

(19)



(10)

LT 4578 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4578**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 311/70**

(21) Paraiškos numeris: **99-017**

C07D 311/68

C07D 405/12

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 02 23**

C07D 407/12

A61K 31/35

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 07 26**

(45) Patento paskelbimo data: **1999 11 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/JP97/02583**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 07 25**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 02 23**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8/197819, 1996 07 26, JP**

(72) Išradėjas:

Keizo Tanikawa, JP

Kazuhiko Ohrai, JP

Masayuki Sato, JP

Toru Yamashita, JP

Kazufumi Yanagihara, JP

(73) Patento savininkas:

NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

7-1, Kandanishiki-cho 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101, JP

(74) Patentinis patikėtinis:

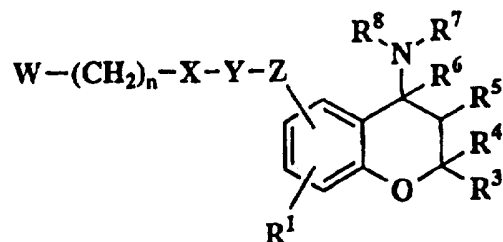
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Chromano dariniai

(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su chromano dariniais, kurių formulė (I):



kurioje R^1 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{1-6} -alkoksigrupę, C_{3-6} -alkoksimetilo grupę ir t. t.; R^3 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę ir t. t.; R^5 reiškia hidroksilo grupę, C_{1-6} -alkilkarboniloksigrupę arba kartu su R^6 sudaro jungtį; R^6 reiškia vandenilio atomą arba kartu su R^5 sudaro jungtį; R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{3-6} -cikloalkilo grupę, fenilo grupę ir t. t.; n yra 0 arba sveikas skaičius 1, 2, 3 arba 4; W reiškia fenilo grupę ir t. t.; X reiškia $C=O$, CH_2 , SO_2 ir t. t.; Y reiškia NR^{17} (kurioje R^{17} reiškia vandenilio atomą, C_{1-4} -alkilo grupę, fenilo grupę ir t. t.) ir t. t.; Z nėra arba ji reiškia CH_2 arba NR^{18} (R^{18} reiškia vandenilio atomą, C_{1-4} -alkilo grupę arba fenilo grupę ir t. t.), arba su jų druskomis.

Technikos sritis

Šis išradimas yra susijęs su chromano dariniais, turinčiais bradikardinį aktyvumą, ir yra naudojamas žinduolių, įskaitant žmogų, širdies nepakankamumo gydymui.

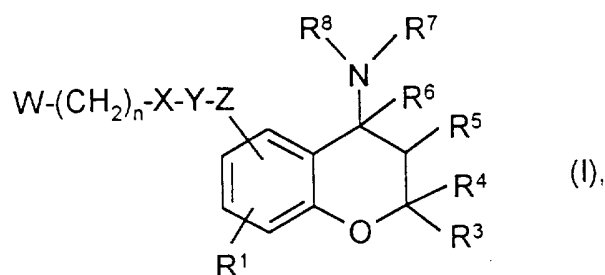
Japonijos eksponuotoje patentinėje paraiškoje No. Sho 51-1477, Japonijos eksponuotoje patentinėje paraiškoje No. Sho 56-57785, Japonijos eksponuotoje patentinėje paraiškoje No. Sho 56-57786 ir Europos patento publikacijoje No. 157843 (EP-A 157843) aprašyta, kad benzopirano dariniai yra naudojami hipertenzijos gydymui. Japonijos eksponuotoje patentinėje paraiškoje No. Hei 5-1059 aprašomi benzopirano dariniai, kurie buvo naudoti peptinės opos gydymui. Tačiau nei viename iš šių šaltinių neaprašoma, kad benzopirano dariniai gali gydyti širdies nepakankamumo patologiją.

Širdies nepakankamumas, kuris yra širdies nepakankamas funkcionavimas, yra liga, susijusi su širdies raumenų susitraukimo slopinimu. Jos gydymui klinikoje vartojami vaistai, stiprinantys širdies raumenų susitraukimą. Tačiau šie vaistai turi tokį trūkumą: didinant širdies plakimų skaičių per minutę, per daug intensyviai vartojama jos raumenų energija, ir po ilgalaikio tokių vaistų vartojimo iškyla gyvybingumo atstatymo problema. Todėl pageidautina surasti vaistus, kurie mažintų širdies raumenų energijos sunaudojimo apkrovą mažindami širdies plakimų skaičių.

Išradimo aprašymas

Plačiai išstudijavę ir ištyrę chromano darinius, išradėjai rado, kad (I) formulės chromano dariniai, kurie mažina širdies plakimų skaičių per minutę, pasižymi bradikardiniu aktyvumu ir tinka kaip vaistai širdies nepakankamumo gydymui, ir jie pateikia šį išradimą.

Šis išradimas susijęs su chromano dariniais, kurių formulė (I):



[kurioje R^1 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę {šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip halogeno atomas, karboksigrupė, C_{1-6} -alkoksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, C_{1-6} -alkoksigrupę {šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip halogeno atomas, karboksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2 (šis R^2 reiškia halogeno atomą, hidroksilo grupę, C_{1-4} -alkilo grupę arba C_{1-4} -alkoksigrupę)), formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, C_{3-6} -cikloalkilo grupę {šioje cikloalkilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip halogeno atomas, karboksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, C_{1-6} -alkoksigrupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, karboksigrupę, hidroksilo grupę, formamidogrupę, cianamidogrupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę {šioje alkilaminogrupėje arba šioje di- C_{1-6} -alkilaminogrupėje nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip halogeno atomas, karboksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarboniloksigrupę, C_{1-6} -alkilkarbamido grupę, C_{1-6} -alkiltiokarbamido grupę, aril- C_{1-6} -alkilaminogrupę, di(aril- C_{1-6} -alkil)aminogrupę, arilkarbonilaminogrupę, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, arilsulfonilaminogrupę, aril- C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aril- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di(aril- C_{1-6} -alkil)aminokarbonilo grupę, arilkarbonilo grupę, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, ariloksikarbonilo grupę, aril-

C₁₋₆-alkiloksikarbonilo grupę, arilkarboniloksigrupę, aril-C₁₋₆-alkilkarboniloksigrupę, arilkarbamidogrupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbamidogrupę, ariltiokarbamidogrupę arba aril-C₁₋₆-alkiltiokarbamidogrupę {šiose aril-C₁₋₆-alkilamino-, di(aril-C₁₋₆-alkil)amino-, arilkarbonilamino-, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilamino-, arilsulfonilamino-, aril-C₁₋₆-alkilsulfonilamino-, aril-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo, di(aril-C₁₋₆-alkil)aminokarbonilo, arilkarbonilo, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilo, ariloksikarbonilo, aril-C₁₋₆-alkiloksikarbonilo, arilkarboniloksi-, aril-C₁₋₆-alkilkarboniloksi-, arilkarbamido-, aril-C₁₋₆-alkilkarbamido-, ariltiokarbamido- ir aril-C₁₋₆-alkiltiokarbamido-grupėse nėra pakaitų arba yra pakaitas R¹⁹ (šis R¹⁹ reiškia vandenilio atomą, karboksigrupę, C₂₋₆-alkoksikarbonilo grupę, hidroksilo grupę, C₁₋₆-alkoksigrupę, fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²), formilo grupę, cianogrupę arba nitrogrupę)},

R³ ir R⁴, nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą arba C₁₋₆-alkilo grupę {šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, C₁₋₆-alkoksigrupė arba hidroksilo grupė} arba R³ ir R⁴ kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro C₃₋₆-cikloalkilo grupę,

R⁵ reiškia hidroksilo grupę arba C₁₋₆-alkilkarboniloksigrupę, arba sudaro jungtį kartu su R⁶,

R⁶ reiškia vandenilio atomą arba sudaro jungtį kartu su R⁵,

R⁷ ir R⁸ nepriklausomai vienas nuo kito reiškia vandenilio atomą, C₁₋₆-alkilo grupę, C₂₋₆-alkenilo grupę, C₂₋₆-alkinilo grupę, C₃₋₆-cikloalkilo grupę {šiose alkilo, alkenilo, alkinilo ir cikloalkilo grupėse nėra pakaitų arba yra pakaitas R¹⁹}, fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²), C(=Y¹)Z¹R¹⁰ arba C(=Y¹)R¹⁰ {Y¹ reiškia deguonies atomą, sieros atomą arba NR¹¹ (R¹¹ reiškia vandenilio atomą, cianogrupę, nitrogrupę, C₁₋₆-alkilo grupę arba C₁₋₆-alkoksigrupę), Z¹ reiškia deguonies atomą, sieros atomą arba NR¹³ (R¹³ turi tas pačias reikšmes kaip ir R¹⁰), R¹⁰ reiškia vandenilio atomą, C₁₋₆-alkilo grupę, C₂₋₆-alkenilo grupę, C₂₋₆-alkinilo grupę, C₃₋₆-cikloalkilo grupę {šiose alkilo, alkenilo, alkinilo ir cikloalkilo grupėse nėra pakaitų arba yra pakaitas R¹⁹} arba fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²)}, arba

R^7 ir R^8 kartu sudaro 1,4-butileną arba 1,5-pentileną {šioje butileno ir pentileno grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra C_{1-4} -alkilo grupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), halogeno atomas, hidroksilo grupė, C_{1-4} -alkoksigrupė arba C_{1-6} -alkilkarbonilo grupė} arba

R^7 ir R^8 kartu sudaro $(CH_2)_lX^1(CH_2)_p$ (kurioje ir l, ir p reiškia 1, 2 arba 3, kur jų suma yra 3, 4 arba 5, o X^1 reiškia deguonies atomą, sieros atomą, NR^{14} (R^{14} reiškia vandenilio atomą, C_{1-4} -alkilo grupę arba fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2))), arba

R^7 ir R^8 kartu sudaro $(CH_2)_qZ^1C(=Y^1)$ arba $(CH_2)_qC(=Y^1)$ (q reiškia 2, 3 arba 4, o Z^1 ir Y^1 turi aukščiau apibūdintas reikšmes), arba

R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, pirazolilo grupę, imidazolilo grupę arba 1,2,3-triazolilo grupę, 1,2,4-triazolilo grupę arba 1,2,3,4-tetrazolilo grupę, kuriose nėra pakaitų arba yra pakaitas R^{15} (R^{15} turi tokias pačias reikšmes kaip ir aukščiau apibūdintas R^{10}),

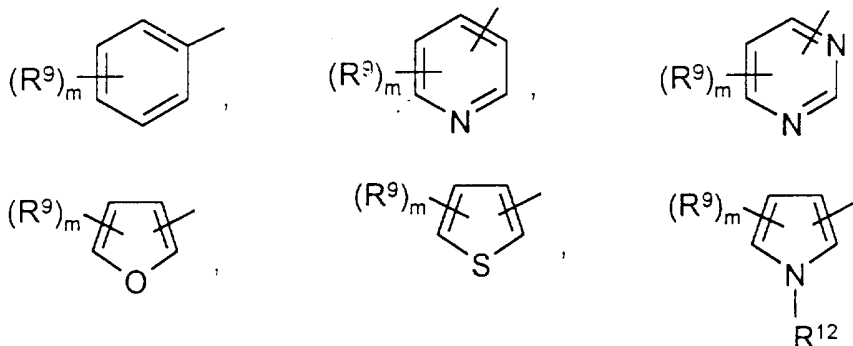
n yra 0 arba sveikas skaičius nuo 1 iki 4,

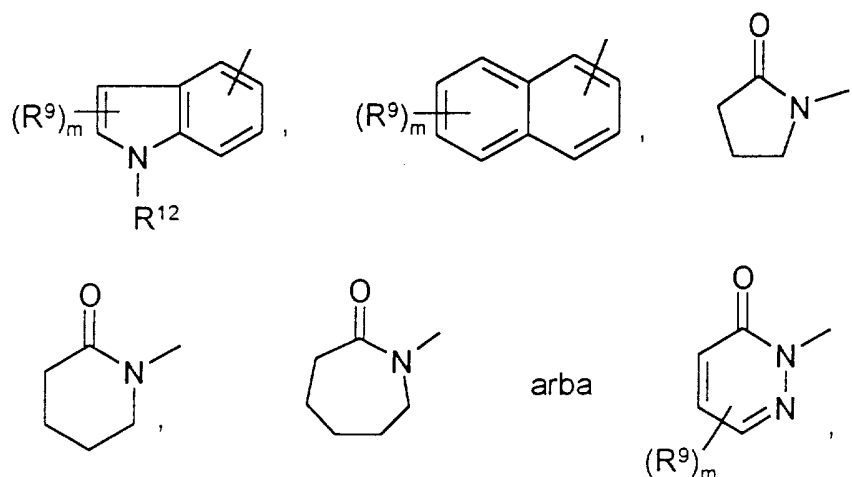
X reiškia $C=O$, CH_2 , SO_2 arba NR^{16} (R^{16} turi tokias pačias reikšmes kaip ir aukščiau apibūdintas R^{14}),

Y reiškia NR^{17} (R^{17} turi tokias pačias reikšmes kaip ir aukščiau apibūdintas R^{14}) kai X yra $C=O$, CH_2 , SO_2 , ir reiškia $C=O$, kai X yra NR^{16} ,

Z nėra arba jis reiškia CH_2 arba NR^{18} (R^{18} turi tokias pačias reikšmes kaip ir aukščiau apibūdintas R^{14}),

W reiškia





(kuriose R^9 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip halogeno atomas arba C_{1-6} -alkoksigrupę), C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), hidroksilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, formamidogrupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, aminosulfonilo grupę, C_{1-6} -alkilsulfonilo grupę, karboksigrupę arba arilkarbonilo grupę.

m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 3 ir

R^{12} reiškia C_{1-4} -alkilo grupę]]

arba su jų druskomis.

Šio išradimo junginiai pasižymi stipriu širdies plakimų skaičiaus per minutę sumažinimo aktyvumu; yra tinkami širdies veiklos pagerinimui ir gali būti naudojami kaip vaistai širdies nepakankamumui gydyti.

Toliau bus smulkiau paaiškinami pakaitai (I) formulės junginiuose.

Šiame aprašyme "n" reiškia normalus; "i" reiškia izo-; "s" reiškia antrinis; "t" reiškia tretinis; "c" reiškia ciklo-; "o" reiškia orto-; "m" reiškia meta- ir "p" reiškia para-.

Kaip halogeno atomai gali būti paminėti fluoro atomas, chloro atomas, bromo atomas ir jodo atomas. Pirmenybė teikiama fluoro atomui, chloro atomui ir bromo atomui.

Kaip C_{1-6} -alkilo grupės gali būti paminėtos metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, i-pentilo, neopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-heksilo, 2-heksilo, 3-heksilo, 1-metil-n-pentilo, 1,1,2-trimetil-n-propilo, 1,2,2-trimetil-n-propilo, 3,3-dimetil-n-butilo, trifluormetilo, trifluoretilo, pentafluoretilo, cianometilo ir hidroksimetilo ir t.t. grupės.

Tinkamiausios iš jų yra metilo, etilo, n-propilo, i-propilo ir n-butilo grupės.

Kaip C_{1-6} -alkoksigrupės gali būti paminėtos metoksi-, trifluormetoksi-, etoksi-, n-propoksi-, i-propoksi-, n-butoksi-, i-butoksi-, s-butoksi-, t-butoksi-, 1-pentiloksi-, 2-pentiloksi-, 3-pentiloksi-, i-pentiloksi-, neopentiloksi-, 2,2-dimetilpropoksi-, 1-heksiloksi-, 2-heksiloksi-, 3-heksiloksi-, 1-metil-n-pentiloksi-, 1,1,2-trimetil-n-propoksi-, 1,2,2-trimetil-n-propoksi-, 3,3-dimetil-n-butoksi- ir t.t. grupės.

Tinkamiausios iš jų yra metoksi-, etoksi-, n-propoksi- ir i-propoksi-grupės.

Kaip arilo grupės gali būti paminėtos fenilo, bifenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ir t.t. grupės.

Tinkamiausios iš jų yra fenilo, bifenilo ir naftilo grupės.

Kaip C_{3-6} -cikloalkilo grupės gali būti paminėtos ciklopropilo, ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo, cikloheptilo, ciklooktilo ir t.t. grupės.

Tinkamiausios iš jų yra ciklopropilo, ciklobutilo ir cikloheksilo grupės.

Kaip C_{1-6} -alkilamino grupės gali būti paminėtos metilamino-, etilamino-, n-propilamino-, i-propilamino-, c-propilamino-, n-butilamino-, i-butilamino-, s-butilamino-, t-butilamino-, c-butilamino-, 1-pentilamino-, 2-pentilamino-, 3-pentilamino-, i-pentilamino-, neopentilamino-, t-pentilamino-, c-pentilamino-, 1-heksilamino-, 2-heksilamino-, 3-heksilamino-, c-heksilamino-, 1-metil-n-pentilamino-, 1,1,2-trimetil-n-propilamino-, 1,2,2-trimetil-n-propilamino-, 3,3-dimetil-n-butilamino- ir t.t. grupės.

Tinkamiausias iš jų yra metilamino-, etilamino-, n-propilamino-, i-propilamino- ir n-butilaminogrupės.

Kaip di-C₁₋₆-alkilamino grupės gali būti paminėtos dimetilamino-, dietilamino-, di-n-propilamino-, di-i-propilamino-, di-c-propilamino-, di-n-butilamino-, di-s-butilamino-, di-t-butilamino-, di-c-butilamino-, di-1-pentilamino-, di-2-pentilamino-, di-3-pentilamino-, di-i-pentilamino-, di-neopentilamino-, di-t-pentilamino-, di-c-pentilamino-, di-1-heksilamino-, di-2-heksilamino-, di-3-heksilamino-, di-c-heksilamino-, di-(1-metil-n-pentil)amino-, di-(1,1,2-trimetil-n-propil)amino-, di-(1,2,2-trimetil-n-propil)amino-, di-(3,3-dimetil-n-butil)amino-, metil(etil)amino-, metil(n-propil)amino-, metil(i-propil)amino-, metil(c-propil)amino-, metil(n-butil)amino-, metil(i-butil)amino-, metil(s-butil)amino-, metil(t-butil)amino-, metil(c-butil)amino-, etil(n-propil)amino-, etil(i-propil)amino-, etil(c-propil)amino-, etil(n-butil)amino-, etil(i-butil)amino-, etil(s-butil)amino-, etil(t-butil)amino-, etil(c-butil)amino-, n-propil(i-propil)amino-, n-propil(c-propil)amino-, n-propil(n-butil)amino-, n-propil(i-butil)amino-, n-propil(s-butil)amino-, n-propil(t-butil)amino-, n-propil(c-butil)amino-, i-propil(c-propil)amino-, i-propil(n-butil)amino-, i-propil(i-butil)amino-, i-propil(s-butil)amino-, i-propil(t-butil)amino-, i-propil(c-butil)amino-, c-propil(n-butil)amino-, c-propil(i-butil)amino-, c-propil(s-butil)amino-, c-propil(t-butil)amino-, c-propil(c-butil)amino-, n-butil(i-butil)amino-, n-butil(s-butil)amino-, n-butil(t-butil)amino-, n-butil(c-butil)amino-, i-butil(s-butil)amino-, i-butil(t-butil)amino-, i-butil(c-butil)amino-, s-butil(t-butil)amino-, s-butil(c-butil)amino-, t-butil(c-butil)amino- ir t.t. grupės.

Tinkamiausias iš jų yra dimetilamino-, dietilamino-, di-n-propilamino-, di-i-propilamino- ir di-n-butilaminogrupės.

Kaip aril-C₁₋₆-alkilaminogrupės gali būti paminėtos benzilamino-, o-metilbenzilamino-, m-metilbenzilamino-, p-metilbenzilamino-, o-chlorbenzilamino-, m-chlorbenzilamino-, p-chlorbenzilamino-, o-fluorbenzilamino-, p-fluorbenzilamino-, o-metoksibenzilamino-, p-metoksibenzilamino-, p-nitrobenzilamino-, p-cianobenzilamino-, fenetilamino-, o-metilfenetilamino-, m-metilfenetilamino-, p-metilfenetilamino-, o-chlorfenetilamino-, m-chlorfenetilamino-, p-chlorfenetilamino-,

o-fluorfenetilamino-, p-fluorfenetilamino-, o-metoksifenetilamino-, p-metoksifenetilamino-, p-nitrofenetilamino-, p-cianofenetilamino-, fenilpropilamino-, fenilbutilamino-, fenilpentilamino-, fenilheksilamino-, naftilamino-, bifenililamino-, antrilamino- ir fenantrilamino-grupės.

Tinkamiausios iš jų yra benzilamino-, p-metilbenzilamino-, fenetilamino-ir fenilpropilamino-grupės.

Kaip C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupės gali būti paminėtos metilkarbonilamino-, etilkarbonilamino-, n-propilkarbonilamino-, i-propilkarbonilamino-, n-butilkarbonilamino-, i-butilkarbonilamino-, s-butilkarbonilamino-, t-butilkarbonilamino-, 1-pentilkarbonilamino-, 2-pentilkarbonilamino-, 3-pentilkarbonilamino-, i-pentilkarbonilamino-, neopentilkarbonilamino-, t-pentilkarbonilamino-, 1-heksilkarbonilamino-, 2-heksilkarbonilamino- ir 3-heksilkarbonilamino-grupės.

Tinkamiausios iš jų yra metilkarbonilamino-, etilkarbonilamino-, n-propilkarbonilamino-, i-propilkarbonilamino- ir n-butilkarbonilamino-grupės.

Kaip arilkarbonilaminogrupės gali būti paminėtos benzoilamino-, 1-naftilkarbonilamino-, 2-naftilkarbonilamino-, o-metilbenzoilamino-, m-metilbenzoilamino-, p-metilbenzoilamino-, o-chlorbenzoilamino-, p-chlorbenzoilamino-, o-fluorbenzoilamino-, p-fluorbenzoilamino-, o-metoksibenzoilamino-, p-metoksibenzoilamino-, p-nitrobenzoilamino-, p-cianobenzoilamino- ir p-fenilbenzoilamino-grupės.

Tinkamiausios iš jų yra benzoilamino- ir p-fluorbenzoilamino-grupės.

Kaip aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupės gali būti paminėtos fenilacetilamino-, o-metilfenilacetilamino-, m-metilfenilacetilamino-, p-metilfenilacetilamino-, o-chlorfenilacetilamino-, p-chlorfenilacetilamino-, p-fluorfenilacetilamino-, o-metoksifenilacetilamino-, p-metoksifenilacetilamino-, p-nitrofenilacetilamino-, p-cianofenilacetilamino-, 2-feniletilkarbonilamino-, 3-fenilpropilkarbonilamino-, 4-fenilbutilkarbonilamino-, 5-fenilpentilkarbonilamino-, 6-fenilheksilkarbonilamino- ir t.t. grupės.

Tinkamiausios iš jų yra fenilacetilamino- ir 2-feniletilkarbonilamino-grupės.

Kaip C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupės gali būti paminėtos metilsulfonilamino-, etilsulfonilamino-, n-propilsulfonilamino-, i-propilsulfonilamino-, n-butilsulfonilamino-, i-butilsulfonilamino-, s-butilsulfonilamino-, t-butilsulfonilamino-, 1-pentilsulfonilamino-, 2-pentilsulfonilamino-, 3-pentilsulfonilamino-, i-pentilsulfonilamino-, neopentilsulfonilamino-, t-pentilsulfonilamino-, 1-heksilsulfonilamino-, 2-heksilsulfonilamino-, 3-heksilsulfonilamino- ir t.t. grupės.

Tinkamiausios iš jų yra metilsulfonilamino-, etilsulfonilamino-, n-propilsulfonilamino-, i-propilsulfonilamino- ir n-butilsulfonilamino-grupės.

Kaip arilsulfonilaminogrupės gali būti paminėtos benzensulfonilamino- ir p-toluensulfonilamino-grupės.

Kaip C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupės gali būti paminėtos metilaminokarbonilo, etilaminokarbonilo, n-propilaminokarbonilo, i-propilaminokarbonilo, n-butilaminokarbonilo, i-butilaminokarbonilo, s-butilaminokarbonilo, t-butilaminokarbonilo, 1-pentilaminokarbonilo, 2-pentilaminokarbonilo, 3-pentilaminokarbonilo, i-pentilaminokarbonilo, neopentilaminokarbonilo, t-pentilaminokarbonilo, 1-heksilaminokarbonilo, 2-heksilaminokarbonilo, 3-heksilaminokarbonilo ir t.t. grupės.

Tinkamiausios iš jų yra metilaminokarbonilo, etilaminokarbonilo, n-propilaminokarbonilo, i-propilaminokarbonilo ir n-butilaminokarbonilo grupės.

Kaip di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupės gali būti paminėtos dimetilaminokarbonilo, dietilaminokarbonilo, di-n-propilaminokarbonilo, di-i-propilaminokarbonilo, di-c-propilaminokarbonilo, di-n-butilaminokarbonilo, di-i-butilaminokarbonilo, di-s-butilaminokarbonilo, di-t-butilaminokarbonilo, di-c-butilaminokarbonilo, di-1-pentilaminokarbonilo, di-2-pentilaminokarbonilo, di-3-pentilaminokarbonilo, di-i-pentilaminokarbonilo, di-neopentilaminokarbonilo, di-t-pentilaminokarbonilo, di-c-pentilaminokarbonilo, di-1-heksilaminokarbonilo, di-2-heksilaminokarbonilo, di-3-heksilaminokarbonilo ir t.t. grupės.

Tinkamiausios iš jų yra dimetilaminokarbonilo, dietilaminokarbonilo, di-n-propilaminokarbonilo, di-i-propilaminokarbonilo, di-c-propilaminokarbonilo ir di-n-butilaminokarbonilo grupės.

Kaip aril- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupės gali būti paminėtos benzilaminokarbonilo, o-metilbenzilaminokarbonilo, m-metilbenzilaminokarbonilo, p-metilbenzilaminokarbonilo, o-chlorbenzilaminokarbonilo, p-chlorbenzilaminokarbonilo, o-fluorbenzilaminokarbonilo, p-fluorbenzilaminokarbonilo, o-metoksibenzilaminokarbonilo-, p-metoksibenzilaminokarbonilo, p-nitrobenzilaminokarbonilo, p-cianobenzilaminokarbonilo, fenetilaminokarbonilo, p-metilfenetilaminokarbonilo, p-chlorfenetilaminokarbonilo, p-cianofenetilaminokarbonilo, fenetilaminokarbonilo, 3-fenilpropilaminokarbonilo, 4-fenilbutilaminokarbonilo, 5-fenilpentilaminokarbonilo ir 6-fenilheksilaminokarbonilo grupės. Tinkamiausios iš jų yra benzilaminokarbonilo, p-metilbenzilaminokarbonilo, p-chlorbenzilaminokarbonilo, p-fluorbenzilaminokarbonilo ir fenetilaminokarbonilo grupės.

Kaip C_{1-6} -alkilkarbonilo grupės gali būti paminėtos metilkarbonilo, etilkarbonilo, n-propilkarbonilo, i-propilkarbonilo, n-butilkarbonilo, i-butilkarbonilo, s-butilkarbonilo, t-butilkarbonilo, 1-pentilkarbonilo, 2-pentilkarbonilo, 3-pentilkarbonilo, i-pentilkarbonilo, neopentilkarbonilo, t-pentilkarbonilo, 1-heksilkarbonilo, 2-heksilkarbonilo ir 3-heksilkarbonilo grupės.

Tinkamiausios iš jų yra metilkarbonilo, etilkarbonilo, n-propilkarbonilo, i-propilkarbonilo ir n-butilkarbonilo grupės.

Kaip arilkarbonilo grupės gali būti paminėtos benzoilo, p-metilbenzoilo, p-t-butilbenzoilo, p-metoksibenzoilo, p-chlorbenzoilo, p-nitrobenzoilo ir p-cianobenzoilo grupės.

Tinkamiausios iš jų yra benzoilo, p-nitrobenzoilo ir p-cianobenzoilo grupės.

Kaip aril- C_{1-6} -alkilkarbonilo grupės gali būti paminėtos fenilacetilo, p-metilfenilacetilo, p-t-butilfenilacetilo, p-metoksifenilacetilo, p-chlorfenilacetilo, p-nitrofenilacetilo, p-cianofenilacetilo, fenetilkarbonilo, 3-fenilpropilkarbonilo, 4-fenilbutilkarbonilo, 5-fenilpentilkarbonilo ir

6-fenilheksilkarbonilo grupės.

Tinkamiausios iš jų yra fenilaceto ir fenetilkarbonilo grupės.

Kaip C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupės gali būti paminėtos metoksikarbonilo, etoksikarbonilo, n-propoksikarbonilo, i-propoksikarbonilo, n-butoksikarbonilo, i-butoksikarbonilo, s-butoksikarbonilo, t-butoksikarbonilo, 1-pentiloksikarbonilo, 2-pentiloksikarbonilo, 3-pentiloksikarbonilo, i-pentiloksikarbonilo, neopentiloksikarbonilo, t-pentiloksikarbonilo, 1-heksiloksikarbonilo, 2-heksiloksikarbonilo ir 3-heksiloksikarbonilo grupės.

Tinkamiausios iš jų yra metoksikarbonilo, etoksikarbonilo, n-propoksikarbonilo, i-propoksikarbonilo, n-butoksikarbonilo, i-butoksikarbonilo, s-butoksikarbonilo ir t-butoksikarbonilo grupės.

Kaip ariloksikarbonilo grupės gali būti paminėtos fenoksikarbonilo, o-metilfenoksikarbonilo, p-metilfenoksikarbonilo, p-chlorfenoksikarbonilo, p-fluorfenoksikarbonilo, p-metoksifenoksikarbonilo, p-nitrofenoksikarbonilo, p-cianofenoksikarbonilo, 1-naftoksikarbonilo ir 2-naftoksikarbonilo grupės.

Kaip aril- C_{1-6} -alkiloksikarbonilo grupės gali būti paminėtos benziloksikarbonilo, o-metilbenziloksikarbonilo, p-metilbenziloksikarbonilo, p-chlorbenziloksikarbonilo, p-fluorbenziloksikarbonilo, p-metoksibenziloksikarbonilo, p-nitrobenziloksikarbonilo, p-cianobenziloksikarbonilo, 1-naftoksimetilkarbonilo, 2-naftoksimetilkarbonilo ir piridilmetiloksikarbonilo grupės.

Kaip C_{1-6} -alkilkarboniloksi grupės gali būti paminėtos metilkarboniloksi-, etilkarboniloksi-, n-propilkarboniloksi-, i-propilkarboniloksi-, n-butilkarboniloksi-, i-butilkarboniloksi-, s-butilkarboniloksi-, t-butilkarboniloksi-, 1-pentilkarboniloksi-, 2-pentilkarboniloksi-, 3-pentilkarboniloksi-, i-pentilkarboniloksi-, neopentilkarboniloksi-, t-pentilkarboniloksi-, 1-heksilkarboniloksi-, 2-heksilkarboniloksi-, 3-heksilkarboniloksi-, 1-metil-n-pentilkarboniloksi-, 1,1,2-trimetil-n-propilkarboniloksi-, 1,2,2-trimetil-n-propilkarboniloksi-, 3,3-dimetil-n-butilkarboniloksi- ir t.t grupės.

Tinkamiausios iš jų yra metilkarboniloksi-, etilkarboniloksi-, n-propilkarboniloksi-, i-propilkarboniloksi-, n-butilkarboniloksi- ir

t-butilkarboniloksi-grupēs.

Kaip arilkarboniloksigrupēs gali būti paminētos benzoiloksi-, o-metilbenzoiloksi-, p-metilbenzoiloksi-, p-chlorbenzoiloksi-, p-fluorbenzoiloksi-, p-metoksibenzoiloksi-, p-nitrobenzoiloksi-, p-cianobenzoiloksi-, 1-naftilkarboniloksi- ir 2-naftilkarboniloksi-grupēs.

Kaip aril-C₁₋₆-alkilkarboniloksigrupēs gali būti paminētos benzilkarboniloksi-, o-metilbenzilkarboniloksi-, p-metilbenzilkarboniloksi-, p-chlorbenzilkarboniloksi-, p-fluorbenzilkarboniloksi-, p-metoksibenzilkarboniloksi-, p-nitrobenzilkarboniloksi-, p-cianobenzilkarboniloksi-, 1-naftoksimetilkarboniloksi-, 2-naftoksimetilkarboniloksi- ir piridilmetiloksikarboniloksi-grupēs.

