H,m), 3.84 (3H,s), 3.85 (3H,s), 6.55 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.12 (1H,t), 7.40-7.62 (4H,m), 8.32 (1H,d), 8.78 (1H,dd), 8.82 (1H,d), 9.29 (1H,s), 12.56 (1H,s).
9384	C <sub>26</sub> H <sub>23</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 (6H,m), 3.60-3.72 (4H,m), 3.85 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.53 (1H,s), 6.61 (1H,s), 7.11 (1H,t), 7.33 (1H, br. s), 7.50-7.60 (2H,m), 7.89 (2H,d), 8.75-8.95 (3H,m), 12.67 (1H,s).
9391	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	M <sup>+</sup> 461 (8%) Основний пік 206	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.75-2.90 (6H,m), 3.60-3.24 (4H,m), 3.84 (3H,s), 3.85 (3H,s), 6.53 (1H,s),

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> HЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
		(100%)			6.60 (1H,s), 7.07-7.20 (2H,m), 7.47-7.59 (2H,m), 8.75 (2H,dd), 8.85 (1H,d), 9.49 (1H,s), 12.98 (1H,s).
9347	C <sub>23</sub> H <sub>23</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 (6H,m), 3.70-3.90 (10H,m), 6.52 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.10-7.52 (1H,br. m), 7.15 (1H,t), 7.56 (1H,t), 7.65 (1H,br.d), 8.82-8.94 (2H,m), 8.15-8.40 (2H,m), 8.88 (1H,d), 9.74 (1H,s), 13.14 (1H,s).
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 (6H,m), 3.66-3.80 (4H,br.m), 3.83 (3H,s), 3.84 (3H,s), 6.51 (1H,s), 6.59 (1H,s), 7.12 (1H,t), 7.55 (1H,t), 7.60 (1H,br.d), 7.71 (2H,m), 7.83 (1H,d), 7.88 (1H,d), 8.69 (1H,d), 8.90 (1H,d), 9.53 (1H,d), 12.89 (1H,s). Один NH-сигнал не спостерігається
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 (6H,m), 3.70-3.90 (10H,m), 6.45 (1H,s), 6.53 (1H,s), 7.08 (1H,t), 7.45 (1H,br. s), 7.51 (1H,t), 7.60-7.70 (2H,m), 7.80 (1H,t), 7.90 (1H,d), 8.32-8.42 (3H,m), 8.87 (1H,d), 13.13 (1H,s).
9389	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 510	MH <sup>+</sup> 511 (100%)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.88 (6H, br.s), 3.63-3.79 (4H,m), 3.83 (3H,s), 3.84 (3H,s), 6.51 (1H,s),

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> HЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
					6.61 (1H,s), 7.11 (1H,t), 7.16-7.26 (1H,m), 7.53 (1H,t), 7.60 (1H,br.d), 7.70-7.82 (2H,m), 8.02 (1H,d), 8.08 (1H,d), 8.71 (1H,s), 8.92 (1H,d), 9.37 (1H,s), 13.07 (1H,s)
9397	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 510	MH <sup>+</sup> 511 (14%) Основний пік 207 (100%)	EI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.77-2.93 (6H,m), 3.60-3.75 (4H,m), 3.82 (3H,s), 3.83 (3H,s), 6.53 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.12 (1H,t), 7.31 (1H,br.s), 7.50-7.68 (3H,m), 7.83 (1H,t), 8.03 (1H,d), 8.19 (1H,d), 8.80-8.90 (2H,m), 9.55 (1H,s), 12.72 (1H,s).
9365	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 465	MH <sup>+</sup> 466 (100%)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.77-2.85 (6H,m), 3.63-3.68 (4H,m), 3.84 (3H,s, OMe), 3.86 (3H,s, OMe), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.04-7.10 (2H,m), 7.36-7.38 (1H,m), 7.45-7.51 (2H,m), 7.63-7.65 (1H,m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.77 (1H,d, J=1 Hz), 12.21 (1H, br.s, NH).
9367	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 498	MH <sup>+</sup> 499 (100%)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.80-2.86 (6H,m), 3.64-3.73 (4H,m), 3.84 (3H,s, OMe), 3.86 (3H,s, OMe), 6.55 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.05-7.10 (2H,m), 7.15-7.20 (1H,m), 7.25-7.34 (2H,m, obscured by CHCl <sub>3</sub> ), 7.44-7.55 (3H,m), 7.74 (1H,d, J=8 Hz), 8.77 (1H,d, J=7 Hz), 9.09 (1H, br.s, NH), 12.47 (1H,br.s, NH)

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> HЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
9531	C <sub>35</sub> H <sub>35</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 (8H, m), 3.68 (2H,s), 3.84 (3H,s), 3.85 (3H,s), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.16-7.34 (3H,m), 7.55-7.64 (3H,m), 7.68 (1H,d), 7.80-7.94 (3H,m), 8.14-8.34 (2H,d), 8.86 (1H,d), 9.75 (1H,s), 12.65 (1H, br.s).
9542	C <sub>37</sub> H <sub>37</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	MH <sup>+</sup> 619 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/400 MHz	11.40 (1H,s), 10.16 (1H,s), 9.60 (1H,s), 8.98 (1H,s), 8.66 (1H,s), 8.36 (1H,s), 8.28-8.20 (1H,m), 8.18-8.10 (1H,m), 8.06-7.96 (2H,m), 7.84 (1H,d, J=8 Hz), 7.68 (2H,d, J=8 Hz), 7.28 (2H,d, J=8 Hz), 6.70-6.63 (3H,m), 3.71 (3H,s), 3.70 (3H,s), 3.58 (2H,s), 2.88-2.80 (2H,m), 2.78-2.66 (6H,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 (3H,s), 2.70-2.98 (8H,m), 3.68 (2H,s), 3.85 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.28 (2H,d), 7.40 (1H,d), 7.48 (1H,s), 7.62 (2H,d), 7.80-7.95 (3H,m), 8.12-8.32 (2H,m), 8.70 (1H,d), 9.74 (1H,s), 12.49 (1H, br.s).
9554	C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> 603	MH <sup>+</sup> 604 (100%)	ESI	DMSO/400 MHz	2.55-2.87 (8H,m), 3.45-3.77 (8H,m), 6.63 (2H,d), 7.07 (1H,d), 7.21-7.31 (3H,m), 7.49 (2H,d), 7.94-8.24 (4H,m), 8.44 (1H,d), 9.57 (1H,s), 9.87 (1H,s), 10.48 (1H,br.s), 2.08 (1H,

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> H ЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
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	br.s). 11.98 (1H,s), 10.84 (1H,s), 9.4 (1H,s), 9.56 (1H,d, J=21 Hz), 8.28-8.00 (6H,m), 7.74 (2H, d, J=8 Hz), 7.32 (2H,d, J=8 Hz), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.58 (2H,s), 2.90-2.80 (2H,m), 2.76-2.66 (6H,m).
9561	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 656 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/400 MHz	12.00 (1H,s), 10.74 (1H,s), 9.60 (1H,s), 9.08 (1H,s), 8.24 (1H,d, J=8 Hz), 8.18-8.08 (2H,m), 8.06-7.96 (2H,m), 7.76-7.54 (3H,m), 7.30 (2H,d, J=8 Hz), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.69 (3H,s), 3.68 (3H,s), 3.54 (2H,s), 2.88-2.78 (2H,m), 2.76-2.62 (6H,m).
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 (1H,s), 10.50 (1H,s), 9.60 (1H,s), 8.58 (1H,dd, J=2, 12 Hz), 8.24 (1H,d, J=8 Hz), 8.18-8.10 (1H,m), 8.08-7.98 (3H,m), 7.70 (2H,d, J=8 Hz), 7.28 (2H,d, J=8 Hz), 7.24-7.14 (1H,m), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.71 (3H,s), 3.70 (3H,s), 3.56 (2H,s), 2.88-2.78 (2H,m), 2.76-2.64 (6H,m).

