



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101429200 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 30

(21) 申请号 200810170792. 1

C07D 515/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 03. 23

A61K 31/436 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 9/06 (2006. 01)

084605/2004 2004. 03. 23 JP

(62) 分案原申请数据

(56) 对比文件

200580009029. 5 2005. 03. 23

WO 9534547 A1, 1995. 12. 21,

(73) 专利权人 日产化学工业株式会社

EP 0488107 A2, 1992. 06. 03,

地址 日本东京都

EP 0409165 A2, 1991. 01. 23,

(72) 发明人 生赖一彦 繁田幸宏 上杉理

JP 特开平 2-4791 A, 1990. 01. 09,

冈田匠 松田智行

CN 1169429 A, 1998. 01. 07,

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

EP 0693283 A1, 1996. 01. 24,

11247

EP 0327127 A1, 1989. 08. 09,

代理人 黄革生 安佩东

Wai N. Chan, et al.. Conformational

(51) Int. Cl.

preference of the 6-acetyl group in novel

C07D 491/04 (2006. 01)

anticonvulsant trans 4S-benzamido-benzo[b]

C07D 498/04 (2006. 01)

pyran-3R-ols. Bioorganic & Medicinal

C07D 513/04 (2006. 01)

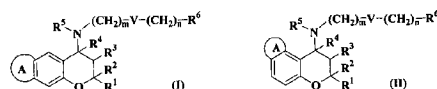
Chemistry Letters. 1997, 7(12), 1573-1576.

审查员 张炳楠

权利要求书 2 页 说明书 373 页

(54) 发明名称

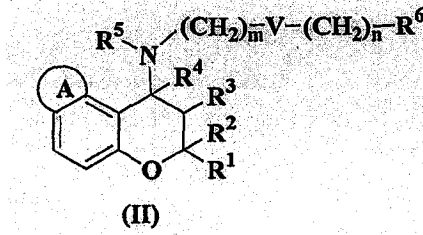
用作抗心律失常剂的三环苯并吡喃化合物



(57) 摘要

本发明涉及用作抗心律失常剂的三环苯并吡喃化合物,其是式 (I) 或 (II) 的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中R¹和R²彼此独立地是氢原子、C₁₋₆烷基或C₆₋₁₄芳基、R³是氢原子或C₁₋₆烷基羰基氧基,或者与R⁴一起形成键、R⁴是氢原子,或者与R³一起形成键、m是0至4的整数、n是0至4的整数、V是单键、CR⁷R⁸、NR⁹、O、S、SO或SO₂、R⁵是氢原子或C₁₋₆烷基、R⁶是氢原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二-C₁₋₆烷基氨基、C₆₋₁₄芳基氨基、C₂₋₉杂芳基氨基、C₆₋₁₄芳基、C₂₋₉杂芳基或C₂₋₉杂环基、A是与苯环稠合的5-、6-或7-元环,作为该环的构成原子,可单独含有或组合含有1至3氧原子、氮原子或硫原子,所述环中不饱和键的数目是1、2或3个,包括待稠合的苯环的不饱和键,构成环的碳原子可以是羰基或硫代羰基。这些化合物可用作抗心律失常的试剂。

1. 式 (II) 的苯并吡喃衍生物或其可药用盐：



其中

R^1 和 R^2 彼此独立地是氢原子或 C_{1-6} 烷基；

R^3 是羟基；

R^4 是氢原子；

m 是 1 至 4 的整数；

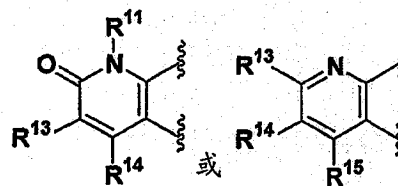
n 是 0；

V 是单键；

R^5 是氢原子；并且

R^6 是任意地被 1 至 3 个卤素原子或氨基取代的苯基；或是 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基；

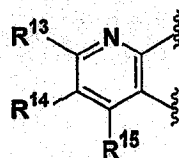
A 是



其中 R^{11} 、 R^{14} 和 R^{15} 是氢原子；

R^{13} 是氢原子、卤素原子或氰基。

2. 权利要求 1 所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中， A 是



其中

R^{13} 是氢原子、卤素原子或氰基；

R^{14} 和 R^{15} 是氢原子。

3. 权利要求 1 或 2 所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 R^6 是任意地被 1 至 3 个卤素原子或氨基取代的苯基。

4. 权利要求 3 所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 R^6 是苯基。

5. 权利要求 1 或 2 所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 R^1 和 R^2 是甲基。

6. 权利要求 1 或 2 所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 m 是 2。

7. 选自 3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹

啉-2-醇的苯并吡喃衍生物或其可药用盐。

8. 一种药物,其特征在於它包含作为活性成分的权利要求 1 至 7 中的任何一项所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐。

9. 权利要求 1 至 7 中的任何一项所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐在制备用于治疗心律失常的药物中的用途。

用作抗心律失常剂的三环苯并吡喃化合物

[0001] 本申请为 2005 年 3 月 23 日提交的申请号为 PCT/JP2005/006004、发明名称为“用作抗心律失常剂的三环苯并吡喃化合物”的国际申请的分案申请，该申请于 2006 年 9 月 21 日进入中国国家阶段，申请号为 200580009029.5。

技术领域

[0002] 本发明涉及苯并吡喃衍生物，其对不应期具有延长作用，可用于治疗包括人在内的哺乳动物的心律失常。

背景技术

[0003] 关于苯并吡喃衍生物，已知的有 4- 酰基氨基苯并吡喃衍生物，例如 Cromakalim(日本专利申请公开号昭 58-67683)。已知这些以 Cromakalim 为例的 4- 酰基氨基苯并吡喃衍生物可以开放 ATP 敏感型 K^+ 通道，从而可有效治疗高血压和哮喘，但并没有任何有关基于其对不应期的延长作用而治疗心律失常的描述。

[0004] 此外，据报道具有 $\beta 3$ 受体刺激作用的 4- 氨基苯并吡喃衍生物有可能可有效治疗肥胖(例如 W003/014113)，但是在该文献中并没有任何有关基于其对不应期的延长作用而治疗心律失常的描述。

[0005] 发明公开

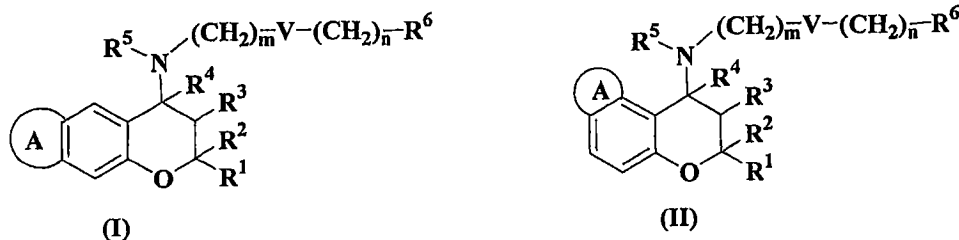
[0006] 目前，以延长不应期作为主要作用机制的传统的抗心律失常药(如根据 Vaughan Williams 的抗心律失常药物分类属于 I 类的药物，或属于第 III 类的右旋索他洛尔或多非利特)，由于在延长不应期的同时，也使心室肌的动作电位延长，从而具有诱发高度危险性心律失常的治疗性问题，这些高度危险的心律失常如尖端扭转型心律失常等会导致猝死。因此，非常需要具有较少副作用的治疗药物。

[0007] 为了解决这些问题，本发明的发明人对于能选择性延长心房肌而非心室肌不应期的化合物进行了研究，结果发现，式 (I) 或 (II) 的化合物可以选择性地延长心房肌的不应期而对心室肌的不应期和动作电位没有任何影响。因此，完成了本发明。

[0008] 即，本发明涉及以下方面：

[0009] (1)、式 (I) 或 (II) 的苯并吡喃衍生物或其可药用盐：

[0010]



[0011] 其中

[0012] R^1 和 R^2 彼此独立地是氢原子、 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)或羟基所取代)，或 C_{6-14} 芳基(其中芳基可

任意地被卤素原子、羟基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基（其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）或羟基所取代）或 C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）所取代）；

[0013] R^3 是羟基或 C_{1-6} 烷基羰基氧基，或者 R^3 与 R^4 一起形成键；

[0014] R^4 是氢原子，或者 R^4 与 R^3 一起形成键；

[0015] m 是 0 至 4 的整数；

[0016] n 是 0 至 4 的整数；

[0017] V 是单键； CR^7R^8 ，其中 R^7 是

[0018] $-C_{1-6}$ 烷基（其中烷基可任意地被卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基（其中 C_{1-6} 烷氧基可任意地被卤素原子所取代）、 C_{6-14} 芳基、 C_{2-9} 杂芳基（其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{10} 所取代，其中 R^{10} 是卤素原子；羟基； C_{1-6} 烷基（其中烷基可任意地被卤素原子、羟基或 C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）所取代）； C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）；硝基；氰基；甲酰基；甲酰胺基；磺酰基氨基；磺酰基；氨基； C_{1-6} 烷基氨基；二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基； C_{1-6} 烷基羰基氨基； C_{1-6} 烷基磺酰基氨基；氨基羰基； C_{1-6} 烷基氨基羰基；二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基羰基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷氧基羰基；氨基磺酰基； C_{1-6} 烷基磺酰基；羧基或 C_{6-14} 芳基羰基，并且，当存在多个 R^{10} 时，它们可以彼此相同或不同）； C_{1-6} 烷基羰基氧基；硝基；氰基；甲酰基；甲酰胺基；氨基； C_{1-6} 烷基氨基；二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基； C_{1-6} 烷基羰基氨基； C_{1-6} 烷基磺酰基氨基；氨基羰基； C_{1-6} 烷基氨基羰基；二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基羰基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷氧基羰基；氨基磺酰基； C_{1-6} 烷基磺酰基；羧基或磺酰基所取代）；

[0019] $-C_{6-14}$ 芳基、 C_{2-9} 杂芳基（其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{10} 所取代，其中 R^{10} 具有以上所述的含义）；

[0020] - 羟基；

[0021] $-C_{1-6}$ 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）；或

[0022] - 硝基；氰基；甲酰基；甲酰胺基；磺酰基氨基；磺酰基；氨基； C_{1-6} 烷基氨基；二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基； C_{1-6} 烷基羰基氨基； C_{1-6} 烷基磺酰基氨基；氨基羰基； C_{1-6} 烷基氨基羰基；二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基羰基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷氧基羰基；氨基磺酰基； C_{1-6} 烷基磺酰基；羧基、 C_{6-14} 芳基羰基或 C_{2-9} 杂芳基羰基（其中芳基羰基或杂芳基羰基均可任意地被 1 至 3 个 R^{10} 所取代，其中 R^{10} 具有以上所述的含义），并且

[0023] R^8 是

[0024] - 氢原子，

[0025] $-C_{1-6}$ 烷基（其中 C_{1-6} 烷基可任意地被卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）、 C_{6-14} 芳基、 C_{2-9} 杂芳基（其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{17} 所取代，其中 R^{17} 与 R^{10} 的含义相同）、 C_{1-6} 烷基羰基氧基；硝基；氰基；甲酰基；甲酰胺基；氨基； C_{1-6} 烷基氨基；二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基； C_{1-6} 烷基羰基氨基； C_{1-6} 烷基磺酰基氨基；氨基羰基； C_{1-6} 烷基氨基羰基；二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基羰基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷氧基羰基；氨基磺酰基； C_{1-6} 烷基磺酰基；羧基或磺酰基所取代）；

[0026] $-C_{6-14}$ 芳基、 C_{2-9} 杂芳基（其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{17} 所取代，其中 R^{17} 与 R^{10} 的含义相同）；

[0027] - 羟基；

[0028] $-C_{1-6}$ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代), 或

[0029] - 硝基; 氰基; 甲酰基; 甲酰胺基; 磺酰基氨基; 磺酰基; 氨基; C_{1-6} 烷基氨基; 二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基; C_{1-6} 烷基羰基氨基; C_{1-6} 烷基磺酰基氨基; 氨基羰基; C_{1-6} 烷基氨基羰基; 二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基羰基; C_{1-6} 烷基羰基; C_{1-6} 烷氧基羰基; 氨基磺酰基; C_{1-6} 烷基磺酰基; 羧基、 C_{6-14} 芳基羰基或 C_{2-9} 杂芳基羰基 (其中芳基羰基或杂芳基羰基均可任意地被 1 至 3 个 R^{17} 所取代, 其中 R^{17} 与 R^{10} 的含义相同), 或者

[0030] R^7 与 R^8 一起表示 = O 或 = S, 或者

[0031] V 是 NR^9 , 其中 R^9 是氢原子、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、羟基、 C_{6-14} 芳基、 C_{2-9} 杂芳基 (其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{17} 所取代, 其中 R^{17} 与 R^{10} 的含义相同)、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-8} 环烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、羧基、 C_{6-14} 芳基羰基或 C_{2-9} 杂芳基羰基所取代)、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-8} 环烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{6-14} 芳基磺酰基、 C_{2-9} 杂芳基磺酰基 (其中芳基磺酰基或杂芳基磺酰基均可任意地被 1 至 3 个 R^{17} 所取代, 其中 R^{17} 与 R^{10} 的含义相同)、羧基; C_{6-14} 芳基羰基或 C_{2-9} 杂芳基羰基 (其中芳基羰基或杂芳基羰基均可任意地被 1 至 3 个 R^{17} 所取代, 其中 R^{17} 与 R^{10} 的含义相同); 或者

[0032] V 是 O、S; SO 或 SO_2 ;

[0033] R^5 是氢原子或 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代) 或羟基所取代); 并且

[0034] R^6 是

[0035] - 氢原子,

[0036] $-C_{1-6}$ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代),

[0037] $-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烯基 (其中环烷基或环烯基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代),

[0038] - 氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基、 C_{6-14} 芳基氨基、 C_{2-9} 杂芳基氨基 (其中芳基氨基或杂芳基氨基均可任意地被 1 至 3 个 R^{18} 所取代, 其中 R^{18} 与 R^{10} 的含义相同);

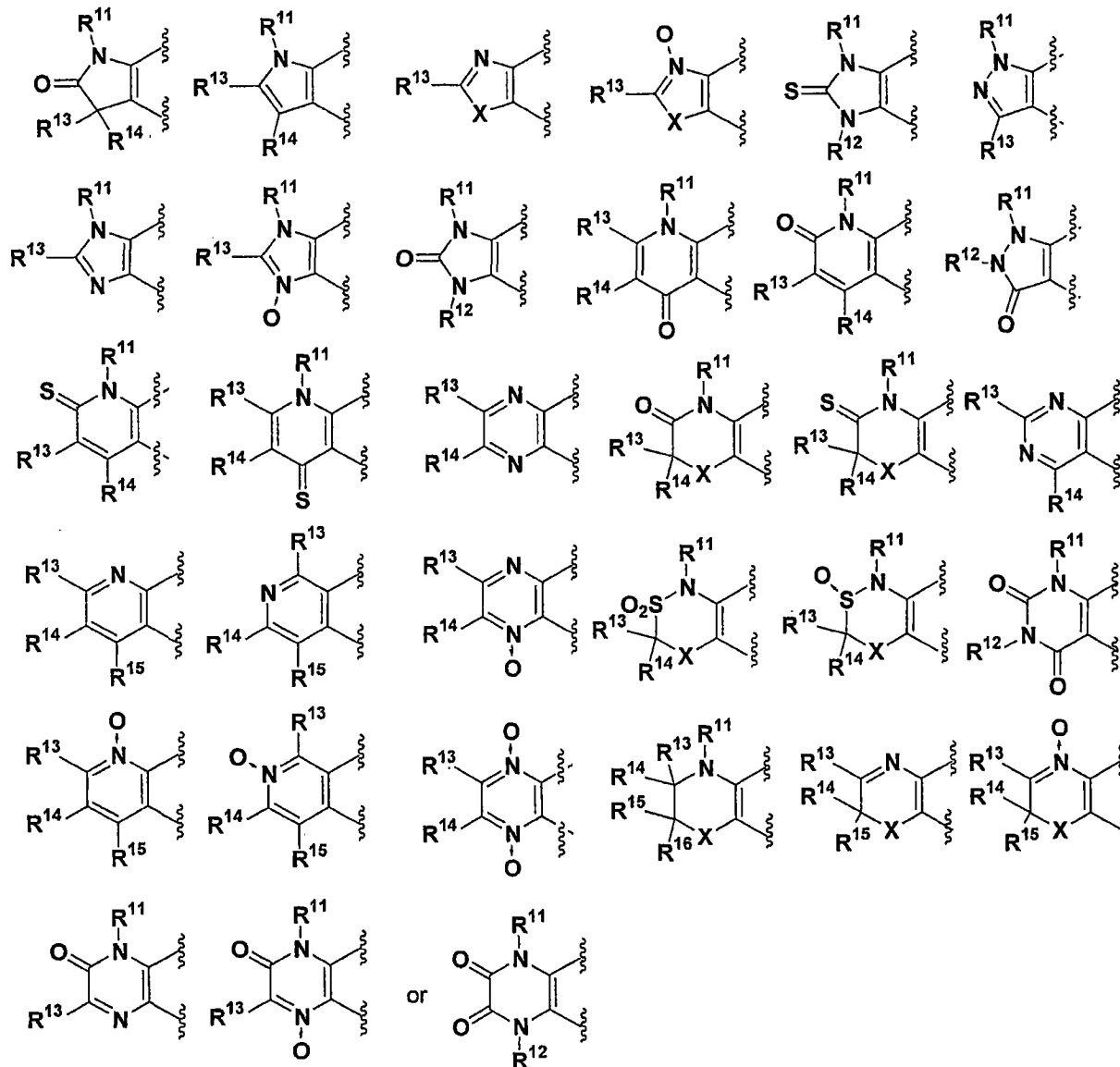
[0039] $-C_{6-14}$ 芳基、 C_{2-9} 杂芳基 (其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{18} 所取代, 其中 R^{18} 与 R^{10} 的含义相同); 或者