Kaip C₁₋₆-alkilkarbamido grupēs gali būti paminētos metilkarbamido-, etilkarbamido-, n-propilkarbamido-, i-propilkarbamido-, n-butilkarbamido-, i-butilkarbamido-, s-butilkarbamido-, t-butilkarbamido-, 1-pentilkarbamido-, 2-pentilkarbamido-, 3-pentilkarbamido-, i-pentilkarbamido-, neopentilkarbamido-, t-pentilkarbamido-, 1-heksilkarbamido-, 2-heksilkarbamido-, 3-heksilkarbamido-, 1-metil-n-pentilkarbamido-, 1,1,2-trimetil-n-propilkarbamido-, 1,2,2-trimetil-n-propilkarbamido-, 3,3-dimetil-n-butilkarbamido- ir t.t. grupēs.

Kaip arilkarbamidogrupēs gali būti paminētos fenilkarbamido-, o-metilfenilkarbamido-, p-metilfenilkarbamido-, p-chlorfenilkarbamido-, p-fluorfenilkarbamido-, p-metoksifenilkarbamido-, p-nitrofenilkarbamido-, p-cianofenilkarbamido-, 1-naftilkarbamido- ir 2-naftilkarbamido-grupēs.

Kaip aril-C₁₋₆-alkilkarbamidogrupēs gali būti paminētos benzilkarbamido-, o-metilbenzilkarbamido-, p-metilbenzilkarbamido-, p-chlorbenzilkarbamido-, p-fluorbenzilkarbamido-, p-metoksibenzilkarbamido-, p-nitrobenzilkarbamido-, p-cianobenzilkarbamido-, 1-naftilmetilkarbamido-, 2-naftilmetilkarbamido- ir piridilmetilkarbamido-grupēs.

Kaip C₁₋₆-alkiltiokarbamido grupēs gali būti paminētos metiltiokarbamido-, etiltiokarbamido-, n-propiltiokarbamido-, i-propiltiokarbamido-, n-butiltiokarbamido-, i-butiltiokarbamido-,

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (2) paragrafe, kuriuose R^5 reiškia hidroksilo grupę arba kartu su R^6 sudaro jungtį.

(4)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (1) paragrafe, kuriuose R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{2-6} -alkenilo grupę, C_{2-6} -alkinilo grupę, C_{3-6} -cikloalkilo grupę {šiose alkilo, alkenilo, alkinilo ir cikloalkilo grupėse nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, karboksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, C_{1-6} -alkoksigrupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2 (R^2 reiškia halogeno atomą, hidroksilo grupę, C_{1-4} -alkilo grupę arba C_{1-4} -alkoksigrupę)), formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2),

R^7 ir R^8 kartu sudaro 1,4-butileną arba 1,5-pentileną {šioje butileno arba pentileno grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra C_{1-4} -alkilo grupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), halogeno atomas, hidroksilo grupė, C_{1-4} -alkoksigrupė arba C_{1-6} -alkilkarbonilo grupė} arba

R^7 ir R^8 kartu sudaro $(CH_2)_lX^1(CH_2)_p$ (kurioje ir l, ir p reiškia 1, 2 arba 3, kur jų suma yra 3, 4 arba 5, o X^1 reiškia deguonies atomą, sieros atomą, NR^{14} (R^{14} reiškia vandenilio atomą, C_{1-4} -alkilo grupę arba fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2))), arba

R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, pirazolilo grupę, imidazolilo grupę arba 1,2,3-triazolilo grupę, 1,2,4-triazolilo grupę arba 1,2,3,4-tetrazolilo grupę, kuriose nėra pakaitų arba yra pakaitas R^{15} (R^{15} turi tokias pačias reikšmes kaip ir aukščiau apibūdintas R^{10}).

(5)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (3) paragrafe, kuriuose R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{2-6} -alkenilo grupę, C_{2-6} -alkinilo grupę, C_{3-6} -cikloalkilo grupę {šiose alkilo, alkenilo, alkinilo ir cikloalkilo grupėse nėra pakaitų arba kaip pakaitas

s-butiltiokarbamido-, t-butiltiokarbamido-, 1-pentiltiokarbamido-, 2-pentiltiokarbamido-, 3-pentiltiokarbamido-, i-pentiltiokarbamido-, neopentiltiokarbamido-, t-pentiltiokarbamido-, 1-heksiltiokarbamido-, 2-heksiltiokarbamido-, 3-heksiltiokarbamido-, 1-metil-n-pentiltiokarbamido-, 1,1,2-trimetil-n-propiltiokarbamido-, 1,2,2-trimetil-n-propiltiokarbamido- ir 3,3-dimetil-n-butiltiokarbamido-grupės.

Kaip ariltiokarbamidogrupės gali būti paminėtos feniltiokarbamido-, o-metilfeniltiokarbamido-, p-metilfeniltiokarbamido-, p-chlorfeniltiokarbamido-, p-fluorfeniltiokarbamido-, p-metoksifeniltiokarbamido-, p-nitrofeniltiokarbamido-, p-cianofeniltiokarbamido-, 1-naftiltiokarbamido- ir 2-naftiltiokarbamido-grupės.

Kaip aril-C₁₋₆-alkiltiokarbamidogrupės gali būti paminėtos benziltiokarbamido-, o-metilbenziltiokarbamido-, p-metilbenziltiokarbamido-, p-chlorbenziltiokarbamido-, p-fluorbenziltiokarbamido-, p-metoksibenziltiokarbamido-, p-nitrobenziltiokarbamido-, p-cianobenziltiokarbamido-, 1-naftilmetiltiokarbamido-, 2-naftilmetiltiokarbamido- ir piridilmetiltiokarbamido-grupės.

Kaip tinkamiausi junginiai, kurie panaudoti šiame išradime, yra minimi tokie junginiai:

(1)

(I) formulės chromano dariniai, kuriuose R¹ yra chromano žiedo 7- arba 8-je padėtyje, Z yra chromano žiedo 6-je padėtyje, o -X-Y-Z- kombinacija yra -C(O)-NH-, -C(O)-NMe-, -C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -CH₂-NH-CH₂-, -SO₂-NH- arba -NH-C(O)-NH-, arba jų druskos.

(2)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (1) paragrafe, kuriuose ir R³, ir R⁴ reiškia C₁₋₆-alkilo grupę (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, C₁₋₆-alkoksigrupė arba hidroksilo grupė).

(3)

yra halogeno atomas, karboksigrupė, C₂₋₆-alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, C₁₋₆-alkoksigrupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R² (R² reiškia halogeno atomą, hidroksilo grupę, C₁₋₄-alkilo grupę arba C₁₋₄-alkoksigrupę)), formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²),

R⁷ ir R⁸ kartu sudaro 1,4-butileną arba 1,5-pentileną {šioje butileno ir pentileno grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra C₁₋₄-alkilo grupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²), halogeno atomas, hidroksilo grupė, C₁₋₄-alkoksigrupė arba C₁₋₆-alkilkarbonilo grupė} arba

R⁷ ir R⁸ kartu sudaro (CH₂)_lX¹(CH₂)_p (kurioje ir l, ir p reiškia 1, 2 arba 3, kur jų suma yra 3, 4 arba 5, o X¹ reiškia deguonies atomą, sieros atomą, NR¹⁴ (R¹⁴ reiškia vandenilio atomą, C₁₋₄-alkilo grupę arba fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²))), arba

R⁷ ir R⁸ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, pirazolilo grupę, imidazolilo grupę arba 1,2,3-triazolilo grupę, 1,2,4-triazolilo grupę arba 1,2,3,4-tetrazolilo grupę, kuriose nėra pakaitų arba yra pakaitas R¹⁵ (R¹⁵ turi tokias pačias reikšmes kaip apibūdinta aukščiau).

(6)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (1) paragrafe, kuriuose R¹ reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C₁₋₆-alkilo grupę (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, C₁₋₆-alkoksigrupė arba hidroksilo grupė), C₁₋₆-alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), C₃₋₆-cikloalkilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, karboksigrupę hidroksilo grupę formamido grupę, cianamido grupę, aminogrupę, C₁₋₆-alkilaminogrupę, di-C₁₋₆-alkilaminogrupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di(aril-C₁₋₆-alkil)aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, arilkarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, C₁₋₆-

alkoksikarbonilo grupę, ariloksikarbonilo grupę, aril- C_{1-6} -alkiloksikarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę arba aril- C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę.

(7) :

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (4) paragrafe, kuriuose R^1 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, C_{1-6} -alkoksigrupė arba hidroksilo grupė), C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), C_{3-6} -cikloalkilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, karboksigrupę hidroksilo grupę formamido grupę, cianamido grupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, aril- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di(aril- C_{1-6} -alkil)aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, arilkarbonilo grupę, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, ariloksikarbonilo grupę, aril- C_{1-6} -alkiloksikarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę arba aril- C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę.

(8)

Chromano dariniai arba jų druskos aprašyti (5) paragrafe, kuriuose R^1 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, C_{1-6} -alkoksigrupė arba hidroksilo grupė), C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), C_{3-6} -cikloalkilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, karboksigrupę hidroksilo grupę formamido grupę, cianamido grupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, aril- C_{1-6} -

alkilaminokarbonilo grupę, di(aril- C_{1-6} -alkil)aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, arilkarbonilo grupę, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, ariloksikarbonilo grupę, aril- C_{1-6} -alkiloksikarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę arba aril- C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę.

(9)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (6) paragrafe, kuriuose R^9 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), hidroksilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, aminosulfonilo grupę, C_{1-6} -alkilsulfonilo grupę arba karboksigrupę.

(10)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (7) paragrafe, kuriuose R^9 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), hidroksilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, aminosulfonilo grupę, C_{1-6} -alkilsulfonilo grupę arba karboksigrupę.

(11)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (8) paragrafe, kuriuose R^9 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra

halogeno atomas), hidroksilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, aminogrupę, C₁₋₆-alkilaminogrupę, di-C₁₋₆-alkilaminogrupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, C₁₋₆-alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, C₁₋₆-alkoksikarbonilo grupę, aminosulfonilo grupę, C₁₋₆-alkilsulfonilo grupę arba karboksigrupę.

(12)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (9) paragrafe, kuriuose ir R³, ir R⁴ reiškia metilo grupę.

(13)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (10) paragrafe, kuriuose ir R³, ir R⁴ reiškia metilo grupę.

(14)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (11) paragrafe, kuriuose ir R³, ir R⁴ reiškia metilo grupę.

(15)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (14) paragrafe, kuriuose R⁷ ir R⁸, nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C₁₋₆-alkilo grupę, C₃₋₆-cikloalkilo grupę {šiose alkilo ir cikloalkilo grupėse nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, karboksigrupė, C₂₋₆-alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, C₁₋₆-alkoksigrupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R² (R² reiškia halogeno atomą, hidroksilo grupę, C₁₋₄-alkilo grupę arba C₁₋₄-alkoksigrupę)), formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²), arba

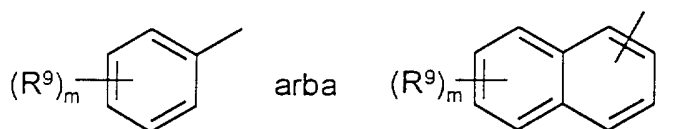
R⁷ ir R⁸ kartu sudaro 1,4-butileną arba 1,5-pentileną {šioje butileno ir pentileno grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra C₁₋₄-alkilo grupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²), halogeno

atomas, hidroksilo grupė, C₁₋₄-alkoksigrupė arba C₁₋₆-alkilkarboniloksigrupė}, arba

R⁷ ir R⁸ kartu sudaro (CH₂)_lX¹(CH₂)_p (kurioje ir l, ir p reiškia 1, 2 arba 3, kur jų suma yra 3, 4 arba 5, o X¹ reiškia deguonies atomą, sieros atomą, NR¹⁴ (R¹⁴ reiškia vandenilio atomą, C₁₋₄-alkilo grupę arba fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²))), arba

R⁷ ir R⁸ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, pirazolilo grupę arba imidazolilo grupę, kuriose nėra pakaitų arba yra pakaitas R¹⁵ (R¹⁵ turi tokias pačias reikšmes kaip apibūdintas R¹⁰),

W reiškia



kur R⁹ reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C₁₋₆-alkilo grupę, C₁₋₆-alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²), hidroksilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, formamido grupę, aminogrupę, C₁₋₆-alkilaminogrupę, di-C₁₋₆-alkilaminogrupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, C₁₋₆-alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, C₁₋₆-alkoksikarbonilo grupę, aminosulfonilo grupę, C₁₋₆-alkilsulfonilo grupę arba karboksigrupę.

(16)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (15) paragrafe, kuriuose R¹ reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C₁₋₆-alkilo grupę, (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), C₃₋₆-cikloalkilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, karboksigrupę, hidroksilo grupę, formamido grupę, aminogrupę, C₁₋₆-alkilaminogrupę, di-C₁₋₆-alkilaminogrupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę arba C₁₋₆-alkoksikarbonilo grupę.

(17)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (16) paragrafe, kuriuose R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{3-6} -cikloalkilo grupę arba R^7 ir R^8 kartu sudaro 1,4-butileną arba 1,5-pentileną, arba R^7 ir R^8 kartu sudaro $(CH_2)_lX^1(CH_2)_p$ (kurioje ir l, ir p reiškia 1, 2 arba 3, kur jų suma yra 3, 4 arba 5, o X^1 reiškia deguonies atomą, sieros atomą, NR^{14} (R^{14} reiškia vandenilio atomą, C_{1-4} -alkilo grupę)), arba R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę arba imidazolilo grupę.

(18)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (17) paragrafe, kuriuose X-Y-Z kombinacija yra -C(O)-NH-, -C(O)-NMe- arba -NH-C(O)-NH-.

(19)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (18) paragrafe, kuriuose R^1 reiškia vandenilio atomą, nitrogrupę, cianogrupę, karboksigrupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę arba C_{1-6} -alkoksidikarbonilo grupę.

(20)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (19) paragrafe, kuriuose R^1 reiškia nitrogrupę arba cianogrupę.

(21)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (20) paragrafe, kuriuose R^7 reiškia C_{1-6} -alkilo grupę arba C_{3-6} -cikloalkilo grupę, R^8 reiškia vandenilio atomą, ir R^7 ir R^8 kartu reiškia 1,4-butileną, arba R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę.

(22)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (21) paragrafe, kuriuose R^1 reiškia nitrogrupę, R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, X-Y-Z kombinacija yra $-C(O)-NH-$, o R^9 reiškia vandenilio atomą arba C_{1-6} -alkoksigrupę.

(23)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (21) paragrafe, kuriuose R^1 reiškia nitrogrupę, R^7 ir R^8 kartu reiškia 1,4-butileną, R^9 reiškia vandenilio atomą, fluoro atomą, chloro atomą, metilo grupę, metoksigrupę, etoksigrupę arba nitrogrupę.

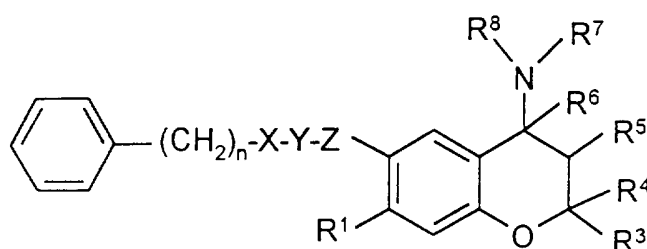
(24)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (21) paragrafe, kuriuose R^1 reiškia nitrogrupę, R^7 reiškia ciklopropilo grupę, R^8 reiškia vandenilio atomą, R^9 reiškia vandenilio atomą, metoksigrupę, etoksigrupę, fenilo grupę, nitrogrupę, hidroksilo grupę, metilaminogrupę, dimetilaminogrupę arba acetamidogrupę, o X-Y-Z kombinacija yra $-C(O)-NH-$.

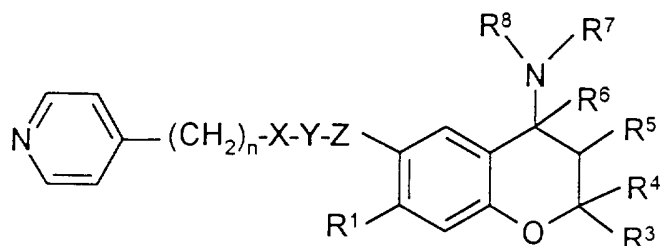
(25)

Chromano dariniai arba jų druskos, aprašyti (21) paragrafe, kuriuose R^1 reiškia nitrogrupę, R^7 reiškia metilo grupę arba izopropilo grupę, R^8 reiškia vandenilio atomą, R^9 reiškia vandenilio atomą, metoksigrupę, fenilo grupę, nitrogrupę arba acetamidogrupę.

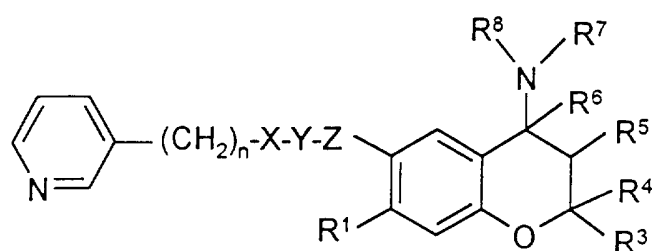
Toliau parodyti konkretūs junginių, kurie gali būti naudojami šiame išradime, pavyzdžiai. Tačiau šis išradimas jais neapsiriboja. Šiame aprašyme "Me" reiškia metilo grupę, "Et" reiškia etilo grupę, "Pr" reiškia propilo grupę, "Bu" reiškia butilo grupę, "Ac" reiškia acetilo grupę ($COCH_3$), o "-" reiškia jungtį.



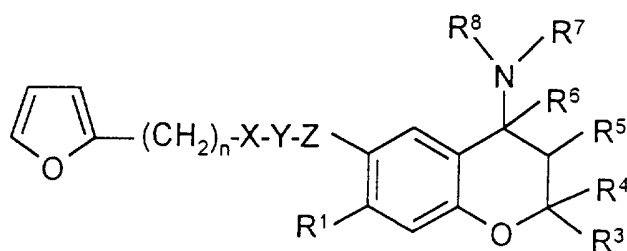
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	jungtis	H	Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	jungtis	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-



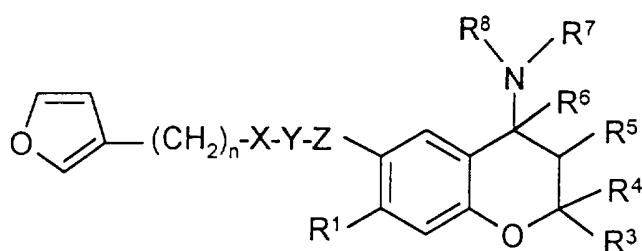
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



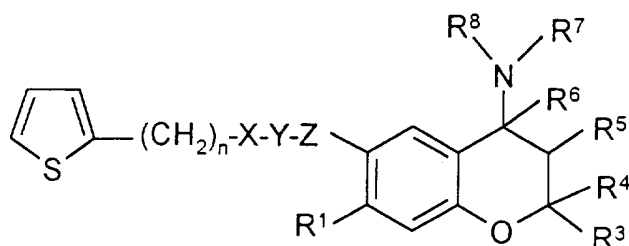
R^1	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF_3	Me	Et	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2	CO	NH	CH_2
CH_2CF_3	Et	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
C_2F_5	Me	Me	jungtis		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
CH_2OMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		3	CO	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH_2	NH	-
CO_2H	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH_2	NH	CH_2
CH_2OH	Me	Me	jungtis		$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	CH_2
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO_2Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO_2Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO_2CH_2Ph	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-



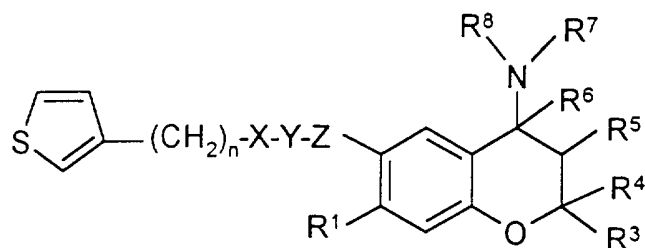
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	jungtis		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	jungtis		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



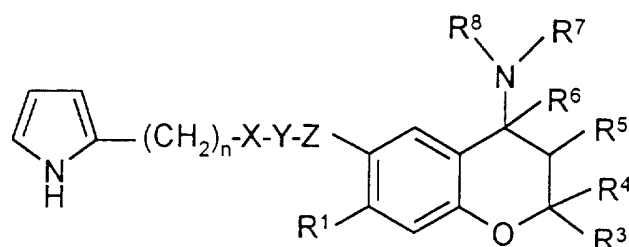
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	jungtis		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	jungtis		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



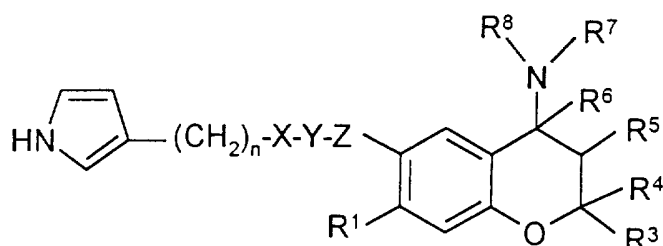
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	jungtis		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	jungtis		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



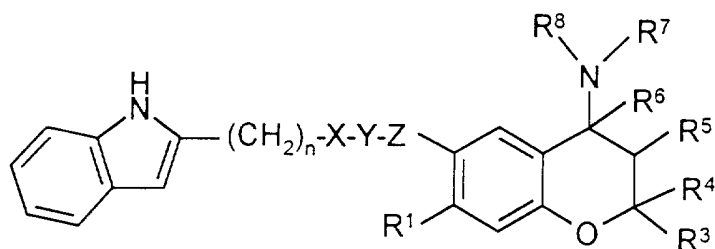
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	jungtis		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	jungtis		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



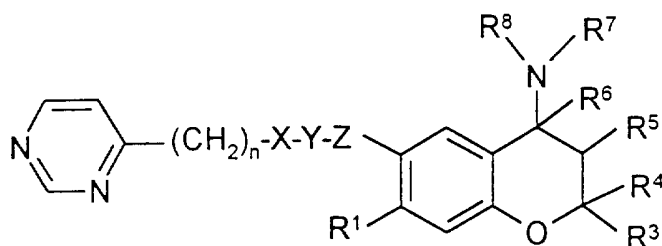
R^1	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF_3	Me	Et	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	2	CO	NH	CH_2
CH_2CF_3	Et	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
C_2F_5	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	2	CO	NH	-
OCF_3	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
CH_2OMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	3	CO	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CH_2	NH	-
CO_2H	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CH_2	NH	CH_2
CH_2OH	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH_2	Me	Me	OAc	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
NMe_2	Me	Me	OAc	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	CH_2
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO_2Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO_2Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO_2CH_2Ph	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$	H	1	CO	NH	-



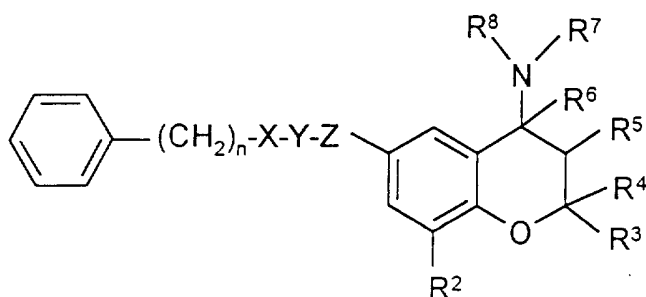
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	c-Pr	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	1	CO	NH	-



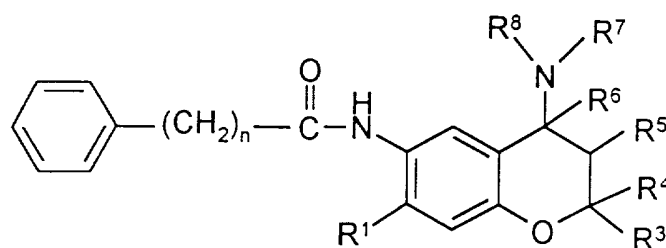
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	jungtis		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	jungtis		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



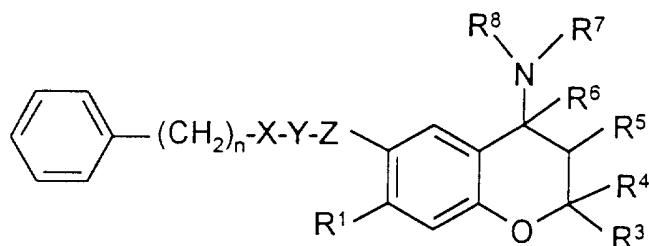
R^1	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	junctis		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	junctis		$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OAc	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OAc	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	OAc	H	Ac	H	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-



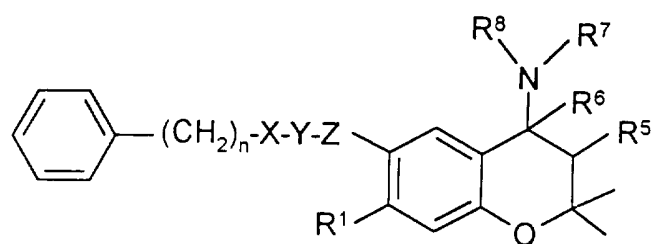
R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
Br	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
OCF ₃	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
c-Pr	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	NH
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
OH	n-Bu	n-Bu	OH	H	Me	H	1	CH ₂	NH	-
CH ₂ OH	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3	NH	CO	-
NHCN	Me	Me	OAc	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	NH
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CONH ₂	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONHMe	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	jugtis		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	-



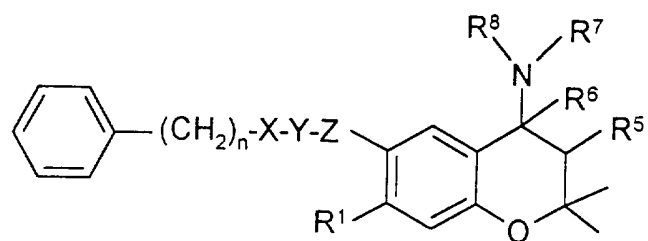
R^1	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
NO_2	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		0
NO_2	Me	Me	jungtis		-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	3
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	4
NO_2	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ -		1
NO_2	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		0
CN	Me	Me	jungtis		-(CH ₂) ₄ -		1
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	3
CN	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	4
NO_2	-(CH ₂) ₂ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	-(CH ₂) ₃ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	-(CH ₂) ₄ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	-(CH ₂) ₅ -		OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	Et	Et	OH	H	c-Pr	H	0
NO_2	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		2
NO_2	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		3
NO_2	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		4
CN	Et	Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
CN	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	i-Pr	i-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
CN	i-Pr	i-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	n-Bu	n-Bu	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	i-Bu	i-Bu	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	t-Bu	t-Bu	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	n-Pe	n-Pe	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1
NO_2	n-Hex	n-Hex	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1



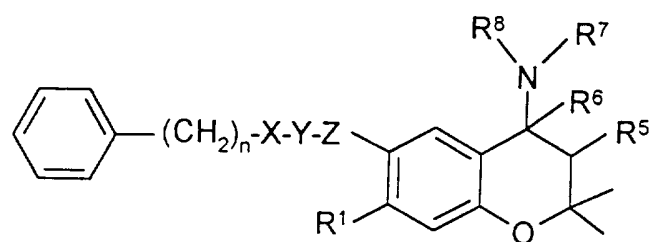
R^1	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2	CO	NH	CH_2
F	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2	CO	NH	CH_2
Br	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	CH_2
Me	Et	Et	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	CH_2
CF_3	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
CH_2CF_3	Me	Me	jungtis		$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	CH_2
C_2F_5	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	CH_2
OMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	CH_2
OCF_3	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	CH_2
CH_2OMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH_2	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH_2	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH_2	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH_2	NH	-
CO_2H	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CH_2	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	CO	NH	-
CH_2OH	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CH_2	NH	CH_2
NHCHO	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2	CH_2	NH	CH_2
NHCN	Me	Me	OH	H	n-Bu	H	2	CH_2	NH	CH_2
NH_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		4	CH_2	NH	CH_2
NHMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		3	CH_2	NH	CH_2
NMe_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2	SO_2	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	SO_2	NH	-
NHSO ₂ Me	Me	Me	OH	H	Ac	H	1	SO_2	NH	-
CONH ₂	Me	Me	jungtis		$-(CH_2)_4-$		1	SO_2	NH	-
CONHMe	Et	Et	OAc	H	$-(CH_2)_4-$		1	SO_2	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	SO_2	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	NH	CO	NH
CO_2Me	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	NH	CO	NH
CO_2Ph	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	NH	CO	NH
CO_2CH_2Ph	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1	NH	CO	NH



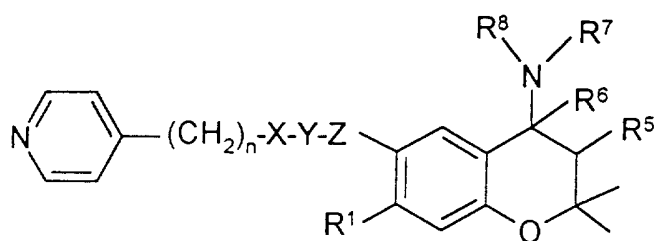
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	H	H	1	CO	NH	CH ₂
F	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	CH ₂
Br	jungtis		Me	H	2	CO	NH	CH ₂
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	CH ₂
CF ₃	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	CH ₂
C ₂ F ₅	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	CH ₂
OMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	CH ₂
OCF ₃	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	CH ₂
CH ₂ OMe	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CH ₂	NH	-
c-Pr	OH	H	c-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NO ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
CN	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CHO	OH	H	p-MeOPh	H	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	OH	H	c-Pentilas	H	1	CH ₂	NH	-
OH	OH	H	Ac	H	4	CO	NH	CH ₂
CH ₂ OH	OH	H	COEt	H	2	CH ₂	NH	CH ₂
NHCHO	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NHCN	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NH ₂	jungtis		COPh	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NHMe	jungtis		-(CH ₂) ₅ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
NMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	SO ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	SO ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	SO ₂	NH	-
CONH ₂	jungtis		-(CH ₂) ₄ -CO-		1	SO ₂	NH	-
CONHMe	OAc	H	Me	H	1	SO ₂	NH	-
CONMe ₂	OH	H	Et	H	1	SO ₂	NH	-
COMe	OH	H	n-Pr	H	1	NH	CO	NH
CO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CO ₂ Ph	OH	H	c-Pr	H	1	NH	CO	NH
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	i-Bu	H	1	NH	CO	NH



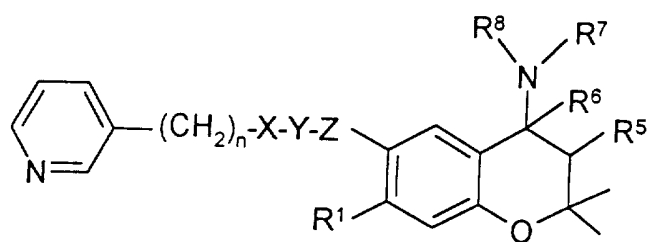
R^1	R^5	R^6	R^7	R^8	n	X	Y	Z
H	OH	H	H	H	0	NH	CO	NH
F	OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
Br	jungtis		Me	H	2	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	3	CO	NH	-
CF_3	OH	H	n-Pr	H	4	CO	NH	-
CH_2CF_3	OH	H	i-Pr	H	3	CO	NH	-
C_2F_5	OH	H	n-Bu	H	4	CO	NH	-
OMe	OH	H	t-Bu	H	0	CO	NH	-
OCF_3	OH	H	$CH=CH_2$	H	2	CO	NH	-
CH_2OMe	OH	H	CH_2CCH	H	2	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	c-Pr	H	0	CO	NH	-
NO_2	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CN	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CHO	OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
CO_2H	OH	H	c-Pentilas	H	4	CO	NH	-
OH	OH	H	Ac	H	3	CO	NH	-
CH_2OH	OH	H	COEt	H	2	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	CO-n-Bu	H	2	CO	NH	-
NHCN	OH	H	$COCH_2CH_2OH$	H	2	CO	NH	-
NH_2	jungtis		COPh	H	3	CO	NH	-
NHMe	jungtis		$-(CH_2)_5-$		2	CO	NH	-
NMe_2	OH	H	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$		2	CO	NH	-
NHCOMe	OH	H	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$		3	CO	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	$-(CH_2)_3CO-$		2	CO	NH	-
CONH ₂	jungtis		$-(CH_2)_4-CO-$		2	CO	NH	-
CONHMe	OAc	H	Me	H	2	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
COMe	OH	H	n-Pr	H	2	CO	NH	-
CO_2Me	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CO_2Ph	OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
CO_2CH_2Ph	OH	H	i-Bu	H	2	CO	NH	-



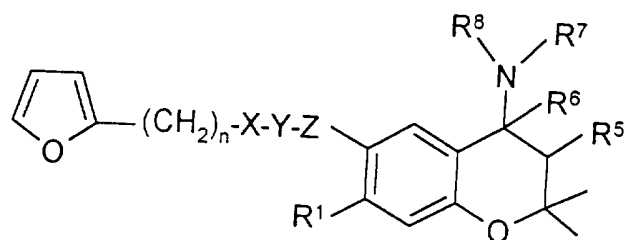
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	jungtis		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	jungtis		n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OAc	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H			1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
			-(CH ₂) ₄ -CO-		1	CO	NH	-