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> H ЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
9564	C <sub>36</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 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.85 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.60 (1H,s), 6.98 (1H,dd), 7.30 (2H,d), 7.54 (1H,dd), 7.64 (2H,d), 7.82-7.94 (2H,m), 8.16-8.36 (3H,m), 8.71 (1H,d), 9.73 (1H,s), 12.98 (1H,br.s).
9568	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> 603	MH <sup>+</sup> 606 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.70-3.00 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.85 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.61 (1H,s), 7.20-7.45 (4H,m), 7.60 (2H,d), 7.80-7.95 (3H,m), 8.12-8.32 (2H,m), 8.73-8.83 (1H,m), 9.72 (1H,s), 12.51 (1H, br.s).
9573	C <sub>37</sub> H <sub>32</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 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.85 (3H,s), 3.86 (3H,s), 3.94 (1H,s), 4.02 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.61 (1H,s), 7.13 (1H,s), 7.28 (2H,d), 7.59 (2H,d), 7.78-7.92 (3H,m), 8.19 (1H,d), 8.28 (1H,d), 8.10 (1H,s), 9.72 (1H,s), 12.79 (1H, br.s).
9544	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> 586	MH <sup>+</sup> 587 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.73-3.05 (8H,m), 3.66 (2H,s), 3.86 (3H,s), 3.87 (3H,s), 6.53 (1H,s), 6.61 (1H,s), 7.20 (1H,t), 7.23-7.37 (2H,m), 7.52-7.74 (3H,m), 7.83 (1H,t), 7.97-8.07 (2H,m), 8.18 (1H,d), 8.80 (1H,s), 8.85 (1H,d), 9.54 (1H,s), 12.24

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> H ЯМР	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
9571	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	MH <sup>+</sup> 605 (100%)	CI <sup>+</sup>	d <sub>6</sub> DMSO/400 MHz	(1H,br.s). 12.24 (1H,s), 10.51 (1H,s), 9.32 (1H,d, J=21 Hz), 8.90 (1H,d, J=21 Hz), 8.38 (1H,dd, J=3, 12 Hz), 8.18 (1H,d, J=8 Hz), 8.14 (1H,d, J=8 Hz), 8.08 (1H,dd, J=7, 9 Hz), 7.92 (1H,t, J=8 Hz), 7.74 (1H,t, J=8 Hz), 7.64 (2H,d, J=8 Hz), 7.26 (2H,d, J=8 Hz), 7.24-7.18 (1H,m), 6.64 (1H,s), 6.62 (1H,s), 3.69 (3H,s), 3.68 (3H,s), 3.53 (2H,s), 2.86-2.78 (2H,m), 2.76-2.52 (6H,m).
9574	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> 604	MH <sup>+</sup> 605 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.70-3.05 (8H,m), 3.67 (2H,s), 3.85 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.53 (1H,s), 6.10 (1H,s), 7.15-7.45 (4H,m), 7.52-7.70 (3H,m), 7.84 (1H,t), 8.00 (1H,d), 8.18 (1H,d), 8.27 (1H,br.s), 8.70-8.82 (2H,m), 9.51 (1H,s), 11.98 (1H, br.s).
9581	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	MH <sup>+</sup> 632 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO /400 MHz	11.70 (1H,s), 10.72 (1H,s), 9.33 (1H,s), 9.14 (1H,s), 8.90 (1H,d, J=8 Hz), 8.20-8.10 (4H,m), 7.91 (1H,t, J=8 Hz), 7.72 (1H,t, J=8 Hz), 7.64 (2H,d, J=8 Hz), 7.24 (2H,d, J=8 Hz), 6.64 (1H,s), 6.62 (1H,s), 3.69 (3H,s), 3.68 (3H,s), 3.53 (2H,s), 2.84-2.76 (2H,m), 2.74-2.64

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрия		растворитель/частота	<sup>1</sup> H NMR d
		масса (базисный пик)	тип		
9545	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 586	MH <sup>+</sup> 587 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	(6H,m), 2.68-2.98 (8H,m), 3.66 (2H,s), 3.86 (3H,s), 3.87 (3H,s), 6.54 (1H,d), 6.60 (1H,s), 7.15 (1H,d), 7.38 (2H,d), 7.55 (1H,d), 7.58-7.72 (4H,m), 7.80 (1H,t), 7.89 (1H,d), 8.02 (1H,br,s), 8.28 (1H,d), 8.32-8.40 (2H,m), 8.83 (1H,d), 12.72 (1H,br,s).
9472	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 536	MH <sup>+</sup> 537 (15%) 190 (100%)	CI <sup>+</sup>	d <sub>6</sub> DMSO /400 MHz	12.26 (1H,s), 10.48 (1H,s), 8.74-8.70 (1H,m), 8.68 (1H,d,J=8Hz), 8.18 (1H,d,J=8Hz), 8.08 (1H,t,J=8Hz), 7.88 (1H,d,J=8Hz), 7.68-7.58 (4H,m), 7.30-7.22 (3H,m), 6.68 (1H,s), 6.66 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.54 (2H,s), 2.86-2.78 (2H,m), 2.76-2.64 (6H,m).
9482	C <sub>22</sub> H <sub>12</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 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.84 (6H,2xs,2xOMe), 6.54 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.15-7.20 (1H,m), 7.28 (2H,d,J=7Hz), 7.41-7.46 (1H,m), 7.52-7.68 (4H,m), 7.97 (1H,NH), 8.26-8.30 (1H,m), 8.77-8.84 (2H,m), 9.29 (1H,s), 12.06 (1H,br,s,NH).
9483	C <sub>22</sub> H <sub>12</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 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.83 (6H, 2xs, 2xOMe), 6.52 (1H,s), 6.59

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрия		растворитель/частота	<sup>1</sup> H NMR d
		масса (базисный пик)	тип		
					(1H,s), 7.07-7.12 (1H,m), 7.28 (2H,d,J=7Hz), 7.48-7.55 (3H,m), 7.65 (1H,d,J=7Hz), 7.84 (2H,d,J=7Hz), 8.27 (1H,br,s,NH), 8.74 (1H,d,J=8Hz), 8.82 (2H,d,J=7Hz), 12.10 (1H,br,s,NH).
9493	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 537	MH <sup>+</sup> 538 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.73-2.93 (8H,m), 3.64 (2H,s), 3.83 (6H,2xs,2xOMe), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.20-7.28 (3H,m), 7.52-7.63 (3H,m), 7.67 (1H,d,J=8Hz), 7.82 (1H,s), 8.69-8.71 (1H,m), 8.75-8.77 (1H,m), 8.83 (1H,d,J=8Hz), 9.49 (1H,s), 12.48 (1H,br,s,NH).
9527	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 551	MH <sup>+</sup> 552 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.65 (3H,s,Me), 2.75-2.94 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.84 (6H,2xs,2xOMe), 6.54 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.15-7.20 (1H,m), 7.24-7.28 (2H,m,obscured by CHCl <sub>3</sub> ), 7.54-7.60 (3H,m), 7.66 (1H,d,J=8Hz), 7.90 (1H,s), 8.54 (1H,s), 8.78 (1H,d,J=8Hz), 9.34 (1H,s), 12.39 (1H,br,s,NH).
9557	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 550	MH <sup>+</sup> 551 (100%)	DCI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.65 (3H,s), 2.73-2.99 (8H,m), 3.64 (2H,s), 3.84 (3H,s), 3.85 (3H,s), 6.55 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.25-7.35 (4H,m), 7.53 (2H,d), 7.60 (1H,d), 7.69 (1H,d), 7.89 (1H,s), 8.18 (1H,d), 8.84 (1H,d),