[0040] $-C_{2-9}$ 杂环基 (其中杂环基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、 C_{6-14} 芳基、 C_{2-9} 杂芳基 (其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{18} 所取代, 其中 R^{18} 与 R^{10} 的含义相同)、羟基、硝基、氰基、甲酰基、甲酰胺基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基; 氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、羧基或 C_{6-14} 芳基羰基所取代);

[0041] A 是与苯环稠合的 5-、6- 或 7- 元环 (其中 5-、6- 或 7- 元环可任意地被 1 至 6 个

R²¹ 所取代,其中 R²¹ 与 R¹⁰ 的含义相同,并且当存在多个 R²¹ 时,它们可以彼此相同或不同),作为环的构成原子,该环可单独含有或组合含有 1 至 3 个氧原子、氮原子或硫原子,包括待稠合苯环的不饱和键在内,环中不饱和键的数目是 1、2 或 3 个,构成环的碳原子可以是羰基或硫代羰基;(2)、按照 (1) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 A 是

[0042]



[0043] 其中 R¹¹ 和 R¹² 彼此独立地是氢原子、C₁₋₆ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、羟基、C₆₋₁₄ 芳基、C₂₋₉ 杂芳基 (其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R¹⁹ 所取代,其中 R¹⁹ 与 R¹⁰ 的含义相同)、C₁₋₆ 烷基氨基羰基、二 -C₁₋₆ 烷基氨基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₃₋₈ 环烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、羧基、C₆₋₁₄ 芳基羰基或 C₂₋₉ 杂芳基羰基所取代)、C₆₋₁₄ 芳基、C₂₋₉ 杂芳基 (其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R¹⁹ 所取代,其中 R¹⁹ 与 R¹⁰ 的含义相同)、C₁₋₆ 烷基氨基羰基、二 -C₁₋₆ 烷基氨基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₃₋₈ 环烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₆₋₁₄ 芳基磺酰基、C₂₋₉ 杂芳基磺酰基 (其中芳基磺酰基或杂芳基磺酰基均可任意地被 1 至 3 个 R¹⁹ 所取代,其中 R¹⁹ 与 R¹⁰ 的含义相同)、羧基;C₆₋₁₄ 芳基羰基或 C₂₋₉ 杂芳基羰基 (其中芳基羰基或杂芳基羰基均可任意地被 1 至 3 个 R¹⁹ 所取代,其中 R¹⁹ 与 R¹⁰ 的含义相同),

[0044] R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地是氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基（其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）、氨基、羟基、 C_{6-14} 芳基、 C_{2-9} 杂芳基（其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{20} 所取代，其中 R^{20} 与 R^{10} 的含义相同）、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二- C_{1-6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-8} 环烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、羧基、 C_{6-14} 芳基羰基或 C_{2-9} 杂芳基羰基所取代）、 C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）、羧基、氨基、羟基、 C_{6-14} 芳基或 C_{2-9} 杂芳基（其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{20} 所取代，其中 R^{20} 与 R^{10} 的含义相同）所取代）、 C_{1-6} 硫代烷氧基（其中硫代烷氧基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）、羧基、羟基、 C_{6-14} 芳基或 C_{2-9} 杂芳基（其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{20} 所取代，其中 R^{20} 与 R^{10} 的含义相同）所取代）、羟基、 C_{6-14} 芳基、 C_{2-9} 杂芳基（其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{20} 所取代，其中 R^{20} 与 R^{10} 的含义相同）、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、硝基、氰基、甲酰基、甲酰胺基、氨基、磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基、 C_{6-14} 芳基氨基、 C_{2-9} 杂芳基氨基（其中芳基氨基或杂芳基氨基均可任意地被 1 至 3 个 R^{20} 所取代，其中 R^{20} 与 R^{10} 的含义相同）、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二- C_{1-6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{6-14} 芳基羰基、 C_{2-9} 杂芳基羰基（其中芳基羰基或杂芳基羰基均可任意地被 1 至 3 个 R^{20} 所取代，其中 R^{20} 与 R^{10} 的含义相同）、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{6-14} 芳基磺酰基、 C_{2-9} 杂芳基磺酰基（其中芳基磺酰基或杂芳基磺酰基均可任意地被 1 至 3 个 R^{20} 所取代，其中 R^{20} 与 R^{10} 的含义相同）、羧基、磺酰基或 C_{2-9} 杂环基（其中杂环基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷基（其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）、氨基、羧基或羟基所取代）、 C_{1-6} 烷氧基（其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代）、 C_{6-14} 芳基、 C_{2-9} 杂芳基（其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{20} 所取代，其中 R^{20} 与 R^{10} 的含义相同）、羟基、硝基、氰基、甲酰基、甲酰胺基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二- C_{1-6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、羧基或 C_{6-14} 芳基羰基所取代），

[0045] X 是 O、S、SO 或 SO_2 ；

[0046] (3)、按照 (2) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 R^1 和 R^2 是甲基， R^3 是羟基且 R^4 是氢原子；

[0047] (4)、按照 (3) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 R^5 是氢原子，m 是 0 至 3 的整数，n 是 0 至 2 的整数；

[0048] (5)、按照 (4) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 V 是单键；

[0049] (6)、按照 (5) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 m 是 1 至 3 的整数，n 是 0， R^6 是 C_{6-14} 芳基，其中芳基可任意地被 1 至 3 个 R^{18} 所取代，其中 R^{18} 与 R^{10} 的含义相同；

[0050] (7)、按照 (6) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 m 是 2；

[0051] (8)、按照 (7) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 R^6 是 C_{6-14} 芳基，其中芳基可任意地被 1 至 3 个卤素原子或氨基所取代，并且当存在多个取代基时，它们可以彼此相同或不同；

[0052] (9)、按照 (5) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐，其中 m 是 1 至 3 的整数，n

是 0, R^6 是 C_{2-9} 杂芳基, 其中杂芳基可任意地被 1 至 3 个 R^{18} 所取代, 其中 R^{18} 与 R^{10} 的含义相同;

[0053] (10)、按照 (9) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 m 是 2。

[0054] (11)、按照 (10) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R^6 是 2- 吡啶基、3- 吡啶基或 4- 吡啶基;

[0055] (12)、按照 (5) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 m 是 1 至 3 的整数, n 是 0, R^6 是 C_{2-4} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基 (其中环烷基或环烯基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代) 或 C_{2-9} 杂环基 (其中杂环基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、羟基或氨基所取代);

[0056] (13)、按照 (12) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 m 是 2;

[0057] (14)、按照 (13) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R^6 是正丙基、异丙基、环戊基、环己基、1- 环戊烯基、2- 环戊烯基、3- 环戊烯基、1- 环己烯基、2- 环己烯基或 3- 环己烯基;

[0058] (15)、按照 (14) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 V 是 CR^7R^8 ;

[0059] (16)、按照 (15) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R^7 是羟基、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、 C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基或羧基, 并且 R^8 是氢原子或 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代), 或者 R^7 和 R^8 一起是 = 0 或 = S;

[0060] (17)、按照 (16) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R^7 是羟基、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、羟基或羧基所取代) 或羧基, 并且 R^8 是氢原子或 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、羟基或羧基所取代), 或者 R^7 与 R^8 一起是 = 0;

[0061] (18)、按照 (17) 所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R^7 是羟基, R^8 是氢原子;

[0062] (19)、按照 (15) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 m 是 1 至 2 的整数, n 是 0, R^6 是 C_{6-14} 芳基或 C_{2-9} 杂芳基, 其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R^{18} 所取代, 其中 R^{18} 与 R^{10} 的含义相同;

[0063] (20)、按照 (19) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R^7 是羟基、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、 C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基或羧基, 并且 R^8 是氢原子或 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代), 或者 R^7 与 R^8 一起是 = 0 或 = S;

[0064] (21)、按照 (20) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^7 是羟基、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、羟基或羧基所取代) 或羧基,并且 R^8 是氢原子或 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、羟基或羧基所取代),或者 R^7 和 R^8 一起是 = 0;

[0065] (22)、按照 (21) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^7 是羟基, R^8 是氢原子;

[0066] (23)、按照 (22) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 m 是 1, n 是 0, R^6 是 C_{6-14} 芳基,其中芳基可任意地被 1 至 3 个卤素原子或氨基所取代,并且当存在多个取代基时,它们可以彼此相同或不同;

[0067] (24)、按照 (15) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中其中 m 是 1 至 2 的整数, n 是 0, R^6 是 C_{1-4} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基 (其中环烷基或环烯基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代) 或 C_{2-9} 杂环基 (其中杂环基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代);

[0068] (25)、按照 (24) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^7 是羟基、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中 C_{1-6} 烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基 (其中 C_{1-6} 烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、 C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基或羧基,并且 R^8 是氢原子或 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中 C_{1-6} 烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代),或者 R^7 和 R^8 一起是 = 0 或 = S;

[0069] (26)、按照 (25) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^7 是羟基、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、羟基或羧基所取代) 或羧基,并且 R^8 是氢原子或 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、羟基或羧基所取代),或者 R^7 与 R^8 一起是 = 0;

[0070] (27)、按照 (26) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^7 是羟基, R^8 是氢原子;

[0071] (28)、按照 (27) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^6 是正丙基、异丙基、环戊基、环己基、1-环戊烯基、2-环戊烯基、3-环戊烯基、1-环己烯基、2-环己烯基或 3-环己烯基;

[0072] (29)、按照 (15) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^7 和 R^8 一起是 = 0 或 = S, R^6 是氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基、 C_{6-14} 芳基氨基、 C_{2-9} 杂芳基氨基 (其中芳基氨基或杂芳基氨基均可任意地被 1 至 3 个 R^{18} 所取代,其中 R^{18} 与 R^{10} 的含义相同) 或 C_{2-9} 杂环基 (其中杂环基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代);

[0073] (30)、按照 (4) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 V 是 NR^9 ;

[0074] (31)、按照 (30) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 m 是 1 至 3 的整数,

n 是 0, R⁶ 是 C₆₋₁₄ 芳基或 C₂₋₉ 杂芳基, 其中芳基或杂芳基均可任意地被 1 至 3 个 R¹⁸ 所取代, 其中 R¹⁸ 与 R¹⁰ 的含义相同;

[0075] (32)、按照 (31) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 m 是 2;

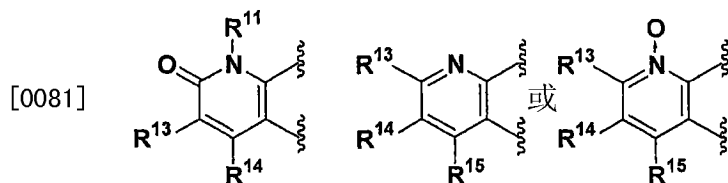
[0076] (33)、按照 (30) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 m 是 1 至 3 的整数, n 是 0, R⁶ 是氢原子、C₂₋₄ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基 (其中环烷基或环烯基可任意地被卤素原子、C₁₋₆ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代) 或 C₂₋₉ 杂环基 (其中杂环基可任意地被卤素原子、C₁₋₆ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代)、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基、羧基或羟基所取代);

[0077] (34)、按照 (33) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 m 是 2;

[0078] (35)、按照 (3) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 它是式 (I) 化合物;

[0079] (36)、按照 (3) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 它是式 (II) 化合物;

[0080] (37)、按照 (8)、(11)、(14)、(23)、(28) 或 (35) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 A 的环结构是



[0082] 其中 R¹¹、R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 具有以上提到的含义;

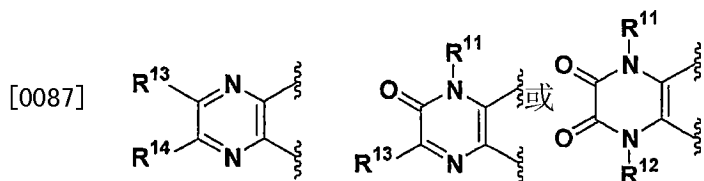
[0083] (38)、按照 (37) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R¹¹ 是氢原子或 C₁₋₆ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基或羟基所取代), R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 彼此独立地是氢原子、卤素原子、C₁₋₆ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、氨基、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代) 或羟基所取代)、C₃₋₈ 环烷基 (其中环烷基可任意地被卤素原子、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基或羟基所取代)、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子、氨基、C₁₋₆ 烷氧基 (其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代) 或羟基所取代)、C₁₋₆ 烷基羰基、氨基羰基、氨基、羧基或氰基。

[0084] (39)、按照 38 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R¹¹ 是氢原子或 C₁₋₆ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、氨基或羟基所取代), R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 彼此独立地是氢原子、卤素原子、C₁₋₆ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、氨基或羟基所取代)、羧基、氨基或氰基;

[0085] (40)、按照 (39) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R¹¹ 是氢原子, R¹³ 是氢原子、卤素原子、羧基或 C₁₋₆ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、氨基或羟基所取代), R¹⁴ 是氢原子, R¹⁵ 是氢原子、卤素原子或 C₁₋₆ 烷基 (其中烷基可任意地被卤素原子、氨基或羟基所取代);

[0086] (41)、按照 (8)、(11)、(14)、(23)、(28) 或 (35) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可

药用盐,其中 A 的环结构是



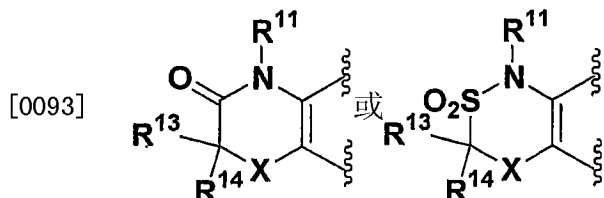
[0088] 其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 具有以上提到的含义；

[0089] (42)、按照 (41) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是氢原子或 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基或羟基所取代),并且 R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地是氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、氨基、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子、氨基、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷基羰基、氨基或氰基；

[0090] (43)、按照 (42) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是氢原子或 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、氨基或羟基所取代),并且 R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地是氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、氨基或羟基所取代)、氨基或氰基；

[0091] (44)、按照 (43) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 是氢原子；

[0092] (45)、按照 (8)、(11)、(14)、(23)、(28) 或 (35) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 A 的环结构是