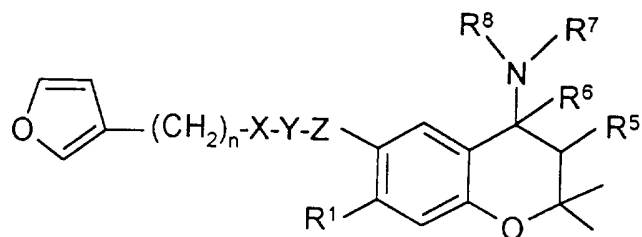
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	jungtis		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		1	CO	NH	-



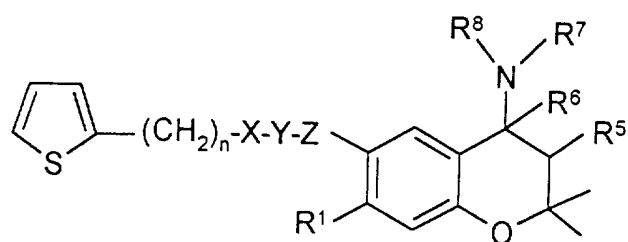
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	jungtis		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	jungtis		n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OAc	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		1	CO	NH	-



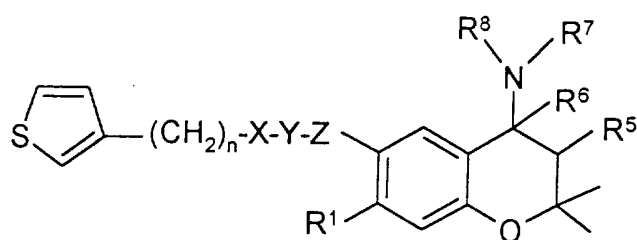
R^1	R^5	R^6	R^7	R^8	n	X	Y	Z
H	OH	H	$CH=CH_2$	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH_2CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF_3	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH_2CF_3	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C_2F_5	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF_3	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH_2OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	$COCH_2CH_2OH$	H	1	CO	NH	-
NO_2	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO_2H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CH_2OH	OH	H	c-Pr	H	1	NH	CO	NH
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH_2	jungtis		Ph	H	1	CO	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH_2	NH	-
NMe_2	OH	H	Et	H	1	CH_2	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH_2	NH	-
$NHSO_2Me$	OH	H	i-Pr	H	1	CH_2	NH	-
$CONH_2$	jungtis		n-Bu	H	1	CH_2	NH	-
CONHMe	OAc	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
$CONMe_2$	OH	H		H	1	CO	NH	-
COMe	OH	H	$-(CH_2)_5-$		1	CO	NH	-
CO_2Me	OH	H	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$		1	CO	NH	-
CO_2Ph	OH	H	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$		1	CO	NH	-
$-CO_2CH_2Ph$	OH	H	$-(CH_2)_3CO-$		1	CO	NH	-
			$-(CH_2)_4-CO-$		1	CO	NH	-



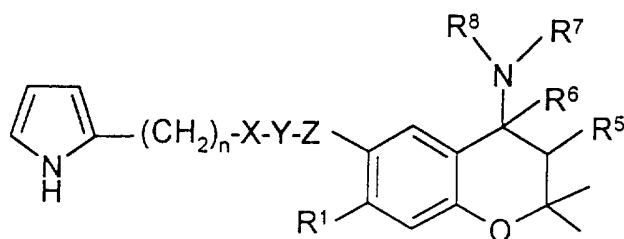
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	jungtis		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	jungtis		n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OAc	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		1	CO	NH	-



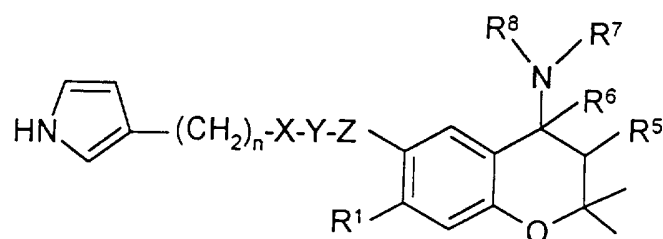
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	jungtis		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	jungtis		n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OAc	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		1	CO	NH	-



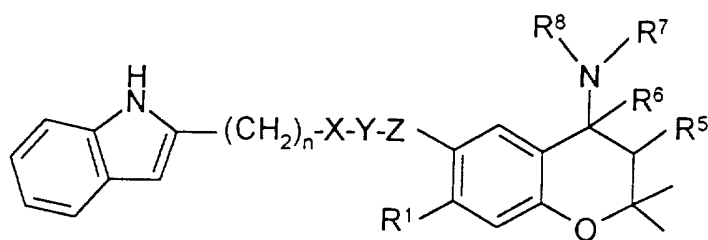
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	jungtis		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	jungtis		n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OAc	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		1	CO	NH	-



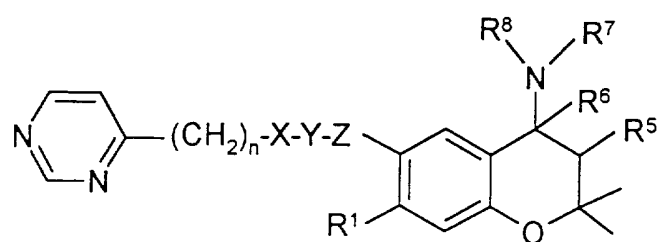
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	jungtis		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	jungtis		n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OAc	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		1	CO	NH	-



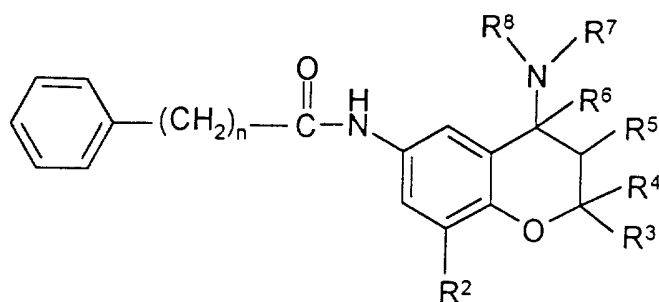
R^1	R^5	R^6	R^7	R^8	n	X	Y	Z
H	OH	H	$CH=CH_2$	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH_2CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF_3	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH_2CF_3	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C_2F_5	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF_3	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH_2OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	$COCH_2CH_2OH$	H	1	CO	NH	-
NO_2	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO_2H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH_2OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH_2	jungtis		Ph	H	1	CH_2	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH_2	NH	-
NMe_2	OH	H	Et	H	1	CH_2	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH_2	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH_2	NH	-
CONH ₂	jungtis		n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OAc	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	$-(CH_2)_5-$		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$		1	CO	NH	-
CO_2Me	OH	H	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$		1	CO	NH	-
CO_2Ph	OH	H	$-(CH_2)_3CO-$		1	CO	NH	-
CO_2CH_2Ph	OH	H	$-(CH_2)_4-CO-$		1	CO	NH	-



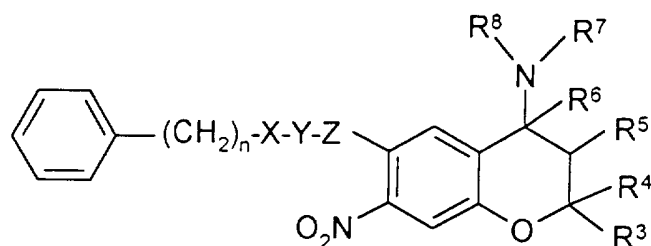
R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF ₃	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF ₃	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
NO ₂	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO ₂ H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH ₂ OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH ₂	jungtis		Ph	H	1	CH ₂	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	jungtis		n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OAc	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	-(CH ₂) ₅ -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		1	CO	NH	-



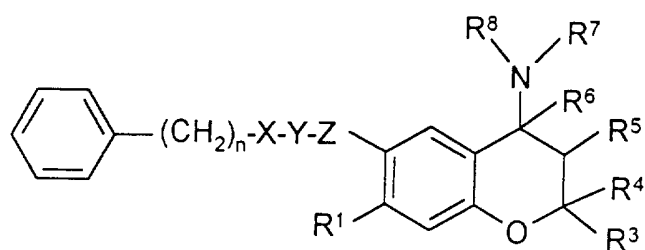
R^1	R^5	R^6	R^7	R^8	n	X	Y	Z
H	OH	H	$CH=CH_2$	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH_2CCH	H	1	CO	NH	-
Br	jungtis		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF_3	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH_2CF_3	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C_2F_5	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	Ac	H	1	CO	NH	-
OCF_3	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
CH_2OMe	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	$COCH_2CH_2OH$	H	1	CO	NH	-
NO_2	OH	H	COPh	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO_2H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH_2OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH_2	jungtis		Ph	H	1	CH_2	NH	-
NHMe	jungtis		Me	H	1	CH_2	NH	-
NMe_2	OH	H	Et	H	1	CH_2	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH_2	NH	-
NHSO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH_2	NH	-
CONH ₂	jungtis		n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OAc	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe ₂	OH	H	$-(CH_2)_5-$		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$		1	CO	NH	-
CO_2Me	OH	H	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$		1	CO	NH	-
CO_2Ph	OH	H	$-(CH_2)_3CO-$		1	CO	NH	-
CO_2CH_2Ph	OH	H	$-(CH_2)_4CO-$		1	CO	NH	-



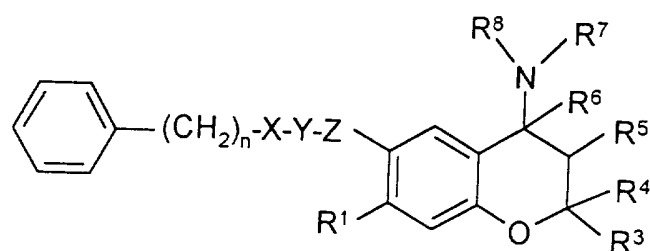
R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		0
NO_2	Me	Me	jungtis		$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	3
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	4
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_3-$		1
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_5-$		1
CN	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		0
CN	Me	Me	jungtis		$-(CH_2)_4-$		1
CN	Me	Me	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	3
CN	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	4
NO_2	$-(CH_2)_2-$		OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	$-(CH_2)_3-$		OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	$-(CH_2)_4-$		OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	$-(CH_2)_5-$		OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	Et	Et	OH	H	c-Pr	H	0
NO_2	Et	Et	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	Et	Et	OH	H	$-(CH_2)_4-$		2
NO_2	Et	Et	OH	H	$-(CH_2)_4-$		3
NO_2	Et	Et	OH	H	$-(CH_2)_4-$		4
CN	Et	Et	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	n-Pr	n-Pr	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
CN	n-Pr	n-Pr	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	i-Pr	i-Pr	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
CN	i-Pr	i-Pr	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	n-Bu	n-Bu	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	i-Bu	i-Bu	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	t-Bu	t-Bu	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	n-Pe	n-Pe	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1
NO_2	n-Hex	n-Hex	OH	H	$-(CH_2)_4-$		1



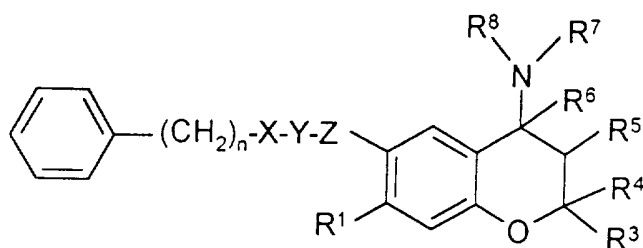
R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
Me	Me	OH	H	H	H	4	CO	NH	-
Me	Me	jungtis		Ph	H	3	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Me	Me	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Et	Et	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Pr	n-Pr	1	CH ₂	NH	-
Me	Me	jungtis		i-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	i-Pr	i-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
Et	Et	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	t-Bu	H	2	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	CH ₂
Me	Me	OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Pentilas	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	c-Pentilas	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Heksilas	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	p-MeOPh	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Ac	H	2	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Ac	Me	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Ac	Et	0	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	COEt	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	CO-n-Bu	H	1	CO	NH	-
Me	Me	jungtis		COCH ₂ CH ₂ OH	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OAc	H	COPh	H	1	NH	CO	NH
Me	Me	OH	H	COCH ₂ Ph	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		1	CO	NH	-
n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		1	CO	NH	-



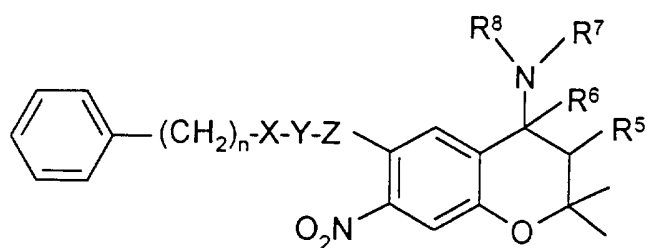
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
CN	Me	Me	OH	H	H	H	1	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	jungtis		-(CH ₂) ₄ -		1	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	CH ₂
NO ₂	H	H	OH	H	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	Et	1	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	jungtis		Me	Me	1	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
CN	H	H	OH	H	Et	Et	1	CH ₂	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	CH ₂	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CH ₂	CO	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	CH ₂	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	Me	1	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		1	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	1	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	1	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		0	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	1	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	1	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH



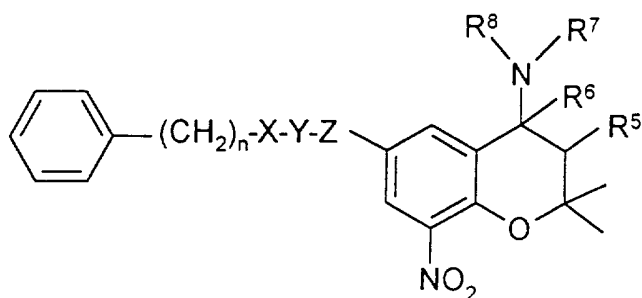
R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	Me	H	2	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	Me	Me	2	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	Et	Et	2	CO	NH	CH ₂
CN	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	CO	NH	CH ₂
H	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	CH ₂
NO ₂	H	H	OH	H	Me	Me	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	H	H	OH	H	Et	Et	2	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	2	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	2	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	Me	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	SO ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	H	2	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	Me	H	2	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	Et	H	2	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	NH	CO	NH
NO ₂	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	NH	CO	NH



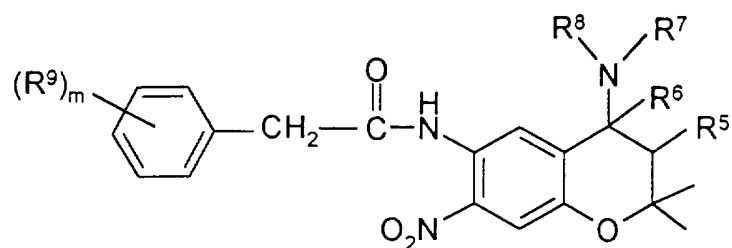
R^1	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n	X	Y	Z
NO_2	H	H	OH	H	i-Pr	H	3	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	jungtis		$-(\text{CH}_2)_4-$		3	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	H	3	CO	NH	CH_2
CO_2Me	Me	Me	OH	H	Me	Me	3	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CO	NH	CH_2
CO_2Me	Me	Me	OH	H	Et	Et	3	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	3	CO	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	CO	NH	CH_2
CO_2Me	Me	Me	jungtis		Me	Me	3	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		3	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	H	3	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	3	CH_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	CH_2	NH	-
CO_2Me	Me	Me	OH	H	Et	Et	4	CH_2	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		3	CH_2	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	H	3	CH_2	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CH_2	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	4	CH_2	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	CH_2	NH	CH_2
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	Me	3	SO_2	NH	-
CO_2Me	Me	Me	OH	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		3	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	H	3	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	3	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	4	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	SO_2	NH	-
NO_2	Me	Me	OH	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		3	NH	CO	NH
NO_2	Me	Me	OH	H	Me	H	3	NH	CO	NH
NO_2	Me	Me	OH	H	Et	H	3	NH	CO	NH
CO_2Me	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	3	NH	CO	NH
NO_2	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	4	NH	CO	NH



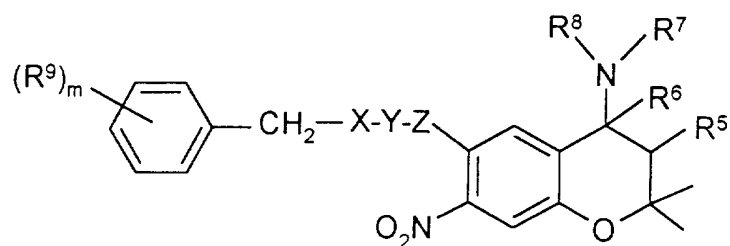
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	N	X	Y	Z
OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
jungtis		Ph	H	0	CO	NH	-
OH	H	Me	H	2	CO	NH	-
OH	H	Me	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	2	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	n-Pr	2	CO	NH	-
jungtis		i-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	i-Pr	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	t-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH=CH ₂	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH ₂ CCH	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Pentilas	H	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pentilas	H	3	CO	NH	-
OH	H	n-Heksilas	H	3	CO	NH	-
OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	Ac	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Et	4	CO	NH	-
OH	H	COEt	H	2	CO	NH	-
OH	H	CO-n-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	2	CO	NH	-
OAce	H	COPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		3	CO	NH	-



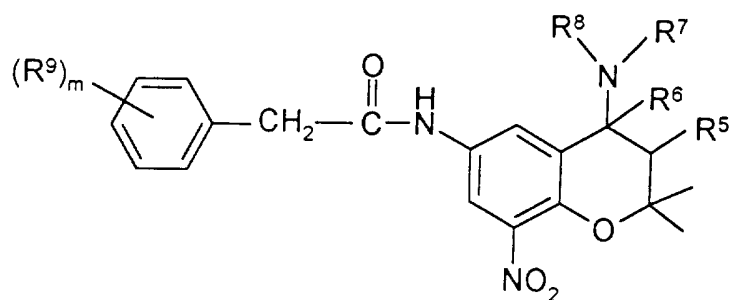
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n	X	Y	Z
OH	H	H	H	3	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	H	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	Et	3	CO	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	4	CH ₂	NH	-
OH	H	Me	H	1	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	Et	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Me	H	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Et	H	1	SO ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	1	SO ₂	NH	-
OH	H	i-Pr	H	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Me	H	1	NH	CO	NH
OH	H	Et	H	1	NH	CO	NH
OH	H	n-Pr	H	1	NH	CO	NH
OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH



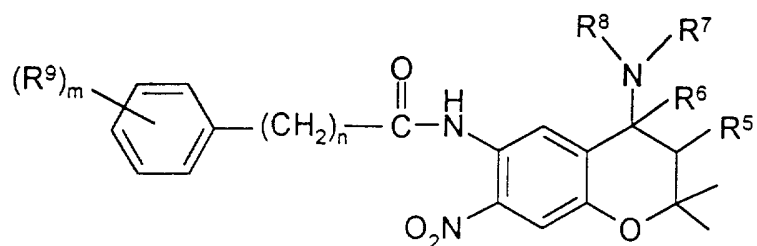
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m
OH	H	c-Pr	H	p-OEt	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1
OH	H	Me	Me	p-OMe	1
OH	H	Me	Me	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	Et	H	p-OMe	1
OH	H	Et	Et	p-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	1
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	Me	H	p-F	1
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	n-Pr	H	p-NHMe	1
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	c-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	m-OMe	1
OH	H	Et	H	m-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	o-OMe	1
OH	H	i-Pr	H	m-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	p-NO ₂	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CN	1
OH	H	Me	H	p-NMe ₂	1
OH	H	Et	H	p-Me	1
OH	H	c-Pr	H	p-OH	1
OH	H	i-Pr	H	p-Cl	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Ac	1
OH	H	Me	H	p-CO ₂ Me	1
OH	H	Et	H	p-NHAc	1
OH	H	c-Pr	H	p-NHAc	1
OH	H	i-Pr	H	p-NHAc	1



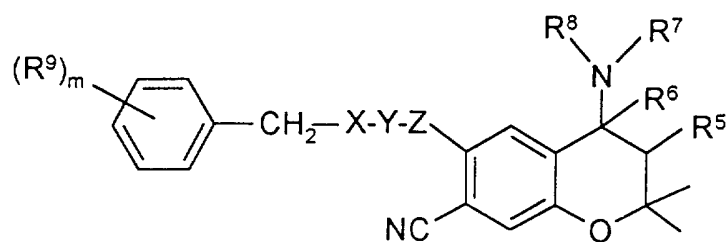
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m	X	Y	Z
OH	H	Et	H	p-Ome	1	CO	NMe	-
OH	H	c-Pr	H	m,p-OCH ₂ O-	1	CO	NH	-
OH	H	Me	H	p-Ome	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	p-F	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	p-Ome	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	Et	p-Me	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	p-Ome	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	p-Br	1	CH ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2	CH ₂	NH	-
OH	H	Me	H	p,m-Me ₃	3	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	CH ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
OH	H	c-Pr	H	p-Ome	1	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	Et	p-NHMe	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-Ome	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	H	p-NH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	p-NHCONH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	p-CN	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	p-NO ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	p-Ac	1	SO ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CO ₂ Me	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Me	H	p-CONH ₂	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Et	H	p-COPh	1	SO ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	SO ₂	NH	-
OH	H	i-Pr	H	p-CF ₃	1	SO ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Ome	1	NH	CO	NH
OH	H	Me	H	p-Ome	1	NH	CO	NH
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	NH	CO	NH
OH	H	n-Pr	H	p-OCF ₃	1	NH	CO	NH
OH	H	i-Pr	H	p-Ome	1	NH	CO	NH



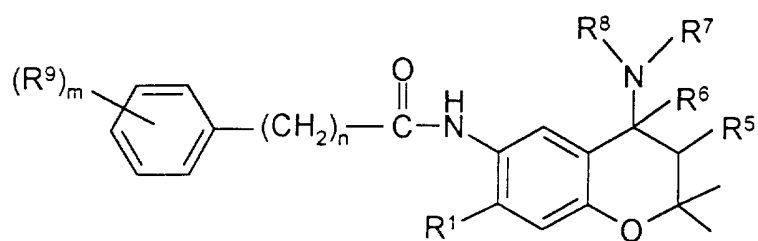
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m
OH	H	H	H	p-Cl	1
jungtis		-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1
OH	H	Me	H	p-OMe	1
OH	H	Me	Me	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	Et	H	p-OMe	1
OH	H	Et	Et	p-OMe	1
OH	H	n-Pr	H	p-OMe	1
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1
jungtis		Me	Me	p-OMe	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	Me	H	p-F	1
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	n-Pr	H	p-NHMe	1
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	c-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-OMe	1
OH	H	Me	H	m-OMe	1
OH	H	Et	H	m-OMe	1
OH	H	n-Pr	H	o-OMe	1
OH	H	i-Pr	H	m-OMe	1
OH	H	Me	Me	p-NO ₂	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CN	1
OH	H	Me	H	p-NMe ₂	1
OH	H	Et	H	p-Me	1
OH	H	n-Pr	H	p-Cl	1
OH	H	i-Pr	H	p-Cl	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Ac	1
OH	H	Me	H	p-CO ₂ Me	1
OH	H	Et	H	p-NHCONH ₂	1
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1
OH	H	i-Pr	H	p-NHCONH ₂	1



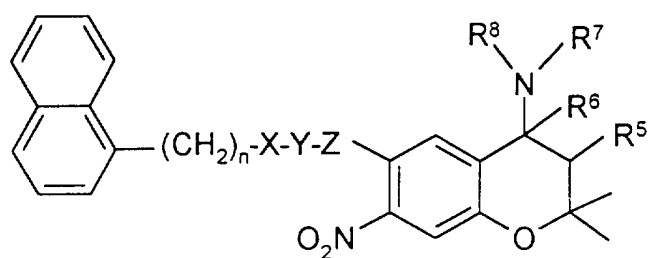
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m	n
OH	H	H	H	p-Cl	1	2
jungtis		-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	2
OH	H	Me	H	p-OMe	1	2
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	1
OH	H	Et	H	p-OMe	1	2
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	1	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	2
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	2
jungtis		Me	Me	p-OMe	1	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-F	1	1
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	2
OH	H	n-Pr	H	p-NHMe	1	2
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	2
OH	H	c-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-OMe	1	2
OH	H	Me	H	m-OMe	1	3
OH	H	Et	H	m-OMe	1	2
OH	H	n-Pr	H	o-OMe	1	4
OH	H	i-Pr	H	m-OMe	1	2
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-NO ₂	1	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CN	1	2
OH	H	c-Pr	H	p-NMe ₂	1	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Me	1	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Cl	1	1
OH	H	c-Pr	H	p-Ph	1	1
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Ac	1	4
OH	H	Me	H	p-CO ₂ Me	1	2
OH	H	i-Pr	H	p-NO ₂	1	1
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	2
OH	H	i-Pr	H	p-NHCONH ₂	1	2



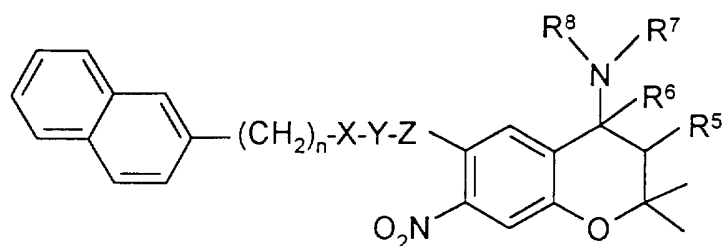
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m	X	Y	Z
OH	H	H	H	p-Cl	1	CO	NH	CH ₂
jungtis		-(CH ₂) ₄ -		p-Ome	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	H	p-Ome	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	p-F	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	p-Ome	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	Et	Et	p-Me	1	CO	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	p-Ome	1	CO	NH	CH ₂
jungtis		Me	Me	p-Br	1	CH ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2	CH ₂	NH	-
OH	H	Me	H	p,m-Me ₃	3	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	CH ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
OH	H	i-Pr	H	p-t-Bu	1	CH ₂	NH	-
OH	H	Et	Et	p-NHMe	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-Ome	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	H	p-NH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Et	H	p-NHCONH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	n-Pr	H	p-CN	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	i-Pr	H	p-NO ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
OH	H	Me	Me	p-Ac	1	SO ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CO ₂ Me	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Me	H	p-CONH ₂	1	SO ₂	NH	-
OH	H	Et	H	p-COPh	1	SO ₂	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	SO ₂	NH	-
OH	H	i-Pr	H	p-CF ₃	1	SO ₂	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-Ome	1	NH	CO	NH
OH	H	Me	H	p-Ome	1	NH	CO	NH
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	NH	CO	NH
OH	H	n-Pr	H	p-OCF ₃	1	NH	CO	NH
OH	H	i-Pr	H	p-Ome	1	NH	CO	NH



R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	m	n
NO ₂	OH	H	H	H	m-Ph	1	1
CO ₂ Me	jungtis		-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	2
CO ₂ Me	OH	H	Me	H	p-OMe	1	1
CO ₂ Et	OH	H	Me	Me	p-F	1	1
CO ₂ Me	OH	H	Et	H	p-OMe	1	1
NO ₂	OH	H	c-Pr	H	o-Ph	1	1
CO ₂ Me	OH	H	n-Pr	H	m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	1
NO ₂	OH	H	Et	H	p-NO ₂	1	1
CO ₂ Et	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Me	OH	H	Me	H	m,p-Me ₃	3	1
CO ₂ Me	OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Et	OH	H	n-Pr	H	p-NMe ₂	1	1
CO ₂ Et	OH	H	i-Pr	H	p-t-Bu	1	2
CO ₂ Et	OH	H	Et	Et	p-NHMe	1	1
CO ₂ H	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		m-OMe	1	1
CO ₂ H	OH	H	Me	H	p-NH ₂	1	1
CO ₂ H	OH	H	Et	H	p-NHCONH ₂	1	1
Ac	OH	H	n-Pr	H	p-CN	1	1
CO ₂ H	OH	H	i-Pr	H	p-NO ₂	1	1
CO ₂ H	OH	H	Me	Me	p-Ac	1	3
Ac	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-CO ₂ Me	1	1
Ac	OH	H	Me	H	p-CONH ₂	1	1
Ac	OH	H	Et	H	p-COPh	1	1
Ac	OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	1
Ac	OH	H	i-Pr	H	p-CF ₃	1	4
Ac	OH	H	-(CH ₂) ₄ -		p-OMe	1	1
CO ₂ Me	OH	H	Me	H	p-OMe	1	1
CO ₂ Me	OH	H	Et	H	m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Me	OH	H	n-Pr	H	p-OCF ₃	1	1
CO ₂ Me	OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	1



R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	N	X	Y	Z
OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
jungtis		Ph	H	0	CO	NH	-
OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
OH	H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
jungtis		i-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	i-Pr	1	CO	NH	-
OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pentilas	H	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pentilas	H	3	CO	NH	-
OH	H	n-Heksilas	H	3	CO	NH	-
OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	Ac	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Et	4	CO	NH	-
OH	H	COEt	H	2	CO	NH	-
OH	H	CO-n-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	2	CO	NH	-
OAc	H	COPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		3	CO	NH	-

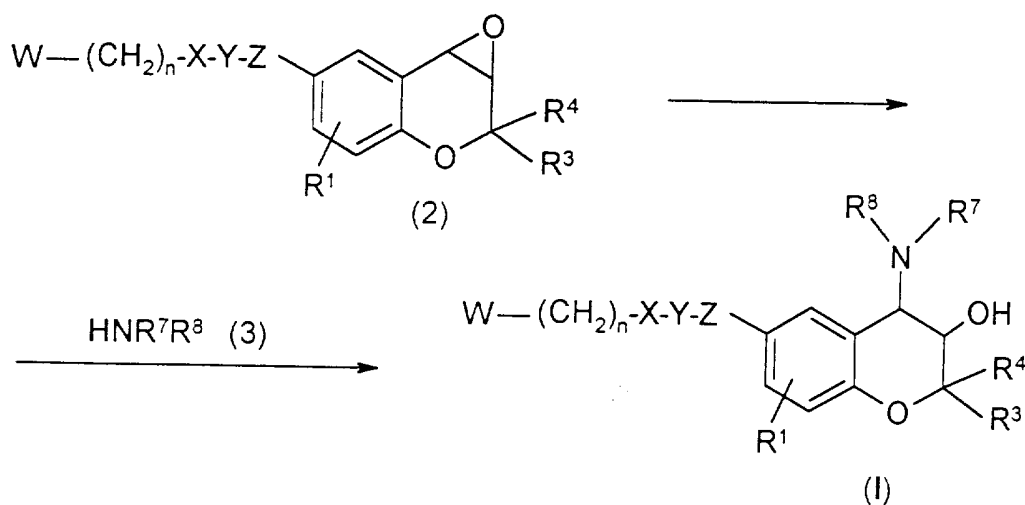


R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	N	X	Y	Z
OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
jungtis		Ph	H	0	CO	NH	-
OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
OH	H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
jungtis		i-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	i-Pr	1	CO	NH	-
OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH=CH ₂	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH ₂ CCH	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pentilas	H	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pentilas	H	3	CO	NH	-
OH	H	n-Heksilas	H	3	CO	NH	-
OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	Ac	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Ac	Et	4	CO	NH	-
OH	H	COEt	H	2	CO	NH	-
OH	H	CO-n-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ CH ₂ OH	H	2	CO	NH	-
OAc	H	COPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	COCH ₂ Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₃ CO-		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH ₂) ₄ -CO-		3	CO	NH	-

Šio išradimo junginiai 3-je ir 4-je pirano žiedo padėtyje turi asimetrinius anglies atomus, ir dėl šių atomų susidaro optiškai aktyvūs junginiai. Tokie optiškai aktyvūs junginiai, kaip ir raceminės modifikacijos, gali būti naudojami šiame išradime. Be to, į šį išradimą taip pat įeina ir cis- bei trans-izomerai dėl stereokonfigūracijos pirano žiedo 3-je ir 4-je padėtyje. Pageidautina naudoti trans-izomerus. Jeigu junginiai gali sudaryti druskas, kaip šio išradimo veiklieji ingredientai, gali būti naudojamos jų farmaciškai tinkamos druskos.

Toliau bus aiškinami šio išradimo junginių gavimo būdai.