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрия		растворитель/частота	<sup>1</sup> H NMR d
		масса (базисный пик)	тип		
					9.17 (1H,s), 12.03 (1H,s).
9582	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 566	MH <sup>+</sup> 567 (100%)	ESI	D <sub>6</sub> DMSO /400 MHz	11.70 (1H, br,s), 10.45 (1H,br,s), 9.73 (1H,d), 8.45 (1H,d), 8.15 (1H,dd), 7.95 (1H,d), 7.63-7.59 (3H,m), 7.30-7.20 (3H,m), 7.00 (1H,d), 6.67 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.92 (3H,s), 3.70 (3H,s), 3.69 (3H,s), 3.55 (2H,s), 2.85-2.80 (2H,m), 2.72-2.65 (6H,m).
9569	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 593	MH <sup>+</sup> 594 (50%)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.22-1.27 (3H,t,Me), 2.75-2.95 (8H,m), 3.25 (2H,q,J=8Hz,COCH <sub>3</sub> ), 3.66 (2H,s), 3.84 (3H,s,OMe), 3.85 (3H,s,OMe), 6.55 (1H,s), 6.62 (1H,s), 7.25-7.31 (3H,m, затемнено CHCl <sub>3</sub> ), 7.53-7.65 (3H,m), 7.69 (1H,d,J=8Hz), 7.82 (1H,br,s,NH), 8.83 (1H,d,J=8Hz), 9.31 (1H,s), 9.48 (1H,s), 12.62 (1H, br,s,NH).
9456	C <sub>23</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 535	M <sup>+</sup> 536 (100%)	CI	DMSO/400 MHz	2.63-2.75 (6H,m), 2.78-2.85 (2H,m), 3.54 (2H,s), 3.68 (6H,2xs), 6.63 (2H,d), 7.21-7.3 (3H,m), 7.52-7.64 (6H,m), 7.88-7.97 (3H,m), 8.52 (1H,d), 10.44 (1H,s), 11.78 (1H,s).
9510	C <sub>24</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 549	MH <sup>+</sup> 550 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.31 (3H,s), 2.70-2.98 (8H,m), 3.67 (2H,s), 3.84 (3H,s), 3.85 (3H,s), 6.55 (1H,s), 6.60 (1H,s), 6.81 (1H,d), 7.28

No.	Молекулярна формула	Масс-спектрометрия		растворитель/частота	1H NMR d
		масса (относительная)	тип		
9511	C <sub>31</sub> H <sub>33</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 (3H,s), 2.70-2.98 (8H,m), 3.67 (2H,s), 3.85 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.22-7.34 (3H,m), 7.39 (1H,s), 7.45-7.63 (5H,m), 8.02 (2H,d), 8.22 (1H,s), 8.49 (1H,d), 11.61 (1H,br.s).
9512	C <sub>31</sub> H <sub>33</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 (3H,s), 2.65-2.98 (8H,m), 3.66 (2H,s), 3.82 (3H,s), 3.83 (3H,s), 6.52 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.01 (1H,d), 7.23 (2H,d), 7.32 (1H,d), 7.40-7.60 (5H,m), 7.80-7.90 (3H,m), 8.06 (1H,d), 9.32 (1H,s).
9489	C <sub>33</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 554 (26%) Фрагмент 435 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.70-2.98 (8H,m), 3.63 (2H,s), 3.84 (3H,s), 3.85 (3H,s), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.10 (1H,d), 7.17 (1H,dd), 7.20-7.64 (8H,m), 8.03 (1H,d), 8.12 (1H,s), 8.63 (1H,d), 11.37 (1H,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 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.83 (3H,s), 3.84 (3H,s), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.11 (1H,d), 7.20-7.32 (3H,m), 7.40-7.80 (7H,m), 8.09 (1H,s), 8.72 (1H,d), 11.85 (1H,s).

No.	Молекулярна формула	Масс-спектрометрия		растворитель/частота	1H NMR d
		масса (относительная)	тип		
9501	C <sub>31</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	2.70-3.60 (8H,m), 3.68 (2H,s), 3.84 (3H,s), 3.85 (3H,s), 5.54 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.05 (1H,d), 7.18 (2H,d), 7.30 (2H,d), 7.48 (1H,d), 7.53-7.63 (3H,m), 9.02 (2H,d), 8.26 (1H,s), 8.68 (1H,d), 11.78 (1H,s).
9513	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 572 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO /400 MHz	11.38 (1H,s), 10.44 (1H,s), 8.42 (1H,d,J=8Hz), 8.00-7.94 (1H,m), 7.88 (1H,d,J=8Hz), 7.64-7.56 (3H,m), 7.48-7.40 (1H,m), 7.34-7.20 (3H,m), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.79 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.54 (2H,s), 2.84-2.76 (2H,m), 2.74-2.52 (6H,m).
9514	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 572 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO /400 MHz	11.28 (1H,s), 10.38 (1H,s), 8.30 (1H,d,J=8Hz), 7.84 (1H,d,J=8Hz), 7.62-7.52 (4H,m), 7.32 (1H,d,J=8Hz), 7.26-7.18 (4H,m), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.54 (2H,s), 2.84-2.78 (2H,m), 2.76-2.62 (6H,m).
9494	C <sub>32</sub> H <sub>30</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	11.14 (1H,s), 10.38 (1H,s), 8.32 (1H,d,J=8Hz), 7.86 (1H,d,J=8Hz), 7.68-7.42 (7H,m), 7.32 (1H,d,J=8Hz), 7.22 (2H,d,J=8Hz), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.68 (3H,s), 3.67 (3H,s), 3.52 (2H,s), 2.82-2.76 (2H,m), 2.74-2.50 (6H,m).