[0094] 其中 R^{11} 、 R^{13} 和 R^{14} 具有以上提到的含义；

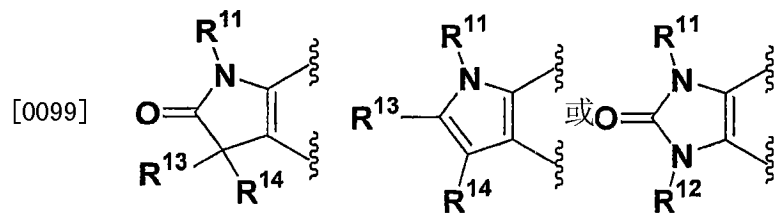
[0095] (46)、按照 (45) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^{11} 是氢原子或 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、氨基或羟基所取代), R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地是氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、氨基、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子、氨基、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)或羟基所取代)、氨基或氰基,并且 X 是 O、S、SO 或 SO_2 ；

[0096] (47)、按照 (46) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^{11} 是氢原子或 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、氨基或羟基所取代), R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地是氢原子、卤素原子或 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、氨基或羟基所取代),并且 X 是 O；

[0097] (48)、按照 (47) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^{11} 是氢原子或 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、氨基或羟基所取代), R^{13} 和 R^{14} 是氢原子,并且 X 是 O；

[0098] (49)、按照 (8)、(11)、(14)、(23)、(28) 或 (35) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可

药用盐,其中 A 的环结构是



[0100] 其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 具有以上提到的含义；

[0101] (50)、按照 (49) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是氢原子或 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)、 C_{6-14} 芳基(其中芳基可任意地被卤素原子、羟基或 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)所取代)、氨基或羟基所取代),并且 R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地是氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、氨基、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)或羟基所取代)、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子、氨基、 C_{1-6} 烷氧基(其中烷氧基可任意地被卤素原子所取代)或羟基所取代)、氨基或氰基；

[0102] (51)、按照 (50) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐,其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是氢原子或 C_{1-6} 烷基(其中烷基可任意地被卤素原子、氨基或羟基所取代),并且, R^{13} 和 R^{14} 是氢原子；

[0103] (52)、苯并吡喃衍生物或其可药用盐,它是

[0104] 2,2,7,9-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0105] 2,2,7-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0106] 3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈、

[0107] 3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲酰胺、

[0108] {3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基}乙酮、

[0109] 3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-2-醇、

[0110] 7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0111] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0112] 3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲酸、

[0113] 4-(苄基氨基)-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0114] 4-[(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)甲基]氨基-7-氯-2,2,9-三甲基-3,

4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0115] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(3-苯基丙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0116] 7-氯-4-[[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0117] 7-氯-4-[[2-(2-氟苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0118] 7-氯-4-[[2-(4-氯苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0119] 4-[[2-(4-氨基苯基)乙基]氨基]-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0120] 7-氯-4-[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0121] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基丁基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0122] 4-[[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)乙基]氨基]-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0123] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(1-哌啶基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0124] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(1-甲基-2-吡咯烷基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0125] 4-[(2-苯氨基乙基)氨基]-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0126] 7-氯-4-({2-[乙基(3-甲基苯基)氨基]乙基}氨基)-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0127] 7-氯-4-[(1-乙基-(R)-2-吡咯烷基)甲基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0128] 7-氯-4-[(2,2-二乙氧基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0129] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(3-噻吩基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0130] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[2-(1-吡唑基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0131] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(4-甲基吡唑-1-基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0132] 7-氯-4-[[2-(4-氯吡唑-1-基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0133] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(2-吡啶基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

- [0134] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(3-吡啶基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0135] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(4-吡啶基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0136] 7-氯-4-乙基氨基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0137] 7-氯-4-异丁基氨基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0138] 7-氯-4-[(环丙基甲基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0139] 7-氯-4-异戊基氨基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0140] 7-氯-4-[(2-环戊基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0141] 7-氯-4-[[2-(1-环戊烯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0142] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(5-甲基己烷-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0143] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0144] 7-氯-4-[(2-环己基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0145] 7-氯-4-[[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0146] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(4-噻烷基(thianyl))乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0147] 7-氯-4-([6-(4-氯苯基)-3-吡啶基]甲基)氨基)-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0148] 4-[(2-苯并呋喃基甲基)氨基]-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0149] 7-氯-4-[(2-羟基戊基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0150] 2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0151] 4-[[2-(2-氟苯基)乙基]氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0152] 4-[[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0153] 4-[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0154] 2,2-二甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0155] 2,2,7,8-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

- [0156] 7,8-二乙基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0157] 2,2,8-三甲基-7-苯基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0158] 2,2,7-三甲基-8-苯基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0159] 2,2,8-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0160] 4-[(2-环己基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0161] 3-羟基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3,4,6-四氢-吡喃并[2,3-f]苯并咪唑-7-酮、
- [0162] 7-羟基-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-3-酮、
- [0163] 7-羟基-4,6,6-三甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-3-酮、
- [0164] 6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3,4,6,7,8-六氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-7-醇、
- [0165] 7-羟基-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-1,6,7,8-四氢-4,5-二氧杂-1-氮杂-蒽-2-酮、
- [0166] 6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-1,2,3,6,7,8-六氢-4,5-二氧杂-1-氮杂-蒽-7-醇、
- [0167] 9-羟基甲基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0168] 2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3,7-二醇、
- [0169] 7-氨基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0170] 7-氯-2,2,9-三甲基-6 λ^5 -氧基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0171] 7-氯-4-[[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-6 λ^5 -氧基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0172] 7-氯-2,2,9-三甲基-6 λ^5 -氧基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、
- [0173] 4-[[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]-7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇或
- [0174] 2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇。(53)、苯并吡喃衍生物或其可药用盐,它是
- [0175] 2,2,7-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹

啉-3-醇、3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-2-醇、

[0176] 7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0177] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0178] 7-氯-4-[[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0179] 7-氯-4-[[2-(2-氟苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0180] 7-氯-4-[[2-(4-氯苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0181] 3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[2-(苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲酸、

[0182] 4-[[2-(4-氨基苯基)乙基]氨基]-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0183] 7-氯-4-[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0184] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(1-哌啶基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0185] 7-氯-4-[[2-(4-氯吡啶-1-基)乙基]氨基]-3,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0186] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(2-吡啶基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0187] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(3-吡啶基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0188] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(4-吡啶基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0189] 7-氯-4-异戊基氨基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0190] 7-氯-4-[(2-环戊基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0191] 7-氯-4-[[2-(1-环戊烯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0192] 7-氯-2,2,9-三甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0193] 7-氯-4-[(2-环己基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0194] 7-氯-4-[(2-羟基戊基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0195] 2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

啉-3-醇、

[0196] 4- {[2-(2-氟苯基)乙基]氨基}-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0197] 4- {[2-(4-氟苯基)乙基]氨基}-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0198] 4- [(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0199] 2,2-二甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0200] 4- [(2-环己基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0201] 7-羟基-6,6-二甲基-8- [(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-3-酮、

[0202] 7-羟基-4,6,6-三甲基-8- [(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-3-酮、

[0203] 7-羟基-6,6-二甲基-8- [(2-苯基乙基)氨基]-7,8-二氢-1H,6H-4,5-二氧杂-1-氮杂-蒽-2-酮、

[0204] 9-羟基甲基-2,2-二甲基-4- [(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0205] 2,2,9-三甲基-4- [(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3,7-二醇、

[0206] 7-氨基甲基-2,2,9-三甲基-4- [(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0207] 7-氯-2,2,9-三甲基-6 λ^5 -氧基-4- [(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0208] 7-氯-4- {[2-(4-氟苯基)乙基]氨基}-2,2,9-三甲基-6 λ^5 -氧基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0209] 7-氯-2,2,9-三甲基-6 λ^5 -氧基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇、

[0210] 4- {[2-(4-氟苯基)乙基]氨基}-7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并

[0211] [2,3-g]喹啉-3-醇或

[0212] 2,2-二甲基-4- [(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇。

[0213] (54)、一种药物,其特征在于它包含作为活性成分的(1)至(53)中的任何一项所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐。

[0214] (55)、一种用于治疗心律失常的药物,其特征在于它包含作为活性成分的(1)至(53)中的任何一项所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐。

[0215] 本发明的化合物对不应期具有较强的延长效果,并且可用作治疗心律失常的药物。

[0216] 实施本发明的最佳方式

[0217] 本发明的化合物 (I) 或 (II) 的代表性取代基具体地如以下所定义。

[0218] 在该说明书中, " n " 是指正, " i " 是指异, " s " 是指仲, " t " 是指叔, " c " 是指环, " o " 是指邻, " m " 是指间, " p " 是指对, " Ph " 是指苯基, " Py " 是指吡啶基, " Bn " 是指苄基, " Me " 是指甲基, " Et " 是指乙基, " Pr " 是指丙基, " Bu " 是指丁基, " Pen " 是指戊基, " Hex " 是指己基, " Ac " 是指乙酰基, " Boc " 是指叔丁氧羰基, " MOM " 是指甲氧基甲基。

[0219] C₂₋₄ 烷基的例子是诸如乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0220] C₁₋₄ 烷基的例子是诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0221] C₁₋₆ 烷基的例子是诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1- 戊基、2- 戊基、3- 戊基、异戊基、新戊基、2,2- 二甲基丙基、1- 己基、2- 己基、3- 己基、1- 甲基 - 正戊基、1,1,2- 三甲基 - 正丙基、1,2,2- 三甲基 - 正丙基、3,3- 二甲基 - 正丁基等。

[0222] 优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基和异戊基。

[0223] C₃₋₈ 环烷基的例子是诸如环丙基、环丁基、1- 甲基 - 环丙基、2- 甲基 - 环丙基、环戊基、1- 甲基 - 环丁基、2- 甲基 - 环丁基、3- 甲基 - 环丁基、1,2- 二甲基 - 环丙基、2,3- 二甲基 - 环丙基、1- 乙基 - 环丙基、2- 乙基 - 环丙基、环己基、环庚基、环辛基、1- 甲基 - 环己基、2- 甲基 - 环己基、3- 甲基 - 环己基、1,2- 二甲基 - 环己基、1- 甲基 - 环戊基、2- 甲基 - 环戊基、3- 甲基 - 环戊基、1- 乙基 - 环丁基、2- 乙基 - 环丁基、3- 乙基 - 环丁基、1,2- 二甲基 - 环丁基、1,3- 二甲基 - 环丁基、2,2- 二甲基 - 环丁基、2,3- 二甲基 - 环丁基、2,4- 二甲基 - 环丁基、3,3- 二甲基 - 环丁基、1- 正丙基 - 环丙基、2- 正丙基 - 环丙基、1- 异丙基 - 环丙基、2- 异丙基 - 环丙基、1,2,2- 三甲基 - 环丙基、1,2,3- 三甲基 - 环丙基、2,2,3- 三甲基 - 环丙基、1- 乙基 - 2- 甲基 - 环丙基、2- 乙基 - 1- 甲基 - 环丙基、2- 乙基 - 2- 甲基 - 环丙基、2- 乙基 - 3- 甲基 - 环丙基等。

[0224] 优选环戊基和环己基。

[0225] C₃₋₈ 环烯基的例子是诸如 1- 环戊烯基、2- 环戊烯基、3- 环戊烯基、1- 甲基 - 2- 环戊烯基、1- 甲基 - 3- 环戊烯基、2- 甲基 - 1- 环戊烯基、2- 甲基 - 2- 环戊烯基、2- 甲基 - 3- 环戊烯基、2- 甲基 - 4- 环戊烯基、2- 甲基 - 5- 环戊烯基、2- 亚甲基 - 环戊基、3- 甲基 - 1- 环戊烯基、3- 甲基 - 2- 环戊烯基、3- 甲基 - 3- 环戊烯基、3- 甲基 - 4- 环戊烯基、3- 甲基 - 5- 环戊烯基、3- 亚甲基 - 环戊基、1- 环己烯基、2- 环己烯基、3- 环己烯基、1- 环庚烯基、2- 环庚烯基、3- 环庚烯基、4- 环庚烯基、1- 环辛烯基、2- 环辛烯基、3- 环辛烯基、4- 环辛烯基等。

[0226] 优选 1- 环戊烯基、2- 环戊烯基、3- 环戊烯基、1- 环己烯基、2- 环己烯基和 3- 环己烯基。

[0227] 卤素原子的例子是氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。优选氟原子、氯原子和溴原子。

[0228] C₁₋₆ 烷氧基的例子是诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、1- 戊氧基、2- 戊氧基、3- 戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、2,2- 二甲基丙氧基、1- 己氧基、2- 己氧基、3- 己氧基、1- 甲基 - 正戊氧基、1,1,2- 三甲基 - 正丙氧基、1,

2,2-三甲基-正丙氧基、3,3-二甲基-正丁氧基等。

[0229] 优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。

[0230] C_{1-6} 硫代烷氧基的例子是诸如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、环丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、叔戊硫基、正己硫基、环己硫基等。

[0231] C_{1-6} 烷基羰基氧基的例子是诸如甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基、正丁基羰基氧基、异丁基羰基氧基、仲丁基羰基氧基、叔丁基羰基氧基、1-戊基羰基氧基、2-戊基羰基氧基、3-戊基羰基氧基、异戊基羰基氧基、新戊基羰基氧基、叔戊基羰基氧基、1-己基羰基氧基、2-己基羰基氧基、3-己基羰基氧基、1-甲基-正戊基羰基氧基、1,1,2-三甲基-正丙基羰基氧基、1,2,2-三甲基-正丙基羰基氧基、3,3-二甲基-正丁基羰基氧基等。

[0232] 优选甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基、正丁基羰基氧基和叔丁基羰基氧基。

[0233] C_{6-14} 芳基的例子是诸如苯基、邻联苯基、间联苯基、对联苯基、 α -萘基、 β -萘基、1-蒎基、2-蒎基、9-蒎基、1-菲基、2-菲基、3-菲基、4-菲基、9-菲基等。

[0234] 优选苯基、邻联苯基、间联苯基、对联苯基、 α -萘基和 β -萘基。

[0235] C_{2-9} 杂芳基包括具有 5-至 7-元环的 C_{2-6} 单环杂环基和具有 8 至 10 个成员原子数的 C_{5-9} 稠合双环杂环基，它们可单独或组合含有 1 至 3 个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子。

[0236] 具有 5-至 7-元环的 C_{2-6} 单环杂环基的例子是诸如 2-噁吩基、3-噁吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡喃基、3-吡喃基、4-吡喃基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-pyridinyl、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-1,3,4-噁二唑基、2-1,3,4-噁二唑基、3-1,2,4-噁二唑基、5-1,2,4-噁二唑基、3-1,2,4-噁二唑基、5-1,2,4-噁二唑基、3-1,2,5-噁二唑基、3-1,2,5-噁二唑基等。

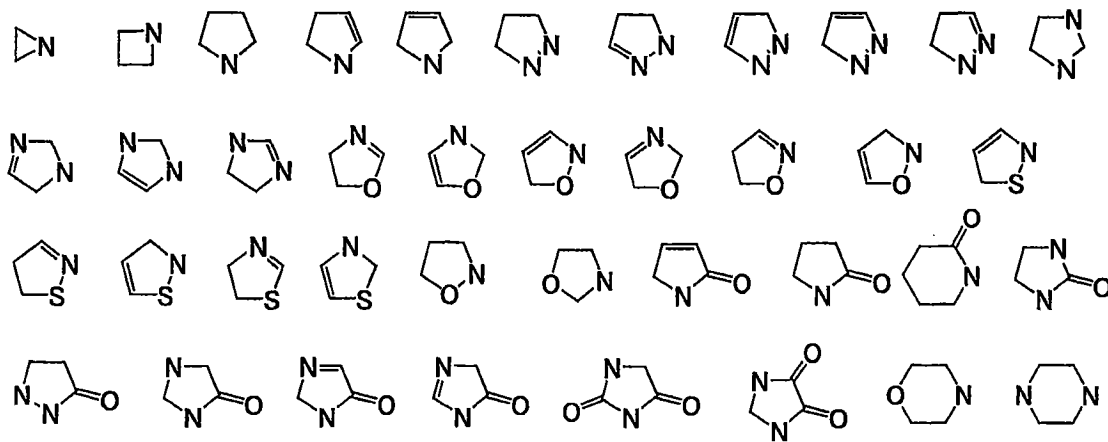
[0237] 具有 8 至 10 个成员原子数的 C_{5-9} 稠合双环杂环基的例子是 2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、4-苯并呋喃基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基、7-苯并呋喃基、1-异苯并呋喃基、4-异苯并呋喃基、5-异苯并呋喃基、2-苯并噁吩基、3-苯并噁吩基、4-苯并噁吩基、5-苯并噁吩基、6-苯并噁吩基、7-苯并噁吩基、1-异苯并噁吩基、4-异苯并噁吩基、5-异苯并噁吩基、2-色烯基、3-色烯基、4-色烯基、5-色烯基、6-色烯基、7-色烯基、8-色烯基、1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基、8-吲哚基、1-异吲哚基、2-异吲哚基、4-异吲哚基、5-异吲哚基、1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基、1-吲唑基、2-吲唑基、3-吲唑基、4-吲唑基、5-吲唑基、6-吲唑基、7-吲唑基、1-嘌呤基、2-嘌呤基、3-嘌呤基、6-嘌呤基、7-嘌呤基、8-嘌呤基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基、1-2,3-二氮杂萘基、5-2,3-二氮杂萘基、6-2,3-二氮杂萘基、1-2,7-萘啶基、3-2,7-萘啶基、4-2,7-萘啶基、