Kaip parodyta toliau duodamoje scheme, tie iš (I) formulės junginių, kuriuose R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{2-6} -alkenilo grupę, C_{2-6} -alkinilo grupę, C_{3-6} -cikloalkilo grupę arba fenilo grupę, arba R^7 ir R^8 kartu reiškia $(CH_2)_iX^1(CH_2)_p$, yra gaunami reaguojant (2) formulės junginiui su (3) formulės junginiu inertiniame tirpiklyje:

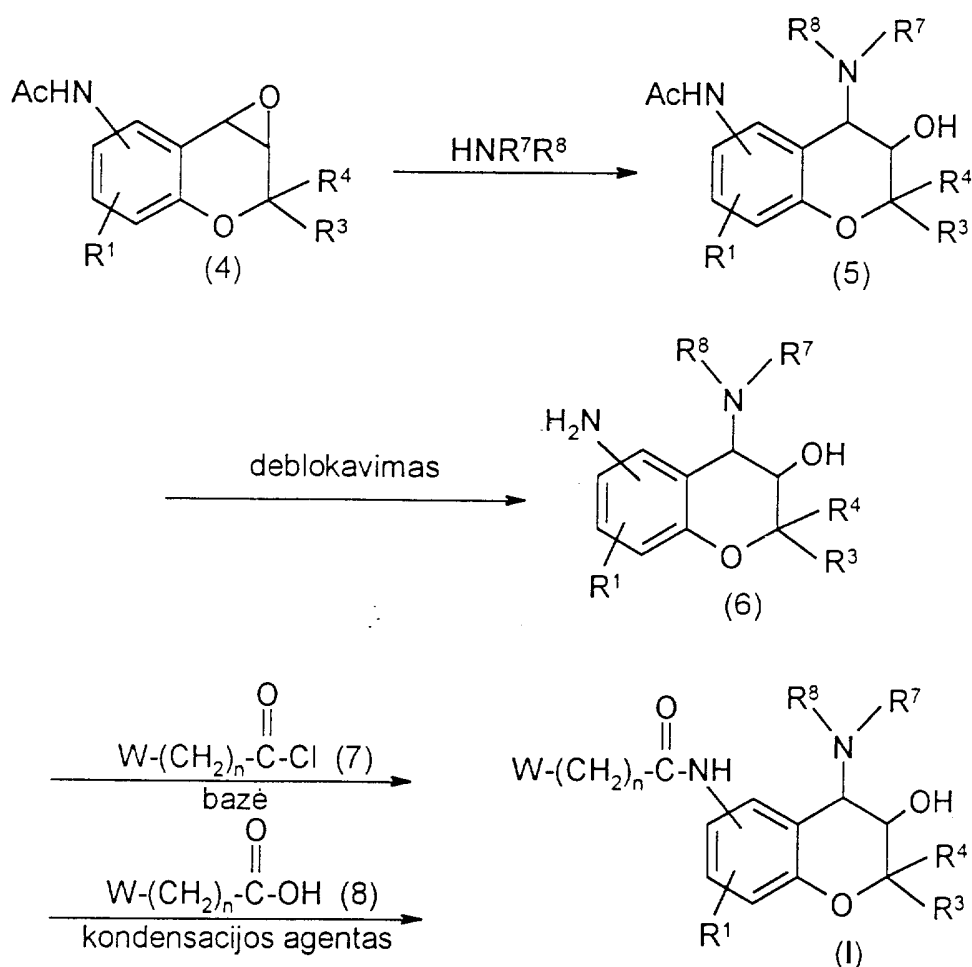


Tirpikliu, naudojamu (2) formulės junginio reakcijoje su (3) formulės junginiu, yra, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichlorešanas, alkoholiai, kaip antai metanolis, etanolis arba propanolis. Be to, reakcija gali būti vykdoma ir be tirpiklio. Tinkamiausi iš šių tirpiklių yra alkoholiai.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros yra nuo -20°C iki reakcijos tirpiklio virimo temperatūros, geriausia nuo 60°C iki 100°C .

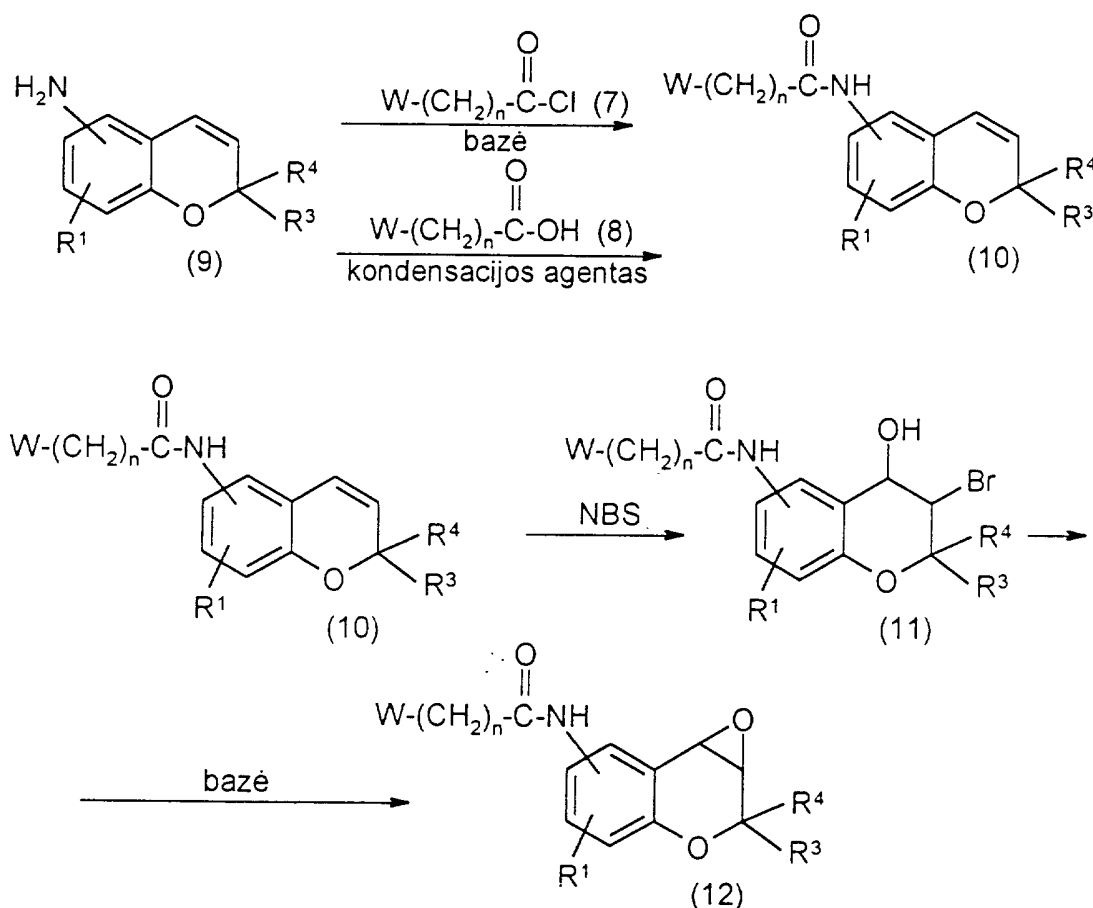
Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas junginio (3)/junginio (2) santykis yra 0,5-4,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

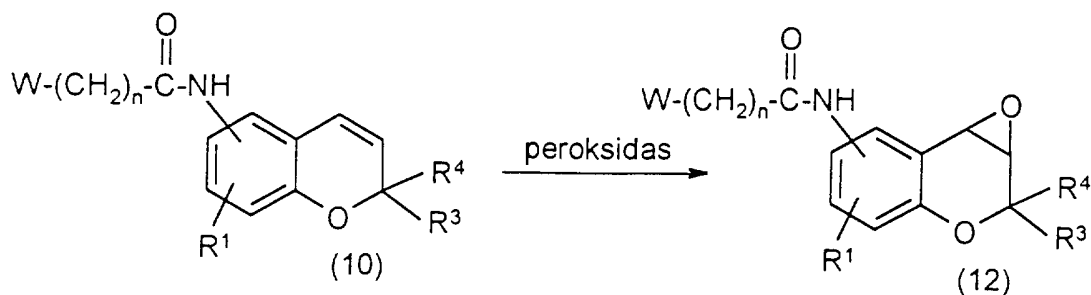
Junginiai, kuriuose ir R^7 , ir R^8 nėra vandenilio atomas, gali būti gaunami veikiant (6) junginį, kuris yra gaunamas deblokavus junginio (5) acetilo grupę (junginys (5) gali būti susintetintas žinomais būdais, aprašytais, pvz., J. M. Evans et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1127, J. Med. Chem. 1986, 29, 2194, J. T. North et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 3397, Japonijos eksponuotoje patentinėje paraiškoje No. Sho 56-57785, Japonijos eksponuotoje patentinėje paraiškoje No. Sho 56-57786 ir Japonijos eksponuotoje patentinėje paraiškoje No. Sho 58-188880), rūgšties chloranhidridu (7), esant bazei, arba veikiant junginį (6) karboksirūgštimi (8), naudojant kondensacijos agentą:



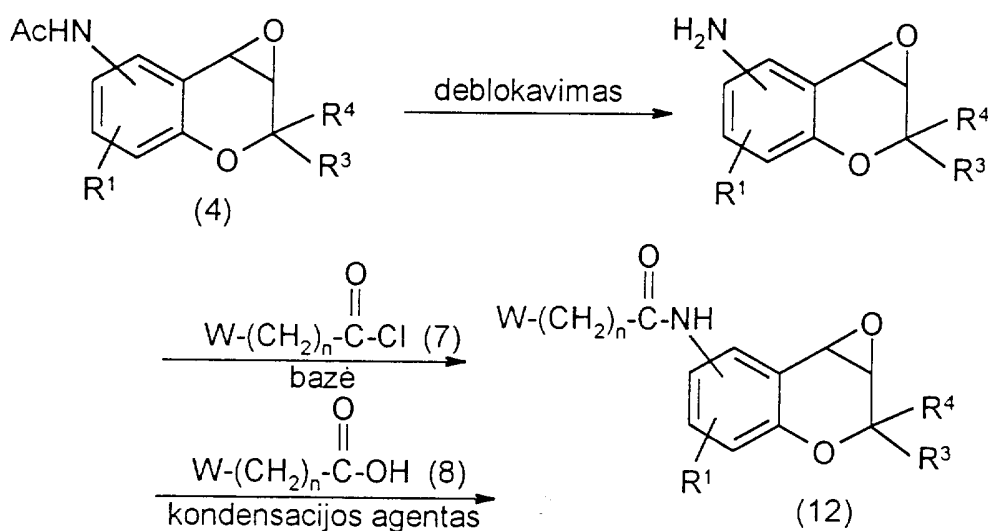
Imant (2) formulės junginius, junginys (12), kuriame X reiškia C=O, Y reiškia NH, o Z reiškia jungtį, gali būti susintetintas žinomais būdais, aprašytais, pvz., J. M. Evans et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1127, J. Med. Chem. 1986, 29, 2194, J. T. North et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 3397, Japonijos eksponuotoje patentinėje paraiškoje No. Sho 56-57785, Japonijos eksponuotoje patentinėje paraiškoje No. Sho 56-57786 ir Japonijos eksponuotoje patentinėje paraiškoje No. Sho 58-188880).

Konkrečiau, junginys (12) gali būti gautas reakcijoje, kurioje junginys (9) veikiamas chloranhidridu (7), esant bazei, arba junginys (9) veikiamas karboksirūgštimi (8), naudojant kondensacijos agentą, susidarant junginiui (10), o gautas junginys (10) paverčiamas bromhidrinu (11), veikiant N-bromgintaro rūgšties imidu; po to šis bromhidrinas epoksidinamas, esant bazei. Junginys (10) gali būti epoksidinamas tiesiogiai, naudojant peroksidaž:

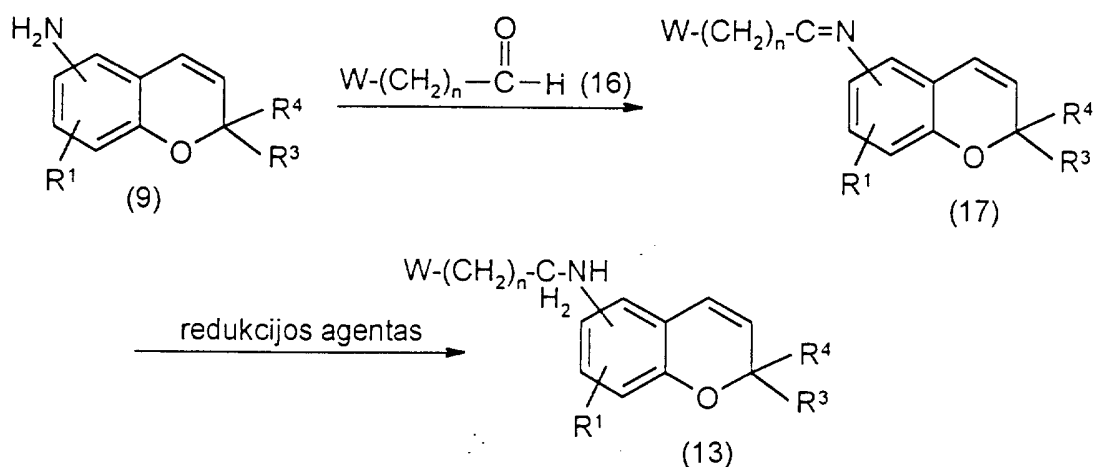
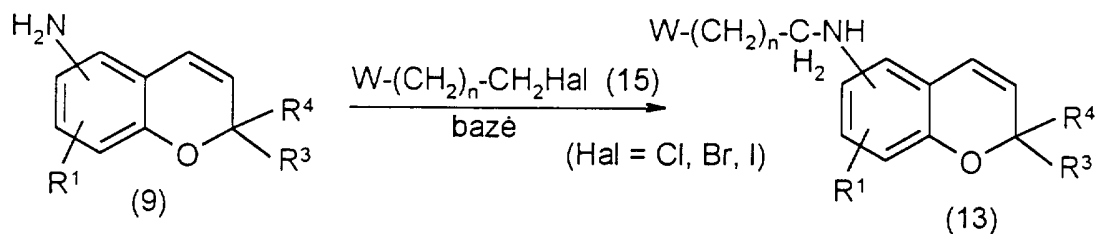
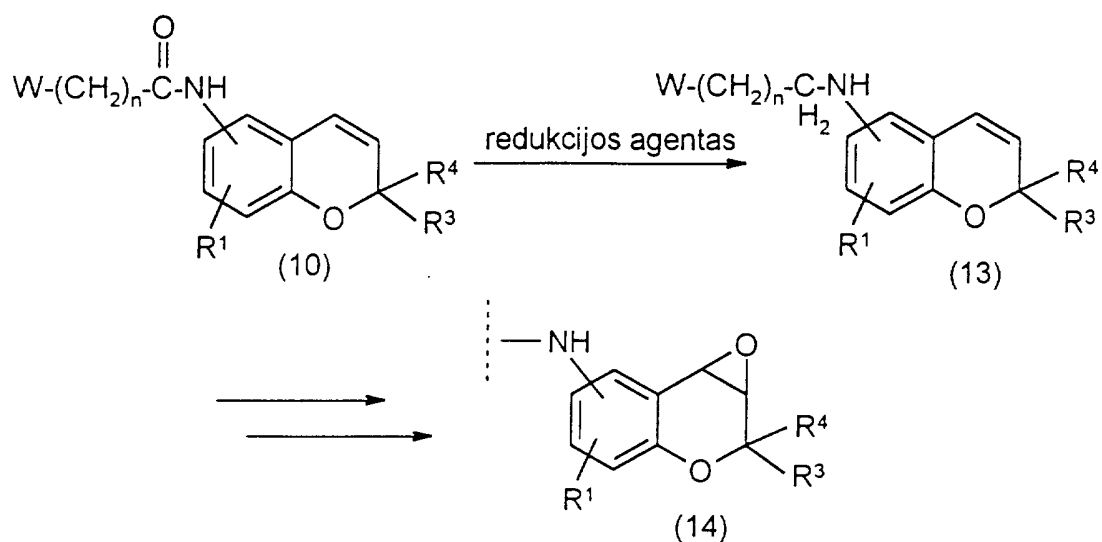




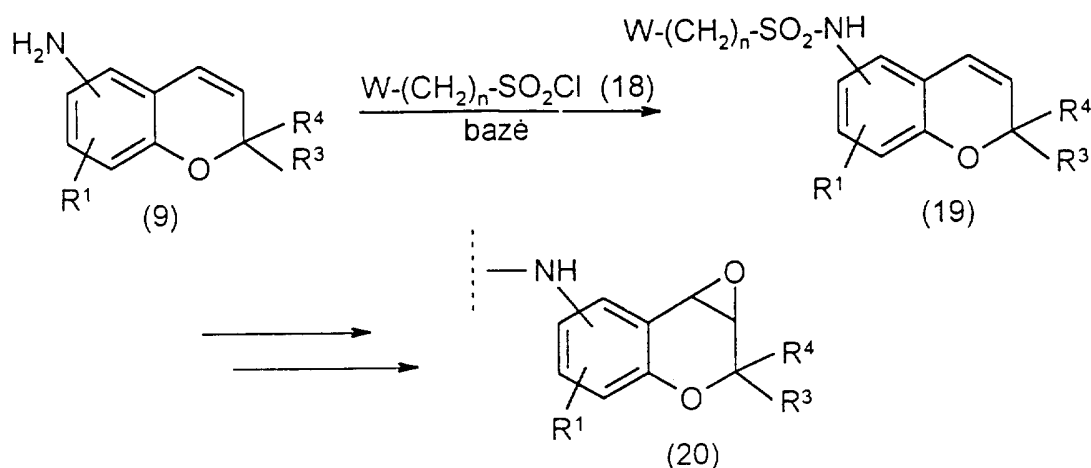
Junginys (12) gali būti gaunamas reakcijoje, kurioje deblokavus (4) junginio acetilo grupę, panaudojant bazę, deblokuotas junginys veikiamas chloranhidridu (7), esant bazės, arba karboksirūgštimi (8), naudojant kondensacijos agentą:



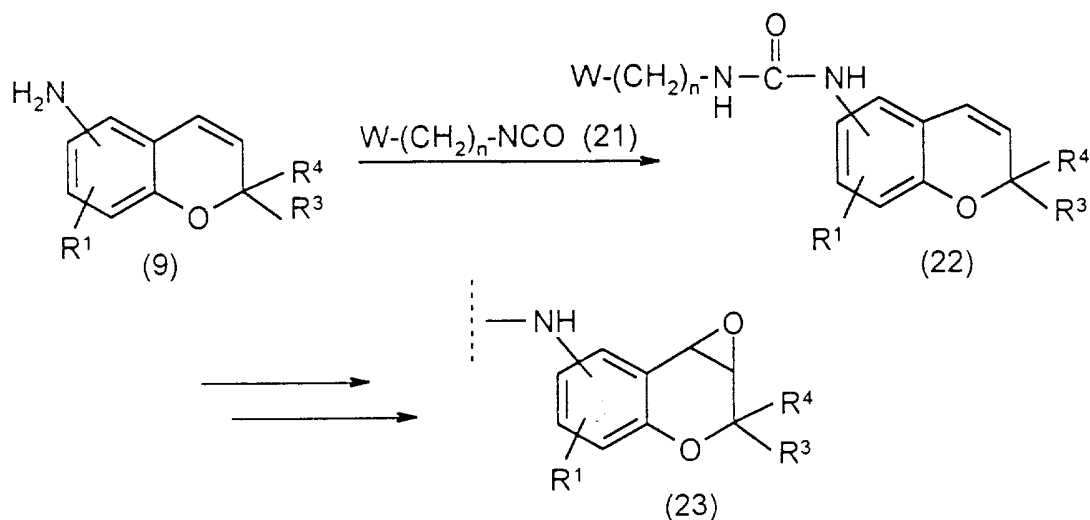
Imant (2) formulės junginius, junginys (14), kuriame X reiškia CH_2 , Y reiškia NH, o Z reiškia jungtį, yra gaunamas iš junginio (13), kuris gaunamas redukuojant junginį (10) redukcijos agentu, tais pačiais aukščiau minėtais būdais. Be to, junginys (13) yra gaunamas veikiant junginį (9) junginiu (15) esant bazės, arba redukuojant junginį (17) tinkamu redukcijos agentu:



Imant (2) formulės junginius, junginys (20), kuriame X reiškia SO_2 , Y reiškia NH, o Z reiškia jungtį, yra gaunamas iš junginio (19), kuris gaunamas veikiant junginį (9) junginiu (18) esant bazės, tais pačiais aukščiau minėtais būdais:

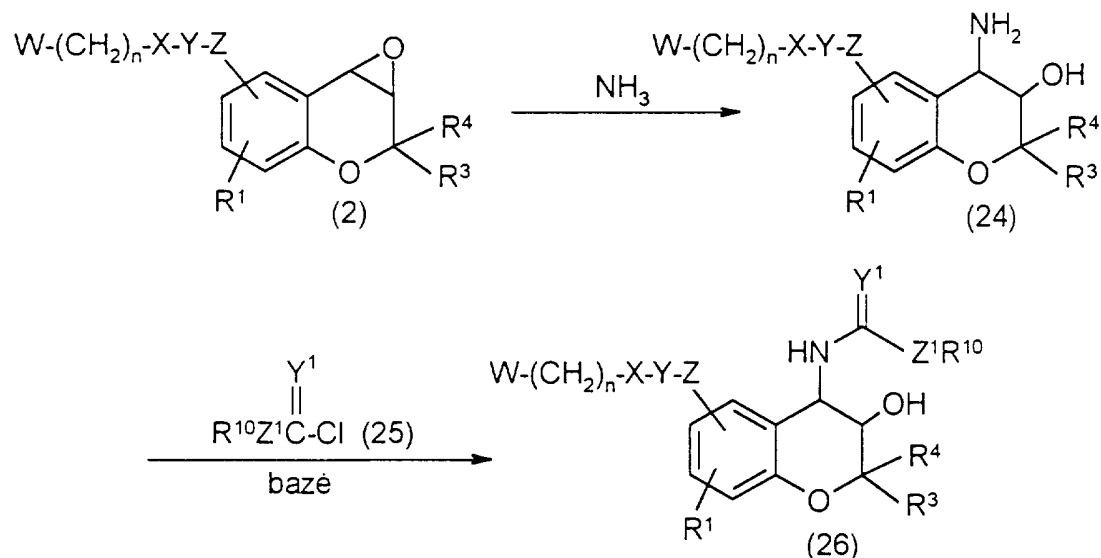


Imant (2) formulės junginius, junginys (23), kuriame X reiškia NH, Y reiškia C=O, Z reiškia NH, yra gaunamas iš junginio (22), kuris gaunamas veikiant junginį (9) junginiu (21), tais pačiais aukščiau minėtais būdais:



Imant (I) formulės junginius, kaip parodyta toliau duodamoje schemoje, junginys (26), kuriame R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą arba $C(=Y^1)Z^1R^{10}$, yra gaunamas veikiant (24) formulės junginį, kuris yra lengvai gaunamas veikiant (2) formulės junginį amoniaku ((2) formulės junginio pavertimas į (24) formulės junginį yra žinomas, ir šią reakciją galima vykdyti, pavyzdžiui, pagal Japonijos eksponuotą patentinę paraišką No. Sho 58-67683, Japonijos eksponuotą

patentinę paraišką No. Sho 58-188880 ir Japonijos eksponuotą patentinę paraišką No. Sho 58-201776), ir (25) formulės junginiu inertiniame tirpiklyje, esant bazei:



(24) formulės junginys yra gaunamas, veikiant (2) formulės junginį amoniaku inertiniame tirpiklyje.

Šioje reakcijoje naudojamais tirpikliais gali būti paminėti tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahydrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichloretanas, alkoholiai, kaip antai metanolis arba etanolis. Tinkamiausi iš šių tirpiklių yra alkoholiai.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo šaldant ledu gaunamos temperatūros iki reakcijos tirpiklio virimo temperatūros, geriausia nuo 40 °C iki 80 °C.

Geriausią reakciją vykdyti slėgį išlaikančiame stiklo vamzdyje arba autoklavoje.

Kaip tirpiklis, naudojamas (24) formulės junginio reakcijoje su (25) formulės junginiu, yra, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahydrofuranas, halogeninti

tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichloretanas, alkoholiai, kaip antai metanolis, etanolis arba propanolis. Ši reakcija gali būti vykdoma ir be tirpiklio. Tinkamiausi iš šių tirpiklių yra halogeninti tirpikliai.

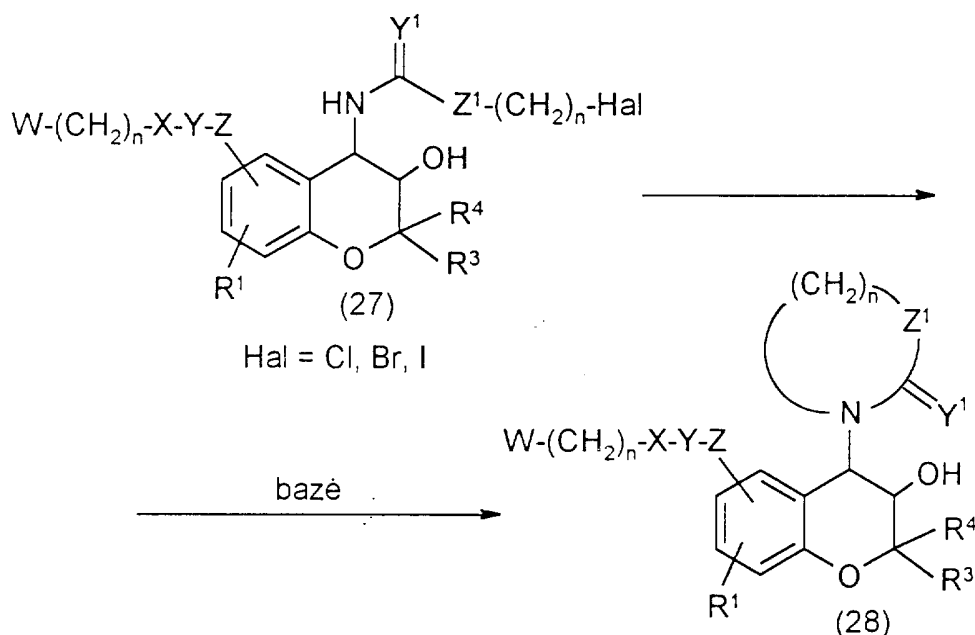
Reakcijoje naudojamomis bazėmis yra, pavyzdžiui, trialkilaminai, kaip antai trietilaminas ir etildiizopropilaminas, piridiniai, kaip antai piridinas, 2,6-lutidinas, 2,6-di-t-butilpiridinas ir 2,6-di-t-butil-4-metilpiridinas, geriausia trietilaminas, etildiizopropilaminas ir piridinas.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki reakcijos tirpiklio virimo temperatūros, geriausia nuo $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas bazės/junginio (25) santykis yra 0,5-2,0 ribose, geriausia 1,0-1,5.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas junginio (25)/junginio (24) santykis yra 0,5-2,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

Imant (I) formulės junginius, kaip parodyta toliau duodamoje schemoje, junginys (28), kuriame R^7 ir R^8 kartu reiškia $(\text{CH}_2)_q \text{Z}^1 \text{C}(=\text{Y}^1)$, yra gaunamas veikiant (27) formulės junginį baze inertiniame tirpiklyje:



Kaip tirpiklis, naudojamas (27) formulės junginio reakcijoje su baze gali būti, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichloretanas, alkoholiai, kaip antai

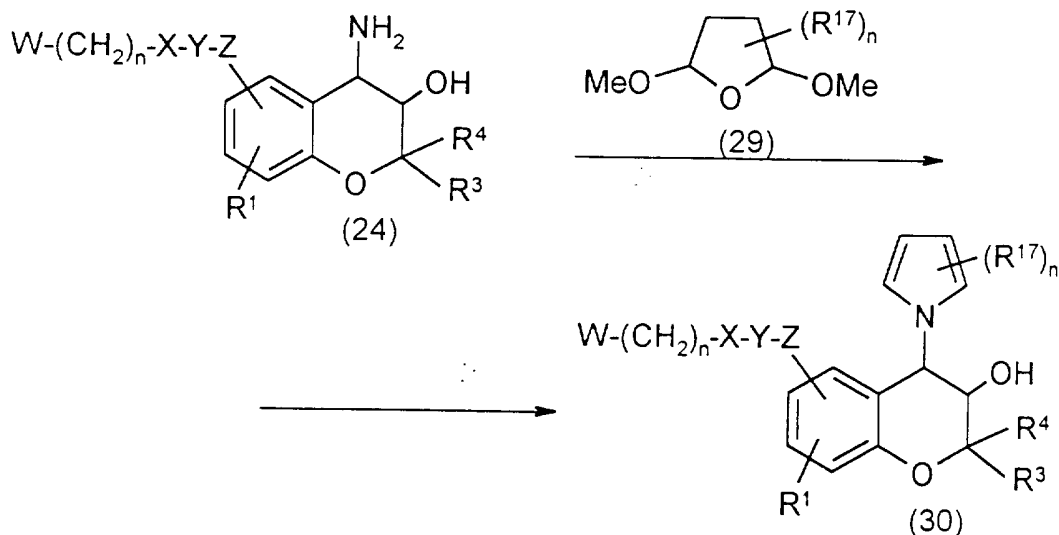
metanolis, etanolis arba propanolis. Iš šių tirpiklių tinkamesni yra alkoholiai. Ši reakcija gali būti vykdoma ir be tirpiklio. Tinkamiausiais tirpikliais yra sulfoksidai ir amidai.

Kaip reakcijoje naudojamos bazės gali būti paminėtas natrio hidridas, kalio hidridas, kalio alkoksida, kaip antai kalio t-butoksidas, natrio alkoksida, kaip antai natrio metoksidas ir natrio etoksidas, tetraalkilamonio hidroksida, kaip antai tetrametilamonio hidroksidas ir tetraetilamonio hidroksidas, ketvirtiniai amonio halogenidai, kaip antai trimetilbenzilamonio bromidas, neorganinės šarminių metalų druskos, kaip antai kalio karbonatas, rūgštusis kalio karbonatas, kalio hidroksidas, natrio karbonatas, rūgštusis natrio karbonatas ir natrio hidroksidas.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki reakcijos tirpiklio virimo temperatūros, geriausia nuo $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas bazės/junginio (27) santykis yra 0,5-2,0 ribose, geriausia 1,0-1,5.

Imant (I) formulės junginius, kaip parodyta toliau duodamoje schemoje, junginys (30), kuriame R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, yra sintetinamas iš junginio (24):



Junginys (30) yra gaunamas veikiant junginį (24) junginiu (29) inertiniame tirpiklyje, esant rūgštinio katalizatoriaus.

Kaip šioje reakcijoje naudojami tirpikliai gali būti paminėti, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai

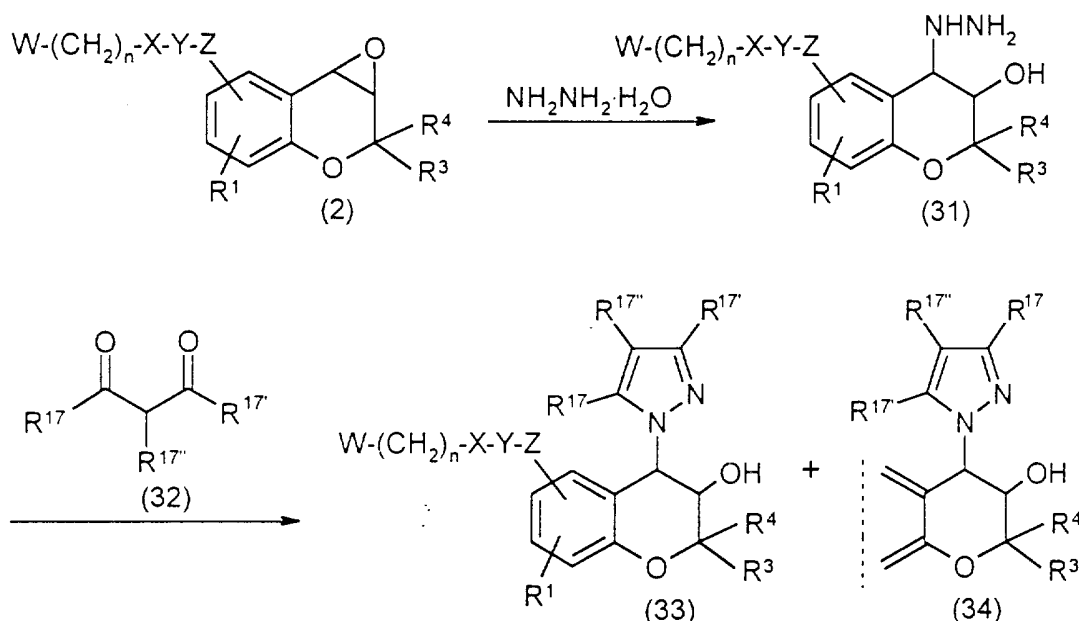
dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichloretanas. Ši reakcija gali būti vykdoma ir be tirpiklio. Kaip tirpiklis gali būti naudojamas ir grynas rūgštinis katalizatorius.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo šaldant ledu gaunamos temperatūros iki reakcijos tirpiklio virimo temperatūros, geriausia tirpiklio virimo temperatūra.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas junginio (29)/junginio (24) santykis yra 0,5-4,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

Kaip rūgštinis katalizatorius gali būti paminėta vandenilio chlorido rūgštis, sulfato rūgštis, skruzdžių rūgštis, acto rūgštis ir propiono rūgštis.