No.	Молекулярна формула	Масс-спектрометрия		solvent/field	1H NMR d
		масса (относительная)	тип		
9495	C <sub>33</sub> H <sub>33</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	(6H,m), 11.68 (1H,s), 10.44 (1H,s), 8.38 (1H,d,J=8Hz), 7.92-7.80 (3H,m), 7.68-7.56 (5H,m), 7.36-7.20 (3H,m), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.54 (2H,s), 2.84-2.76 (2H,m), 2.74-2.52 (6H,m).
9496	C <sub>33</sub> H <sub>33</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 (1H,s), 10.46 (1H,s), 8.46 (1H,d,J=8Hz), 7.96-7.88 (3H,m), 7.68-7.56 (5H,m), 7.32-7.20 (3H,s), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.54 (2H,s), 2.86-2.78 (2H,m), 2.76-2.64 (6H,m).
9497	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 550 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO /400 MHz	11.06 (1H,s), 10.38 (1H,s), 8.38 (1H,d,J=8Hz), 7.86 (1H,d,J=8Hz), 7.62-7.56 (3H,m), 7.52 (1H,d,J=8Hz), 7.40 (1H,d,J=8Hz), 7.34-7.26 (3H,m), 7.22 (2H,d,J=8Hz), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.52 (2H,s), 2.80-2.74 (2H,m), 2.72-2.60 (6H,m), 2.40 (3H,s).
9503	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 550 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO /400 MHz	11.68 (1H,s), 10.44 (1H,s), 8.48 (1H,d,J=8Hz), 7.90 (1H,d,J=8Hz), 7.76 (1H,s), 7.70 (1H,d,J=8Hz), 7.66-

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> H NMR	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
					7.58 (3H,m), 7.48-7.38 (2H,m), 7.30-7.22 (3H,m), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.77 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.51 (2H,s), 2.84-2.78 (2H,m), 2.76-2.62 (6H,m), 2.38 (3H,s).
9504	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 550 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/400 MHz	11.78 (1H,s), 10.46 (1H,s), 8.52 (1H,d,J=8Hz), 7.92 (1H,d,J=8Hz), 7.82 (2H,d,J=8Hz), 7.64-7.56 (3H,m), 7.38 (2H,d,J=8Hz), 7.30-7.22 (3H,m), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.54 (2H,s), 2.86-2.78 (2H,m), 2.76-2.64 (6H,m), 2.38 (3H,s).
9477	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 565	MH <sup>+</sup> 566 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub>	2.70-2.98 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.85 (3H,s), 3.86 (3H,s), 4.02 (3H,s), 6.55 (1H,s), 6.60 (1H,s), 6.98 (1H,d), 7.02-7.12 (2H,m), 7.20-7.32 (2H,m), 7.42-7.50 (2H,m), 7.55 (1H,d), 7.60 (2H,d), 8.06 (1H,s), 8.22 (1H,d), 8.65 (1H,d), 11.54 (1H,s).
9517	C <sub>21</sub> H <sub>25</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 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.84 (6H,2xs,2xOMe), 3.89 (3H,s,OMe), 6.54 (1H,s), 6.61 (1H,s), 7.05-7.10 (1H,m), 7.14-7.19 (1H,m), 7.26-7.30 (2H,m), <del>затемнено</del> ClCl <sub>3</sub> , 7.38-7.42 (1H,m), 7.52-7.60 (5H,m), 7.66

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> H NMR	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
					(1H,d,J=8Hz), 7.92 (1H,s,NH), 8.80 (1H,d,J=8Hz), 11.80 (1H,br.s,NH).
9518	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 565	MH <sup>+</sup> 566 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.75-2.95 (8H,m), 3.64 (2H,s), 3.83 (6H,2xs,2xOMe), 3.87 (3H,s,OMe), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 6.98 (2H,d,J=7Hz), 7.04-7.09 (1H,m), 7.28 (2H,d,J=7Hz), 7.48-7.63 (4H,m), 7.99 (2H,d,J=7Hz), 8.09 (1H,s,NH), 8.75 (1H,d,J=8Hz), 11.65 (1H,br.s,NH).
9535	C <sub>23</sub> H <sub>29</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 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.83 (6H,2xs,2xOMe), 6.54 (1H,s), 6.60 (1H,s), 6.91-7.00 (2H,m), 7.20-7.30 (3H,m), 7.40-7.44 (1H,m), 7.53 (2H,d,J=7Hz), 7.59-7.63 (1H,m), 7.70 (1H,d,J=8Hz), 7.78 (1H,d,J=8Hz), 7.85 (1H,s), 8.71 (1H,d,J=8Hz), 12.08 (1H,br.s), 12.22 (1H,s).
9549	C <sub>23</sub> H <sub>29</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 (8H,m), 3.64 (2H,s), 3.83 (3H,s,OMe), 3.85 (3H,s,OMe), 6.52 (1H,s), 6.59 (1H,s), 6.98-7.01 (1H,m), 7.14-7.17 (1H,m), 7.23-7.28 (2H,m), 7.34-7.38 (1H,s), 7.42-7.60 (6H,m), 7.65 (1H,d,J=8Hz), 7.87 (1H,s), 8.81 (1H,d,J=8Hz), 11.74 (1H,br.s,NH).

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> H NMR	
		Маса (інтенсивність)	тип	розчинник/частота	d
9559	C <sub>23</sub> H <sub>29</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 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.83 (6H,2xs,2xOMe), 6.55 (1H,s), 6.62 (1H,s), 6.93 (2H,d,J=7Hz), 7.12-7.16 (1H,m), 7.26 (2H,d,J=7Hz), 7.50-7.57 (1H,m), 7.60 (2H,d,J=7Hz), 7.73-7.76 (1H,m), 7.90 (2H,d,J=8Hz), 8.78 (1H,d,J=8Hz), 8.93 (1H,s), 9.10 (1H,br.s), 11.69 (1H,s,NH).
9534	C <sub>25</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	2.31 (3H,s,Ac), 2.73-2.93 (8H,m), 3.64 (2H,s), 3.84 (6H,2xs,2xOMe), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.14-7.19 (2H,m), 7.24-7.27 (2H,m,obscured by CHCl <sub>3</sub> ), 7.32-7.36 (1H,m), 7.49-7.58 (4H,m), 7.63 (1H,d,J=8Hz), 7.85-7.92 (2H,m), 8.69 (1H,d,J=8Hz), 11.29 (1H,br.s,NH).
9540	C <sub>25</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 (3H,s,Ac), 2.76-2.96 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.83 (6H,2xs,2xOMe), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 6.98-7.01 (1H,m), 7.27-7.31 (3H,m), 7.39-7.45 (1H,m), 7.49-7.64 (4H,m), 7.77-7.79 (1H,m), 7.84 (1H,d,J=7Hz), 8.45 (1H,s,NH), 8.62 (1H,d,J=8Hz), 11.72 (1H,s,NH).

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрия		1H ЯМР	
		Масса (всплескивание)	тип	растворитель/частота	d
9548	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 593	MH <sup>+</sup> 594 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.32 (3H,s,OMe), 2.75-2.95 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.84 (6H,2xs,OMe), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.10-7.15 (1H,m), 7.20-7.30 (4H,m), 7.52-7.56 (3H,m), 7.64 (1H,d,J=8Hz), 8.00-8.06 (3H,m), 8.77 (1H,d,J=8Hz), 11.82 (1H,s,NH).
9523	C <sub>31</sub> H <sub>32</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 (1H,s), 10.48 (1H,s), 8.26 (1H,d,J=8Hz), 7.86 (2H,d,J=8Hz), 7.84-7.68 (3H,m), 7.64-7.54 (3H,m), 7.34 (1H,t,J=8Hz), 7.22 (2H,d,J=8Hz), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.54 (2H,s), 2.84-2.76 (2H,m), 2.74-2.52 (6H,m).
9524	C <sub>34</sub> H <sub>32</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	11.70 (1H,s), 10.42 (1H,s), 8.36 (1H,d,J=8Hz), 8.24 (1H,s), 8.18 (1H,d,J=8Hz), 7.98 (1H,d,J=8Hz), 7.90 (1H,d,J=8Hz), 7.84 (1H,t,J=8Hz), 7.66-7.58 (3H,m), 7.34 (1H,t,J=8Hz), 7.24 (2H,d,J=8Hz), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.56 (2H,s), 2.86-2.78 (2H,m), 2.76-2.54 (6H,m).
9556	C <sub>33</sub> H <sub>32</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 (8H,m), 3.03 (6H, два сполучених синглет), 3.66 (2H,s), 3.85