1-2,6- 萘啶基、3-2,6- 萘啶基、4-2,6- 萘啶基、2-1,8- 萘啶基、3-1,8- 萘啶基、4-1,8- 萘啶基、2-1,7- 萘啶基、3-1,7- 萘啶基、4-1,7- 萘啶基、5-1,7- 萘啶基、6-1,7- 萘啶基、8-1,7- 萘啶基、2-1,6- 萘啶基、3-1,6- 萘啶基、4-1,6- 萘啶基、5-1,6- 萘啶基、7-1,6- 萘啶基、8-1,6- 萘啶基、2-1,5- 萘啶基、3-1,5- 萘啶基、4-1,5- 萘啶基、6-1,5- 萘啶基、7-1,5- 萘啶基、8-1,5- 萘啶基、2- 喹啶基、5- 喹啶基、6- 喹啶基、2- 喹唑啶基、4- 喹唑啶基、5- 喹唑啶基、6- 喹唑啶基、7- 喹唑啶基、8- 喹唑啶基、3- 噌啶基、4- 噌啶基、5- 噌啶基、6- 噌啶基、7- 噌啶基、8- 噌啶基、2- 蝶啶基、4- 蝶啶基、6- 蝶啶基、7- 蝶啶基等。

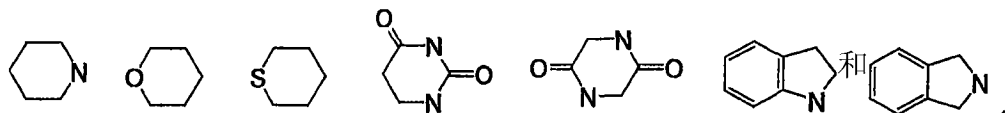
[0238] 优选 2- 吡啶基、3- 吡啶基和 4- 吡啶基。

[0239] C_{2-9} 杂环基包括由 1 个或多个自由地选自氮原子、氧原子和硫原子的原子和 2 至 9 个碳原子组成的单环或稠合双环杂环基团, 并且具体包括以下基团:

[0240]



[0241]



[0242] C_{1-6} 烷基氨基的例子是诸如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、环丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、环丁基氨基、1- 戊基氨基、2- 戊基氨基、3- 戊基氨基、异戊基氨基、新戊基氨基、叔戊基氨基、环戊基氨基、1- 己基氨基、2- 己基氨基、3- 己基氨基、环己基氨基、1- 甲基 - 正戊基氨基、1,1,2- 三甲基 - 正丙基氨基、1,2,2- 三甲基 - 正丙基氨基、3,3- 二甲基 - 正丁基氨基等。

[0243] 优选甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基和正丁基氨基。

[0244] 二- C_{1-6} 烷基氨基的例子是二甲基氨基、二乙基氨基、二-正丙基氨基、二-异丙基氨基、二-环丙基氨基、二-正丁基氨基、二-异丁基氨基、二-仲丁基氨基、二-叔丁基氨基、二-环丁基氨基、二-1-戊基氨基、二-2-戊基氨基、二-3-戊基氨基、二-异戊基氨基、二-新戊基氨基、二-叔戊基氨基、二-环戊基氨基、二-1-己基氨基、二-2-己基氨基、二-3-己基氨基、二-环己基氨基、二-(1-甲基-正戊基)氨基、二-(1,1,2-三甲基-正丙基)氨基、二-(1,2,2-三甲基-正丙基)氨基、二-(3,3-二甲基-正丁基)氨基、甲基(乙基)氨基、甲基(正丙基)氨基、甲基(异丙基)氨基、甲基(环丙基)氨基、甲基(正丁基)氨基、甲基(异丁基)氨基、甲基(仲丁基)氨基、甲基(叔丁基)氨基、甲基(环丁基)氨基、乙基(正丙基)氨基、乙基(异丙基)氨基、乙基(环丙基)氨基、乙基(正丁基)氨基、乙基(异丁基)氨基、乙基(仲丁基)氨基、乙基(叔丁基)氨基、乙基(环丁基)氨基。

基、正丙基（异丙基）氨基、正丙基（环丙基）氨基、正丙基（正丁基）氨基、正丙基（异丁基）氨基、正丙基（仲丁基）氨基、正丙基（叔丁基）氨基、正丙基（环丁基）氨基、异丙基（环丙基）氨基、异丙基（正丁基）氨基、异丙基（异丁基）氨基、异丙基（仲丁基）氨基、异丙基（叔丁基）氨基、异丙基（环丁基）氨基、环丙基（正丁基）氨基、环丙基（异丁基）氨基、环丙基（仲丁基）氨基、环丙基（叔丁基）氨基、环丙基（环丁基）氨基、正丁基（异丁基）氨基、正丁基（仲丁基）氨基、正丁基（叔丁基）氨基、正丁基（环丁基）氨基、异丁基（仲丁基）氨基、异丁基（叔丁基）氨基、异丁基（环丁基）氨基、仲丁基（叔丁基）氨基、仲丁基（环丁基）氨基、叔丁基（环丁基）氨基等。

[0245] 优选二甲基氨基、二乙基氨基、二-正丙基氨基、二-异丙基氨基和二-正丁基氨基。

[0246] C_{1-6} 烷基羰基氨基的例子是诸如甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、正丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、正丁基羰基氨基、异丁基羰基氨基、仲丁基羰基氨基、叔丁基羰基氨基、1-戊基羰基氨基、2-戊基羰基氨基、3-戊基羰基氨基、异戊基羰基氨基、新戊基羰基氨基、叔戊基羰基氨基、1-己基羰基氨基、2-己基羰基氨基、3-己基羰基氨基等。

[0247] 优选甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、正丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基和正丁基羰基氨基。

[0248] C_{1-6} 烷基磺酰基氨基的例子是诸如甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基、正丙基磺酰基氨基、异丙基磺酰基氨基、正丁基磺酰基氨基、异丁基磺酰基氨基、仲丁基磺酰基氨基、叔丁基磺酰基氨基、1-戊基磺酰基氨基、2-戊基磺酰基氨基、3-戊基磺酰基氨基、异戊基磺酰基氨基、新戊基磺酰基氨基、叔戊基磺酰基氨基、1-己基磺酰基氨基、2-己基磺酰基氨基、3-己基磺酰基氨基等。

[0249] 优选甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基、正丙基磺酰基氨基、异丙基磺酰基氨基和正丁基磺酰基氨基。

[0250] C_{1-6} 烷基氨基羰基的例子是诸如甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、正丙基氨基羰基、异丙基-氨基羰基、正丁基氨基羰基、异丁基氨基羰基、仲丁基氨基羰基、叔丁基氨基羰基、1-戊基氨基羰基、2-戊基氨基羰基、3-戊基-氨基羰基、异戊基氨基羰基、新戊基氨基羰基、叔戊基氨基-羰基、1-己基氨基羰基、2-己基氨基羰基、3-己基氨基羰基等。

[0251] 优选甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、正丙基氨基羰基、异丙基氨基羰基和正丁基氨基羰基。

[0252] 二- C_{1-6} 烷基氨基羰基的例子是诸如二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基、二-正丙基氨基羰基、二-异丙基氨基羰基、二-环丙基氨基羰基、二-正丁基氨基羰基、二-异丁基氨基羰基、二-仲丁基氨基羰基、二-叔丁基氨基羰基、二-环丁基氨基羰基、二-1-戊基氨基羰基、二-2-戊基氨基羰基、二-3-戊基氨基羰基、二-异戊基氨基羰基、二-新戊基氨基羰基、二-叔戊基氨基羰基、二-环戊基氨基羰基、二-1-己基氨基羰基、二-2-己基氨基羰基、二-3-己基氨基羰基、二-环己基氨基羰基、二-(1-甲基-正戊基)氨基羰基、二-(1,1,2-三甲基-正丙基)氨基羰基、二-(1,2,2-三甲基-正丙基)氨基羰基、二-(3,3-二甲基-正丁基)氨基羰基、甲基(乙基)氨基羰基、甲基(正丙基)氨基羰基、甲基(异丙基)氨基羰基、甲基(环丙基)氨基羰基、甲基(正丁基)氨基羰基、甲基(异丁基)氨基羰基、甲基(仲丁基)氨基羰基、甲基(叔丁基)氨基羰基、甲基(环丁基)氨基羰基、乙基

(正丙基)氨基羰基、乙基(异丙基)氨基羰基、乙基(环丙基)氨基羰基、乙基(异丁基)氨基羰基、乙基(仲丁基)氨基羰基、乙基(叔丁基)氨基羰基、乙基(环丁基)氨基羰基、正丙基(异丙基)氨基羰基、正丙基(环丙基)氨基羰基、正丙基(正丁基)氨基羰基、正丙基(异丁基)氨基羰基、正丙基(仲丁基)氨基羰基、正丙基(叔丁基)氨基羰基、正丙基(环丁基)氨基羰基、异丙基(环丁基)氨基羰基、异丙基(正丁基)氨基羰基、异丙基(异丁基)氨基羰基、异丙基(仲丁基)氨基羰基、异丙基(叔丁基)氨基羰基、异丙基(环丁基)氨基羰基、环丙基(正丁基)氨基羰基、环丙基(异丁基)氨基羰基、环丙基(仲丁基)氨基羰基、环丙基(叔丁基)氨基羰基、环丙基(环丁基)氨基羰基、正丁基(异丁基)氨基羰基、正丁基(仲丁基)氨基羰基、正丁基(叔丁基)氨基羰基、正丁基(环丁基)氨基羰基、异丁基(仲丁基)氨基羰基、异丁基(叔丁基)氨基羰基、异丁基(环丁基)氨基羰基、仲丁基(叔丁基)氨基羰基、仲丁基(环丁基)氨基羰基、叔丁基(环丁基)氨基羰基等。

[0253] 优选二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基、二-正丙基氨基羰基、二-异丙基氨基羰基、二-环丙基氨基羰基和二-正丁基氨基羰基。

[0254] C_{1-6} 烷基羰基的例子是诸如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基、1-戊基羰基、2-戊基羰基、3-戊基羰基、异戊基羰基、新戊基羰基、叔戊基羰基、1-己基羰基、2-己基羰基、3-己基羰基等。

[0255] 优选甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基和正丁基羰基。

[0256] C_{3-8} 环烷基羰基的例子是诸如环丙基羰基、环丁基羰基、1-甲基-环丙基羰基、2-甲基-环丙基羰基、环戊基羰基、1-甲基-环丁基羰基、2-甲基-环丁基羰基、3-甲基-环丁基羰基、1,2-二甲基-环丙基羰基、2,3-二甲基-环丙基羰基、1-乙基-环丙基羰基、2-乙基-环丙基羰基、环己基羰基、环庚基羰基、环辛基羰基、1-甲基-环己基羰基、2-甲基-环己基羰基、3-甲基-环己基羰基、1,2-二甲基-环己基羰基、2,3-二甲基-环丙基羰基、1-乙基-环丙基羰基、1-甲基-环戊基羰基、2-甲基-环戊基羰基、3-甲基-环戊基羰基、1-乙基-环丁基羰基、2-乙基-环丁基羰基、3-乙基-环丁基羰基、1,2-二甲基-环丁基羰基、1,3-二甲基-环丁基羰基、2,2-二甲基-环丁基羰基、2,3-二甲基-环丁基羰基、2,4-二甲基-环丁基羰基、3,3-二甲基-环丁基羰基、1-正丙基-环丙基羰基、2-正丙基-环丙基羰基、1-异丙基-环丙基羰基、2-异丙基-环丙基羰基、1,2,2-三甲基-环丙基羰基、1,2,3-三甲基-环丙基羰基、2,2,3-三甲基-环丙基羰基、1-乙基-2-甲基-环丙基羰基、2-乙基-1-甲基-环丙基羰基、2-乙基-2-甲基-环丙基羰基、2-乙基-3-甲基-环丙基羰基等。

[0257] 优选环戊基羰基和环己基羰基。

[0258] C_{1-6} 烷氧基羰基的例子是诸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、1-戊氧基羰基、2-戊氧基羰基、3-戊氧基羰基、异戊氧基羰基、新戊氧基羰基、叔戊氧基羰基、1-己氧基羰基、2-己氧基羰基、3-己氧基羰基等。

[0259] 优选甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0260] C_{1-6} 烷基磺酰基的例子是诸如甲磺酰基、三氟甲磺酰基、乙磺酰基等。

啉基羰基、8-1,5- 萘啉基羰基、2- 喹啉基羰基、5- 喹啉基羰基、6- 喹啉基羰基、2- 喹啉基羰基、4- 喹啉基羰基、5- 喹啉基羰基、6- 喹啉基羰基、7- 喹啉基羰基、8- 喹啉基羰基、3- 噌啉基羰基、4- 噌啉基羰基、5- 噌啉基羰基、6- 噌啉基羰基、7- 噌啉基羰基、8- 噌啉基羰基、2- 蝶啉基羰基、4- 蝶啉基羰基、6- 蝶啉基羰基、7- 蝶啉基羰基等。

[0266] 优选 2- 吡啉基羰基、3- 吡啉基羰基和 4- 吡啉基羰基。

[0267] C_{6-14} 芳基磺酰基的例子是诸如苯基磺酰基、邻联苯基磺酰基、间联苯基磺酰基、对联苯基磺酰基、 α - 萘基磺酰基、 β - 萘基磺酰基、1- 蒎基磺酰基、2- 蒎基磺酰基、9- 蒎基磺酰基、1- 菲基磺酰基、2- 菲基磺酰基、3- 菲基磺酰基、4- 菲基磺酰基、9- 菲基磺酰基等。

[0268] 优选苯基磺酰基、邻联苯基磺酰基、间联苯基磺酰基、对联苯基磺酰基、 α - 萘基磺酰基和 β - 萘基磺酰基。

[0269] C_{2-9} 杂芳基磺酰基包括具有 5- 至 7- 元环的 C_{2-6} 单环杂环磺酰基和具有 8 至 10 个成员原子数的 C_{5-9} 稠合双环杂环磺酰基, 它们可单独或组合含有 1 至 3 个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子。

[0270] 具有 5- 至 7- 元环的 C_{2-6} 单环杂环磺酰基是诸如 2- 噁吩基磺酰基、3- 噁吩基磺酰基、2- 呋喃基磺酰基、3- 呋喃基磺酰基、2- 吡喃基磺酰基、3- 吡喃基磺酰基、4- 吡喃基磺酰基、1- 吡咯基磺酰基、2- 吡咯基磺酰基、3- 吡咯基磺酰基、1- 咪唑基磺酰基、2- 咪唑基磺酰基、4- 咪唑基磺酰基、1- 吡唑基磺酰基、3- 吡唑基磺酰基、4- 吡唑基磺酰基、2- 噻唑基磺酰基、4- 噻唑基磺酰基、5- 噻唑基磺酰基、3- 异噻唑基磺酰基、4- 异噻唑基磺酰基、5- 异噻唑基磺酰基、2- 噁唑基磺酰基、4- 噁唑基磺酰基、5- 噁唑基磺酰基、3- 异噁唑基磺酰基、4- 异噁唑基磺酰基、5- 异噁唑基磺酰基、2- 吡啉基磺酰基、3- 吡啉基磺酰基、4- 吡啉基磺酰基、2-pyridinyl 磺酰基、2- 嘧啉基磺酰基、4- 嘧啉基磺酰基、5- 嘧啉基磺酰基、3- 哒嗪基磺酰基、4- 哒嗪基磺酰基、2-1,3,4- 噁二唑基磺酰基、2-1,3,4- 噻二唑基磺酰基、3-1,2,4- 噁二唑基磺酰基、5-1,2,4- 噁二唑基磺酰基、3-1,2,4- 噻二唑基磺酰基、5-1,2,4- 噻二唑基磺酰基、3-1,2,5- 噁二唑基磺酰基、3-1,2,5- 噻二唑基磺酰基等。