Imant (I) formulės junginius, kaip parodyta toliau duodamoje scheme, junginys (33) ir junginys (34), kuriuose R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirazolilo grupę, yra susintetinamas iš junginio (2) per dvi stadijas:



Junginys (31) yra gaunamas veikiant junginį (2) hidrazino monohidratu inertiniame tirpiklyje.

Kaip šioje reakcijoje naudojami tirpikliai gali būti paminėti, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris,

dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichloretanas, ir alkoholiai, kaip antai metanolis ir etanolis. Tinkamiausi tirpikliai yra alkoholiai.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo šaldant ledu gaunamos temperatūros iki reakcijos tirpiklio virimo temperatūros, geriausia nuo 40 °C iki 80 °C.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas hidrazino monohidrato/junginio (2) santykis yra 0,5-10,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

Junginys (33) ir junginys (34) yra gaunami veikiant junginį (31) junginiu (32) inertiniame tirpiklyje.

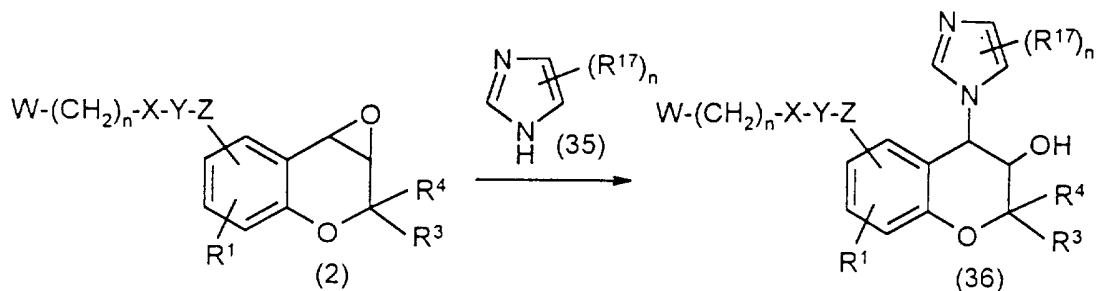
Kaip šioje reakcijoje naudojami tirpikliai gali būti paminėti, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichloretanas, ir alkoholiai, kaip antai metanolis ir etanolis. Reakcija gali būti vykdoma ir be tirpiklio.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo šaldant ledu gaunamos temperatūros iki reakcijos tirpiklio virimo temperatūros.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas junginio (32)/junginio (31) santykis yra 0,5-5,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

Junginys (33) ir junginys (34) išskiriami organinėje chemijoje žinomais išskyrimo metodais, tokiais kaip perkristalinimas arba kolonėlių chromatografija.

Imant (I) formulės junginius, kaip parodyta toliau duodamoje scheme, junginys (36), kuriame R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro imidazolilo grupę, yra gaunamas veikiant junginį (2) junginiu (35) inertiniame tirpiklyje esant natrio hidrido. Pageidautina kartu naudoti fazių pernešimo katalizatorių, tokį kaip 18-kraun-6-eteris.

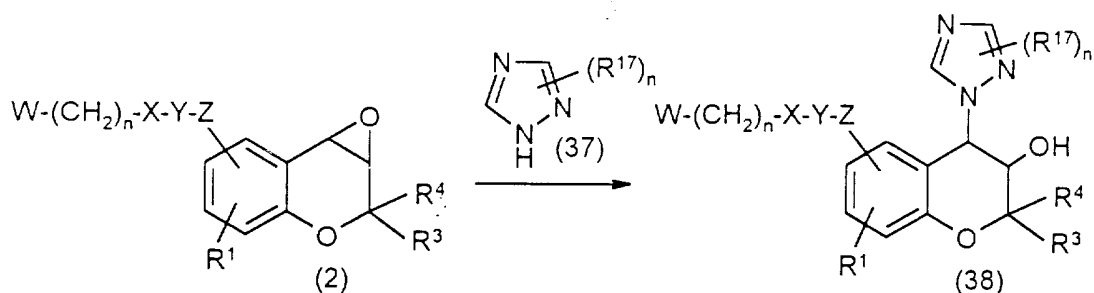


Kaip šioje reakcijoje naudojami tirpikliai gali būti paminėti, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichloretanas, ir aromatiniai tirpikliai, kaip antai benzenas ir toluenas; tinkamiausi yra aromatiniai tirpikliai.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo šaldant ledų gaunamos temperatūros iki reakcijos tirpiklio virimo temperatūros.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas junginio (35)/junginio (2) santykis yra 0,5-5,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

Imant (I) formulės junginius, kaip parodyta toliau duodamoje schemoje, junginys (38), kuriame R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 1,2,4-triazolilo grupę, yra gaunamas veikiant junginį (2) junginiu (37) inertiniame tirpiklyje esant natrio hidrido. Pageidautina kartu naudoti fazių pernešimo katalizatorių, tokį kaip 18-kraun-6-eteris.



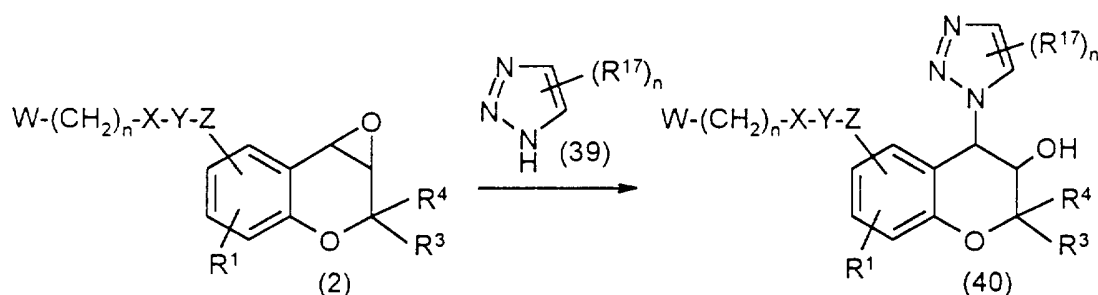
Kaip šioje reakcijoje naudojami tirpikliai gali būti paminėti, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai

dichlormetanas, chloroformas ir dichloretanas, ir aromatiniai tirpikliai, kaip antai benzenas ir toluenas. Tinkamiausi yra aromatiniai tirpikliai.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo šaldant ledu gaunamos temperatūros iki reakcijoje naudojamo tirpiklio virimo temperatūros.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas junginio (37)/junginio (2) santykis yra 0,5-5,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

Imant (I) formulės junginius, kaip parodyta toliau duodamoje scheme, junginys (40), kuriame R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro 1,2,3-triazolilo grupę, yra gaunamas veikiant junginį (2) junginiu (39) inertiniame tirpiklyje esant natrio hidrido. Pageidautina kartu naudoti fazių pernešimo katalizatorių, tokį kaip 18-kraun-6-eteris.

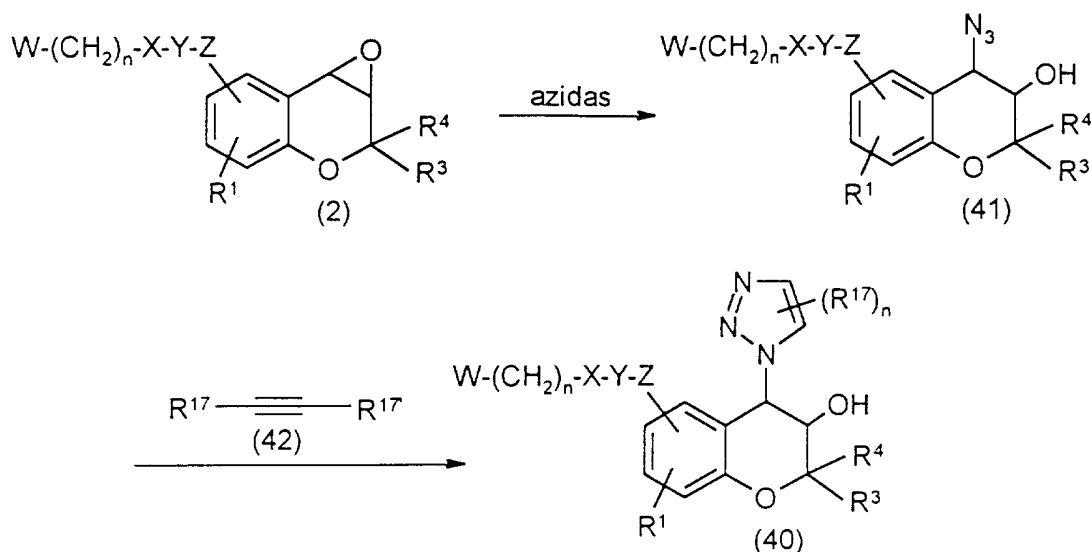


Kaip šioje reakcijoje naudojami tirpikliai gali būti paminėti, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichloretanas, ir aromatiniai tirpikliai, kaip antai benzenas ir toluenas. Tinkamiausi yra aromatiniai tirpikliai.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo šaldant ledu gaunamos temperatūros iki reakcijoje naudojamo tirpiklio virimo temperatūros.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas junginio (39)/junginio (2) santykis yra 0,5-5,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

Junginys (40) gali būti susintetinamas iš junginio (2) per dvi stadijas kaip parodyta toliau duodamoje reakcijos scheme:



Junginys (41) yra gaunamas veikiant junginį (2) azidu, tokiu kaip natrio azidas, ličio azidas ir trimetilsililazidas, inertiniame tirpiklyje.

Kaip šioje reakcijoje naudojami tirpikliai gali būti paminėti, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidai, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichloretnas, ir aromatiniai tirpikliai, kaip antai benzenas ir toluenas. Tinkamiausi yra aromatiniai tirpikliai.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo šaldant ledu gaunamos temperatūros iki reakcijoje naudojamo tirpiklio virimo temperatūros.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas azido/junginio (2) santykis yra 0,5-5,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

Junginys (40) yra gaunamas veikiant junginį (41) junginiu (42) inertiniame tirpiklyje.

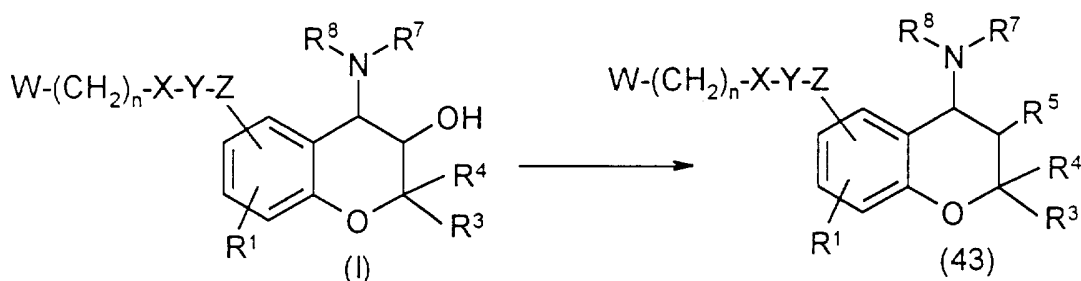
Kaip šioje reakcijoje naudojami tirpikliai gali būti paminėti, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidai, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas, halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichloretnas, ir aromatiniai tirpikliai, kaip antai benzenas ir toluenas. Tinkamiausi yra aromatiniai tirpikliai.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo 5 °C iki 140 °C, geriausia nuo 80 °C iki 120 °C.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas junginio (42)/junginio (41) santykis yra 0,5-5,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

Pageidautina reakciją vykdyti slėgį išlaikančiame stikliniame vamzdyje arba autoklavoje.

Imant (I) formulės junginius, kaip parodyta toliau duodamoje scheme, junginys (43), kuriame R^5 reiškia C_{1-6} -alkilkarboniloksigrupę, gali būti susintetinami veikiant junginį (I) acilinimo agentu inertiniame tirpiklyje, esant tinkamai bazei:



Kaip šioje reakcijoje naudojami tirpikliai gali būti paminėti, pavyzdžiui, tokie tirpikliai: sulfoksidai, kaip antai dimetilsulfoksidas, amidai, kaip antai dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, eteriai, kaip antai etilo eteris, dimetoksietanas ir tetrahidrofuranas ir halogeninti tirpikliai, kaip antai dichlormetanas, chloroformas ir dichlorešanas. Reakciją galima vykdyti ir be tirpiklio.

Šioje reakcijoje naudojamos reakcijos temperatūros paprastai yra nuo šaldant ledu gaunamos temperatūros iki reakcijoje naudojamo tirpiklio virimo temperatūros.

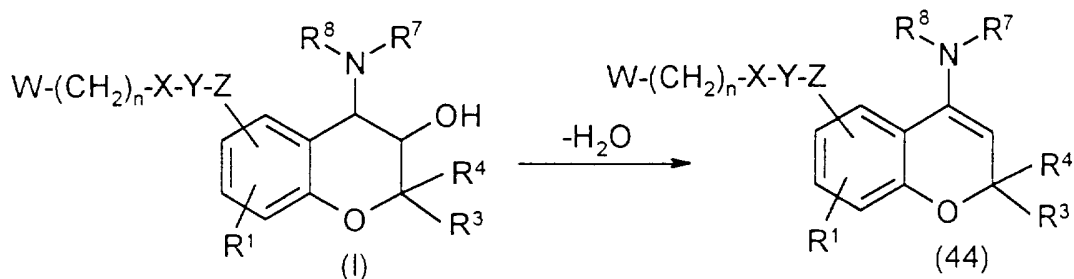
Kaip šioje reakcijoje naudojamos bazės gali būti paminėtas trietilaminas, piridinas, diizopropiletilaminas ir DBU (diazabicikloundecenas).

Acilinimo agentais gali būti rūgščių halogenanhidridai, kaip antai chloranhidridai ir bromanhidridai, ir rūgščių anhidridai.

Kai dėl reaguojančių medžiagų santykio, tai imamas junginio (I)/acilinimo agento santykis yra 0,5-4,0 ribose, geriausia 1,0-2,0.

Imant (I) formulės junginius, kaip parodyta toliau duodamoje scheme, junginys (44), kuriame R^7 ir R^8 kartu sudaro jungtį, yra gaunami

veikiant junginį (I) inertiniame tirpiklyje neorganinėmis bazėmis, kaip antai kalio karbonatu, natrio hidroksidu, kalio hidroksidu ir natrio hidridu, arba organinėmis bazėmis, kaip antai tetraalkilamonio hidroksidu:



Imant (I) formulės junginius, gali būti pagaminami optiškai aktyvūs izomerai, pavyzdžiui, raceminių modifikacijų išskirstymo į optinius izomeres metodais (Japonijos eksponuota patentinė paraiška No. Hei-3-141286, US patentas No. 5,097,037 ir EP-A-409165). Junginių, kurių formulės (6) ir (24) optiškai aktyvūs izomerai gali būti susintetinti asimetrinės sintezės metodais (Japonijos nacionalinė publikacija No. Hei 5-507645, Japonijos eksponuota patentinė paraiška No. Hei 5-301878, Japonijos eksponuota patentinė paraiška No. Hei 7-285983, EP-A-535377 ir US patentas No. 5,420,314).

Kaip jau buvo minėta, šiame išradime nustatyta, kad (I) formulės junginiai pasižymi stipriu širdies plakimų skaičių per minutę mažinančiu aktyvumu. Kadangi šio išradimo junginiai nepasižymi širdies funkcijos retardaciniu aktyvumu, bet greičiau jie pasižymi širdies plakimų skaičių per minutę mažinančiu aktyvumu, jie gali turėti širdies raumenų susitraukimą stiprinantį aktyvumą net ir tuo atveju, kai jie vartojami tokiais pačiais kiekiais, kokių reikia kardiotoniniam aktyvumui pasiekti. Kadangi jie pasižymi tokiu aktyvumu, manoma, kad šio išradimo junginiai gali mažinti širdies raumenų sunaudojamo deguonies kiekį, o tuo pačiu ir širdies raumenų judrumo apkrovą ir turėti išreikštą priešstenokardinį aktyvumą. Be to, taip pat laikoma, kad jie pailgina efektyvų refraktorinį periodą ir todėl pasižymi priešaritminiu aktyvumu. Tokiu būdu, galima laukti, kad šio išradimo junginiai bus tinkami širdies ir kraujagyslių sutrikimų, susijusių su deguonies sunaudojimu, energijos sunaudojimu arba širdies judrumo sukeltu metabolizmu, gydymui, o taip pat ir kitų širdies sutrikimų, atsižvelgiant į junginių sugebėjimą mažinti

širdies plakimų per minutę skaičių, gydymui. Pavyzdžiui, šio išradimo junginiai yra tinkami kaip vaistai žinduolių, įskaitant žmogų, širdies nepakankamumui gydyti, taip pat kaip vaistai širdies ir kraujagyslių sutrikimams, kuriuos sukelia širdies nepakankamumas, gydyti, kaip pavyzdžiui, vaistai išeminei kardiopatijai gydyti, vaistai hipertenzijai gydyti, vaistai nuo širdies skysčių sulaikymo, vaistai nuo plautinės hipertenzijos, vaistai nuo valvulito, vaistai įgimties širdies sutrikimams gydyti, vaistai nuo širdies raumenų sutrikimų, vaistai nuo plaučių edemos, vaistai nuo apkrovos anginos, vaistai nuo miokardo infarkto, vaistai nuo aritmijos ir vaistai nuo prieširdžių virpėjimo.

Šiame išradime pateikiamos farmacinės kompozicijos, kuriose yra (I) formulės junginio efektyvus kiekis šioms ligoms gydyti.

Kaip šio išradimo junginių vartojimo būdas gali būti paminėtas parenterinis vartojimas injekcijomis (subkutaninės, intraveninės, intraraumeninės arba intraperitoninės injekcijos), tepalais, žvakutėmis arba aerozoliais, arba peroralinis vartojimas tablečių, kapsulių, granulių, piliulių, sirupų, skysčių, emulsijų arba suspensijų forma.

Aukščiau minėtose farmakologinėse arba veterinarinėse šio išradimo kompozicijose šio išradimo junginio kiekis sudaro nuo maždaug 0,01 iki 99,9 masės %, geriausia nuo maždaug 0,1 iki 30 masės %, skaičiuojant nuo bendros kompozicijos masės.

Į šio išradimo junginius arba į šio išradimo junginius turinčias kompozicijas gali būti įterpiami kiti farmakologiškai arba veterinariškai aktyvūs junginiai. Be to, šio išradimo kompozicijose gali būti keletas šio išradimo junginių.

Šio išradimo junginio klinikinė dozė kinta priklausomai nuo paciento amžiaus, kūno masės, jautrumo arba ligos simptomų ir t.t. Tačiau bendru atveju efektyvi dozė suaugusiam paprastai yra nuo maždaug 0,003 iki 1,5 g, geriausia nuo maždaug 0,01 iki 0,6 g. Jeigu reikia, gali būti naudojama ir išeinanti iš šių ribų dozė.

Gali būti pagaminamos įvairios tinkamos receptūros su šio išradimo junginiais priklausomai nuo vartojimo būdo įprastais paprastai vartojamais farmacinių kompozicijų pagaminimo metodais.

Konkrečiau kalbant, gali būti pagaminamos tabletės, kapsulės, granulės arba piliulės, naudojant pagalbines medžiagas, kaip antai baltąjį cukrų, laktozę, gliukozę, krakmolą arba manitolį; rišiklius, kaip antai hidroksipropilceliuliozę, sirupus, gumiarabiką, želatiną, sorbitolį, tragakanto dervą, metilceliuliozę arba polivinilpirolidoną; dispergiklius, kaip antai krakmolą, karboksimetilceliuliozę (CMC) arba jos kalcio druską, kristalinės celiuliozės miltelius arba polietilenglikolį (PEG); tepalus, kaip antai talką, magnio arba kalcio stearatą, silicio dioksidą; ir išsimaišymą pagerinančias medžiagas, kai antai natrio lauratą, glicerolį ir t.t.

Injekcijoms skirtos vaistinės formos, tirpalai (skysčiai), emulsijos, suspensijos, sirupai arba aerozoliai gali būti pagaminami naudojant tirpiklį veikliajam ingredientui, kaip antai vandenį, etilo alkoholį, izopropilo alkoholį, propilenglikolį, 1,3-butilenglikolį arba polietilenglikolį; paviršiaus aktyviasias medžiagas, kaip antai riebalų rūgščių sorbitano esterius, riebalų rūgščių polioksietileno sorbitano esterius, riebalų rūgščių polioksietileno esterius, hidrinto ricinos aliejaus polioksietileno eterį, lecitiną; suspenduojančius agentus, kaip antai celiuliozės darinius, tokius kaip karboksimetilceliuliozės darinių, kaip antai metilceliuliozės, natrio druskas arba gamtines dervas, kaip antai tragakanto dervą arba gumiarabiką; arba konservantus, kaip antai para-hidroksibenzenkarboksirūgštį, benzalkonio chloridą, sorbo rūgšties druskas ir t.t.

Tepalai, kurie yra intrakutaniniai preparatai, gali būti pagaminami panaudojant, pvz., baltąjį vazeliną, skystą parafiną, aukštesnius alkoholius, Makrogolio tepalą, hidrofilinį tepalo pagrindą arba hidrogelinį pagrindą ir t.t.

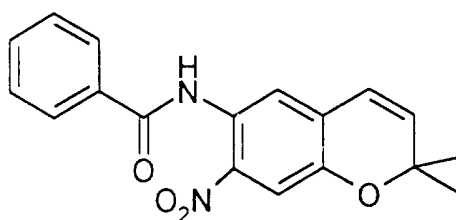
Žvakutės gali būti pagaminamos panaudojant, pvz., kakavos sviestą, polietilenglikolį, lanoliną, riebalų rūgščių trigliceridus, kokoso aliejų, polisorbata ir t.t.

Geriausias išradimo įgyvendinimo variantas

Dabar šis išradimas bus aprašomas remiantis pavyzdžiais, bet jis nėra apribotas šiais pavyzdžiais.

Sintezės pavyzdžiai

1 standartinis pavyzdys: 6-(Benzoilamino)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (IV-1) sintezė

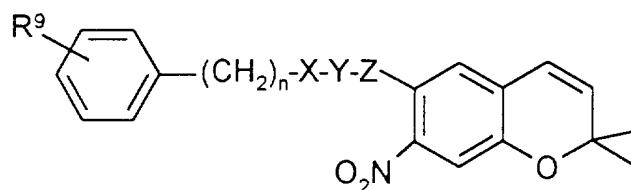


Į 6-amino-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (kuris buvo susintetintas pagal Evans, J.M. et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1127 metodą) (700 mg, 3,18 mmol) ir trietilamino (0,58 ml, 1,3 ekv.) tirpalą chloroforme (10 ml) 0 °C temperatūroje pridedama benzoilo chlorido (0,55 ml, 1,5 ekv.). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje tris valandas ir kambario temperatūroje - 1,5 val. Į gautą mišinį pridėjus sotaus vandeninio amonio chlorido tirpalo, mišinys ekstrahuojamas chloroformu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gauta liekana valoma chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas = 5:1), ir gaunamas norimas produktas (570 mg, 55 %), kuris yra oranžinė kieta medžiaga.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,45 (s, 3H), 5,87 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,40 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,40-8,05 (m, 7H),
8,56 (s, 1H).

Toliau duodami junginiai buvo gauti tokiu pačiu būdu pagal 1 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką, vietoj benzoilo chlorido naudojant rūgščių chloranhidridus (kuriuos galima nusipirkti iš prekybininkų kaip reagentus arba galima susintetinti, naudojant tionilo chloridą, iš

atitinkamos karboksirūgštis), t.y. junginiai IV-2 - IV-21. Junginys IV-8 buvo gautas vietoj chloranhidrido naudojant fenilizocianatą.



Junginys	R ⁹	n	X	Y	Z
IV-2	H	1	CO	NH	-
IV-3	H	2	CO	NH	-
IV-4	m,p-(OMe) ₂	1	CO	NH	-
IV-5	p-OMe	1	CO	NH	-
IV-6	p-Me	1	CO	NH	-
IV-7	p-Cl	1	CO	NH	-
IV-8	H	0	NH	CO	NH
IV-9	p-F	1	CO	NH	-
IV-10	p-NO ₂	1	CO	NH	-
IV-11	m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	-
IV-12	p-OMe	2	CO	NH	-
IV-13	m-OMe	1	CO	NH	-
IV-14	o-OMe	1	CO	NH	-
IV-15	p-Ph	1	CO	NH	-
IV-16	p-OEt	1	CO	NH	-
IV-17	p-Br	1	CO	NH	-
IV-18	o-Ph	1	CO	NH	-
IV-19	m-Ph	1	CO	NH	-
IV-20	p-NHAc	1	CO	NH	-
IV-21	p-OH	1	CO	NH	-

Junginys IV-2

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,41 (s, 6H), 3,73 (s, 2H), 5,79 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10Hz, 1H), 6,29 (d, J = 10Hz, 1H), 7,04-7,36 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,97 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 157, 339[M+H]⁺.

Junginys IV-3

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,42 (s, 6H), 2,52-3,22 (m, 4H), 5,78 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,14 (s, 5H), 7,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,09 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 157(bp), 353[M+H]⁺.

Junginys IV-4

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,87 (s, 6H),
5,80 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
6,83 (s, 3H), 7,47 (s, 1H),
8,29 (s, 1H), 10,04 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 151(bp), 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys IV-5

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 3,72 (s, 3H),
5,75 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
6,61-7,21 (m, 4H), 7,39 (s, 1H),
8,25 (s, 1H), 9,94 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 121(bp), 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys IV-6

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,73 (s, 2H),
5,79 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
7,14 (s, 4H), 7,46 (s, 1H),
8,31 (s, 1H), 10,02 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 105, 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (bp).

Junginys IV-7

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 6H), 3,73 (s, 2H),
5,79 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
7,26 (s, 4H), 7,47 (s, 1H),
8,28 (s, 1H), 10,10 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 125(bp), 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys IV-8

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H),
5,78 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,90-7,54 (m, 7H), 8,16 (s, 1H),
9,69 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 157(bp), 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys IV-9

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H), 3,67 (s, 2H),
5,75 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,77-7,37 (m, 4H), 7,40 (s, 1H),
8,13 (s, 1H), 9,95 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 109(bp), 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd.temp. 160-162 °C.

Junginys IV-10

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,47 (s, 6H), 3,89 (s, 2H),
5,87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
7,29-7,62 (m, 3H),
7,99-8,34 (m, 3H), 10,18 (pl.s, 1H).
MS (EI) m/z : 322(bp), 383 $[\text{M}^+]$, lyd.temp. 188-191 $^\circ\text{C}$.

Junginys IV-11

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 6H), 2,53-3,20 (m, 4H), 3,80 (s, 6H),
5,80 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,70 (s, 3H), 7,46 (s, 3H),
8,27 (s, 1H), 10,00 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z : 99(bp), 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys IV-12

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,45 (s, 6H), 2,48-3,18 (m, 4H), 3,74 (s, 3H),
5,82 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,66-7,28 (m, 4H), 7,49 (s, 3H),
8,31 (s, 1H), 10,05 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z : 121(bp), 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd.temp. 100-102 $^\circ\text{C}$.

Junginys IV-13

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,76 (s, 3H),
5,76 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,64-6,96 (m, 3H), 7,08-7,36 (m, 1H), 7,41 (s, 1H),
8,27 (s, 1H), 9,99 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z : 121(bp), 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd.temp. 82-83 $^\circ\text{C}$.

Junginys IV-14

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H), 3,72 (s, 2H), 3,94 (s, 3H),
5,79 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,74-7,36 (m, 4H), 7,44 (s, 1H),
8,33 (s, 1H), 10,13 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z : 185(bp), 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd.temp. 103-104 $^\circ\text{C}$.

Junginys IV-15

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 6H), 3,76 (s, 2H),
5,79 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
7,15-7,75 (m, 10H),
8,33 (s, 1H), 10,11 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z : 167(bp), 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd.temp. 103-105 $^\circ\text{C}$.

Junginys IV-16

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,40 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,44 (s, 6H),
3,69 (s, 2H), 4,01 (kv, $J = 7$ Hz, 2H),
5,81 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 10$ Hz, 1H),

6,77-7,39 (m, 4H), 7,48 (s, 1H),
8,34 (s, 1H), 10,04 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 135(bp), 383[M+H]⁺, lyd.temp. 102-104 °C.

Junginys IV-17

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,42 (s, 6H), 3,69 (s, 2H),
5,80 (d, J = 11 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 11 Hz, 1H),
7,09-7,52 (m, 5H),
8,28 (s, 1H), 10,10 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 90(bp), 416[M-1].

Junginys IV-18

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,43 (s, 6H), 3,77 (s, 2H),
5,87 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 10 Hz, 1H),
7,26-7,43 (m, 9H), 7,53 (s, 1H),
8,33 (s, 1H), 9,95 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 205(bp), 415[M+1].

Junginys IV-19

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,43 (s, 6H), 3,85 (s, 2H),
5,88 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 10 Hz, 1H),
7,26-7,62 (m, 10H),
8,41 (s, 1H), 10,21 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 353(bp), 415[M+1].

Junginys IV-20

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,40 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 3,71 (s, 2H),
5,83 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 10 Hz, 1H),
7,13-7,80 (m, 6H),
8,30 (s, 1H), 10,01 (pl.s, 1H).

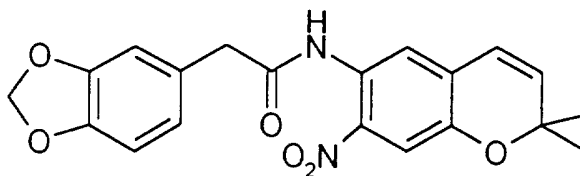
MS (EI) m/z: 103(bp), 395[M⁺].

Junginys IV-21

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,43 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 5,49 (s, 1H),
5,81 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 10 Hz, 1H),
6,29 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 2H),
7,47 (s, 1H),
8,39 (s, 1H), 10,04 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 77(bp), 354[M⁺].

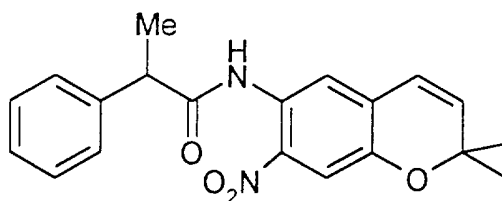
Junginys IV-22



^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,43 (s, 6H), 3,66 (s, 2H), 5,91 (s, 2H),
5,84 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,78 (s, 3H), 7,49 (s, 1H),
8,33 (s, 1H), 10,10 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 135(bp), 383 $[M+H]^+$, lyd. temp. 136-138 $^\circ\text{C}$.

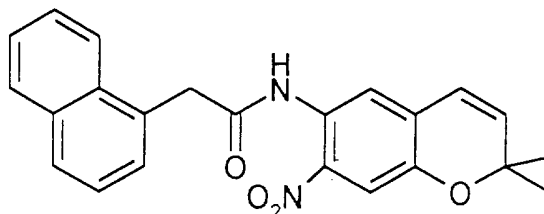
Junginys IV-23



^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 6H), 1,60 (d, $J = 7$ Hz, 3H),
3,71 (kv, $J = 7$ Hz, 1H),
5,74 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
7,06-7,36 (m, 5H), 7,40 (s, 1H),
8,31 (s, 1H), 10,03 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 58(bp), 352 $[M^+]$.

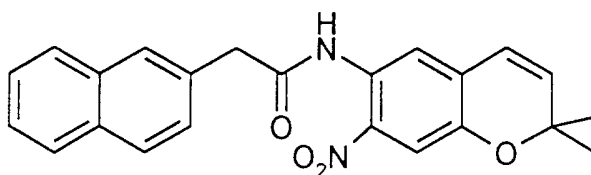
Junginys IV-24



^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 6H), 4,19 (s, 2H),
5,78 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
7,35-8,15 (m, 8H),
8,34 (s, 1H), 10,05 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 141(bp), 389 $[M+H]^+$, lyd. temp. 111-114 $^\circ\text{C}$.