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрия		1H ЯМР	
		Масса (всплескивание)	тип	растворитель/частота	d
					(3H,s), 3.86 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.60 (1H,s), 6.89 (1H,d), 7.08 (1H,t), 7.20-7.42 (4H,m), 7.49 (1H,t), 7.52-7.64 (3H,m), 8.15 (1H,s), 8.74 (1H,d), 11.65 (1H,br.s).
9447	C <sub>36</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 577	MH <sup>+</sup> 578 (100%)	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.28 (6H,2xd, J=7Hz), 2.74-3.01 (9H,m), 3.65 (2H,br.s), 3.84 (6H,2xs,2xOMe), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.05-7.10 (1H,m), 7.25-7.35 (4H,m), 7.48-7.65 (4H,m), 7.93 (2H,d,J=7Hz), 8.08 (1H,s), 8.75 (1H,d,J=8Hz), 11.68 (1H,br.s,NH).
9461	C <sub>39</sub> H <sub>43</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 617	MH <sup>+</sup> 618	CI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.34-1.93 (10H,m), 2.52-2.62 (1H,m,CH), 2.76-2.95 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.83 (6H,2xs,2xOMe), 6.55 (1H,s), 6.59 (1H,s), 6.95-7.00 (1H,m), 7.25-7.35 (4H,m), 7.40-7.45 (1H,m), 7.55-7.62 (3H,m), 7.90 (2H,d,J=7Hz), 8.37 (1H,s,NH), 8.65 (1H,d,J=8Hz), 11.60 (1H,br.s,NH).
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 (8H,m), 3.62 (2H,s), 3.82 (3H,s), 3.83 (3H,s), 6.52 (1H,s), 6.59 (1H,s), 7.10-7.70 (10H,m), 7.86 (2H,dd), 7.95 (2H,s), 8.53 (1H,d), 8.87 (1H,d), 11.33 (1H,s).

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрия		1H ЯМР	
		Масса (всплескивание)	тип	растворитель/частота	d
9476	C <sub>32</sub> H <sub>33</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 (8H,m), 3.63 (2H,s), 3.84 (6H,2xs,2xOMe), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.10-7.16 (1H,m), 7.29 (2H,d,J=7Hz), 7.54-7.61 (3H,m), 7.67 (1H,d,J=8Hz), 7.87-8.09 (5H,m), 8.55 (1H,br.s,NH), 8.83 (1H,d,J=8Hz), 11.95 (1H,br.s,NH).
9536	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 603	MH <sup>+</sup> 604/606/608 (100%) 9:6:1 интенсивность D Cl <sub>2</sub> cpd	ESI	CDCl <sub>3</sub>	2.70-2.98 (8H,m), 3.66 (2H,s), 3.87 (3H,s), 3.88 (3H,s), 6.55 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.17 (1H,t), 7.30 (2H,d), 7.48-7.60 (4H,m), 7.65 (1H,d), 7.80 (1H,d), 8.02 (1H,br.s), 8.13 (1H,d), 8.74 (1H,d), 11.95 (1H,br.s).
9538	C <sub>35</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 563	MH <sup>+</sup> 564 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub>	2.34 (3H,s), 2.36 (3H,s), 2.72-2.98 (8H,m), 3.66 (2H,s), 3.83 (3H,s), 3.84 (3H,s), 6.55 (1H,s), 6.61 (1H,s), 7.03 (1H,s), 7.20-7.34 (3H,m), 7.45 (1H,d), 7.54-7.62 (3H,m), 7.70 (1H,d), 7.80 (1H,s), 8.25 (1H,s), 8.68 (1H,s), 11.59 (1H,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 (1H,s), 10.46 (1H,s), 8.40 (1H,d,J=8Hz), 7.96 (1H,d,J=8Hz), 7.88 (1H,d,J=8Hz), 7.74 (1H,d,J=8Hz), 7.66-7.56 (3H,m), 7.30-7.70 (4H,m), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.56

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрия		НЯМР	
		Маса (інтенсивність)	ТИП	розчинник/частота	d
9492	$C_{11}H_{13}N_4O_4S$ 541	MH <sup>+</sup> 542 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	(2H,s), 2.86-2.78 (2H,m), 2.76-2.64 (6H,m), 2.75-2.95 (8H,m), 3.65 (2H,s), 3.83 (6H,2xs,2xOMe), 6.53 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.10-7.15 (1H,m), 7.29 (2H,d,J=7 Hz), 7.36-7.39 (1H,m), 7.51-7.66 (5H,m), 7.94 (1H,s, NH), 8.09-8.11 (1H,m), 8.79 (1H,d,J=8 Hz), 11.74 (1H,br.s,NH).
9526	$C_{31}H_{31}N_3O_3$ 525	MH <sup>+</sup> 526 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.72-2.98 (8H,m), 3.67 (2H,s), 3.85 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.55 (1H,s), 6.62 (1H,s), 6.86 (1H,s), 7.60 (1H,s), 7.28 (2H,d), 7.42-7.62 (5H,m), 8.08 (2H,d), 8.70 (1H,d), 11.55 (1H,br.s).
9515	$C_{33}H_{33}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> 575 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/400 MHz	11.76 (1H,s), 11.34 (1H,s), 10.44 (1H,s), 8.58 (1H,d,J=8 Hz), 8.18 (1H,d,J=8 Hz), 7.98 (1H,s), 7.90 (1H,d,J=8 Hz), 7.64 (2H,d,J=8 Hz), 7.58 (1H,t,J=8 Hz), 7.50 (1H,d,J=8 Hz), 7.30-7.16 (5H,m), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.72 (3H,s), 3.71 (3H,s), 3.54 (2H,s), 2.86-2.78 (2H,m), 2.74-2.64 (6H,m).
9539	$C_{33}H_{33}N_3O_3$ 575	MH <sup>+</sup> 576 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.70-3.00 (8H,m), 3.67 (2H,s), 3.83 (3H,s), 3.84 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.61