[0271] 具有 8 至 10 个成员原子数的 C_{5-9} 稠合双环杂环磺酰基的例子是 2- 苯并呋喃基磺酰基、3- 苯并呋喃基磺酰基、4- 苯并呋喃基磺酰基、5- 苯并呋喃基磺酰基、6- 苯并呋喃基磺酰基、7- 苯并呋喃基磺酰基、1- 异苯并呋喃基磺酰基、4- 异苯并呋喃基磺酰基、5- 异苯并呋喃基磺酰基、2- 苯并噁吩基磺酰基、3- 苯并噁吩基磺酰基、4- 苯并噁吩基磺酰基、5- 苯并噁吩基磺酰基、6- 苯并噁吩基磺酰基、7- 苯并噁吩基磺酰基、1- 异苯并噁吩基磺酰基、4- 异苯并噁吩基磺酰基、5- 异苯并噁吩基磺酰基、2- 色烯基磺酰基、3- 色烯基磺酰基、4- 色烯基磺酰基、5- 色烯基磺酰基、6- 色烯基磺酰基、7- 色烯基磺酰基、8- 色烯基磺酰基、1- 吲哚基磺酰基、2- 吲哚基磺酰基、3- 吲哚基磺酰基、5- 吲哚基磺酰基、6- 吲哚基磺酰基、7- 吲哚基磺酰基、8- 吲哚基磺酰基、1- 异吲哚基磺酰基、2- 异吲哚基磺酰基、4- 异吲哚基磺酰基、5- 异吲哚基磺酰基、1- 吲唑基磺酰基、2- 吲唑基磺酰基、3- 吲唑基磺酰基、4- 吲唑基磺酰基、5- 吲唑基磺酰基、6- 吲唑基磺酰基、7- 吲唑基磺酰基、1- 吲啉基磺酰基、2- 吲啉基磺酰基、3- 吲啉基磺酰基、6- 吲啉基磺酰基、7- 吲啉基磺酰基、8- 吲啉基磺酰基、2- 喹啉基磺酰基、3- 喹啉基磺酰基、4- 喹啉基磺酰基、5- 喹啉基磺酰基、6- 喹啉基磺酰基、7- 喹啉基磺酰基、8- 喹啉基磺酰基、1- 异喹啉基磺酰基、3- 异喹啉基

磺酰基、4-异喹啉基磺酰基、5-异喹啉基磺酰基、6-异喹啉基磺酰基、7-异喹啉基磺酰基、8-异喹啉基磺酰基、1-2,3-二氮杂萘基磺酰基、5-2,3-二氮杂萘基磺酰基、6-2,3-二氮杂萘基磺酰基、1-2,7-萘啉基磺酰基、3-2,7-萘啉基磺酰基、4-2,7-萘啉基磺酰基、1-2,6-萘啉基磺酰基、3-2,6-萘啉基磺酰基、4-2,6-萘啉基磺酰基、2-1,8-萘啉基磺酰基、3-1,8-萘啉基磺酰基、4-1,8-萘啉基磺酰基、2-1,7-萘啉基磺酰基、3-1,7-萘啉基磺酰基、4-1,7-萘啉基磺酰基、5-1,7-萘啉基磺酰基、6-1,7-萘啉基磺酰基、8-1,7-萘啉基磺酰基、2-1,6-萘啉基磺酰基、3-1,6-萘啉基磺酰基、4-1,6-萘啉基磺酰基、5-1,6-萘啉基磺酰基、7-1,6-萘啉基磺酰基、8-1,6-萘啉基磺酰基、2-1,5-萘啉基磺酰基、3-1,5-萘啉基磺酰基、4-1,5-萘啉基磺酰基、6-1,5-萘啉基磺酰基、7-1,5-萘啉基磺酰基、8-1,5-萘啉基磺酰基、2-喹啉基磺酰基、5-喹啉基磺酰基、6-喹啉基磺酰基、2-喹唑啉基磺酰基、4-喹唑啉基磺酰基、5-喹唑啉基磺酰基、6-喹唑啉基磺酰基、7-喹唑啉基磺酰基、8-喹唑啉基磺酰基、3-噌啉基磺酰基、4-噌啉基磺酰基、5-噌啉基磺酰基、6-噌啉基磺酰基、7-噌啉基磺酰基、8-噌啉基磺酰基、2-蝶啶基磺酰基、4-蝶啶基磺酰基、6-蝶啶基磺酰基、7-蝶啶基磺酰基等。

[0272] 优选 2-吡啶基磺酰基、3-吡啶基磺酰基和 4-吡啶基磺酰基。

[0273] C_{6-14} 芳基氨基的例子是诸如苯基氨基、邻联苯基氨基、间联苯基氨基、对联苯基氨基、 α -萘基氨基、 β -萘基氨基、1-蒽基氨基、2-蒽基氨基、9-蒽基氨基、1-菲基氨基、2-菲基氨基、3-菲基氨基、4-菲基氨基、9-菲基氨基等。

[0274] 优选苯基氨基、邻联苯基氨基、间联苯基氨基、对联苯基氨基、 α -萘基氨基和 β -萘基氨基。

[0275] C_{2-9} 杂芳基氨基包括具有 5-至 7-元环的 C_{2-6} 单环杂环氨基和具有 8 至 10 个成员原子数的 C_{5-9} 稠合双环杂环氨基，它们可单独或组合含有 1 至 3 个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子。

[0276] 具有 5-至 7-元环的 C_{2-6} 单环杂环氨基的例子是诸如 2-噁吩基氨基、3-噁吩基氨基、2-呋喃基氨基、3-呋喃基氨基、2-吡喃基氨基、3-吡喃基氨基、4-吡喃基氨基、1-吡咯基氨基、2-吡咯基氨基、3-吡咯基氨基、1-咪唑基氨基、2-咪唑基氨基、4-咪唑基氨基、1-吡唑基氨基、3-吡唑基氨基、4-吡唑基氨基、2-噁唑基氨基、4-噁唑基氨基、5-噁唑基氨基、3-异噁唑基氨基、4-异噁唑基氨基、5-异噁唑基氨基、2-噁唑基氨基、4-噁唑基氨基、5-噁唑基氨基、3-异噁唑基氨基、4-异噁唑基氨基、5-异噁唑基氨基、2-吡啶基氨基、3-吡啶基氨基、4-吡啶基氨基、2-pyridinyl 氨基、2-嘧啶基氨基、4-嘧啶基氨基、5-嘧啶基氨基、3-哒嗪基氨基、4-哒嗪基氨基、2-1,3,4-噁二唑基氨基、2-1,3,4-噁二唑基氨基、3-1,2,4-噁二唑基氨基、5-1,2,4-噁二唑基氨基、3-1,2,4-噁二唑基氨基、5-1,2,4-噁二唑基氨基、3-1,2,5-噁二唑基氨基、3-1,2,5-噁二唑基氨基等。

[0277] 具有 8 至 10 个成员原子数的 C_{5-9} 稠合双环杂环氨基的例子是 2-苯并呋喃基氨基、3-苯并呋喃基氨基、4-苯并呋喃基氨基、5-苯并呋喃基氨基、6-苯并呋喃基氨基、7-苯并呋喃基氨基、1-异苯并呋喃基氨基、4-异苯并呋喃基氨基、5-异苯并呋喃基氨基、2-苯并噁吩基氨基、3-苯并噁吩基氨基、4-苯并噁吩基氨基、5-苯并噁吩基氨基、6-苯并噁吩基氨基、7-苯并噁吩基氨基、1-异苯并噁吩基氨基、4-异苯并噁吩基氨基、5-异苯并噁吩基氨基、2-色烯基氨基、3-色烯基氨基、4-色烯基氨基、5-色烯基氨基、6-色烯基氨基、7-色烯基氨基、8-色烯基氨基、1-吡啶基氨基、2-吡啶基氨基、3-吡啶基氨基、5-吡啶基氨基、

6-吡啶基氨基、7-吡啶基氨基、8-吡啶基氨基、1-异吡啶基氨基、2-异吡啶基氨基、4-异吡啶基氨基、5-异吡啶基氨基、1-咪唑基氨基、2-咪唑基氨基、3-咪唑基氨基、4-咪唑基氨基、5-咪唑基氨基、6-咪唑基氨基、7-咪唑基氨基、1-咪唑基氨基、2-咪唑基氨基、3-咪唑基氨基、4-咪唑基氨基、5-咪唑基氨基、6-咪唑基氨基、7-咪唑基氨基、1-嘌呤基氨基、2-嘌呤基氨基、3-嘌呤基氨基、4-嘌呤基氨基、5-嘌呤基氨基、6-嘌呤基氨基、7-嘌呤基氨基、8-嘌呤基氨基、2-喹啉基氨基、3-喹啉基氨基、4-喹啉基氨基、5-喹啉基氨基、6-喹啉基氨基、7-喹啉基氨基、8-喹啉基氨基、1-异喹啉基氨基、3-异喹啉基氨基、4-异喹啉基氨基、5-异喹啉基氨基、6-异喹啉基氨基、7-异喹啉基氨基、8-异喹啉基氨基、1-2,3-二氮杂萘基氨基、5-2,3-二氮杂萘基氨基、6-2,3-二氮杂萘基氨基、1-2,7-萘啶基氨基、3-2,7-萘啶基氨基、4-2,7-萘啶基氨基、1-2,6-萘啶基氨基、3-2,6-萘啶基氨基、4-2,6-萘啶基氨基、2-1,8-萘啶基氨基、3-1,8-萘啶基氨基、4-1,8-萘啶基氨基、2-1,7-萘啶基氨基、3-1,7-萘啶基氨基、4-1,7-萘啶基氨基、5-1,7-萘啶基氨基、6-1,7-萘啶基氨基、8-1,7-萘啶基氨基、2-1,6-萘啶基氨基、3-1,6-萘啶基氨基、4-1,6-萘啶基氨基、5-1,6-萘啶基氨基、7-1,6-萘啶基氨基、8-1,6-萘啶基氨基、2-1,5-萘啶基氨基、3-1,5-萘啶基氨基、4-1,5-萘啶基氨基、6-1,5-萘啶基氨基、7-1,5-萘啶基氨基、8-1,5-萘啶基氨基、2-喹啉基氨基、5-喹啉基氨基、6-喹啉基氨基、2-喹啉基氨基、4-喹啉基氨基、5-喹啉基氨基、6-喹啉基氨基、7-喹啉基氨基、8-喹啉基氨基、3-噌啉基氨基、4-噌啉基氨基、5-噌啉基氨基、6-噌啉基氨基、7-噌啉基氨基、8-噌啉基氨基、2-蝶啶基氨基、4-蝶啶基氨基、6-蝶啶基氨基、7-蝶啶基氨基等。

[0278] 优选 2-吡啶基氨基、3-吡啶基氨基和 4-吡啶基氨基。

[0279] 用于本发明的化合物上的取代基的具体例子如下。

[0280] R^1 和 R^2 的具体例子优选是甲基。

[0281] R^3 的具体例子优选是羟基。

[0282] R^4 的具体例子优选是氢原子。

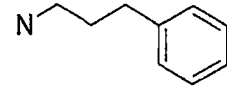
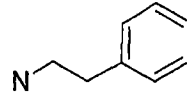
[0283] R^5 的具体例子优选是氢原子。

[0284] $-N-(CH_2)_m-V-(CH_2)_n-R^6$ 的具体例子优选是下面的 1) 至 4)。

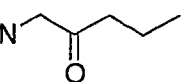
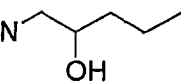
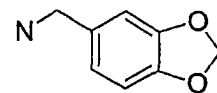
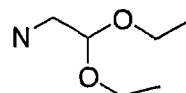
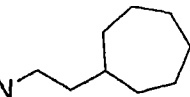
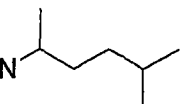
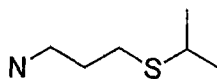
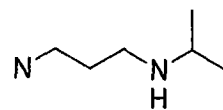
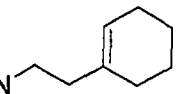
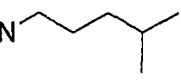
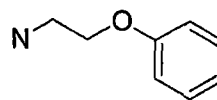
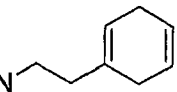
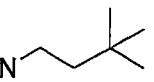
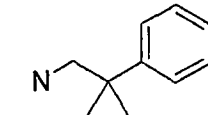
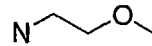
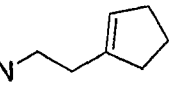
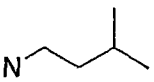
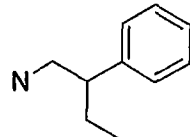
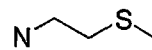
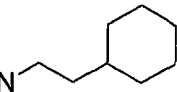
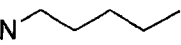
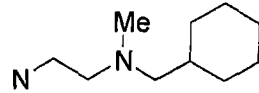
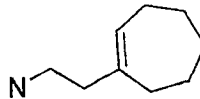
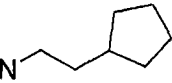
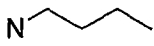
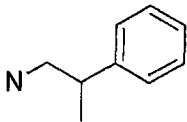
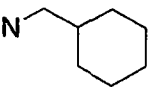
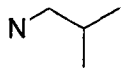
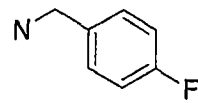
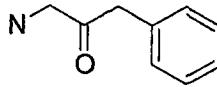
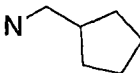
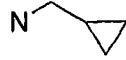
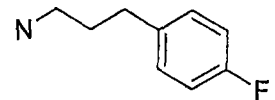
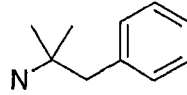
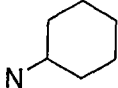
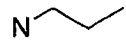
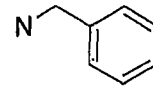
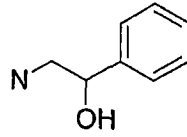
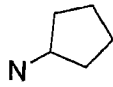
[0285]

1)