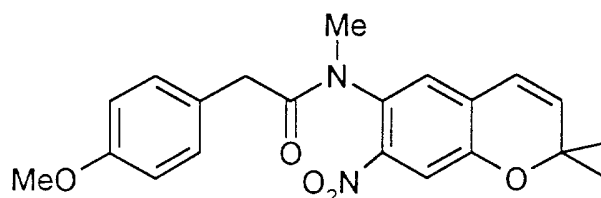
Junginys IV-25



^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 6H), 3,90 (s, 2H),
5,79 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
7,30-8,00 (m, 8H),
8,33 (s, 1H), 10,15 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 141(bp), 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd. temp. 152-155 $^\circ\text{C}$.

Junginys IV-26

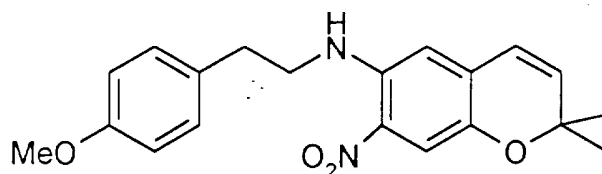


I junginio IV-5 (1,0 g, 2,7 mmol) tirpalą DMF (5 ml) 0 $^\circ\text{C}$ temperatūroje pridedama 60 % natrio hidrido (77 mg, 1,2 ekv.), ir mišinys maišomas 0 $^\circ\text{C}$ temperatūroje 10 min. Po to 0 $^\circ\text{C}$ temperatūroje į šį mišinį pridedama metilo jodido (0,19 ml, 1,1 ekv.) ir maišoma 0 $^\circ\text{C}$ temperatūroje ir kambario temperatūroje 1 val. Gautas mišinys praskiedžiamas vandeniu, ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gauta liekana gryninama chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas = 2:1), ir gaunamas norimas produktas (0,63 g, 61 %), kuris yra rusva alyva.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,50 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,72 (s, 3H),
5,79 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 11$ Hz, 1H),
6,60-7,33 (m, 6H).

MS (GAB) m/z : 121(bp), 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys IV-27



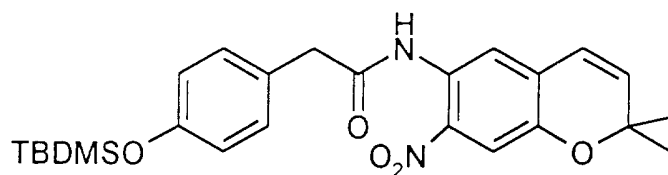
6-Amino-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (1,3 g, 6,0 mmol), 60 % natrio hidrido (0,20 g, 1,4 ekv.) ir 2-(4'-metoksifenil)etano jodido tirpalas DMF (13 ml) maišomas 100 $^\circ\text{C}$ temperatūroje 13 val. ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu - 3 val. Nudistiliavus tirpiklį ir į tirpalą pridėjus vandens, gautas tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gauta liekana gryninama chromatografuojant per

silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas = 9:1), ir gaunamas norimas produktas (0,58 g, 27 %), kuris yra raudona alyva.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H), 2,95 (t, $J = 7$ Hz, 2H),
3,47-3,52 (m, 2H), 3,80 (s, 3H),
5,95 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,45 (s, 1H),
6,87 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 9$ Hz, 2H),
7,59 (s, 1H), 7,99 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 355 $[M+1]$ (bp).

Junginys IV-28

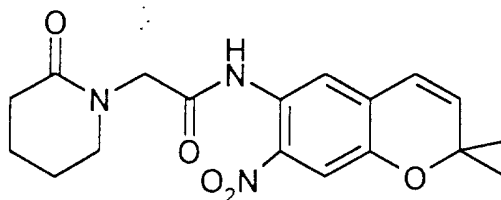


6-(4'-Hidroksibenzoil)amino-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (IV-21) (0,10 g, 0,28 mmol), t-butyl-dimetilsililchlorido (89 mg, 2,1 ekv.) ir imidazolo (75 mg, 4,0 ekv.) tirpalas DMF (1,0 ml) maišomas kambario temperatūroje 5 val. Nudistiliavus tirpiklį, į gautą tirpalą pridedama vandens, ekstrahuojama etilacetatu ir džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Nuo susidariusio produkto nudistiliavus tirpiklį, gaunamas norimas produktas (0,13 g, 96 %), kuris yra rusva alyva.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,22 (s, 6H), 0,99 (s, 9H),
1,41 (s, 6H), 3,27 (s, 2H),
5,88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H),
8,33 (s, 1H), 10,02 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 181 (bp), 469 $[M^+]$.

Junginys IV-29



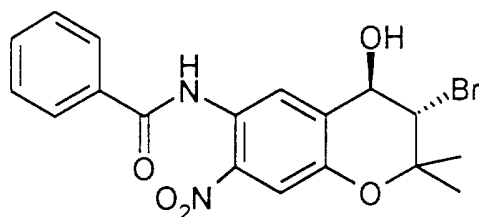
Į δ -valerolaktamo (63 mg, 0,64 mmol) tirpalą DMF (0,4 ml) kambario temperatūroje pridedama 60 % natrio hidrido (31 mg, 1,2 ekv.) ir maišoma 65 °C temperatūroje 0,5 val. Į mišinį pridedama 0,5 ml DMF ir atšaldoma iki 0 °C.

Po to į gautą mišinį supilamas 6-(chloracetilamino)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (48 mg, 0,16 mmol) tirpalas DMF (0,5 ml), ir maišoma kambario temperatūroje 4 val. Į gautą mišinį pridėjus vandens, mišinys ekstrahuojamas etilacetatu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gautas produktas gryninamas plonasluoksnės chromatografijos per silikagelį metodu, ir gaunamas norimas produktas (51 mg, 89 %), kuris yra rusva alyva.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,45 (s, 6H), 1,80-2,00 (m, 4H),
2,40-2,65 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 2H),
4,17 (s, 2H), 5,97 (d, $J = 11$ Hz, 1H)
6,34 (d, $J = 11$ Hz, 1H),
7,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,03 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 139 (bp), 359 [M^+].

2 standartinis pavyzdys: 6-(Benzoilamino)-3-brom-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopiran-4-olio (III-1) sintezė

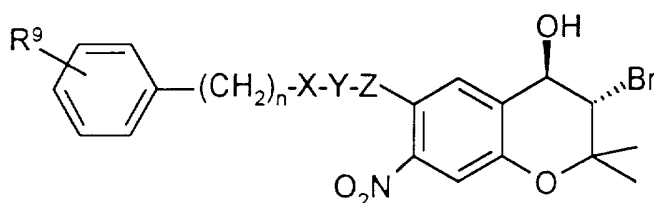


Į dimetilsulfoksido (DMSO) (15 ml) ir vandens (1,2 ml) mišinį, kuriame ištirpintas 6-(benzoilamino)-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopiranas (IV-1) (570 mg, 1,76 mmol), pridėdama N-bromgintaro rūgšties imido (688 mg, 2,2 ekv.) ir maišoma kambario temperatūroje 23 val. Į gautą mišinį pridėjus vandens ir išekstrahavus etilacetatu, organinis sluoksnis plauamas vandeniniu sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gautas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas = 3:1), ir gaunamas norimas produktas (233 mg, 30 %), kuris yra geltona amorfinė medžiaga.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
4,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
4,19 (pl.s, 1H), 4,97 (d, $J = 9$ Hz, 1H)
7,34-8,04 (m, 6H), 8,95 (s, 1H),
10,84 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 71 (bp), 421 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Toliau duodami junginiai buvo gauti 2 standartiniame pavyzdyje aprašytu metodu, vietoj junginio IV-1 naudojant junginius IV-2 - IV-13.



Junginys	R ⁹	n	X	Y	Z
III-2	H	1	CO	NH	-
III-3	H	2	CO	NH	-
III-4	m,p-(OMe) ₂	1	CO	NH	-
III-5	p-OMe	1	CO	NH	-
III-6	p-Me	1	CO	NH	-
III-7	p-Cl	1	CO	NH	-
III-8	H	0	NH	CO	NH
III-9	F	1	CO	NH	-
III-10	NO ₂	1	CO	NH	-
III-11	m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	-
III-12	p-OMe	2	CO	NH	-
III-13	m-OMe	1	CO	NH	-

Junginys III-2

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,39 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
3,36 (d, J = 5 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H),
4,07 (d, J = 9 Hz, 1H),
4,89 (dd, J = 9 Hz, 5 Hz, 1H),
7,19-7,34 (m, 5H), 7,46 (s, 1H),
8,70 (s, 1H), 9,74 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 71(bp), 435[M+H]⁺.

Junginys III-3

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,37 (s, 3H), 1,58 (s, 3H),
2,51-3,26 (m, 4H),
4,09 (d, J = 10 Hz, 1H),
4,20 (d, J = 5 Hz, 1H),
4,87 (dd, J = 10 Hz, 5 Hz, 1H),
7,16 (s, 5H), 7,48 (s, 1H),
8,66 (s, 1H), 9,75 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 105(bp), 449[M+H]⁺.

Junginys III-4

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
3,70 (s, 2H), 3,84 (s, 7H),
4,08 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
4,88 (dd, $J = 9$ Hz, 5 Hz, 1H),
6,80 (s, 3H), 7,48 (s, 1H),
8,70 (pl.s, 1H), 9,78 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 151(bp), 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys III-5

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,38 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
3,70 (s, 2H), 3,78 (s, 3H),
4,06 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,31 (pl.s, 1H),
4,98 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
6,17-7,31 (m, 4H), 7,45 (s, 1H),
8,70 (s, 1H), 9,76 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 121(bp), 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys III-6

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,42 (s, 3H),
2,18 (s, 3H), 3,54 (s, 3H),
3,90 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
4,73 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
7,00 (s, 4H), 7,33 (s, 1H),
8,58 (s, 1H), 9,62 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 105(bp), 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys III-7

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,48 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 3,81 (s, 2H),
4,16 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
5,00 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
7,35 (s, 4H), 7,60 (s, 1H),
8,80 (s, 1H), 9,92 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 125(bp), 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys III-8

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,31 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
3,99 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
4,73 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
6,96-7,71 (m, 7H), 8,55 (s, 1H),
9,90 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 71, 319, 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (bp).

Junginys III-9

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,38 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,74 (s, 2H),
 4,07 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
 4,17 (d, $J = 5$ Hz, 1H),
 4,88 (dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz, 1H),
 6,84-7,45 (m, 4H), 7,49 (s, 1H),
 8,72 (s, 1H), 9,84 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 109(bp), 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd. temp. 153-156 $^\circ\text{C}$.

Junginys III-10

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 3H), 1,60 (s, 3H),
 3,25 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 3,87 (s, 2H),
 4,08 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 4,89 (dd, $J = 5$ Hz, 10 Hz, 1H),
 7,35-7,68 (m, 3H), 8,03-8,35 (m, 2H),
 8,70 (s, 1H), 9,95 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 136(bp), 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd. temp. 171-174 $^\circ\text{C}$.

Junginys III-11

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
 2,50-3,17 (m, 4H), 3,80 (s, 6H), 3,87 (pl.s, 1H),
 4,08 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 4,90 (dd, $J = 4$ Hz, 10 Hz, 1H),
 6,69 (s, 3H), 7,50 (s, 1H),
 8,66 (s, 1H), 9,73 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 185(bp), 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys III-12

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 3H), 1,60 (s, 3H),
 2,50-3,20 (m, 4H), 3,74 (s, 3H),
 4,10 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,30 (pl.s, 1H),
 4,90 (dd, $J = 4$ Hz, 9 Hz, 1H),
 6,65-7,25 (m, 4H), 7,52 (s, 1H),
 8,70 (s, 1H), 9,78 (pl.s, 1H).

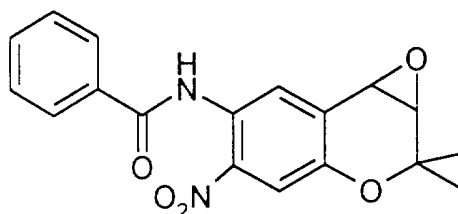
MS (GAB) m/z : 121(bp), 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd. temp. 169-171 $^\circ\text{C}$.

Junginys III-13

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,34 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
 3,72 (s, 2H), 3,75 (s, 3H),
 4,03 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
 4,32 (d, $J = 5$ Hz, 1H),
 4,85 (dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz, 1H),
 6,65-6,97 (m, 3H), 7,09-7,42 (m, 1H), 7,44 (s, 1H),
 8,71 (s, 1H), 9,80 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121(bp), 465[M+H]⁺, lyd. temp. 141-142 °C.

3 standartinis pavyzdys: 6-(Benzoilamino)-3,4-epoksi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (II-1) sintezė

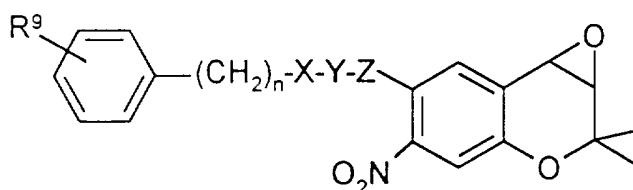


Į 1,4-dioksano (5 ml) ir vandens (2,5 ml) mišinį, kuriame ištirpintas 6-(benzoilamino)-3-brom-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopiran-4-olis (III-1) (223 mg, 0,53 mmol), pridedama natrio hidroksido (25,5 mg, 1,2 ekv.) ir maišoma kambario temperatūroje 1 val. Tirpalą praskiedus vandeniu, gautas mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, organinis sluoksnis plaunamas vandeniniu sočiu natrio chlorido tirpalu ir šis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gauta liekana gryninama chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas = 4:1), ir gaunamas norimas produktas (147 mg, 81 %), kuris yra geltona kieta medžiaga.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,29 (s, 3H), 1,60 (s, 3H),
3,05 (d, J = 4 Hz, 1H),
3,98 (d, J = 4 Hz, 1H),
7,40-8,10 (m, 6H), 8,97 (s, 1H).

MS (GAB) m/z: 105 (bp), 341[M+1]⁺.

Toliau duodami junginiai buvo gauti 3 standartiniame pavyzdyje aprašytu metodu, vietoj junginio III-1 naudojant junginius III-2 - III-13.



Junginys	R ⁹	n	X	Y	Z
----------	----------------	---	---	---	---

II-2	H	1	CO	NH	-
II-3	H	2	CO	NH	-
II-4	m,p-(OMe) ₂	1	CO	NH	-
II-5	p-OMe	1	CO	NH	-
II-6	p-Me	1	CO	NH	-
II-7	p-Cl	1	CO	NH	-
II-8	H	0	NH	CO	NH
II-9	F	1	CO	NH	-
II-10	NO ₂	1	CO	NH	-
II-11	m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	-
II-12	p-OMe	2	CO	NH	-
II-13	m-OMe	1	CO	NH	-

Junginys II-2

MS (GAB) m/z: 237(bp), 355[M+H]⁺.

Junginys II-3

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,25 (s, 3H), 1,35 (s, 3H),
2,53-3,25 (m, 4H),
3,46 (d, J = 4 Hz, 1H),
3,87 (d, J = 4 Hz, 1H),
7,15 (s, 5H), 7,48 (s, 1H),
8,66 (s, 1H), 9,85 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 105(bp), 396[M+H]⁺.

Junginys II-4

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
3,47 (d, J = 4 Hz, 1H),
3,67 (s, 2H), 3,75-3,98 (m, 7H),
6,78 (s, 3H), 7,41 (s, 1H),
8,65 (s, 1H), 9,87 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 151(bp), 415[M+H]⁺.

Junginys II-5

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,21 (s, 3H), 1,53 (s, 3H),
3,50 (d, J = 4 Hz, 1H),
3,68 (s, 2H), 3,74 (s, 3H),
3,90 (d, J = 4 Hz, 1H),
6,77-7,37 (m, 4H), 7,49 (s, 1H),
8,72 (s, 1H), 9,93 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121(bp), 385[M+H]⁺.

Junginys II-6

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,22 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,33 (s, 3H),
3,47 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
3,72 (s, 2H), 3,90 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
7,18 (s, 4H), 7,50 (s, 1H),
8,74 (s, 1H), 9,95 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 105(bp), 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys II-7

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,54(s, 3H),
3,47d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 2H),
3,88 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
7,23 (s, 4H), 7,48 (s, 1H),
8,67 (s, 1H), 9,92 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 125(bp), 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys II-8

MS (GAB) m/z : 237(bp), 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys II-9

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
3,50 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
3,74 (s, 2H), 3,88 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
6,80-7,45 (m, 4H), 7,48 (s, 1H),
8,69 (s, 1H), 9,94 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 109(bp), 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Junginys II-10

^1H BMR (CDCl_{32}) δ : 1,35 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
3,50 (d, $J = 5$ Hz, 1H),
3,87-3,93 (m, 3H), 7,40-8,70 (m, 6H),
10,15 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 83(bp), 399 $[\text{M}^+]$.

Junginys II-11

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
2,53-3,18 (m, 4H),
3,48 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
3,82 (s, 6H), 3,89 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
6,71 (s, 3H), 7,49 (s, 1H),

8,67 (s, 1H), 9,87 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 151(bp), 429[M+H]⁺, lyd. temp. 93-95 °C.

Junginys II-12

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,23 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
2,47-3,17 (m, 4H),
3,46 (d, J = 4 Hz, 1H),
3,61 (s, 3H), 3,87 (d, J = 4 Hz, 1H),
6,57-7,22 (m, 4H), 7,47 (s, 1H),
8,66 (s, 1H), 9,88 (pl.s, 1H).

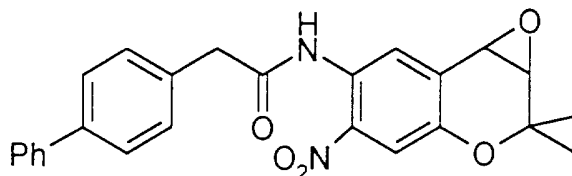
MS (GAB) m/z: 71(bp), 399[M+H]⁺, lyd. temp. 136-137 °C.

Junginys II-13

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
3,48 (d, J = 4 Hz, 1H),
3,76 (s, 3H), 3,88 (d, J = 4 Hz, 1H),
6,60-6,98 (m, 3H), 7,08-7,40 (m, 1H),
7,42 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,90 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121(bp), 385[M+H]⁺.

4 standartinis pavyzdys: 6-(4'-Fenilfenilacetilamino)-3,4-epoksi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (II-14) sintezė



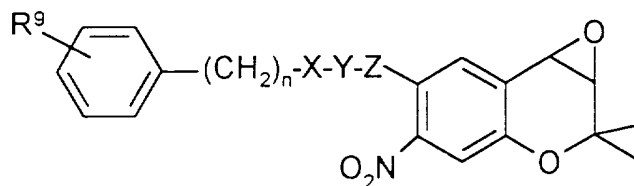
I junginio IV-5 (1,6 g, 3,86 mmol) tirpalą chloroforme (10 ml) 0 °C temperatūroje pridedama 3-chlorperbenzenkarboksirūgšties (1,46 g, 2,2 ekv.) ir maišoma 0 °C temperatūroje 4 val. ir kambario tempertūroje - 24 val. Pridėjus į mišinį sotaus vandeninio rūgščiojo natrio karbonato tirpalo, mišinys ekstrahuojamas chloroformu ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gauta liekana gryninama chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas = 3:1), ir gaunamas norimas produktas (1,47 g, 89 %), kuris yra gelsva kieta medžiaga.

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,24 (s, 3H), 1,59 (s, 3H),
3,47 (d, J = 4 Hz, 1H),

3,79 (s, 2H), 3,89 (d, J = 4 Hz, 1H),
 7,19-7,74 (m, 10H), 8,75 (s, 1H)
 9,92 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 167(bp), 430[M⁺], lyd. temp. 171-174 °C.

Toliau duodami junginiai buvo gauti 4 standartiniame pavyzdyje aprašytu metodu, vietoj junginio IV-15 naudojant junginius IV-14 ir IV-20.



Junginys	R ⁹	n	X	Y	Z
II-15	p-OMe	1	CO	NH	-
II-16	p-NHAc	2	CO	NH	-

Junginys II-15

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,21 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
 3,45 (d, J = 4 Hz, 1H),
 3,75 (s, 2H), 3,85 (s, 3H),
 3,87 (d, J = 4 Hz, 1H),
 6,73-7,43 (m, 4H), 7,45 (s, 1H),
 8,71 (s, 1H), 10,05 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121(bp), 385[M+H]⁺, lyd. temp. 134-135 °C.

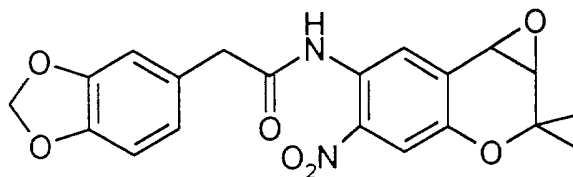
Junginys II-16

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,24 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,19 (s, 3H),
 3,53 (d, J = 4 Hz, 1H),
 3,77 (s, 2H), 3,95 (d, J = 4Hz, 1H),
 7,20(pl.s, 1H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 2H),
 7,56-7,59 (m, 3H), 8,82 (s, 1H),
 10,04 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 106(bp), 412[M+H]⁺.

Naudojant 4 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-15 imant junginį IV-22, gautas toks junginys:

Junginys II-17

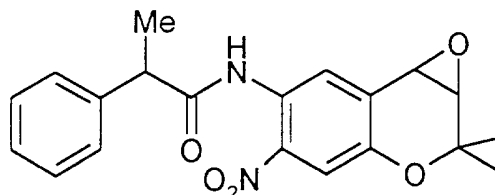


^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,22 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
3,45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,64 (s, 2H),
3,88 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5,91 (s, 2H),
6,73 (s, 3H), 7,50 (s, 1H),
8,72 (s, 1H), 9,96 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 135(bp), 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd. temp. 146-147 $^\circ\text{C}$.

Naudojant 4 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-15 imant junginį IV-23, gautas toks junginys:

Junginys II-189

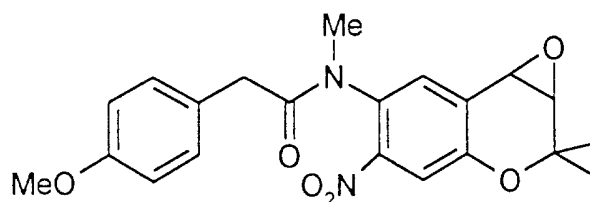


^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
1,61 (d, $J = 7$ Hz, 3H),
3,46 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
3,78 (kv, $J = 7$ Hz, 1H),
3,85 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
7,18-7,41 (m, 5H), 7,44 (s, 1H),
8,70 (s, 1H), 9,94 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 105(bp), 368 $[\text{M}^+]$.

Naudojant 4 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-15 imant junginį IV-26, gautas toks junginys:

Junginys II-19



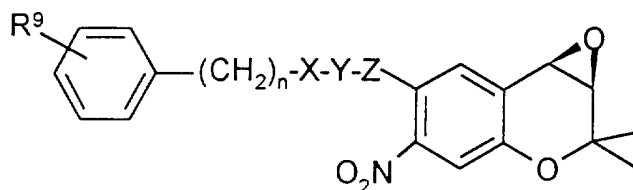
^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,32 (s, 3H), 1,63 (s, 3H),
3,21(s, 3H), 3,24-3,81 (m, 7H),
6,76-6,87 (m, 2H), 6,87-6,91 (m, 2H),

MS (EI) m/z : 352(bp), 398[M⁺].

COc1ccc(cc1)CC(=O)Nc2cc3c(cc2[N+](=O)[O-])OC3(C)O[illegible]

(45)

Toliau duodami junginiai buvo gauti 4 standartiniame pavyzdyje aprašytu metodu, vietoj junginio IV-5 naudojant junginį IV-16.



Junginys	R ⁹	n	X	Y	Z
II-21	p-OEt	1	CO	NH	-
II-22	p-OTBDMS	1	CO	NH	-
II-23	o-Ph	1	CO	NH	-
II-24	m-Ph	1	CO	NH	-

TBDMS: *tret.*-butildimetilsililas

Junginys II-21

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,24 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7 Hz, 3H),
1,58 (s, 3H), 3,48 (d, J = 4 Hz, 1H),
3,69 (s, 2H), 3,90 (d, J = 4 Hz, 1H),
4,00 (kv, J = 7 Hz, 2H),
6,77-7,36 (m, 4H), 7,50 (s, 1H),
8,74 (s, 1H), 9,94 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 107(bp), 398[M⁺], lyd. temp. 101-103 °C.

Naudojant 5 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-5 imant junginį IV-28, gautas toks junginys:

Junginys II-22

¹H BMR (CDCl₃) δ: 0,21 (s, 6H), 1,00 (s, 9H),
1,33 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
3,47 (d, J = 5 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H),
3,90 (d, J = 5 Hz, 1H),
6,87 (d, J = 7 Hz, 2H),
7,15 (d, J = 7 Hz, 2H),
7,94 (s, 1H), 8,70 (s, 1H),
9,89 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 220(bp), 485[M⁺].

[α]²⁰ +4,0 ° (CHCl₃).

Naudojant 5 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-5 imant junginį IV-18, gautas toks junginys:

Junginys II-23

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,24 (s, 3H), 1,57 (s, 3H),
3,52 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H),

3,91 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
 7,26-7,44 (m, 9H),
 7,57 (s, 1H), 8,74 (s, 1H),
 9,85 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 167(bp), 430[M^+].

Naudojant 5 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-5 imant junginį IV-19, gautas toks junginys:

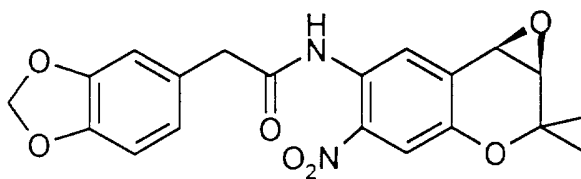
Junginys II-24

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,23 (s, 3H), 1,57 (s, 3H),
 3,52 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,87 (s, 2H),
 3,94 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
 7,52-7,62 (m, 10H),
 8,83 (s, 1H), 10,11 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 167(bp), 431[$M+1$].

Naudojant 5 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-5 imant junginį IV-22, gautas toks junginys:

Junginys II-25

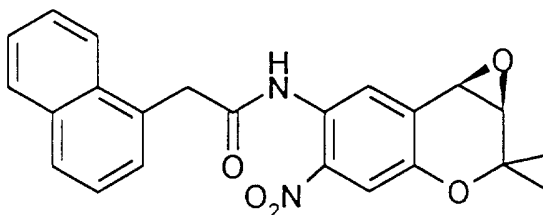


^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,25 (s, 3H), 1,58 (s, 3H),
 3,50 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,68 (s, 2H),
 3,92 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5,95 (s, 2H),
 6,78 (s, 3H), 7,53 (s, 1H),
 8,77 (s, 1H), 9,99 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 135(bp), 398[M^+], lyd. temp. 135-138 °C.

Naudojant 5 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-5 imant junginį IV-24, gautas toks junginys:

Junginys II-26



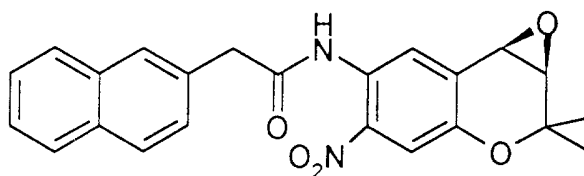
^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,57 (s, 3H),

3,48 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
 3,90 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H),
 7,38-8,09 (m, 8H), 8,78 (s, 1H),
 9,96 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 141(bp), 404[M^+].

Naudojant 5 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-5 imant junginį IV-25, gautas toks junginys:

Junginys II-27

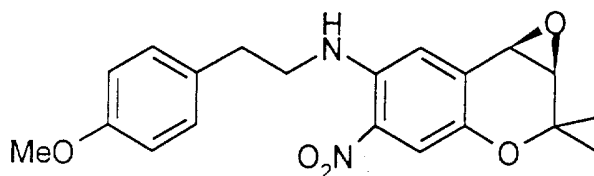


^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,20 (s, 3H), 1,55 (s, 3H),
 3,45 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
 3,87 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,91 (s, 2H),
 7,17-7,97 (m, 8H), 8,74 (s, 1H),
 10,02 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 141(bp), 404[M^+], lyd. temp. 140-142 °C.

Naudojant 5 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-5 imant junginį IV-27, gautas toks junginys:

Junginys II-28



^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,56 (s, 3H),
 2,96 (t, $J = 7$ Hz, 2H),
 3,49 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
 3,51-3,53 (m, 2H), 3,79 (s, 3H),
 3,84 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
 6,83-6,88 (m, 2H),
 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H),
 7,87 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 370[M^+] (bp).

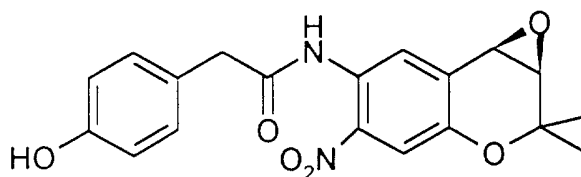
Naudojant 5 standartiniame pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj junginio IV-5 imant junginį IV-29, gautas toks junginys:

Junginys II-29

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,22 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
 1,80-2,00 (m, 4H), 2,40-2,60 (m, 2H),
 3,32-3,45 (m, 2H),
 3,50 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H),
 3,92 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H),
 4,17 (s, 2H), 7,51 (s, 1H),
 8,71 (s, 1H), 10,40 (pl.s, 1H).
 MS (EI) m/z : 140 (bp), 375 $[M^+]$.

6 standartinis pavyzdys

Junginys II-30

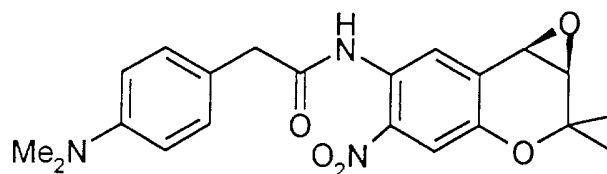


6-(4-t-Butil-dimetilsiloksi)benzoi)amino-3,4-epoksi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (II-22) (39 mg, 0,080 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (0,39 ml) ir tetrabutilamonio fluorida 1,0 M tirpalas tetrahidrofurane (0,12 ml, 1,5 ekv.) maišomas 0 °C temperatūroje 1 val. ir kambario temperatūroje - 1 val. Praskiedus mišinį vandeniu, mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Nudistiliavus tirpiklį, gauta liekana gryninama plonasluoksnės chromatografijos per silikagelį metodu (heksanas:etilacetatas = 3:1), ir gaunamas norimas produktas (24 mg, 81 %), kuris yra geltona alyva.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,24 (s, 3H), 1,57 (s, 3H),
 3,53 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H),
 3,94 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
 6,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H),
 7,20 (d, $J = 8$ Hz, 2H),
 7,58 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,04 (pl.s, 1H).
 MS (EI) m/z : 370 $[M^+]$ (bp).
 $[\alpha]^{20} +3,8^\circ$ (CHCl_3).

7 standartinis pavyzdys

Junginys II-31



1,4-Dioksano (152 ml) ir vandens (76 ml) mišinys, kuriame ištirpintas 6-acetamido-3,4-epoksi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-benzopiranas (susintetintas pagal Evans, J.M. et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1127 metodika) (7,6 g, 27 mmol) ir natrio hidroksidas (5,6 g, 5,0 ekv.), maišomas kambario temperatūroje 4 val. Neutralizavus mišinį vandenilio chlorido rūgštimi, gautas tirpalas praskiedžiamas prisotintu natrio chlorido tirpalu, ekstrahuojamas etilacetatu ir po to džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gautas produktas perkristalinamas iš etanolio ir heksano mišinio, ir gaunamas 6-amino-3,4-epoksi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopiranas (1,4 g, 22 %), kuris yra oranžiniai kristalai.

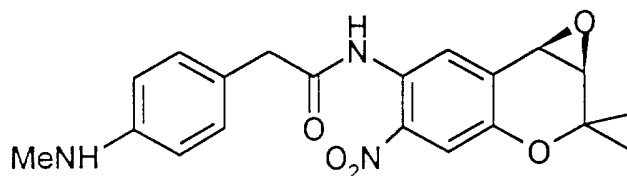
Į 4-dimetilaminofenilacto rūgšties (0,10 g, 0,56 mmol) ir DMF (0,01 ml) tirpalą dichlormetane (1,0 ml) 0 °C temperatūroje pridedama tionilo chlorido (0,07 g, 1 ekv.) ir maišoma 0 °C temperatūroje 2 val. Į mišinį 0 °C temperatūroje pridedama trietilamino (0,08 ml, 1 ekv.) ir maišoma 0 °C temperatūroje 10 min. Po to į šį 0 °C temperatūroje pamaišytą 10 min. tirpalą sulašinamas 6-amino-3,4-epoksi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (66 mg, 0,28 mmol) ir 60 % natrio hidrido (12 mg, 0,31 mmol) tirpalas DMF (0,7 ml), ir maišoma 0 °C temperatūroje 2 val. Įpylus vandens, organinis sluoksnis ekstrahuojamas ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gauta liekana gryninama plonasluoksnės chromatografijos per silikagelį metodu (heksanas:etilacetatas = 3:1), ir gaunamas norimas produktas (25 mg, 22 %), kuris yra rusva alyva.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,24 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,97 (s, 6H),
3,53 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H),
3,95 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
6,77 (d, $J = 7$ Hz, 2H),
7,20 (d, $J = 7$ Hz, 2H),
7,58 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,03 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 397 [M^+] (bp).