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрия		НЯМР	
		Маса (інтенсивність)	ТИП	розчинник/частота	d
9466	$C_{34}H_{31}N_4O_4$ 555	MH <sup>+</sup> 556 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.24-1.51 (9H,m), 1.75-1.95 (7H,m), 2.52-2.60 (1H,m,CFD), 2.78-2.83 (6H,m), 3.59-3.67 (4H,m), 3.83 (3H,s,OMe), 3.89 (3H,s,OMe), 6.24-6.27 (1H,m), 6.54 (1H,s), 6.63 (1H,s), 7.03 (1H,d,J=8 Hz), 7.27-7.34 (3H,m), 7.96 (2H,d,J=7 Hz), 8.74 (1H,d,J=8 Hz), 9.36 (1H,br.s,NH), 12.62 (1H,br.s, NH).
9479	$C_{31}H_{33}N_3O_3$ 481	MH <sup>+</sup> 482 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.20-2.00 (10H,m), 2.50-2.62 (1H,m), 2.70-2.98 (6H,m), 3.65 (2H,s), 3.72 (2H,s), 6.95-7.55 (10H,m), 7.98 (2H,d), 8.80 (1H,d), 12.18 (1H,s).
9567	$C_{36}H_{33}N_4O_4$ 601	MH <sup>+</sup> 602 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	1.85-2.00 (2H,m), 2.55 (2H,s), 2.60-2.88 (6H,m), 3.54 (2H,s), 3.82 (3H,s), 3.83 (3H,s), 6.52 (1H,s), 6.60 (1H,s), 7.18-7.32 (3H,m), 7.56-6.65 (3H,m), 7.60 (1H,d) 7.82-7.94 (5H,m), 8.14-8.36 (2H,m), 8.85 (1H,d), 9.73 (1H,s), 12.67 (1H,br.s).
9572	$C_{34}H_{31}N_4O_4$ 573	MH <sup>+</sup> 574 (100%)	CI <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	2.70-2.90 (4H,m), 3.55 (2H,s), 3.69

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрия		НЯМР	
		Маса (інтенсивність)	ТИП	розчинник/частота	d
9577	$C_{34}H_{30}N_4O_3$ 526	MH <sup>+</sup> 527 (100%)	CI <sup>+</sup> / NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	(2H,s), 3.79 (3H,s), 3.83 (3H,s), 6.49 (1H,s), 6.61 (1H,s), 7.22 (1H,d), 7.45 (2H,d), 7.60 (1H,s), 7.64-7.74 (3H,m), 7.80-7.92 (2H,m), 8.01 (1H,br.s), 8.12-8.34 (2H,m), 8.85 (1H,d), 9.74 (1H,s), 12.72 (1H,br.s).
9576	$C_{33}H_{32}N_4O_4$ 646	MH <sup>+</sup> 647 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400 MHz	12.25 (1H,s), 9.55 (1H,d), 8.85 (1H,d), 8.81 (1H,d), 8.20 (1H,d), 8.03-8.08 (2H,m), 7.85-7.81 (1H,m), 7.71-7.60 (3H,m), 7.57 (2H,d), 7.31 (2H,d), 7.19 (1H,d), 7.14-7.09 (3H,m), 7.04-7.02 (1H,m), 3.75 (2H,s), 2.98-2.92 (4H,m), 2.82-2.77 (4H,m).
9578	$C_{37}H_{34}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> 631 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/400 MHz	2.75-3.05 (8H,m), 3.70 (2H,s), 3.86 (3H,s), 3.87 (3H,s), 3.74 (3H,s), 4.03 (3H,s), 6.54 (1H,s), 6.61 (1H,s), 7.12 (1H,s), 7.29 (2H,d), 7.55 (2H,d), 7.64 (1H,d), 7.84 (1H,d), 7.88 (1H,s), 7.99 (1H,d), 8.18 (1H,d), 8.66 (1H,s), 8.78 (1H,s), 9.55 (1H,s), 12.50 (1H,s).
					12.25 (1H,s), 10.37 (1H,s), 9.32 (1H,s), 8.88 (1H,s), 8.18-8.08 (3H,s), 7.90 (1H,s), 7.72 (1H,d), 7.62 (2H,d), 7.58 (1H,s), 7.24 (2H,d), 6.64 (1H,s), 6.62 (1H,s), 6.16 (2H,s), 3.69 (3H,s), 3.68 (3H,s), 3.52 (2H,s), 2.82-2.56

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> HЯМР	
		Маса (Інтенсивність)	ТИП	розчинник/частота	d
9584	C <sub>37</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 601 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/400 MHz	11.68 (1H,s), 10.44 (1H,s), 9.30 (1H,s), 8.86 (1H,s), 8.26 (1H,d), 8.16 (1H,d), 8.12 (1H,d), 7.90 (1H,t), 7.74 (1H,s), 7.72 (1H,t), 7.64 (2H,d), 7.46 (1H,d), 7.24 (2H,d), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.70 (3H,s), 3.69 (3H,s), 3.52 (2H,s), 2.82-2.76 (2H,m), 2.74-2.62 (6H,m), 2.40 (3H,s).
9585	C <sub>35</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 573 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/400 MHz	11.74 (1H,s), 10.56 (1H,s), 9.36 (1H,s), 8.90 (1H,s), 8.36 (1H,d), 8.20-8.06 (2H,m), 7.96-7.84 (2H,m), 7.78-7.58 (4H,m), 7.40-7.28 (3H,m), 6.68 (1H,s), 6.60 (1H,s), 3.70 (3H,s), 3.68 (3H,s), 3.60-3.20 (4H,m), 2.82-2.64 (4H,m).
9586	C <sub>36</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 (1H,s), 10.55 (1H,s), 9.32 (1H,s), 8.89 (1H,s), 8.52 (1H,s), 8.20-8.06 (2H,m), 8.00-7.86 (2H,m), 7.73 (1H,t), 7.63 (2H,d), 7.43 (1H,d), 7.25 (2H,d), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 3.70 (3H,s), 3.69 (3H,s), 3.63 (2H,s), 2.88-2.66 (8H,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 (1H,s), 9.54 (1H,s), 8.80 (1H,s), 8.68 (1H,s), 8.22 (1H,s), 8.20 (1H,d),

No.	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія		<sup>1</sup> HЯМР	
		Маса (Інтенсивність)	ТИП	розчинник/частота	d
9589	C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	MH <sup>+</sup> 602 (100%)	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/400 MHz	8.02 (1H,d), 7.84 (1H,t), 7.66 (1H,t), 7.62 (2H,d), 7.56 (1H,d), 7.30 (2H,d), 6.92 (1H,d), 6.62 (1H,s), 6.56 (1H,s), 3.85 (3H,s), 3.84 (3H,s), 3.68 (2H,s), 2.98-2.74 (8H,m), 2.38 (3H,s).
9590	C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 590	MH <sup>+</sup> 591	ESI	d <sub>6</sub> DMSO/400 MHz	10.12 (1H,br.s), 9.80 (1H,s), 9.44 (1H,s), 9.04 (1H,s), 8.16-8.08 (2H,m), 7.94 (1H,s), 7.90 (1H,t), 7.78-7.66 (4H,m), 7.20 (2H,d), 6.86 (1H,d), 6.66 (1H,s), 6.64 (1H,s), 5.70 (2H,br.s), 3.70 (3H,s), 3.69 (3H,s), 3.52 (2H,s), 2.86-2.52 (8H,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	11.65 (1H,s), 10.45 (1H,s), 8.80 (1H,s), 8.38 (1H,d), 7.95-7.90 (2H,m), 7.67-7.61 (3H,m), 7.30 (1H,t), 7.27 (2H,d), 6.67 (1H,s), 6.65 (1H,s), 3.82 (3H,s), 3.81 (3H,s), 3.56 (2H,br.s), 2.91-2.70 (12H,m), 1.92-1.88 (2H,m), 1.85-1.78 (2H,m).