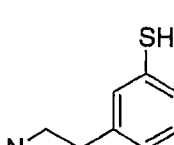
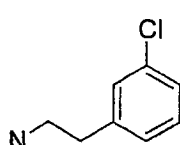
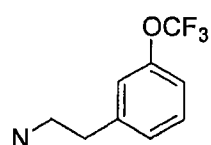
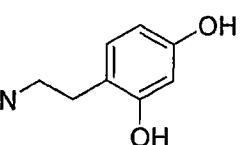
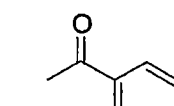
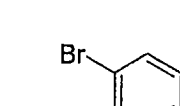
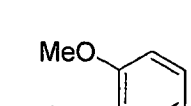
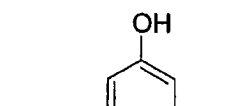
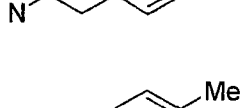
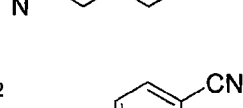
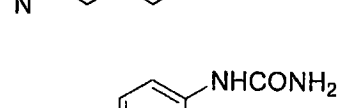
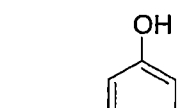
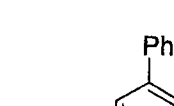
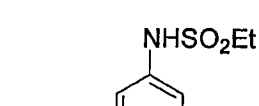
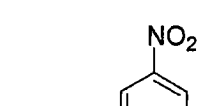
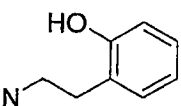
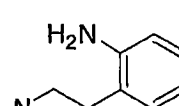
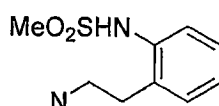
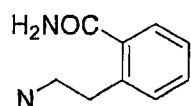
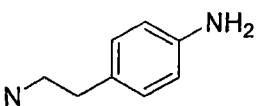
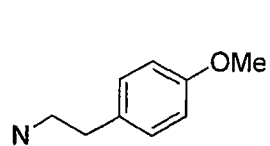
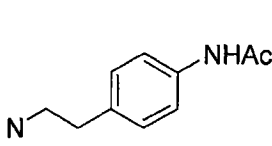
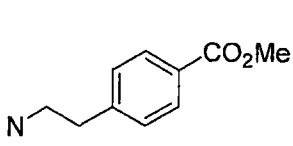
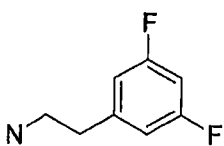
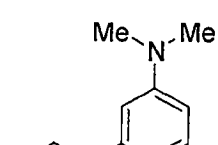
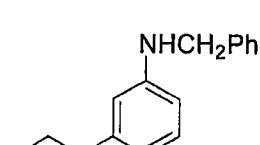
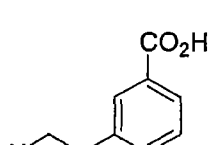
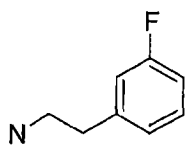
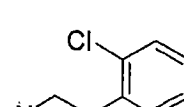
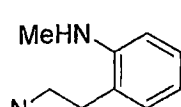
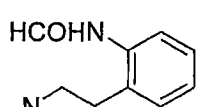
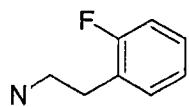
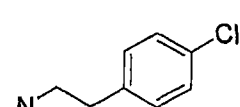
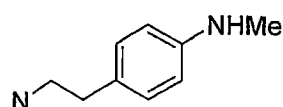
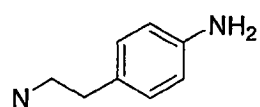
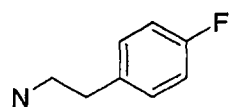
N-Me



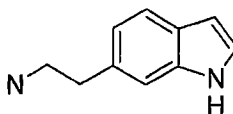
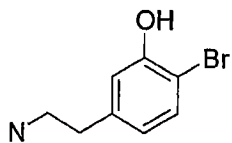
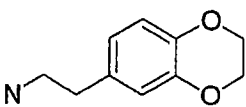
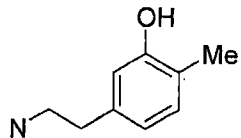
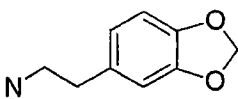
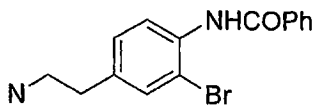
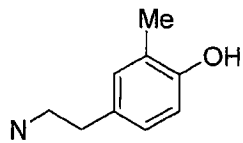
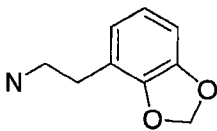
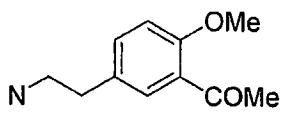
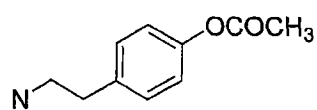
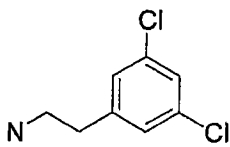
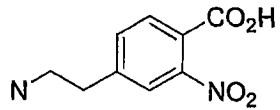
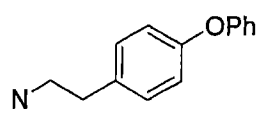
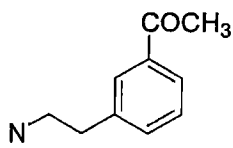
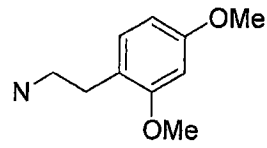
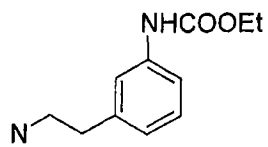
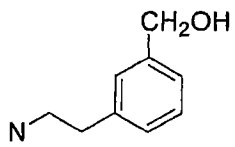
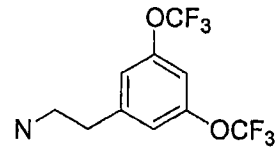
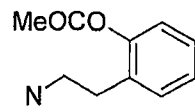
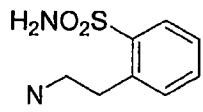
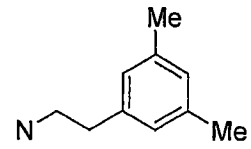
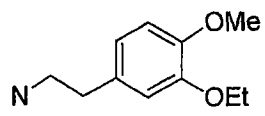
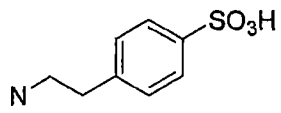
N-Et



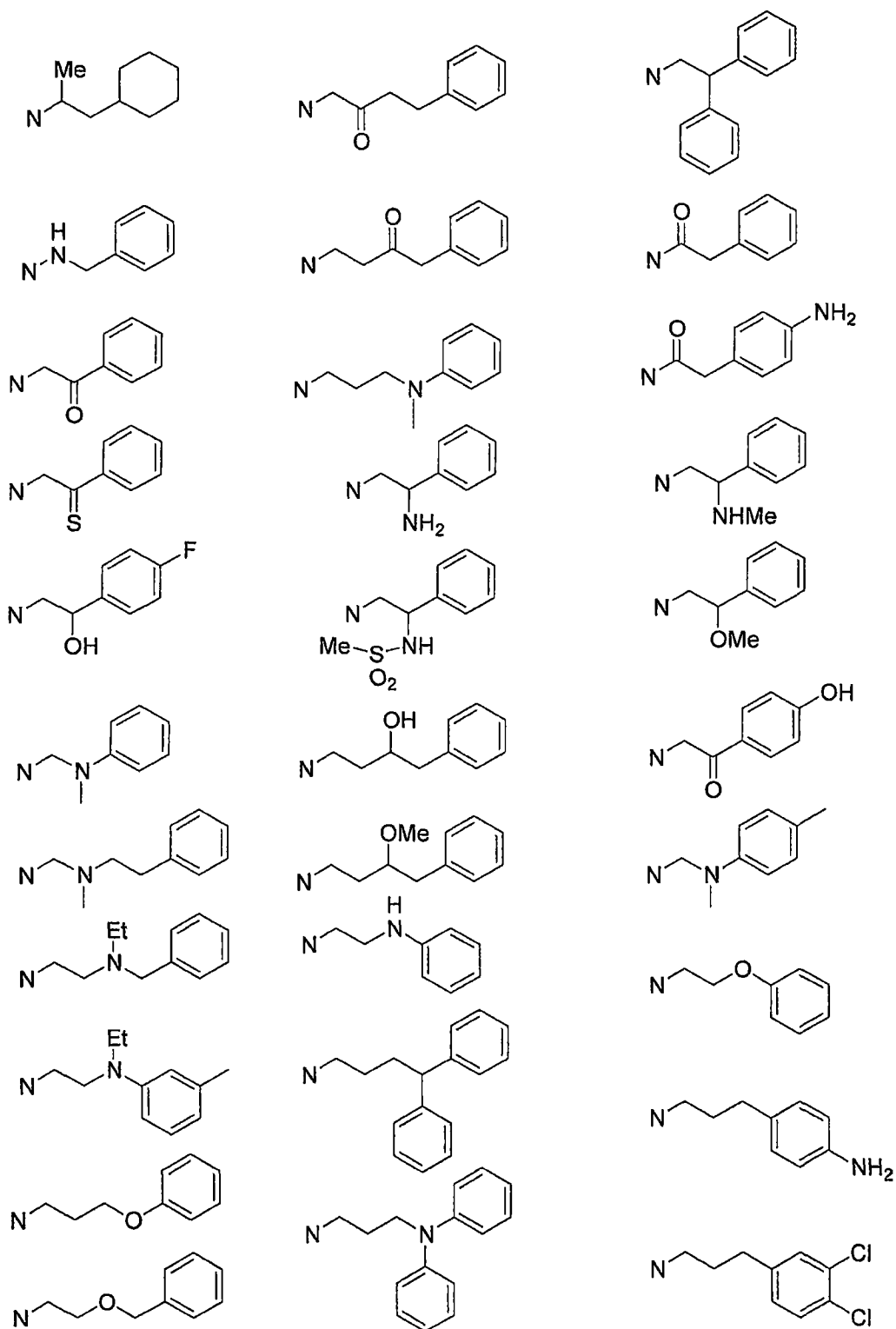
[0286]



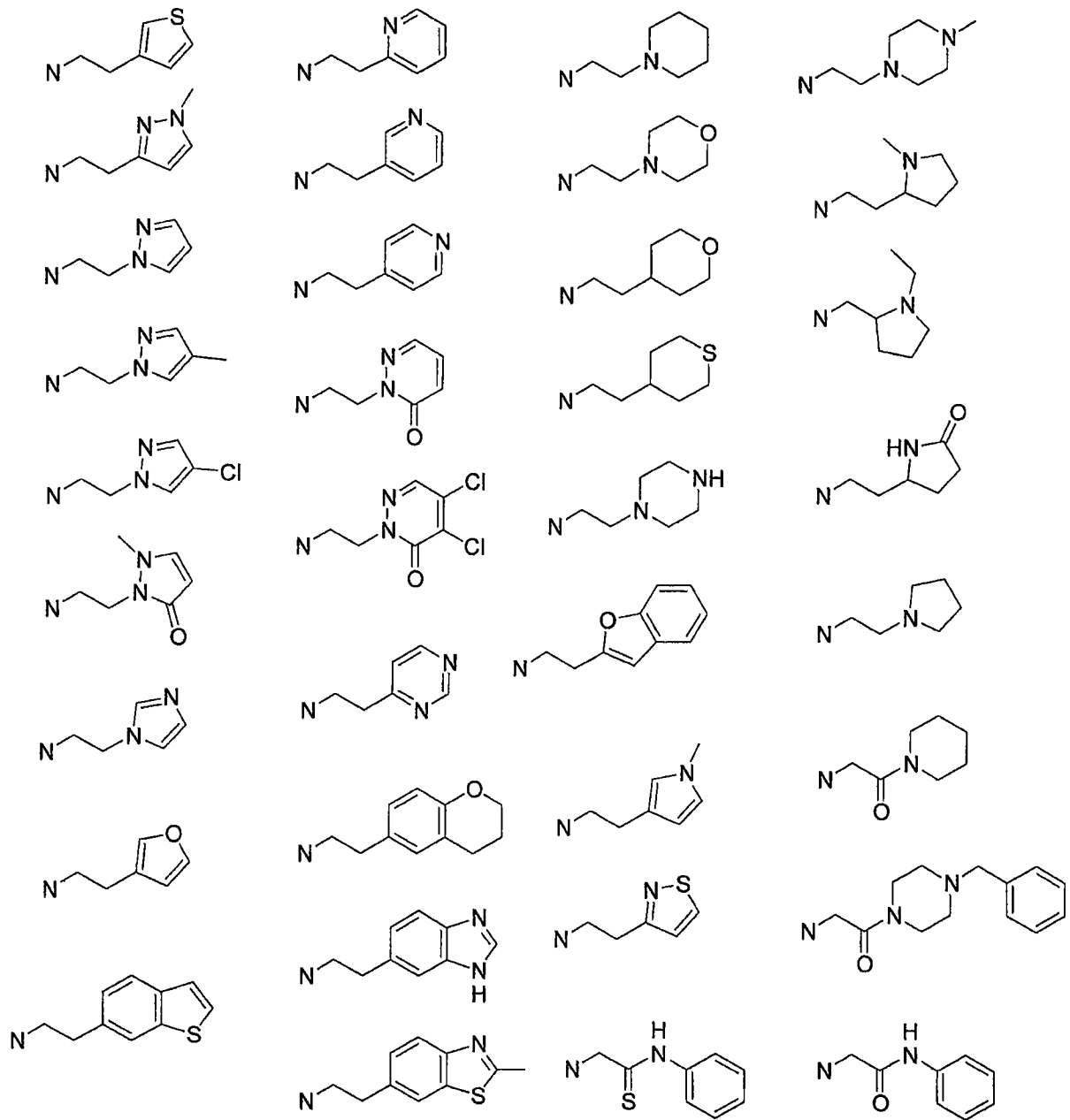
[0287]



[0288]

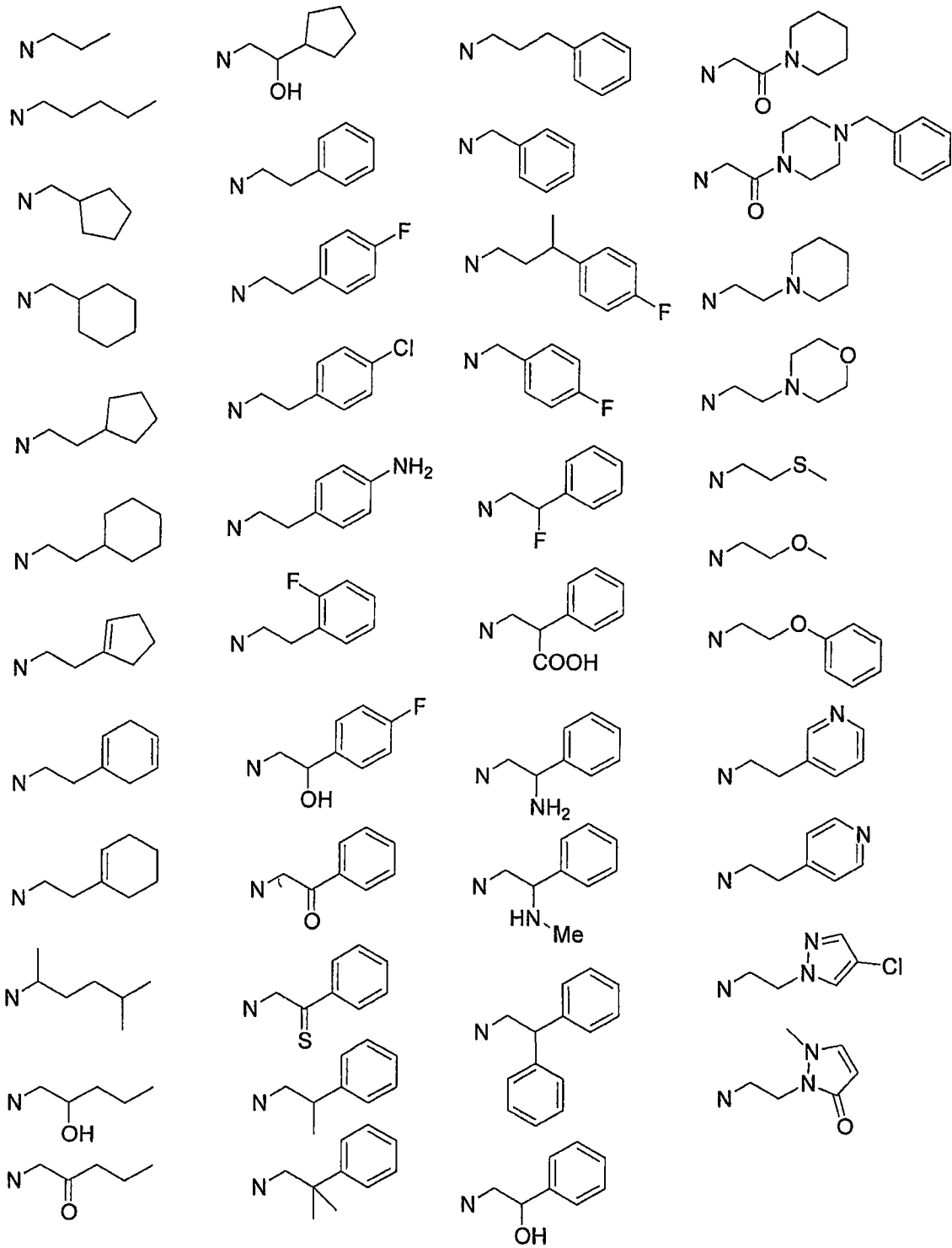


[0289]