8 standartinis pavyzdys

Junginys II-32



Į 6-(4-N,N-dimetilaminofenilacetilamino)-3,4-epoksi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (II-31) (30 mg, 0,075 mmol) ir kalio oksido (36 mg, 8,5 ekv.) tirpalą THF (0,24 ml) ir metanolio (0,18 ml) mišinyje 0 °C temperatūroje pridedama jodo (43 mg, 2,3 ekv.) tirpalo THF (0,04 ml) ir maišoma 0 °C temperatūroje 6 val. Į mišinį pridėjus dichlormetano (5 ml), netirpios medžiagos nufiltruojamos, į gautą filtratą pridedama 15 % vandeninio natrio tiosulfato tirpalo, ekstrahuojama dichlormetanu ir džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gauta liekana gryninama plonasluoksnės chromatografijos per silikagelį metodu (heksanas:etilacetatas = 3:1), ir gaunamas norimas produktas (13 mg, 45 %), kuris yra geltona alyva.

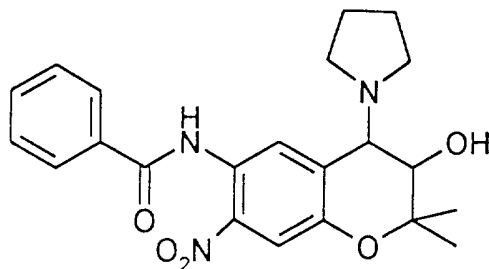
^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,24 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,85 (s, 6H),
3,53 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,69 (s, 2H),
3,95 (d, $J = 4$ Hz, 1H),
6,66 (d, $J = 7$ Hz, 2H),
7,16 (d, $J = 7$ Hz, 2H),
7,58 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,03 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 120 (bp), 383 [M^+].

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -6,0° (CHCl_3).

I-1 pavyzdys

trans-6-(Benzoilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-4-(1-pirolidinil)-2H-1-benzopiran-3-olio sintezė



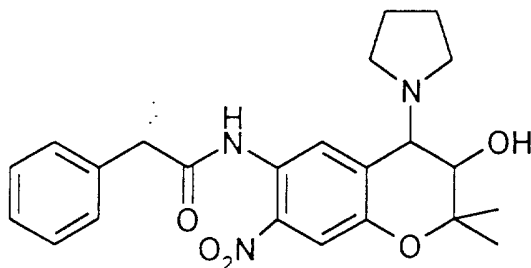
I 6-(benzoilamino)-3,4-epoksi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (II-1) (147 mg, 0,43 mmol) tirpalą etanolyje (5 ml) pridedama pirolidino (0,07 ml) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Atšaldžius mišinį iki kambario temperatūros, mišinys koncentruojamas, gauta liekana gryninama chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas = 3:1), ir gaunamas norimas produktas (40,3 mg, 23 %), kuris yra ruda kietą medžiaga.

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,25 (s, 3H), 1,53 (s, 3H),
1,79-2,14 (m, 4H),
2,84-3,29 (m, 5H),
3,57 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
4,04 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
7,34-8,03 (m, 6H),
8,88 (s, 1H), 11,08 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 105 (bp), 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-2 pavyzdys

trans-6-(Fenilacetilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-4-(1-pirolidinil)- 2H-1-benzopiran-3-olio sintezė



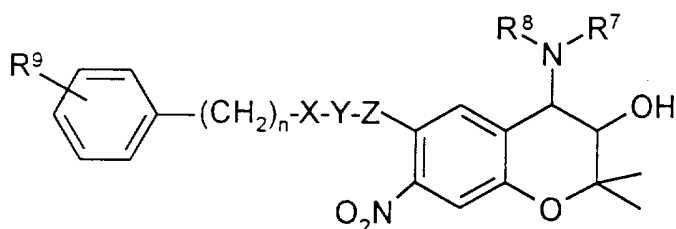
I junginio (II-2) (100 mg, 0,28 mmol) tirpalą etanolyje (3 ml) pridedama pirolidino ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 45 min. Atšaldžius mišinį iki kambario temperatūros ir sukcentravus, gauta liekana gryninama

chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas = 2:1), ir gaunamas norimas produktas (47,8 mg, 40 %), kuris yra geltoni milteliai.

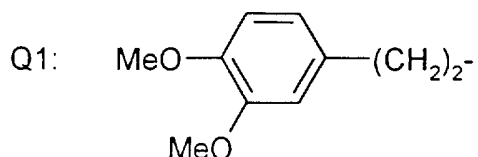
^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,27 (s, 3H), 1,57 (s, 3H),
1,85-2,10 (m, 4H),
2,90-3,30 (m, 5H),
3,59 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,83 (s, 2H),
4,03 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
7,23 (s, 1H), 7,35 (s, 5H),
7,54 (s, 1H), 8,70 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 95 (bp), 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Vietoj junginio II-2 naudojant junginius II-2 - II-13, buvo gauti tokie junginiai:



Junginys	R^9	n	X	Y	Z	R^7	R^8
I-3	m,p-(OMe) $_2$	1	CO	NH	-	-(CH $_2$) $_4$ -	
I-4	H	1	CO	NH	-	Q1	H
I-5	m,p-(OMe) $_2$	1	CO	NH	-	Et	H
I-6	H	2	CO	NH	-	-(CH $_2$) $_4$ -	
I-7	H	2	CO	NH	-	Et	H
I-8	H	0	NH	CO	NH	-(CH $_2$) $_4$ -	
I-9	p-OMe	1	CO	NH	-	-(CH $_2$) $_4$ -	
I-10	p-OMe	1	CO	NH	-	Et	H
I-11	m,p-(OMe) $_2$	1	CO	NH	-	i-Pr	H
I-12	m,p-(OMe) $_2$	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-13	p-Me	1	CO	NH	-	-(CH $_2$) $_4$ -	
I-14	p-Cl	1	CO	NH	-	-(CH $_2$) $_4$ -	
I-15	p-F	1	CO	NH	-	-(CH $_2$) $_4$ -	
I-16	m,p-(OMe) $_2$	2	CO	NH	-	Et	H
I-17	p-OMe	2	CO	NH	-	Et	H
I-18	p-OMe	2	CO	NH	-	i-Pr	H
I-19	p-OMe	2	CO	NH	-	-(CH $_2$) $_4$ -	
I-20	p-OMe	1	CO	NH	-	i-Pr	H
I-21	p-OMe	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-22	p-OMe	1	CO	NH	-	Me	Me
I-23	m-OMe	1	CO	NH	-	-(CH $_2$) $_4$ -	
I-24	m-OMe	1	CO	NH	-	Et	H
I-25	m-OMe	1	CO	NH	-	c-Pr	H

**I-3 pavyzdys**

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,20 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
 1,80-2,10 (m, 4H),
 2,80-3,26 (m, 4H),
 3,01 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 3,17 (s, 2H), 3,83 (s, 6H),
 3,95 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 6,80 (s, 3H), 7,48 (s, 1H),
 8,60 (s, 1H), 9,87 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 151 (bp), 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-4 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,15 (s, 3H), 1,46 (s, 3H),
 2,24-3,12 (m, 6H),
 3,42 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 3,66 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 3,74 (s, 2H), 3,80 (s, 6H),
 6,69 (s, 3H), 7,30 (s, 5H), 7,47 (s, 1H),
 8,56 (s, 1H), 9,82 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 85 (bp), 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-5 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,99-1,39 (m, 6H), 1,49 (s, 3H),
 2,28-2,95 (m, 4H),
 3,50-4,07 (m, 10H),
 6,69-6,89 (m, 1H),
 7,45 (s, 1H), 8,55 (pl.s, 1H),
 9,95 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 151 (bp), 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-6 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,49 (s, 3H),
 1,72-2,07 (m, 4H), 2,47-3,27 (m, 9H),
 3,52 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 3,96 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 7,13 (s, 5H), 7,51 (s, 1H),

8,58 (s, 1H), 9,82 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z: 105 (bp), 440[M+H]⁺.

I-7 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,25-3,31 (m, 8H),
3,46 (d, J = 10 Hz, 1H),
3,67 (d, J = 10 Hz, 1H),
7,17 (s, 5H), 7,50 (s, 1H),
8,60 (s, 1H), 9,87 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z: 105 (bp), 414[M+H]⁺.

I-8 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,18 (s, 3H), 1,48 (s, 3H),
2,62-3,31 (m, 5H),
3,51 (d, J = 10 Hz),
3,90 (d, J = 10 Hz),
6,75-7,74 (m, 7H), 8,41 (s, 1H),
9,42 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z: 96, 427[M+H]⁺(bp).

I-9 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,20 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
1,79-2,12 (m, 4H), 2,69-3,25 (m, 5H),
3,53 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H),
3,80 (s, 3H), 2,96 (d, J = 10 Hz, 1H),
6,80-7,38 (m, 4H), 7,54 (s, 1H),
8,71 (s, 1H), 9,92 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z: 121 (bp), 456[M+H]⁺.

I-10 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H),
1,19 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
2,25-3,03 (m, 4H),
3,47 (d, J = 10 Hz, 1H),
3,70 (d, J = 10 Hz, 1H),
3,70 (s, 2H), 3,79 (s, 3H),
6,79-7,38 (m, 4H), 7,53 (s, 1H),
8,69 (s, 1H), 9,93 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z: 121 (bp), 430[M+H]⁺.

I-11 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,99-1,40 (m, 9H),
1,47 (s, 3H), 2,14-2,68 (m, 2H),
3,04-3,61 (m, 3H), 3,68 (s, 2H),
3,85 (s, 6H), 6,83 (s, 3H),
7,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H)
9,94 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 151 (bp), 474[M+H] $^+$.

I-12 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,25-0,68 (m, 4H),
1,21 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),
1,99-2,98 (m, 3H),
3,56 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H),
3,74 (d, J = 10 Hz, 1H),
3,86 (s, 6H), 6,83 (s, 3H),
7,49 (s, 1H), 8,76 (s, 1H)
9,91 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 151 (bp), 472[M+H] $^+$.

I-13 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,19 (s, 3H), 1,48 (s, 3H),
1,75-2,10 (m, 4H), 2,32 (s, 3H),
2,75-3,25 (m, 5H),
3,49 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H),
3,91 (d, J = 10 Hz, 1H),
7,11 (s, 4H), 7,46 (s, 1H),
8,62 (s, 1H), 9,83 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 105 (bp), 440[M+H] $^+$.

I-14 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
1,75-2,17 (m, 4H), 2,72-3,22 (m, 5H),
3,52 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H),
4,00 (d, J = 10 Hz, 1H),
7,04-7,44 (m, 4H), 7,52 (s, 1H),
8,63 (s, 1H), 9,92 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 125 (bp), 460[M+H] $^+$.

I-15 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,22 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),

1,78-2,10 (m, 4H), 2,70-2,85 (m, 5H),
3,54 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H),
3,97 (d, J = 10 Hz, 1H),
6,85-7,50 (m, 4H), 7,54 (s, 1H),
8,67 (s, 1H), 9,95 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 185, 444[M+H]⁺.

I-16 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,18 (t, J = 7Hz, 3H), 1,21 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,35-3,22 (m, 8H),
3,40-4,00 (m, 8H), 6,71 (s, 3H),
7,51 (s, 1H), 8,62 (s, 1H),
9,89 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 151, 474[M+H]⁺.

I-17 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,28 (t, J = 7Hz, 3H), 1,21 (s, 3H),
1,51 (s, 3H), 2,39-3,19 (m, 7H),
3,40-3,87 (m, 5H), 6,67-7,28 (m, 4H),
7,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H),
9,88 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121 (bp), 444[M+H]⁺.

I-18 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,08-1,32 (m, 9H), 1,48 (s, 3H),
2,16-3,61 (m, 8H), 3,73 (s, 3H),
6,63-7,26 (m, 4H), 7,48 (s, 1H),
8,72 (s, 1H), 9,86 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121 (bp), 458[M+H]⁺, lyd. temp. 109-111 °C.

I-19 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,27 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
1,80-2,20 (m, 4H), 2,50-3,35 (m, 9H),
3,57 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H),
4,00 (d, J = 10 Hz, 1H),
6,66-7,30 (m, 4H), 7,55 (s, 1H),
8,65 (s, 1H), 9,89 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121 (bp), 470[M+H]⁺.

I-20 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,08-1,33 (m, 9H), 1,48 (s, 3H),
2,14-2,70 (m, 2H), 3,06-3,64 (m, 3H),
3,72 (s, 2H), 3,79 (s, 3H),
6,81-7,42 (m, 4H), 7,52 (s, 1H),
8,55 (s, 1H), 9,97 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z: 121 (bp), 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd. temp. 115-117 °C.

I-21 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,25-0,65 (m, 4H), 1,20 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,07-2,95 (m, 3H),
3,68 (m, 2H), 3,73 (s, 3H),
3,81 (s, 3H), 6,77-7,45 (m, 4H), 7,56 (s, 1H),
8,55 (s, 1H), 9,97 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z: 121 (bp), 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-22 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,19 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
2,50 (s, 6H), 2,97 (pl.s, 1H),
3,59-3,94 (m, 7H), 6,81-7,44 (m, 4H),
7,58 (s, 1H), 8,79 (s, 1H),
9,97 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z: 121 (bp), 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd. temp. 156-158 °C.

I-23 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,20 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
1,76-2,10 (m, 4H), 2,50-3,22 (m, 6H),
3,51 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,72 (s, 2H),
3,80 (s, 3H), 3,96 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,70-7,00 (m, 3H), 7,12-7,48 (m, 1H),
7,50 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,90 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z: 121 (bp), 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-24 pavyzdys

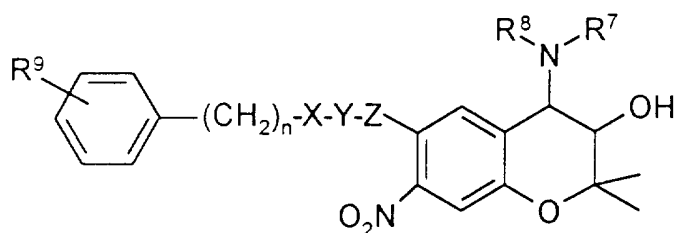
^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,15 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,18 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,36-2,96 (m, 4H),
3,55-3,91 (m, 7H), 6,66-7,01 (m, 3H),
7,14-7,46 (m, 1H), 7,51 (s, 1H),
8,66 (s, 1H), 9,91 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z: 121 (bp), 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd. temp. 106-109 °C.

I-25 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,32-0,66 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,49 (s, 3H),
2,08-2,82 (m, 3H), 3,62-3,92 (m, 2H),
3,72 (s, 2H), 3,79 (s, 3H),
6,67-6,97 (m, 3H), 7,12-7,32 (m, 1H),
7,48 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,90 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 185 (bp), 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Vietoj junginio II-2 naudojant junginius II-10 ir II-14 - II-16, buvo gauti tokie junginiai:



Junginys	R^9	n	X	Y	Z	R^7	R^8
I-26	o-OMe	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-27	p-Ph	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-28	p-NO ₂	1	CO	NH	-	-(CH ₂) ₄ -	H
I-29	p-NO ₂	1	CO	NH	-	Et	H
I-30	p-NO ₂	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-31	p-NO ₂	1	CO	NH	-	i-Pr	H
I-32	p-NHAc	1	CO	NH	-	c-Pr	H
I-33	p-NHAc	1	CO	NH	-	Et	H

I-26 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,20-0,67 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,49 (s, 3H),
2,17-2,94 (m, 3H), 3,64 (m, 2H),
3,75 (s, 2H), 3,86 (s, 3H),
6,73-7,44 (m, 3H), 7,48 (s, 1H),
8,78 (s, 1H), 10,02 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121 (bp), 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-27 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,30-0,62 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,50 (s, 3H),
2,15-2,70 (m, 3H), 3,62 (m, 2H),
3,79 (s, 2H), 7,15-7,70 (m, 10H),
8,80 (s, 1H), 9,99 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 109 (bp), 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-28 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),
1,19-1,96 (m, 4H), 2,92-2,94 (m, 2H),
3,07-3,11 (m, 2H), 3,22 (s, 1H),
3,57 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,89 (s, 2H),
3,98 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
7,55 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H),
8,27 (d, $J = 8$ Hz, 2H),
8,70 (s, 1H), 10,15 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z : 471 $[\text{M}^+]$ (bp).

I-29 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,22 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,26 (s, 3H),
1,58 (s, 3H), 2,67-2,76 (m, 2H),
3,61 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
3,75 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,97 (s, 2H),
7,33 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8$ Hz, 2H),
8,33 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,75 (s, 1H),
10,23 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z : 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (bp).

I-30 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,41-0,53 (m, 4H), 1,20 (s, 3H),
1,52 (s, 3H), 2,33-2,36 (m, 1H),
3,65 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
3,72 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,91 (s, 2H),
7,55 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H),
8,28 (d, $J = 9$ Hz, 2H),
8,84 (s, 1H), 10,20 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z : 90 (bp), 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-31 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,15 (s, 3H), 1,24-1,26 (m, 6H),
1,50 (s, 3H), 3,27-3,35 (m, 2H),
3,60 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H),
7,55 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,60 (s, 1H),
8,25-8,28 (m, 2H), 8,82 (s, 1H),
10,18 (pl.s, 1H).
MS (GAB) m/z : 185 (bp), 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-32 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,41-0,54 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),
 2,19 (s, 3H), 2,35-2,37 (m, 1H),
 2,92 (s, 1H), 3,64 (d, $J = 9$ Hz, 1H),
 3,71 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H),
 7,19 (pl.s, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H),
 7,55-7,59 (m, 3H), 8,97 (s, 1H),
 10,01 (pl.s, 1H).

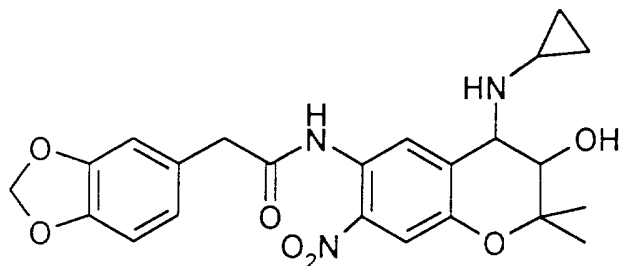
MS (GAB) m/z : 106 (bp), 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-33 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,13-1,17 (m, 3H), 1,19 (s, 3H),
 1,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H),
 2,62-2,77 (m, 2H),
 3,55 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 3,79 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H),
 7,26-7,31 (m, 3H), 7,55-7,57 (m, 3H),
 8,70 (s, 1H), 9,98 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 457 $[\text{M}^+]$ (bp).

Vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-17, buvo gautas toks junginys:

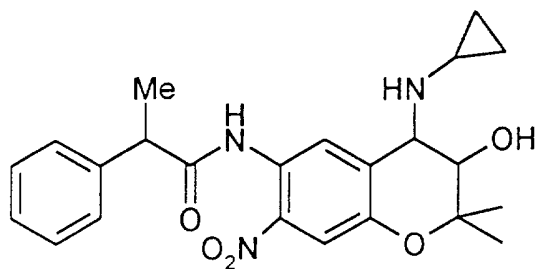


I-34 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,32-0,67 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
 1,50 (s, 3H), 2,16-2,82 (m, 3H),
 3,56-3,77 (m, 4H), 5,90 (s, 2H),
 6,76 (s, 3H), 7,50 (s, 1H),
 8,79 (s, 1H), 9,96 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 135 (bp), 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$, lyd. temp. 140-142 °C.

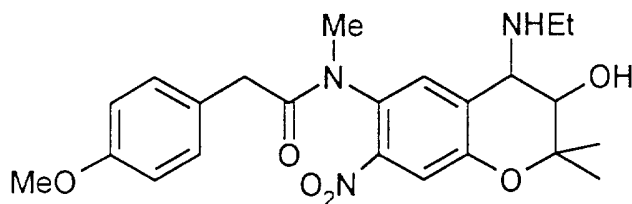
Vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-18, buvo gautas toks junginys:

**I-35 pavyzdys**

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,28-0,65 (m, 4H), 1,18 (s, 3H),
 1,48 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 7$ Hz, 3H),
 2,15-2,90 (m, 3H), 3,47-4,03 (m, 3H),
 7,10-7,40 (m, 5H), 7,47 (s, 1H),
 8,80 (s, 1H), 9,95 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 105 (bp), 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

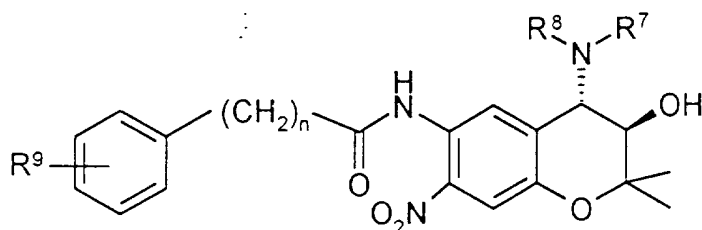
Vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-19, buvo gautas toks junginys:

**I-36 pavyzdys**

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,50 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,25 (s, 3H),
 1,51 (s, 3H), 2,05-2,93 (m, 3H),
 3,25-3,65 (m, 10H), 3,71 (s, 3H),
 6,60-7,40 (m, 6H).

MS (GAB) m/z : 121 (bp), 444 $[\text{M}^+]$.

Vietoj junginio II-2 naudojant junginius II-20 - II-24 ir II-30 - II-32, buvo gauti tokie junginiai:



Junginys	R^9	n	X	Y
I-37	p-OMe	1	i-Pr	H
I-38	p-OMe	1	c-Pr	H
I-39	p-OEt	1	c-Pr	H

I-40	p-OTBDMS	1	c-Pr	H
I-41	p-OH	1	c-Pr	H
I-42	p-NMe ₂	1	c-Pr	H
I-43	p-OMe	2	c-Pr	H
I-44	m-OMe	1	c-Pr	H
I-45	m,p-(OMe) ₂	2	c-Pr	H
I-46	p-NO ₂	1	c-Pr	H
I-47	o-Ph	1	c-Pr	H
I-48	m-Ph	1	c-Pr	H
I-49	p-NHMe	1	c-Pr	H

TBDMS: *tert*-butildimetilsililas

I-37 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,08-1,32 (m, 9H), 1,47 (s, 3H),
 2,28-2,69 (m, 2H), 3,03-3,57 (m, 3H),
 3,67 (s, 2H), 3,77 (s, 3H),
 6,75-7,35 (m, 4H), 7,45 (s, 1H),
 8,77 (s, 1H), 9,90 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121 (bp), 444[M+H]⁺, lyd. temp. 117-118 °C.
 [α]²⁵ +10,69° (CHCl₃).

I-38 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 0,32-0,65 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
 1,49 (s, 3H), 2,10-2,82 (m, 3H),
 3,64 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,77 (s, 3H),
 6,75-7,37 (m, 4H), 7,52 (s, 1H),
 8,80 (s, 1H), 9,91 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121 (bp), 444[M+H]⁺, lyd. temp. 103-104 °C.
 [α]²⁵ -7,53° (CHCl₃).

I-39 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 0,35-0,60 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
 1,40 (t, J = 7 Hz, 3H),
 1,50 (s, 3H), 2,18-2,80 (m, 3H),
 3,68-3,85 (m, 4H), 4,08 (kv. J = 7 Hz, 2H),
 6,78-7,39 (m, 4H), 7,52 (s, 1H),
 8,81 (s, 1H), 9,92 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 107 (bp), 456[M+H]⁺.

I-40 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 0,24 (s, 6H), 0,48-0,58 (m, 4H),
 1,00 (s, 9H), 1,20 (s, 3H),
 1,51 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 1H),

3,65-3,71 (m, 4H),
6,80 (d, $J = 9$ Hz, 2H),
7,15 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1H),
8,80 (s, 1H), 9,88 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 524 (bp), 542[M^+].

I-41 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,38-0,51 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,33-2,35 (m, 1H),
3,64-3,70 (m, 2H),
3,74 (s, 2H), 6,87 (m, 2H),
7,19 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H),
8,85 (s, 1H), 10,02 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 108 (bp), 427[M^+].

I-42 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,38-0,58 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,36-2,37 (m, 1H),
2,96 (s, 6H), 3,62-3,69 (m, 2H),
6,76 (d, $J = 6$ Hz, 2H),
7,20 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,58 (s, 1H),
8,88 (s, 1H), 10,01 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 122 (bp), 455[M^+].

I-43 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,36-0,53 (m, 4H), 1,18 (s, 3H),
1,48 (s, 3H), 2,32-2,37 (m, 1H),
2,70 (m, 2H), 2,98 (m, 2H),
3,62 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
3,70 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
6,80 (d, $J = 9$ Hz, 2H),
7,12 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,58 (s, 1H),
8,81 (s, 1H), 9,96 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 440 (bp), 456[M^+].

I-44 pavyzdys

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ $-9,0^\circ$ (CHCl_3).

I-45 pavyzdys

^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,39-0,56 (m, 4H), 1,26 (s, 3H),
1,52 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 1H),

2,77 (t, J = 8 Hz, 2H),
3,03 (t, J = 8 Hz, 2H),
3,72 (d, J = 10 Hz, 1H),
3,74 (d, J = 10 Hz, 1H),
3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H),
6,77-6,79 (m, 3H), 7,63 (s, 1H),
8,86 (s, 1H), 10,03 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 469 (bp), 486[M⁺].

I-46 pavyzdys

[α]²⁰ -9,8° (CHCl₃).

I-47 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 0,37-0,53 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
1,50 (s, 3H), 2,29-2,34 (m, 1H),
3,64 (d, J = 10 Hz, 1H),
3,69 (d, J = 10 Hz, 1H),
3,79 (s, 2H), 7,25-7,43 (m, 9H),
7,58 (s, 1H), 8,58 (s, 1H),
9,81 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 470 (bp), 488[M⁺].

[α]²⁵ -2,3° (CHCl₃).

I-48 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 0,37-0,53 (m, 4H), 1,18 (s, 3H),
1,49 (s, 3H), 2,33-2,38 (m, 1H),
3,63 (d, J = 10 Hz, 1H),
3,70 (d, J = 10 Hz, 1H),
3,85 (s, 2H), 7,24-7,61 (m, 10H),
8,87 (s, 1H), 10,08 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 470 (bp), 488[M⁺].

[α]²⁰ -8,4° (CHCl₃).

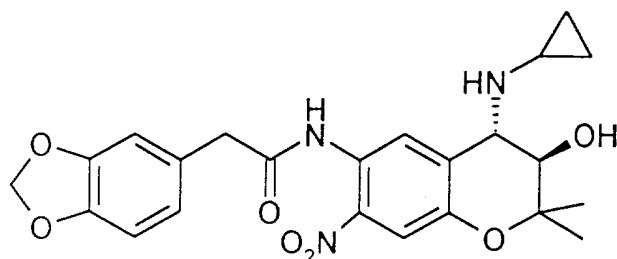
I-49 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 0,35-0,53 (m, 4H), 1,19 (s, 3H),
1,51 (s, 3H), 2,34-2,39 (m, 1H),
2,84 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 4H),
6,59-6,66 (m, 2H),
7,14-7,16 (m, 2H),
7,58 (s, 1H), 8,88 (s, 1H),
10,01 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 440[M⁺](bp).

Vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-25, buvo gautas toks junginys:

I-50 pavyzdys

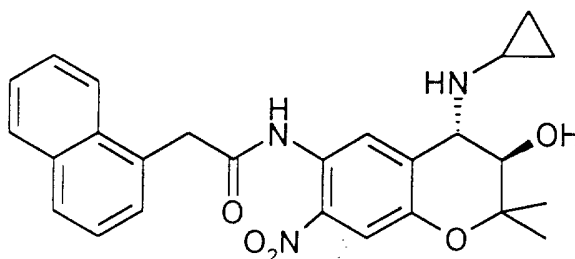


^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,29-0,66 (m, 4H), 1,20 (s, 3H),
1,49 (s, 3H), 2,09-2,79 (m, 3H),
3,59-3,77 (m, 4H), 5,90 (s, 2H),
6,76 (s, 3H), 7,51 (s, 1H),
8,79 (s, 1H), 9,96 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z: 135 (bp), 455 [M^+].

Vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-26, buvo gautas toks junginys:

I-51 pavyzdys

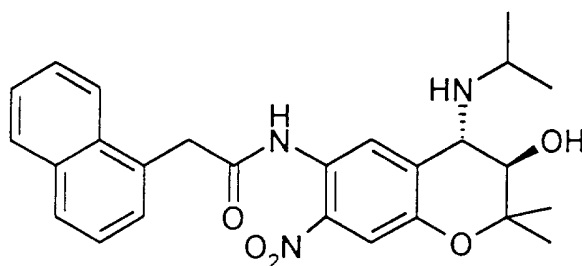


^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,32-0,62 (m, 4H), 1,12 (s, 3H),
1,43 (s, 3H), 2,32 (m, 1H),
2,28 (m, 1H), 3,57 (m, 2H),
4,17 (s, 2H), 7,32-8,02 (m, 8H),
8,78 (s, 1H), 9,89 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 141 (bp), 462 [$\text{M}+\text{H}]^+$, lyd. temp. 185-188 °C.

Vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-26, buvo gautas toks junginys:

I-52 pavyzdys

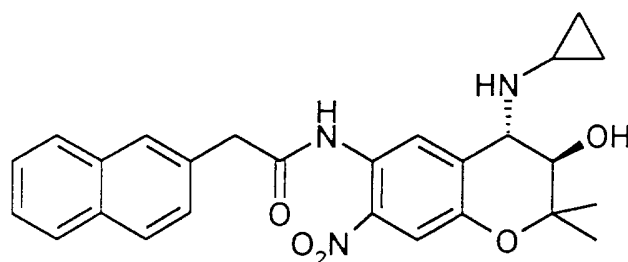


^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,08-1,33 (m, 9H), 1,45 (s, 3H),
2,21-2,66 (m, 2H), 3,01-3,71 (m, 3H),
4,18 (s, 2H), 7,24-8,14 (m, 8H),
8,77 (s, 1H), 9,86 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 141 (bp), 463 $[\text{M}^+]$.

Vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-27, buvo gautas toks junginys:

I-53 pavyzdys

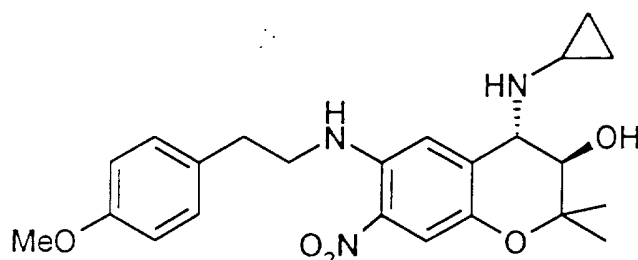


^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,21-0,61 (m, 4H), 1,16 (s, 3H),
1,46 (s, 3H), 2,01-2,71 (m, 3H),
3,61 (m, 2H), 3,89 (s, 2H),
7,14-7,91 (m, 8H),
8,76 (s, 1H), 9,99 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 141(bp), 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-28 buvo gautas toks junginys:

I-54 pavyzdys



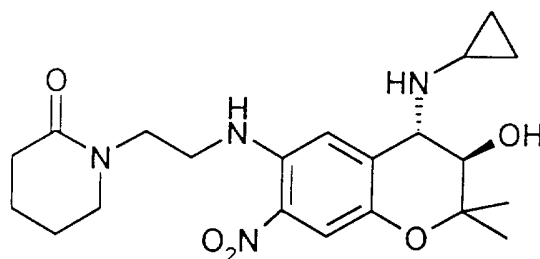
^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,39-0,55 (m, 4H), 1,18 (s, 3H),
1,48 (s, 3H), 2,27-2,32 (m, 1H),
2,96 (t, $J = 7$ Hz, 2H),
3,48-3,53 (m, 2H),

3,66 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 3,71 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 3,79 (s, 3H), 6,85-6,88 (m, 3H),
 7,19 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H),
 7,72-7,75 (m, 1H).

MS (EI) m/z : 428 $[M^+]$.

Vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-29 buvo gautas toks junginys:

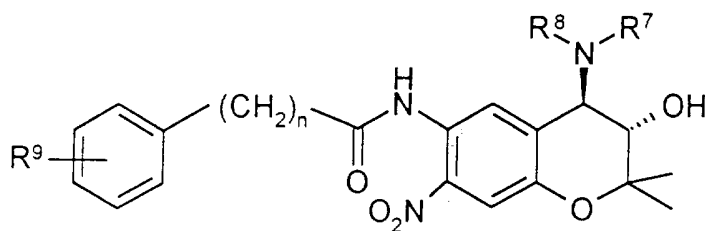
I-55 pavyzdys



^1H BMR (CDCl_3) δ : 0,44-0,54 (m, 4H), 1,20 (s, 3H),
 1,49 (s, 3H), 1,85-2,05 (m, 4H),
 2,35-2,65 (m, 3H), 3,35-3,55 (m, 2H),
 3,66 (s, 2H), 4,20 (s, 2H),
 3,71 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
 7,54 (s, 1H), 8,78 (s, 1H),
 10,37 (pl.s, 1H).

MS (EI) m/z : 113 (bp), 432 $[M^+]$.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -12,7° (CHCl_3).



Junginys	R^9	n	R^7	R^8
I-56	p-OMe	1	c-Pr	H
I-57	p-OMe	1	i-Pr	H

I-56 pavyzdys

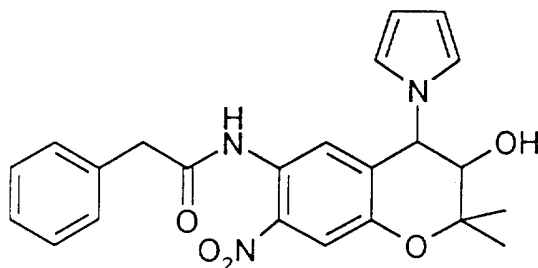
$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ +7,2° (CHCl_3).

I-57 pavyzdys

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -10,9° (CHCl_3).

I-58 pavyzdys

**trans-6-(Fenilacetilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-4-(1-pirolil)-2H-
1-benzopiran-3-olio sintezė**



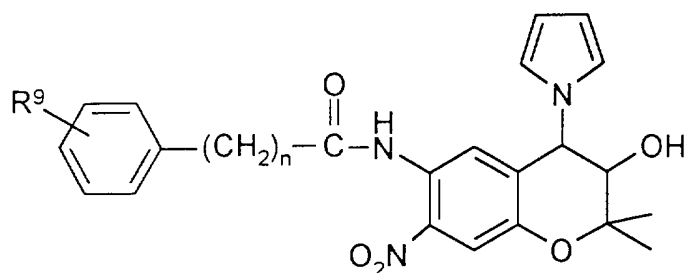
Į 6,9 % amoniako tirpalą etanolyje (10 ml) pridedama 6-(fenilacetilamino)-3,4-epoksi-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-nitro-2H-1-benzopirano (II-2) ir maišoma slėgį išlaikančiame stikliniame vamzdyje 80 °C temperatūroje 4 val. Nudistiliuojamas tirpiklis, ir gaunamas aminoalkoholis (117 mg), kuris yra ruda alyva.

Po to, ištirpinus aminoalkoholį (117 mg) acto rūgštyje (3 ml), pridedama 2,5-dimetoksitetrahidrofurano (45 µl, 1,1 ekv.) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 2,5 val. Kai gautas produktas atvėsta iki kambario temperatūros, į jį pridedama sotaus vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo ir ekstrahuojama etilacetatu. Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami vandeniu ir džiovinami bevandeniu natrio sulfatu. Nudistiliavus tirpiklį, gauta liekana gryninama chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (heksanas:etilacetatas = 2:1), ir gaunamas norimas produktas (apie 50 mg), kuris yra oranžiniai kristalai. Šie kristalai perkristalinami iš chloroformo/eterio, ir gaunami oranžiniai milteliai (39 mg, 29 %, lyd. temp. 174-176 °C).

^1H BMR (CDCl_3) δ : 1,26 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),
2,46 (pl.s, 2H), 3,60 (s, 2H),
3,86 (d, $J = 10$ Hz, 1H),
4,86 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6,06-6,27 (m, 2H),
6,49-6,69 (m, 2H), 7,21 (s, 5H),
7,47 (s, 1H), 7,86 (s, 1H),
9,46 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z : 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Pagal metodiką panašią į aprašytą I-58 pavyzdyje ir vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-5, buvo gauti tokie junginiai:



Junginys	R ⁹	n
I-59	p-OMe	1
I-60	p-OMe	2
I-61	m,p-(OMe) ₂	1

I-59 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,26 (s, 3H), 1,51 (s, 3H),
2,47 (pl.s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H),
3,87 (d, J = 10 Hz, 1H),
4,87 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,02-6,27 (m, 2H),
6,48-7,28 (m, 6H), 7,53 (s, 1H),
7,92 (s, 1H), 9,55 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 121 (bp), 452[M+H]⁺.

Pagal metodiką panašią į aprašytą I-58 pavyzdyje ir vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-12, buvo gautas toks junginys:

I-60 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,29 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
2,32-3,17 (m, 5H),
3,91 (d, J = 10 Hz, 1H),
4,91 (d, J = 10 Hz, 1H),
6,14-6,34 (m, 2H), 6,58-6,75 (m, 2H),
7,03-7,35 (m, 5H), 7,59 (s, 1H),
7,90 (s, 1H), 9,54 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 96 (bp), 436[M+H]⁺.

Pagal metodiką panašią į aprašytą I-58 pavyzdyje ir vietoj junginio II-2 naudojant junginį II-4, buvo gautas toks junginys:

I-61 pavyzdys

¹H BMR (CDCl₃) δ: 1,29 (s, 3H), 1,54 (s, 3H),
2,75 (pl.s, 1H), 3,59 (s, 2H),

3,87-4,07 (m, 7H),
 4,96 (d, J = 9 Hz, 1H),
 6,17-6,32 (m, 2H), 6,62-6,92 (m, 5H),
 7,60 (s, 1H), 7,97 (s, 1H),
 9,67 (pl.s, 1H).

MS (GAB) m/z: 151 (bp), 482[M+H]⁺.

1 kompozicijos pavyzdys

Tablečių kompozicija:

Junginys	100 g
Laktozė	240 g
Kristalinės celiuliozės milteliai	580 g
Kukurūzų krakmolai	330 g
Hidroksipropilceliuliozė	80 g
CMC-Ca	140 g
<u>Magnio stearatas</u>	<u>30 g</u>
Iš viso:	1500 g

Aukščiau minėti komponentai sumaišomi įprastu būdu ir po to tabletuojami, pagaminant 10000 cukrumi padengtų tablečių; kiekvienoje tabletėje yra 10 mg veikliojo ingrediento.

2 kompozicijos pavyzdys

Kapsulių kompozicija:

Junginys	100 g
Laktozė	400 g
Kristalinės celiuliozės milteliai	950 g
<u>Magnio stearatas</u>	<u>50 g</u>
Iš viso:	1500 g

Aukščiau minėti komponentai sumaišomi įprastu būdu ir po to fasuojami į želatinos kapsules, pagaminant 10000 kapsulių; kiekvienoje kapsulėje yra 10 mg veikliojo ingrediento.

3 kompozicijos pavyzdys

Minkštų kapsulių kompozicija:

Junginys	100 g
PEG	444 g
Sočiosios riebalų rūgšties trigliceridas	1445 g
Mėtų aliejus	1 g
<u>Polisorbatas 80</u>	<u>10 g</u>
Iš viso:	2000 g

Aukščiau minėti komponentai sumaišomi ir po to fasuojami į Nr.3 minkštos želatinos kapsules, pagaminant 10000 minkštų kapsulių; kiekvienoje kapsulėje yra 10 mg veikliojo ingrediento.

4 kompozicijos pavyzdys

Tepalo kompozicija:

Junginys	1,0 g
Skystas parafinas	10,0 g
Cetanolis	20,0 g
Baltas vazelinas	68,4 g
Etilparabenas	0,1 g
<u>I-Mentolas</u>	<u>0,5 g</u>
Iš viso:	100,0 g

Aukščiau minėti komponentai sumaišomi įprastu būdu ir gaunamas tepalas, turintis 1 g veikliosios medžiagos.

5 kompozicijos pavyzdys

Žvakučių kompozicija:

Junginys	10 g
Witepsol H15*	475 g
Witepsol W35*	514 g
<u>Polisorbatas 80</u>	<u>1 g</u>
Iš viso:	1000 g

(*Triglicerido prekybinis pavadinimas)

Aukščiau minėti komponentai sumaišomi išlydžius įprastu būdu ir supilami į žvakučių formas, po to atšaldoma, kad sukietėtų, ir gaunama 1000 žvakučių po 1 g; kiekvienoje žvakutėje yra 10 mg veikliojo ingrediento.

6 kompozicijos pavyzdys

Injekcijoms skirta kompozicija:

Junginys	1 mg
Distiliuotas vanduo injekcijoms	5 ml

Ši kompozicija pagaminama ištirpinant junginį distiliuotame vandenyje tada, kai to reikia.

VAISTO IŠBANDYMO PAVYZDŽIAI

Dėl šių junginių neigiamo chronotropinio poveikio jie yra efektyvūs vaistai širdies nepakankamumui gydyti.

Poveikis į širdies plakimų skaičių per minutę

Metodika

Papjaunami Hartley jūrų kiaulyčių patinėliai. Greitai išimamos jų širdys ir nuo širdies skilvelių atskiriami dešinieji prieširdžiai. Šie prieširdžiai suspenduojami organų vonelėje su Krebs-Henseleit tirpalu, aeruotu 95 % O₂ / 5 % CO₂ 31 °C temperatūroje. Panaudotas diastolinis slėgis buvo 1 g, o atsiradęs slėgis matuojamas izometriškai, panaudojant priverstinio poslinkio perdaviklį. Preparatai buvo išlaikomi iki pusiausvyros susidarymo plovimo tirpale, vis keičiant tirpalą.

Pasiekus pusiausvyrą, į preparatus buvo kumuliatyviai dedamas izoproterenolis, norint nustatyti maksimalų atsaką. Po to prieširdis plaunamas iki pusiausvyros susidarymo, keičiant tirpalą. Po to į preparatą kumuliatyviai dedamas kiekvienas junginys (10, 30, 100 ir 300 μM).

Duomenys išreiškiami procentais nuo maksimalaus atsako, kurį sukelia ankstesnysis išlaikymas izoproterenolyje.

Rezultatas

Šie junginiai priklausančiu nuo koncentracijos būdu sukelia neigiamą chronotropinį poveikį, ką rodo toliau duodama lentelė.

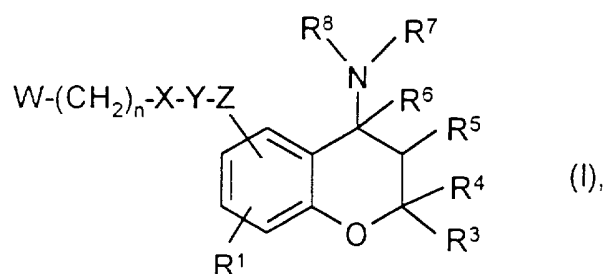
Lentelė

Junginys	Širdies plakimų skaičiaus per minutę pasikeitimo %			
	10 μM	30 μM	100 μM	300 μM
I-2	-9,8	-28,1	-37,9	-41,2
I-3	-13,2	-21,5	-31,4	-41,3
I-5	-8,8	-16,9	-30,1	-44,1
I-6	-11,4	-17,5	-32,5	-74,1
I-7	-9,8	-22,9	-49,7	-73,9
I-8	-10,1	-25,6	-65,9	-87,6
I-9	-8,5	-14,6	-25,4	-65,4
I-10	-17,9	-29,2	-50,0	-59,4
I-11	-3,9	-7,9	-19,1	-38,2
I-17	-8,5	-11,9	-14,4	-19,5
I-18	-8,2	-15,8	-27,8	-34,8

Išradimo junginių poveikis

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Chromano dariniai, kurių formulė (I):



[kurioje R^1 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę {šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip halogeno atomas, karboksigrupė, C_{1-6} -alkoksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, C_{1-6} -alkoksigrupę {šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip halogeno atomas, karboksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2 (šis R^2 reiškia halogeno atomą, hidroksilo grupę, C_{1-4} -alkilo grupę arba C_{1-4} -alkoksigrupę)), formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, C_{3-6} -cikloalkilo grupę {šioje cikloalkilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip halogeno atomas, karboksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, C_{1-6} -alkoksigrupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, karboksigrupę, hidroksilo grupę, formamidogrupę, cianamidogrupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę {šioje alkilaminogrupėje ir šioje di- C_{1-6} -alkilaminogrupėje nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip halogeno atomas, karboksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarboniloksigrupę, C_{1-6} -alkilkarbamido grupę, C_{1-6} -alkiltiokarbamido grupę, aril- C_{1-6} -alkilaminogrupę, di(aril- C_{1-6} -alkil)aminogrupę, arilkarbonilaminogrupę, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę,

arilsulfonilaminogrupę, aril- C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aril- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di(aril- C_{1-6} -alkil)aminokarbonilo grupę, arilkarbonilo grupę, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, ariloksikarbonilo grupę, aril- C_{1-6} -alkiloksikarbonilo grupę, arilkarboniloksigrupę, aril- C_{1-6} -alkilkarboniloksigrupę, arilkarbamidogrupę, aril- C_{1-6} -alkilkarbamidogrupę, ariltiokarbamidogrupę arba aril- C_{1-6} -alkiltiokarbamidogrupę {šiose aril- C_{1-6} -alkilamino-, di(aril- C_{1-6} -alkil)amino-, arilkarbonilamino-, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilamino-, arilsulfonilamino-, aril- C_{1-6} -alkilsulfonilamino-, aril- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo, di(aril- C_{1-6} -alkil)aminokarbonilo, arilkarbonilo, aril- C_{1-6} -alkilkarbonilo, ariloksikarbonilo, aril- C_{1-6} -alkiloksikarbonilo, arilkarboniloksi-, aril- C_{1-6} -alkilkarboniloksi-, arilkarbamido-, aril- C_{1-6} -alkilkarbamido-, ariltiokarbamido- ir aril- C_{1-6} -alkiltiokarbamido-grupėse nėra pakaitų arba yra pakaitas R^{19} (šis R^{19} reiškia vandenilio atomą, karboksigrupę, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupę, hidroksilo grupę, C_{1-6} -alkoksigrupę, fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), formilo grupę, cianogrupę arba nitrogrupę)},

R^3 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą arba C_{1-6} -alkilo grupę {šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, C_{1-6} -alkoksigrupė arba hidroksilo grupė} arba R^3 ir R^4 kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro C_{3-6} -cikloalkilo grupę,

R^5 reiškia hidroksilo grupę arba C_{1-6} -alkilkarboniloksigrupę, arba kartu su R^5 sudaro jungtį,

R^6 reiškia vandenilio atomą arba kartu su R^5 sudaro jungtį,

R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{2-6} -alkenilo grupę, C_{2-6} -alkinilo grupę, C_{3-6} -cikloalkilo grupę {šiose alkilo, alkenilo, alkinilo ir cikloalkilo grupėse nėra pakaitų arba yra pakaitas R^{19} }, fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), $C(=Y^1)Z^1R^{10}$ arba $C(=Y^1)R^{10}$ (Y^1 reiškia deguonies atomą, sieros atomą arba NR^{11} (R^{11} reiškia vandenilio atomą, cianogrupę, nitrogrupę, C_{1-6} -alkilo grupę arba C_{1-6} -alkoksigrupę), Z^1 reiškia deguonies atomą, sieros atomą arba NR^{13} (R^{13} turi tas pačias reikšmes kaip ir R^{10}), R^{10} reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{2-6} -alkenilo grupę, C_{2-6} -alkinilo grupę, C_{3-6} -cikloalkilo grupę

{šiose alkilo, alkenilo, alkinilo ir cikloalkilo grupėse nėra pakaitų arba yra pakaitas R^{19} } arba fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), arba

R^7 ir R^8 kartu sudaro 1,4-butileną arba 1,5-pentileną {šioje butileno ir pentileno grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra C_{1-4} -alkilo grupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), halogeno atomas, hidroksilo grupė, C_{1-4} -alkoksigrupė arba C_{1-6} -alkilkarbonilo grupė} arba

R^7 ir R^8 kartu sudaro $(CH_2)_lX^1(CH_2)_p$ (kurioje ir l , ir p reiškia 1, 2 arba 3, ir jų suma yra 3, 4 arba 5, o X^1 reiškia deguonies atomą, sieros atomą, NR^{14} (R^{14} reiškia vandenilio atomą, C_{1-4} -alkilo grupę arba fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2))), arba

R^7 ir R^8 kartu sudaro $(CH_2)_qZ^1C(=Y^1)$ arba $(CH_2)_qC(=Y^1)$ (q reiškia 2, 3 arba 4, o Z^1 ir Y^1 turi aukščiau apibūdintas reikšmes), arba

R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, pirazolilo grupę, imidazolilo grupę, 1,2,3-triazolilo grupę, 1,2,4-triazolilo grupę arba 1,2,3,4-tetrazolilo grupę, kuriose nėra pakaitų arba yra pakaitas R^{15} (R^{15} turi tokias pačias reikšmes kaip ir aukščiau apibūdintas R^{10}),

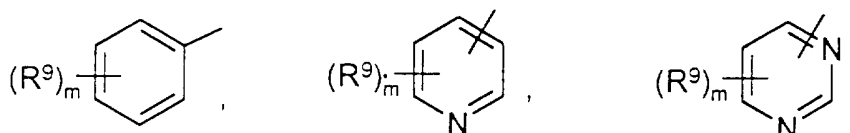
n yra 0 arba sveikas skaičius nuo 1 iki 4,

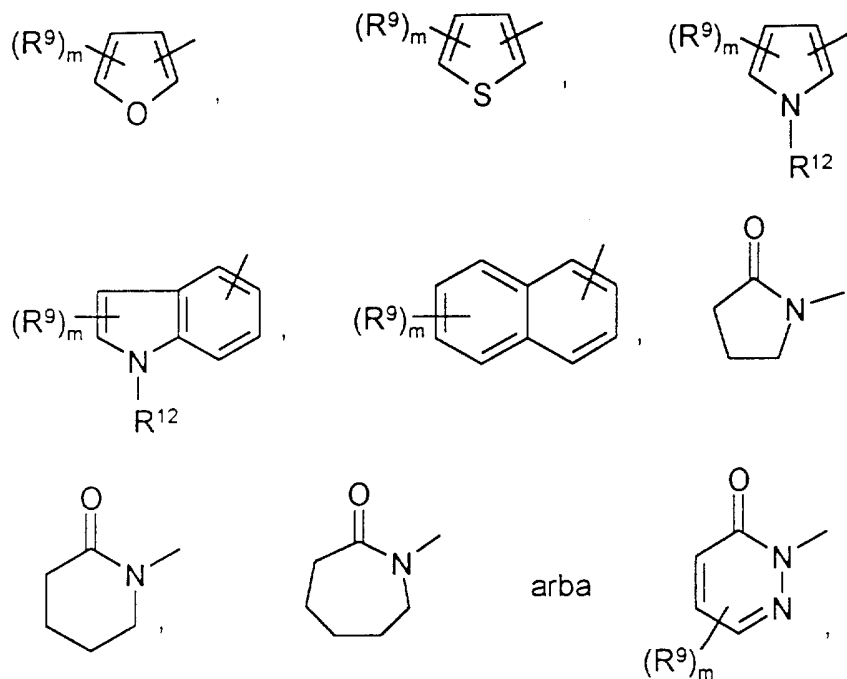
X reiškia $C=O$, CH_2 , SO_2 arba NR^{16} (R^{16} turi tokias pačias reikšmes kaip ir aukščiau apibūdintas R^{14}),

Y reiškia NR^{17} (R^{17} turi tokias pačias reikšmes kaip ir aukščiau apibūdintas R^{14}) kai X yra $C=O$, CH_2 , SO_2 , ir reiškia $C=O$, kai X yra NR^{15} ,

Z nėra arba jis reiškia CH_2 arba NR^{18} (R^{18} turi tokias pačias reikšmes kaip ir aukščiau apibūdintas R^{14}),

W reiškia





(kuriose R^9 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip halogeno atomas arba C_{1-6} -alkoksigrupę), C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), hidroksilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, formamidogrupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, aminosulfonilo grupę, C_{1-6} -alkilsulfonilo grupę, karboksigrupę arba arilkarbonilo grupę,

m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 3 ir

R^{12} reiškia C_{1-4} -alkilo grupę)],

arba jų druskos.

2. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad R^1 yra chromano žiedo 7-je arba 8-je padėtyje, Z yra chromano žiedo 6-je padėtyje, o -X-Y-Z- derinys yra -C(O)-NH-, -C(O)-NMe-, -C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -CH₂-NH-CH₂-, -SO₂-NH- arba -NH-C(O)-NH-.

3. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 3 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose ir R^3 , ir R^4 reiškia C_{1-6} -alkilo grupę (šioje alkilo

grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitai yra halogeno atomas, C_{1-6} -alkoksigrupė arba hidroksilo grupė).

4. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 3 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^5 reiškia hidroksilo grupę arba sudaro jungtį su R^6 .

5. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 2 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{2-6} -alkenilo grupę, C_{2-6} -alkinilo grupę, C_{3-6} -cikloalkilo grupę {šiose alkilo, alkenilo, alkinilo ir cikloalkilo grupėse nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, karboksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, C_{1-6} -alkoksigrupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2 (R^2 reiškia halogeno atomą, hidroksilo grupę, C_{1-4} -alkilo grupę arba C_{1-4} -alkoksigrupę)), formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2),

R^7 ir R^8 kartu sudaro 1,4-butileną arba 1,5-pentileną {šioje butileno ir pentileno grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra C_{1-4} -alkilo grupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), halogeno atomas, hidroksilo grupė, C_{1-4} -alkoksigrupė arba C_{1-6} -alkilkarboniloksigrupė}, arba

R^7 ir R^8 kartu sudaro $(CH_2)_iX^1(CH_2)_p$ (kurioje ir i , ir p reiškia 1, 2 arba 3, ir jų suma yra 3, 4 arba 5, o X^1 reiškia deguonies atomą, sieros atomą, NR^{14} (R^{14} reiškia vandenilio atomą, C_{1-4} -alkilo grupę arba fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2))), arba

R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, pirazolilo grupę, imidazolilo grupę, 1,2,3-triazolilo grupę, 1,2,4-triazolilo grupę arba 1,2,3,4-tetrazolilo grupę, kuriose nėra pakaitų arba yra pakaitas R^{15} (R^{15} turi tokias pačias reikšmes kaip ir aukščiau apibūdintas R^{10}).

6. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 4 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{2-6} -alkenilo grupę, C_{2-6} -alkinilo grupę, C_{3-6} -cikloalkilo grupę {šiose alkilo, alkenilo, alkinilo ir cikloalkilo grupėse nėra

pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, karboksigrupė, C₂₋₆-alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, C₁₋₆-alkoksigrupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R² (R² reiškia halogeno atomą, hidroksilo grupę, C₁₋₄-alkilo grupę arba C₁₋₄-alkoksigrupę)), formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²),

R⁷ ir R⁸ kartu sudaro 1,4-butileną arba 1,5-pentileną {šioje butileno ir pentileno grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra C₁₋₄-alkilo grupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²), halogeno atomas, hidroksilo grupė, C₁₋₄-alkoksigrupė arba C₁₋₆-alkilkarboniloksigrupė}, arba

R⁷ ir R⁸ kartu sudaro (CH₂)_lX¹(CH₂)_p (kurioje ir l, ir p reiškia 1, 2 arba 3, ir jų suma yra 3, 4 arba 5, o X¹ reiškia deguonies atomą, sieros atomą, NR¹⁴ (R¹⁴ reiškia vandenilio atomą, C₁₋₄-alkilo grupę arba fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R²))), arba

R⁷ ir R⁸ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, pirazolilo grupę, imidazolilo grupę, 1,2,3-triazolilo grupę, 1,2,4-triazolilo grupę arba 1,2,3,4-tetrazolilo grupę, kuriose nėra pakaitų arba yra pakaitas R¹⁵ (R¹⁵ turi tokias pačias reikšmes kaip apibūdinta aukščiau).

7. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 2 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R¹ reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C₁₋₆-alkilo grupę (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, C₁₋₆-alkoksigrupė arba hidroksilo grupė), C₁₋₆-alkoksigrupė (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), C₃₋₆-cikloalkilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, karboksigrupę, hidroksilo grupę, formamido grupę, cianamido grupę, aminogrupę, C₁₋₆-alkilaminogrupę, di-C₁₋₆-alkilaminogrupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di(aril-C₁₋₆-alkil)aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, arilkarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, C₁₋₆-alkoksikarbonilo grupę, ariloksikarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkiloksikarbonilo

grupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę arba aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę.

8. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 5 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R¹ reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C₁₋₆-alkilo grupę (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, C₁₋₆-alkoksigrupė arba hidroksilo grupė), C₁₋₆-alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), C₃₋₆-cikloalkilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, karboksigrupę hidroksilo grupę, formamido grupę, cianamido grupę, aminogrupę, C₁₋₆-alkilaminogrupę, di-C₁₋₆-alkilaminogrupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di(aril-C₁₋₆-alkil)aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, arilkarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, C₁₋₆-alkoksikarbonilo grupę, ariloksikarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkiloksikarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę arba aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę.

9. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 6 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R¹ reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C₁₋₆-alkilo grupę (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, C₁₋₆-alkoksigrupė arba hidroksilo grupė), C₁₋₆-alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), C₃₋₆-cikloalkilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, karboksigrupę hidroksilo grupę, formamido grupę, cianamido grupę, aminogrupę, C₁₋₆-alkilaminogrupę, di-C₁₋₆-alkilaminogrupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di(aril-C₁₋₆-alkil)aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, arilkarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, C₁₋₆-alkoksikarbonilo grupę, ariloksikarbonilo grupę, aril-C₁₋₆-alkiloksikarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę arba aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę.

10. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 7 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^9 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), hidroksilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, aminosulfonilo grupę, C_{1-6} -alkilsulfonilo grupę arba karboksigrupę.

11. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 8 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^9 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), hidroksilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, aminosulfonilo grupę, C_{1-6} -alkilsulfonilo grupę arba karboksigrupę.

12. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 9 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^9 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), hidroksilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -alkilaminogrupę, C_{1-6} -alkilkarbonilaminogrupę, C_{1-6} -alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, di- C_{1-6} -alkilaminokarbonilo grupę, C_{1-6} -alkilkarbonilo grupę, C_{1-6} -alkoksikarbonilo grupę, aminosulfonilo grupę, C_{1-6} -alkilsulfonilo grupę arba karboksigrupę.

13. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 10 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose ir R^3 , ir R^4 reiškia metilo grupę.

14. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 11 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose ir R^3 , ir R^4 reiškia metilo grupę.

15. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 12 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad ir R^3 , ir R^4 reiškia metilo grupę.

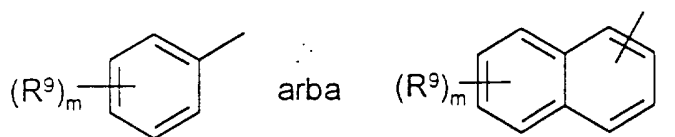
16. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 15 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^7 ir R^8 , nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{3-6} -cikloalkilo grupę {šiose alkilo ir cikloalkilo grupėse nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas, karboksigrupė, C_{2-6} -alkoksikarbonilo grupė, hidroksilo grupė, C_{1-6} -alkoksigrupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2 (R^2 reiškia halogeno atomą, hidroksilo grupę, C_{1-4} -alkilo grupę arba C_{1-4} -alkoksigrupę)), formilo grupė, cianogrupė arba nitrogrupė}, fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2) arba

R^7 ir R^8 kartu sudaro 1,4-butileną arba 1,5-pentileną {šioje butileno ir pentileno grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra C_{1-4} -alkilo grupė, fenilo grupė (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), halogeno atomas, hidroksilo grupė, C_{1-4} -alkoksigrupė arba C_{1-6} -alkilkarboniloksigrupė}, arba

R^7 ir R^8 kartu sudaro $(CH_2)_l X^1 (CH_2)_p$ (kurioje ir l, ir p reiškia 1, 2 arba 3, ir jų suma yra 3, 4 arba 5, o X^1 reiškia deguonies atomą, sieros atomą, NR^{14} (R^{14} reiškia vandenilio atomą, C_{1-4} -alkilo grupę arba fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2))), arba

R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, pirazolilo grupę arba imidazolilo grupę, kuriose nėra pakaitų arba yra pakaitas R^{15} (R^{15} turi tokias pačias reikšmes kaip jau apibūdintas R^{10}),

W reiškia



kur R^9 reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C_{1-6} -alkilo grupę, C_{1-6} -alkoksigrupę (šioje alkoksigrupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), fenilo grupę (šioje fenilo grupėje nėra pakaitų arba yra pakaitas R^2), hidroksilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, formamido grupę, aminogrupę, C_{1-6} -alkilaminogrupę, di- C_{1-6} -

alkilaminogrupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, C₁₋₆-alkilsulfonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilkarbonilo grupę, C₁₋₆-alkoksikarbonilo grupę, aminosulfonilo grupę, C₁₋₆-alkilsulfonilo grupę arba karboksigrupę.

17. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R¹ reiškia vandenilio atomą, halogeno atomą, C₁₋₆-alkilo grupę (šioje alkilo grupėje nėra pakaitų arba kaip pakaitas yra halogeno atomas), C₃₋₆-cikloalkilo grupę, nitrogrupę, cianogrupę, formilo grupę, karboksigrupę, hidroksilo grupę, formamidogrupę, aminogrupę, C₁₋₆-alkilaminogrupę, di-C₁₋₆-alkilaminogrupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, arilkarbonilaminogrupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, aminokarbonilo grupę, C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę, di-C₁₋₆-alkilaminokarbonilo grupę arba C₁₋₆-alkoksikarbonilo grupę.

18. Chromano dariniai arba jų farmakologiškai tinkamos druskos pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R⁷ ir R⁸, nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia vandenilio atomą, C₁₋₆-alkilo grupę, C₃₋₆-cikloalkilo grupę arba R⁷ ir R⁸ kartu sudaro 1,4-butileną arba 1,5-pentileną, arba R⁷ ir R⁸ kartu sudaro (CH₂)_lX¹(CH₂)_p (kurioje ir l, ir p reiškia 1, 2 arba 3, ir jų suma yra 3, 4 arba 5, o X¹ reiškia deguonies atomą, sieros atomą, NR¹⁴ (R¹⁴ reiškia vandenilio atomą arba C₁₋₄-alkilo grupę)), arba R⁷ ir R⁸ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę arba imidazolilo grupę.

19. Chromano dariniai arba jų farmakologiškai tinkamos druskos pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose X-Y-Z derinys yra

-C(O)-NH-, -C(O)-NMe- arba -NH-C(O)-NH-.

20. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R¹ reiškia vandenilio atomą, nitrogrupę, cianogrupę, karboksigrupę, aminogrupę, C₁₋₆-alkilaminogrupę, di-C₁₋₆-alkilaminogrupę, C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę, aril-C₁₋₆-alkilkarbonilaminogrupę arba C₁₋₆-alkoksikarbonilo grupę.

21. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 20 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^1 reiškia nitrogrupę arba cianogrupę.

22. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 21 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^7 reiškia C_{1-6} -alkilo grupę arba C_{3-6} -cikloalkilo grupę, R^8 reiškia vandenilio atomą, ir R^7 ir R^8 kartu reiškia 1,4-butileną, arba R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę.

23. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 22 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^1 reiškia nitrogrupę, R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro pirolilo grupę, X-Y-Z darinys yra -C(O)-NH-, o R^9 reiškia vandenilio atomą arba C_{1-6} -alkoksigrupę.

24. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 22 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^1 reiškia nitrogrupę, R^7 ir R^8 kartu reiškia 1,4-butileną, R^9 reiškia vandenilio atomą, fluoro atomą, chloro atomą, metilo grupę, metoksigrupę, etoksigrupę arba nitrogrupę.

25. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 22 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^1 reiškia nitrogrupę, R^7 reiškia ciklopropilo grupę, R^8 reiškia vandenilio atomą, R^9 reiškia vandenilio atomą, metoksigrupę, etoksigrupę, fenilo grupę, nitrogrupę, hidroksilo grupę, metilaminogrupę, dimetilaminogrupę arba acetamido grupę, o X-Y-Z darinys yra -C(O)-NH-.

26. Chromano dariniai arba jų druskos pagal 22 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad juose R^1 reiškia nitrogrupę, R^7 reiškia metilo grupę arba izopropilo grupę, R^8 reiškia vandenilio atomą, R^9 reiškia vandenilio atomą, metoksigrupę, fenilo grupę, nitrogrupę arba acetamidogrupę.

27. Vaistai, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose kaip veiklusis ingredientas yra chromano darinys arba jo druska pagal 1 punktą.

28. Vaistai širdies nepakankamumui gydyti, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose kaip veiklusis ingredientas yra chromano darinys arba jo druskos.