No	Молекулярна формула	Мас-спектрометрія Маса (Інтенсивність)	ТИП	<sup>1</sup> HЯМР розчинник/частота	δ
9591	C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Cl	MH <sup>+</sup> (100%) - 621 623 (вищий ізоотоп хлору)	ESI	d <sub>6</sub> - DMSO / 400MHz	11.17 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.60 (d, 3H), 7.45 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.80-2.60 (m, 8H)
9592	C <sub>37</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> P <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> (100%) - 671	ESI	d <sub>6</sub> - DMSO / 400MHz	12.50 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 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, 8H)
9594	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	MH <sup>+</sup> (90%) - 593 208 (100%)	DCI / NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.24 (s, 1H, br), 9.57 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (

					s, 1H, br), 7.30 (d, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.95-2.75 (m, 8H)
9595	$C_{38}H_{39}N_5O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 630	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	11.48 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.98-2.78 (m, 8H)
9596	$C_{37}H_{38}N_6O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 631	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	11.83 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.95-2.75 (m, 8H)
9597	$C_{33}H_{31}N_5O_4S$	MH <sup>+</sup> (100%) - 594	DCI / NH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.95 (s, 1H, br), 9.75 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (s, 1H, br), 7.32 (d, 2H), 6.62

					(s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.00-2.79 (m, 8H)
9600	$C_{34}H_{32}N_6O_4$	MH <sup>+</sup> (84%) - 589 "M <sup>2+</sup> " m/2 (100%) - 295	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.05 (s, 1H, br), 9.75 (s, 1H), 8.87-8.47 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.04 (s, 1H, br), 7.94-7.82 (m, 3H), 7.71 (s, 2H, br), 7.29 (d, 2H), 7.06 (s, 1H, br), 6.60 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.00-2.70 (m, 8H)
9606	$C_{36}H_{34}N_4O_5$	MH <sup>+</sup> (100%) - 602.7	CI	d <sub>6</sub> - DMSO / 400MHz	12.60 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.80-7.45 (m, 8H), 7.25 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.55 (s, 2H), 2.85-2.65 (m, 8H)
9608	$C_{34}H_{33}N_5O_4S$	MH <sup>+</sup> (100%) - 608	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	13.62 (s, 1H, br), 9.75 (s, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.72 (s, 1H, br), 7.61 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 2.97-2.79 (m, 8H), 2.65 (s, 3H)

9609	$C_{32}H_{34}N_4O_4S$	MH <sup>+</sup> (100%) - 607 and 304 (80%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	13.42 (s, 1H, br), 9.56 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.77 (s, 1H, br), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.62-6.60 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 2.96-2.76 (m, 8H), 2.65 (s, 3H)
9612	$C_{34}H_{33}N_5O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 576	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.67 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.34-8.14 (m, 2H), 7.92-7.82 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.30-7.16 (m, 3H), 6.90-6.75 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)
9613	$C_{33}H_{34}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 575	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.25 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.70-7.52 (m, 5H), 7.24 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.90-6.78 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)
9614	$C_{34}H_{31}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 574	ESI	d <sub>6</sub> - DMSO /	12.55 (s, 1H), 10.48 (s, 1H),

				400MHz	9.59 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.60-3.50 (m, 4H), 2.85-2.64 (m, 4H)
9615	$C_{37}H_{36}N_4O_4S$	MH <sup>+</sup> (100%) - 633 317 (80%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	11.95 (s, 1H, br), 9.46 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.15 (s, 1H, br), 8.10 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.87-2.68 (m, 8H), 2.39 (s, 3H)
9616	$C_{34}H_{32}N_4O_4S$	MH <sup>+</sup> (100%) - 593 297 (95%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	11.81 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (s, 1H, br), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.87-2.69 (m, 8H)
9617	$C_{31}H_{32}N_4O_4S$	MH <sup>+</sup> (90%) - 557 279 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	11.65 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.83-7.80

					(m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.30-7.28 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 2.95-2.75 (m, 8H), 2.65 (s, 3H)
9621	$C_{36}H_{34}N_4O_5S$	MH <sup>+</sup> (60%) - 619, 310 (50%) 250 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.12 (s, 1H, br), 9.55 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.39 (s, 1H, br), 8.20 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 4H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 6H)
9622	$C_{34}H_{32}N_6O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 589 295 (60%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	13.18 (s, 1H, br), 10.04 (s, 1H, br), 9.63 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.32 (d, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.85 (2 singlets, 6H), 3.68 (s, 2H), 2.96-2.78 (m, 8H)
9623	$C_{36}H_{34}N_4O_5$	MH <sup>+</sup> (100%) - 603	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	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)
9625	$C_{37}H_{36}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 601 (M+2H) <sup>2+</sup> , "m <sup>2+</sup> " (58%) 301	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.22 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.84-8.74 (m, 2H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.72-7.50 (m, 5H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.95-3.75 (m, 7H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 6H), 2.71-2.59 (m, 1H), 1.38 (d, 3H)
9626	$C_{33}H_{28}N_4O_2$	MH <sup>+</sup> (100%) - 513.1	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.25 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.71-7.54 (m, 5H), 7.32 (d, 2H), 7.24-7.18 (m, 5H), 4.03 (s, 4H), 3.06-2.97 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 2H)
9628	$C_{34}H_{28}N_4O_2Cl_2$	MH <sup>+</sup> (100%) - 595, 597 (50%), 599 (10%), 475 (90%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.22 (s, 1H, br), 9.55 (d, 1H), 8.86-8.81 (m, 2H), 8.21-8.15 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.70-7.52 (m, 5H), 7.29 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.18-7.16

					(m, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.93-2.75 (m, 8H)
9629	$C_{34}H_{28}N_4O_2Cl_2$	MH <sup>+</sup> (80%) - 595, 597 (50%), 599 (10%), 399 (70%) 298 (100%)	ESI	$CDCl_3$ / 400MHz	12.25 (s, 1H, br), 9.55 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.11 (s, 1H, br), 8.02 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.70-7.55 (m, 5H), 7.31 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.95-2.75 (m, 8H)
9630	$C_{36}H_{36}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 589	ESI	$CDCl_3$ / 400MHz	12.25 (s, 1H, br), 9.55 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.11 (s, 1H, br), 8.02 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.73-7.55 (m, 5H), 7.25 (d, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.85-2.68 (m, 8H), 2.39 (s, 3H)
9631	$C_{35}H_{34}N_4O_2$	MH <sup>+</sup> (100%) - 543	DCI / $NH_3$	$CDCl_3$ / 400MHz	12.23 (s, 1H, br), 9.55 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.10 (s, 1H, br), 8.02 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)
9632	$C_{35}H_{33}N_5O_5$	MH <sup>+</sup> (100%) - 604	ESI	$CDCl_3$ / 400MHz	12.63 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.80-2.78 (m, 4H)
9633	$C_{36}H_{34}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 587	ESI	$CDCl_3$ / 400MHz	12.21 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 6H)
9634	$C_{34}H_{29}N_5O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 572	ESI	$d_6$ - DMSO / 400MHz	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, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.85-7.07 (m, 6H), 7.71 (t, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.91 (t, 2H)