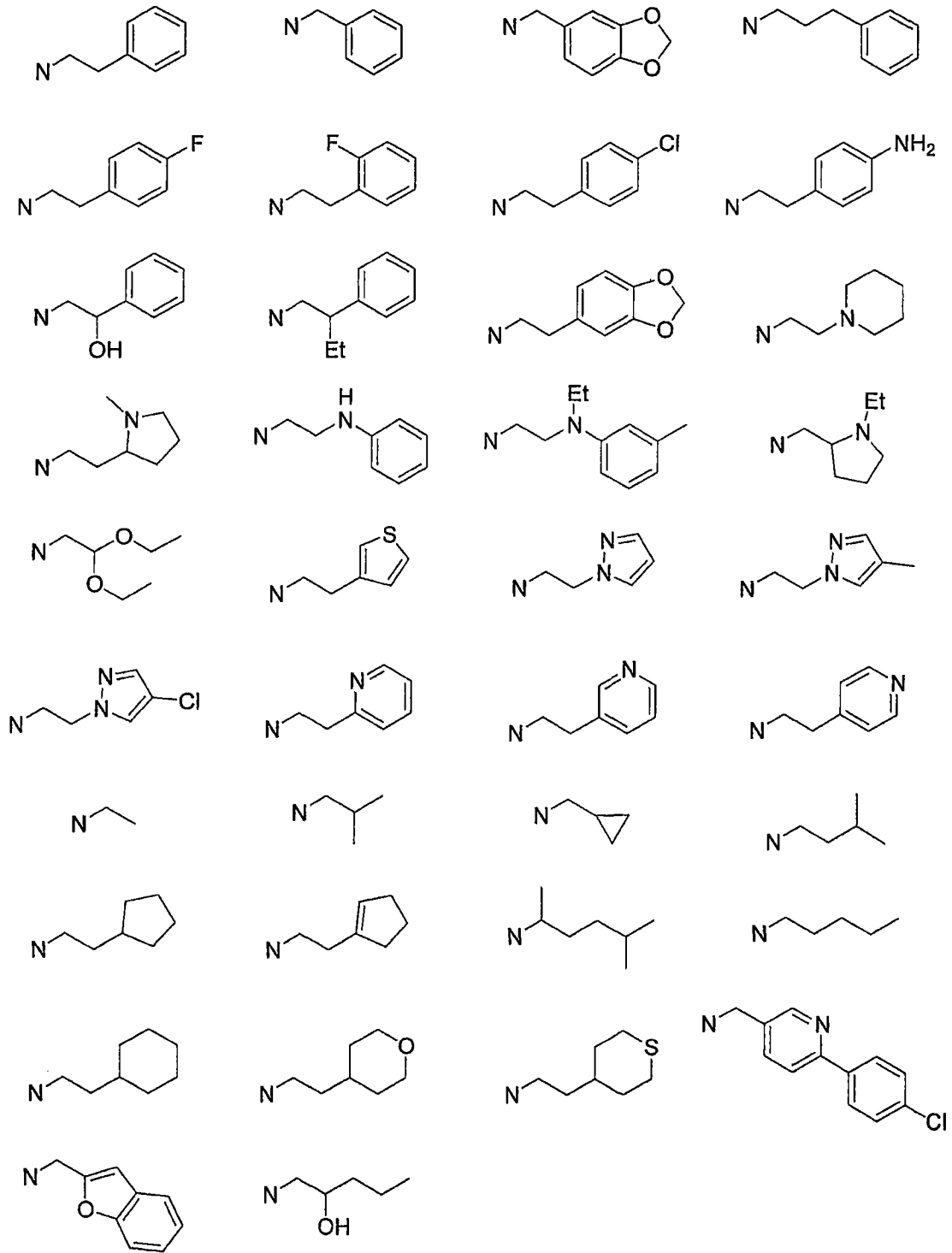
2)

[0290]

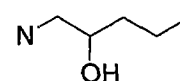
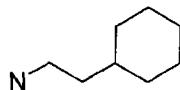
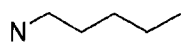
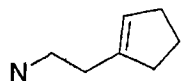
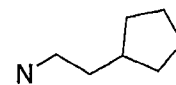
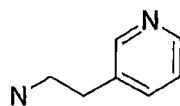
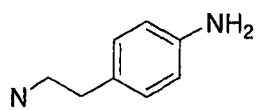
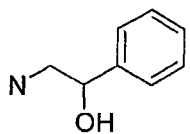
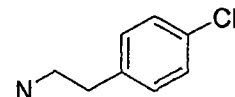
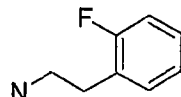
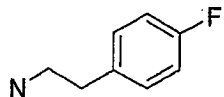
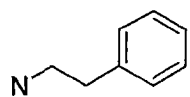


3)

[0291]

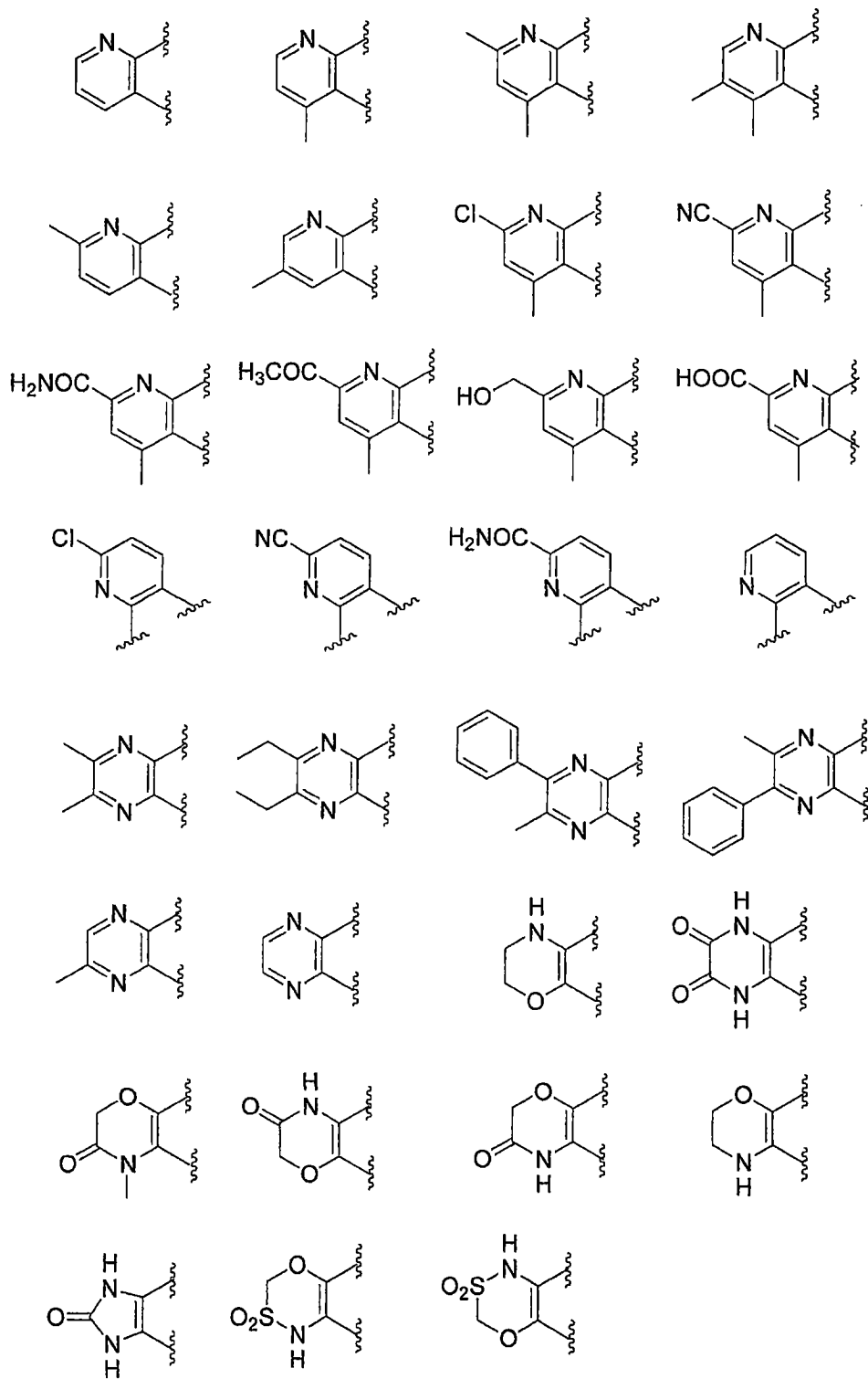


[0292]

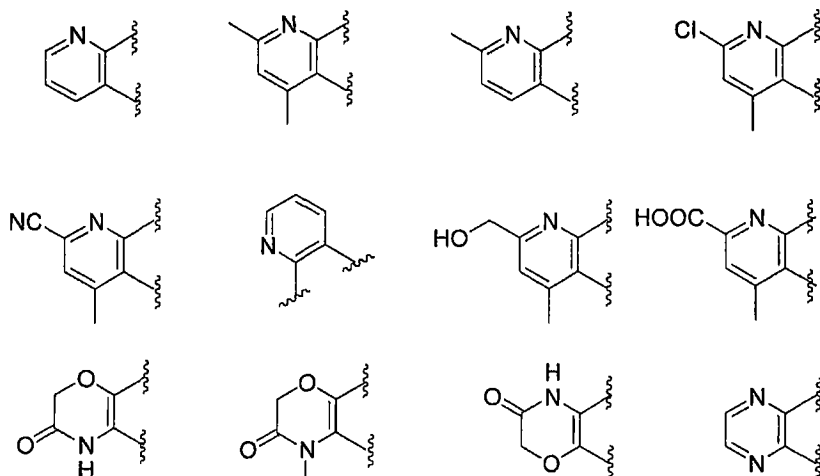


[0293] A 的具体例子优选是下面的 1) 和 2)。

[0294]



[0295]



[0296] 用于本发明的优选化合物包括以下化合物：

[0297] (1) 式 (I) 或 (II) 的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R^1 和 R^2 均是甲基, R^3 是羟基, R^4 是氢原子；

[0298] (2) 按照 (1) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 它式 (I) 化合物；

[0299] (3) 按照 (2) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 V 是键, m 是 1 至 3 的整数, n 是 0 或 1, R^6 是苯环；

[0300] (4) 按照 (3) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 V 是 CR^7R^8 , 其中 R^7 是羟基且 R^8 是氢原子, m 是 0 或 1；

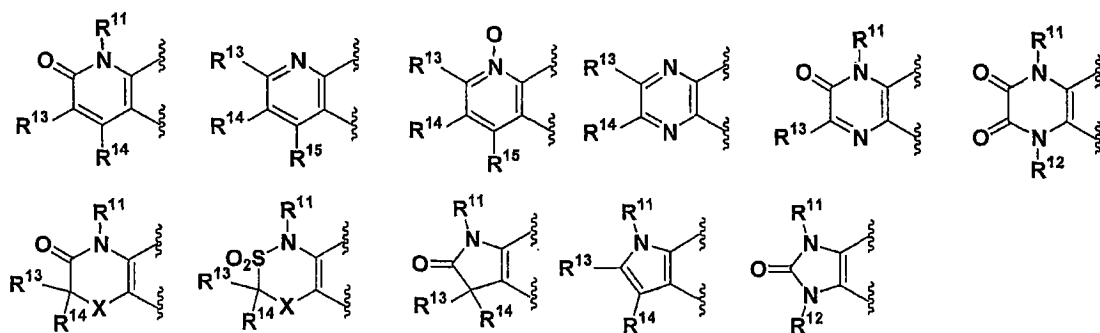
[0301] (5) 按照 (3) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 R^6 是烷基、环烷基或环烯基环；

[0302] (6) 按照 (5) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 V 是 CR^7R^8 , 其中 R^7 是羟基且 R^8 是氢原子, m 是 0 或 1；

[0303] (7) 按照 (3) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 A 是式 (VIII) 的基团：

[0304] 式 (VIII)

[0305]



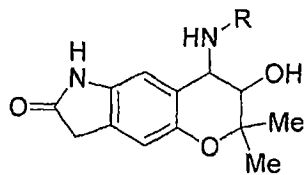
[0306] (8) 按照 (4) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 A 是式 (VIII) 的基团；

[0307] (9) 按照 (5) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 A 是式 (VIII) 的基团；

[0308] (10) 按照 (6) 中所述的苯并吡喃衍生物或其可药用盐, 其中 A 是式 (VIII) 的基团；

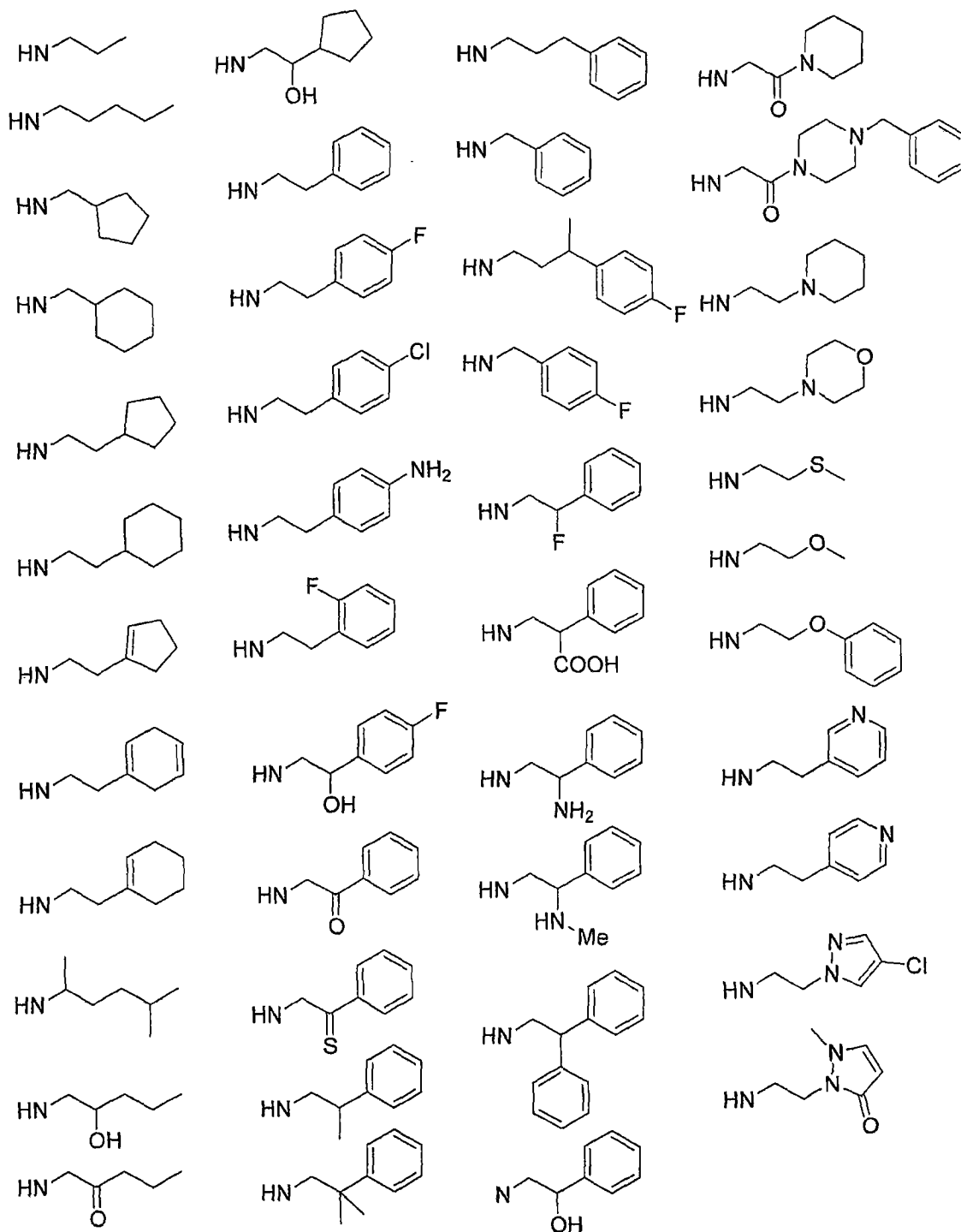
[0309] 可用于本发明的化合物的具体例子如下所示, 但本发明不限于此。同时, " Me " 是指甲基, " Et " 是指乙基, " Pr " 是指丙基, " Bu " 是指丁基, " Ac " 是指乙酰基 ($COCH_3$), " - " 是指键。