9635	$C_{31}H_{32}N_4O_4S$	MH <sup>+</sup> (100%) - 557.3	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400MHz	11.90 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.05-2.83 (m, 8H), 2.79 (s, 3H)
9636	$C_{36}H_{36}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 589	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400MHz	12.27 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H, br), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.90 (s, 1H, br), 6.84-6.78 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.60 (s, 2H, br), 2.82-2.71 (m, 4H, br), 2.61 (q, 2H, br), 1.07 (t, 3H, br)
9638	$C_{31}H_{32}N_4O_5$	MH <sup>+</sup> (100%) - 541	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400MHz	11.69 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.00-2.74 (m, 8H), 2.54 (s, 3H)
9639	$C_{37}H_{38}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 603	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400MHz	12.20 (s, 1H, br), 9.55 (d, 1H), 8.80-8.75 (m, 2H), 8.35 (s, 1H),

					br), 8.20 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.52 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.53 (septet, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.35 (d, 6H)
9640	$C_{36}H_{36}N_4O_5$	MH <sup>+</sup> (100%) - 605.3	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400MHz	12.25 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.70-7.53 (m, 5H), 7.30-7.18 (m, 3H), 6.54 (s, 2H), 3.85 (s, 9H), 3.50 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.33 (s, 3H)
9641	$C_{38}H_{40}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 617	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400MHz	12.25 (s, 1H), 9.55 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (s, 1H, br), 8.02 (d, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.70-7.57 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.81-2.68 (m, 4H), 2.51 (t, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.90 (t, 3H)
9642	$C_{38}H_{40}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 617	ESI	CDCl <sub>3</sub> /400MHz	12.25 (s, 1H, br), 9.55 (d, 1H),

					8.85 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.03 (s, 1H, br), 8.01 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.82-6.78 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)
9643	$C_{33}H_{28}N_4O_2F_2$	MH <sup>+</sup> (100%) - 551	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.22 (s, 1H, br), 9.55 (d, 1H), 8.81-8.75 (m, 2H), 8.21 (s, 1H, br), 8.19 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 5H), 7.22 (d, 2H), 7.17-7.02 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.28 (s, 3H)
9645	$C_{33}H_{32}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 573	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.18 (s, 1H, br), 9.50 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.75-6.70 (m, 3H), 4.18 (s, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.58 (t, 2H),
					2.20 (s, 3H)
9646	$C_{37}H_{38}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 603	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.15 (s, 1H, br), 9.45 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.60-4.41 (m, 5H), 7.13 (d, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.79-6.68 (m, 3H), 4.45-4.39 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)
9647	$C_{34}H_{32}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 561	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.23 (s, 1H, br), 9.54 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.10 (s, 1H, br), 8.00 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.22 (d, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80-6.78 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.29 (s, 3H) OH proton not visible
9648	$C_{37}H_{36}N_4O_5$	MH <sup>+</sup> (40%) - 633 " M <sup>2+</sup> " 317 (100%)	ESI	CDCl <sub>3</sub> / 400MHz	12.29 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.72-7.50 (m, 5H),

					7.26-7.18 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.04-2.72 (m, 6H) OH proton not visible
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> / 400MHz	12.25 (s, 1H), 9.55 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H) OH proton not visible
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> / 400MHz	12.33 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88-7.58 (m, 6H), 7.30-7.12 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.00-2.75 (m, 8H), 2.35 (s, 3H)
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> / 400MHz	12.48 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.00-2.70 (m, 8H)
9652	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> / 400MHz	12.18 (s, 1H, br), 9.55 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.39 (s, 1H, br), 8.20 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 4H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 4.55 (septet, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (d, 6H)
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> / 400MHz	12.33 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 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, 1H), 7.08 (d, 1H), 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, 3H)
9654	$C_{37}H_{36}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 601	ESI	$d_6$ - DMSO / 400MHz	11.80 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.70-2.40 (m, 6H), 1.19 (d, 3H)
9655	$C_{35}H_{35}N_5O_2$	MH <sup>+</sup> (100%) - 558	ESI	$CDCl_3$ / 400MHz	10.26 (s, 1H, br), 9.53 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68-7.52 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.38-7.29 (m, 4H), 6.80 (d, 2H), 3.62 (s, 2H, br), 2.94 (s, 6H), 2.93-2.90 (m, 2H, br), 2.80-2.74 (m, 2H, br), 2.36 (s, 3H, br)
9656	$C_{40}H_{44}N_4O_6$	MH <sup>+</sup> (100%) - 677	ESI	$CDCl_3$ / 400MHz	12.45 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.85

					(s, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).
9657	$C_{33}H_{33}N_5O_5$	MH <sup>+</sup> (100%) - 582	ESI	$d_6$ - DMSO / 400MHz	12.65 (s, 1H, br), 9.93 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.89-8.78 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 2H, br), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.70 (m, 6H), 2.59 (s, 3H).
9658	$C_{32}H_{33}N_5O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 568	ESI	$d_6$ - DMSO / 400MHz	12.62 (s, 1H, br), 9.27 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s,

					3H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 6H)
9659	$C_{32}H_{33}N_5O_3$	MH <sup>+</sup> (100%) - 552	ESI	$d_6$ - DMSO / 400MHz	10.15 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.80-8.77 (m, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.655 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.75-2.26 (m, 6H), 2.21 (s, 3H)
9660	$C_{37}H_{36}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 601	ESI	$CDCl_3$ / 400MHz	12.16 (s, 1H), 9.48 (d, 1H), 8.76-8.72 (m, 2H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.86-7.50 (m, 1H), 7.63-7.44 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.76-2.61 (m, 6H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H)
9661	$C_{32}H_{34}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 539.4	DCI / $NH_3$	$CDCl_3$ / 400MHz	12.01 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.81-8.76 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 7.67-7.58

					(m, 3H), 7.52-7.37 (m, 4H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 4.55 (septet, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.38 (d, 6H)
9663	$C_{35}H_{33}N_4O_4Cl$	MH <sup>+</sup> (62%) - 609 M <sup>+</sup> Na <sup>+</sup> (100%) - 631	ESI	$d_6$ - DMSO / 400MHz	12.00 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)
9664	$C_{35}H_{30}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 571	ESI	$d_6$ -DMSO/ 400MHz	11.80 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18-8.08 (m, 2H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 6H)

9665	$C_{38}H_{38}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 615	ESI	$d_6$ -DMSO / 400MHz	11.80 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.67-7.58 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.83 (q, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 6H), 1.27 (t, 6H).
9666	$C_{36}H_{32}N_6O_3S$	MH <sup>+</sup> (60%) - 645	ESI	$CDCl_3$ / 400MHz	9.75 (s, 1H, br), 9.55 (d, 1H), 9.27 (s, 1H, br), 8.90 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.90-2.70 (m, 8H).
9667	$C_{33}H_{32}N_4O_4F_2$	MH <sup>+</sup> (100%) - 611.5	DCI / $NH_3$	$CDCl_3$ / 400MHz	12.35 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.93-8.88 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.23 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).
9668	$C_{36}H_{36}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 589	ESI	$CDCl_3$ / 400MHz	12.32 (s, 1H), 9.55 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
9669	$C_{37}H_{38}N_4O_4$	MH <sup>+</sup> (100%) - 603	ESI	$CDCl_3$ / 400MHz	12.20 (s, 1H), 9.53 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.99 (septet, 1H), 2.69 (s, 4H), 1.00 (d, 6H).
9677	$C_{35}H_{32}N_6O_6$	MH <sup>+</sup> (35%) - 620	ESI	$d_6$ -DMSO / 400MHz	11.72 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.24-8.06 (m, 4H), 7.94 (t, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.88-6.70 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).