[0310]

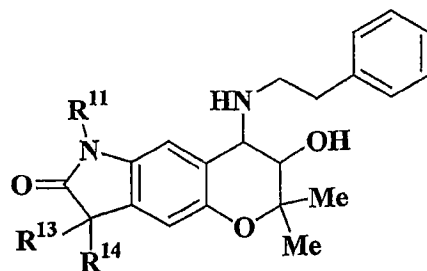


[0311]

HN-R



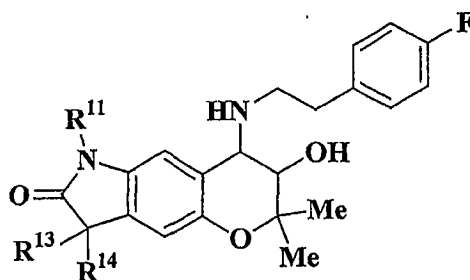
[0312]



[0313]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

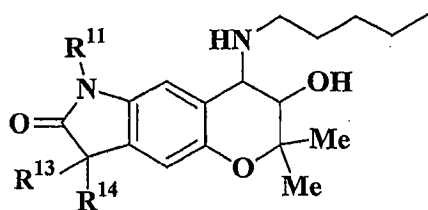
[0314]



[0315]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	H	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

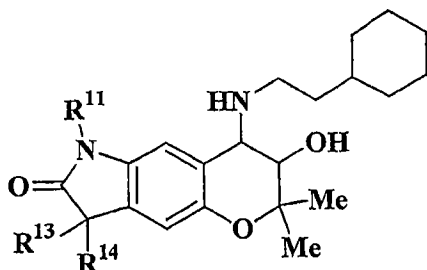
[0316]



[0317]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	H	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

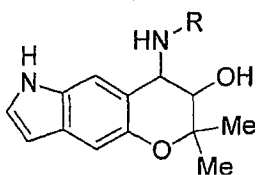
[0318]



[0319]

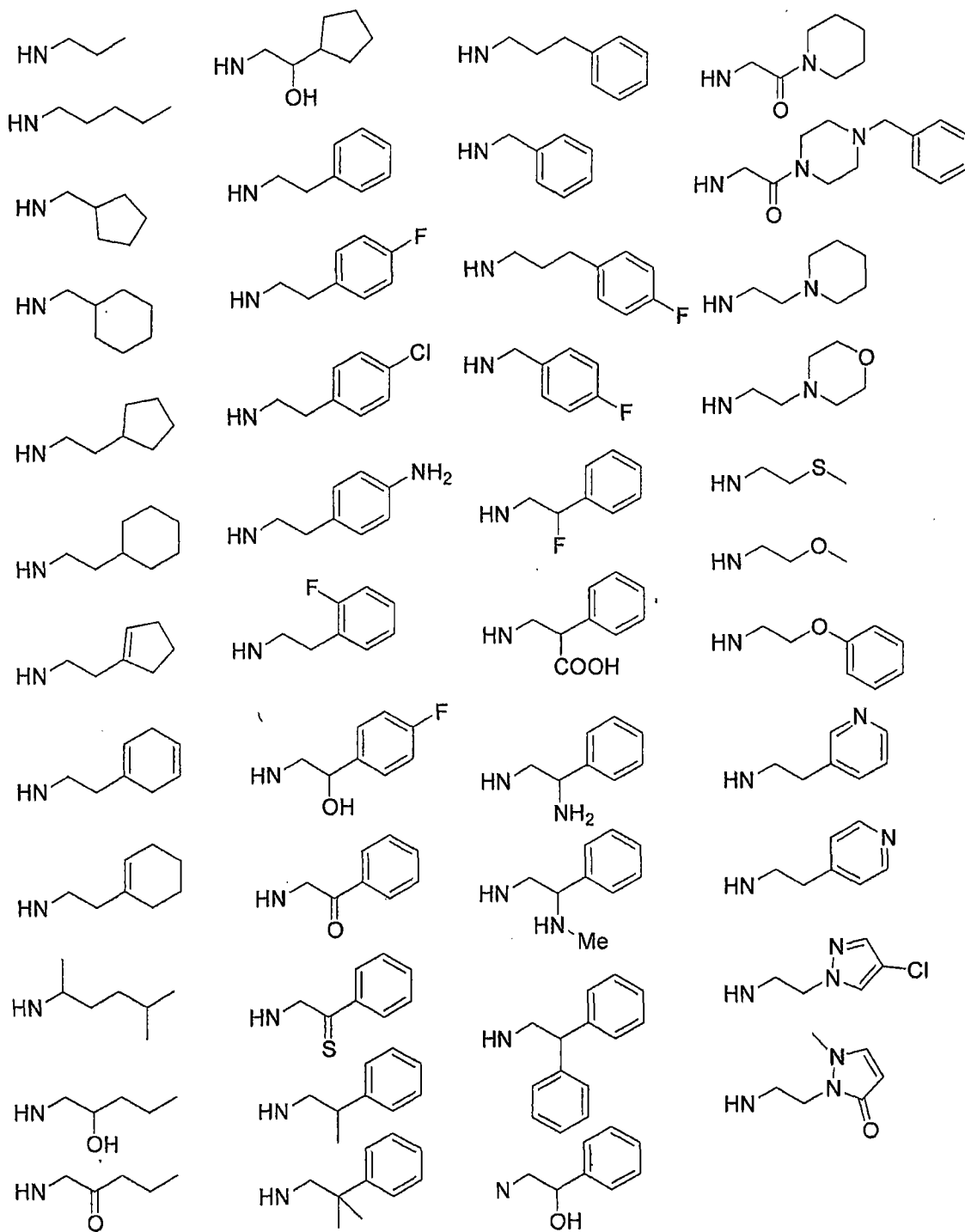
R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	H	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

[0320]

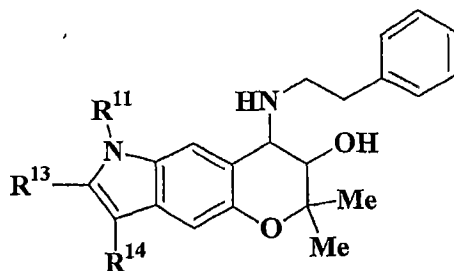


[0321]

HN-R



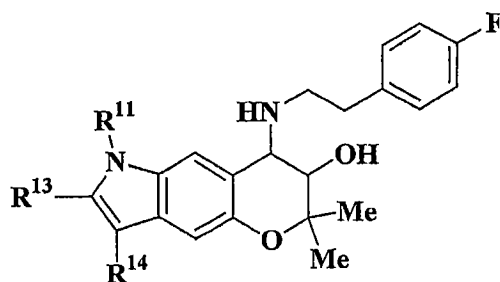
[0322]



[0323]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

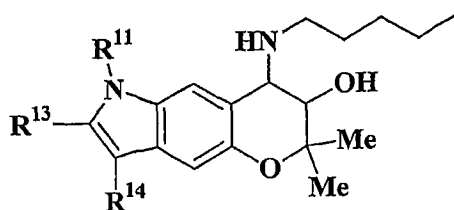
[0324]



[0325]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

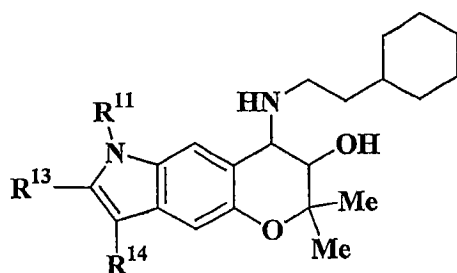
[0326]



[0327]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

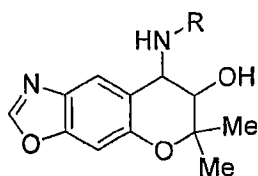
[0328]



[0329]

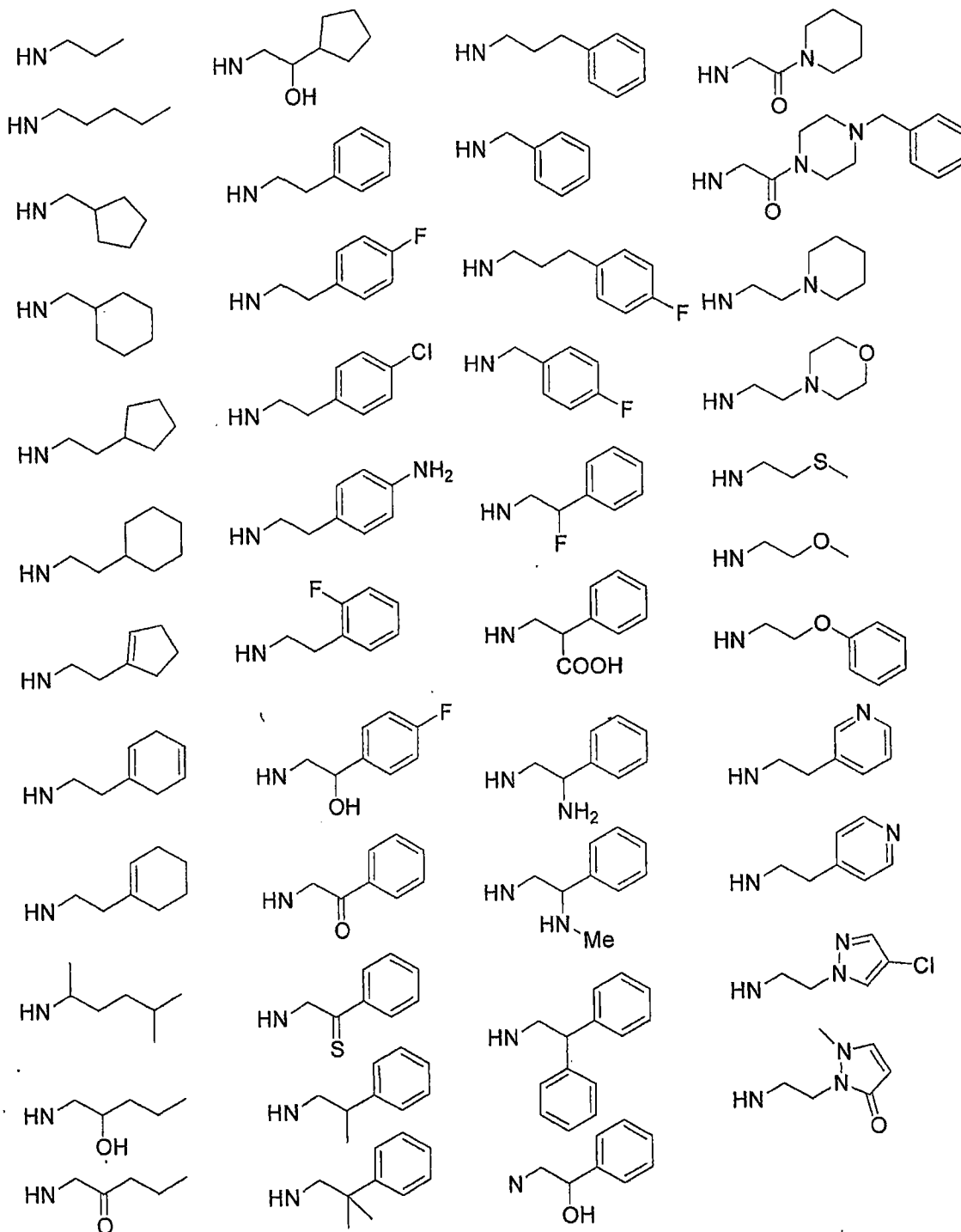
R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

[0330]

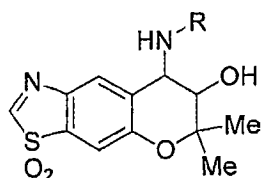


[0331]

HN-R

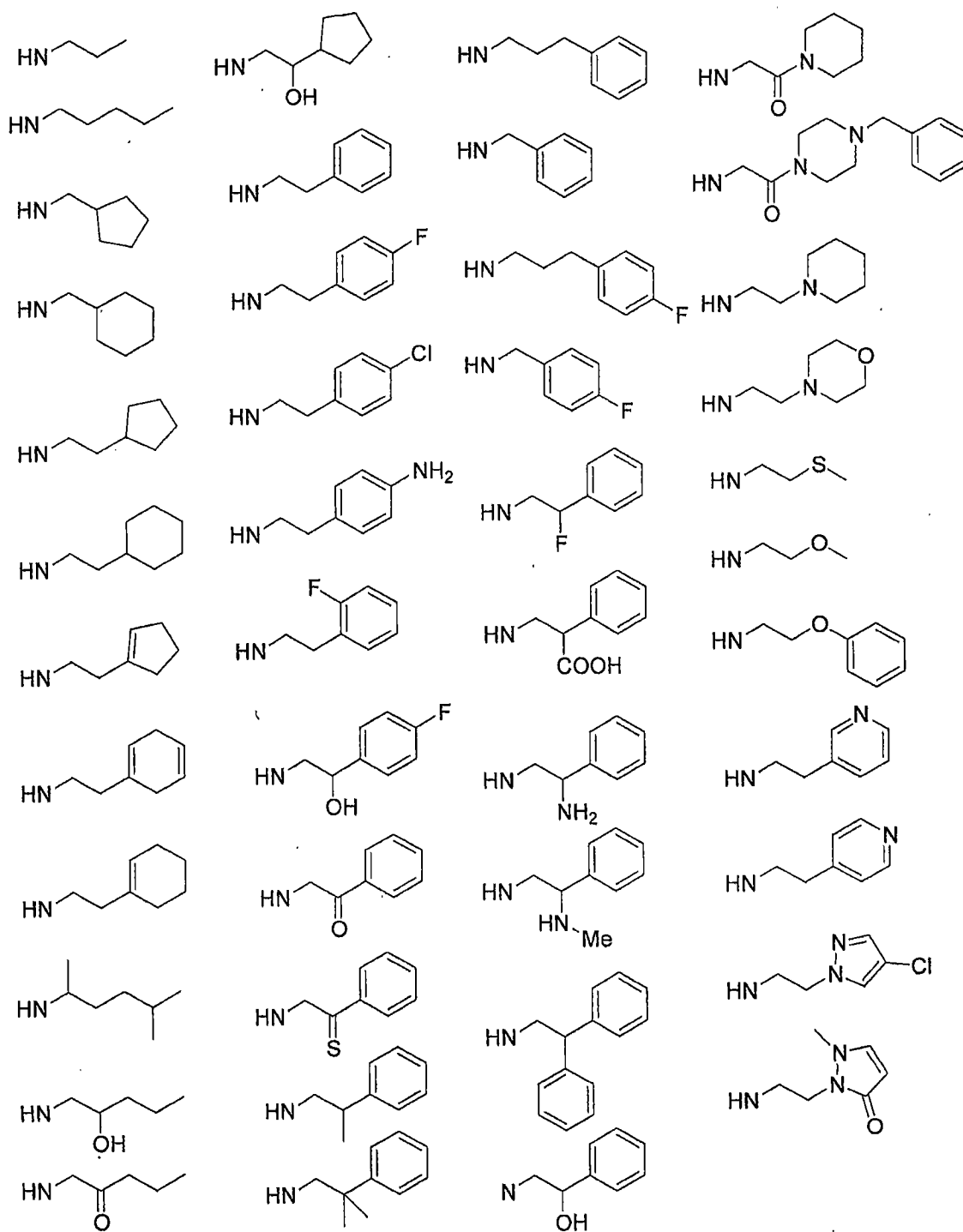


[0332]

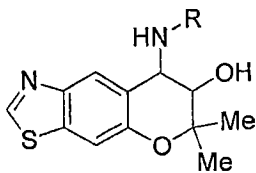


[0333]

HN-R

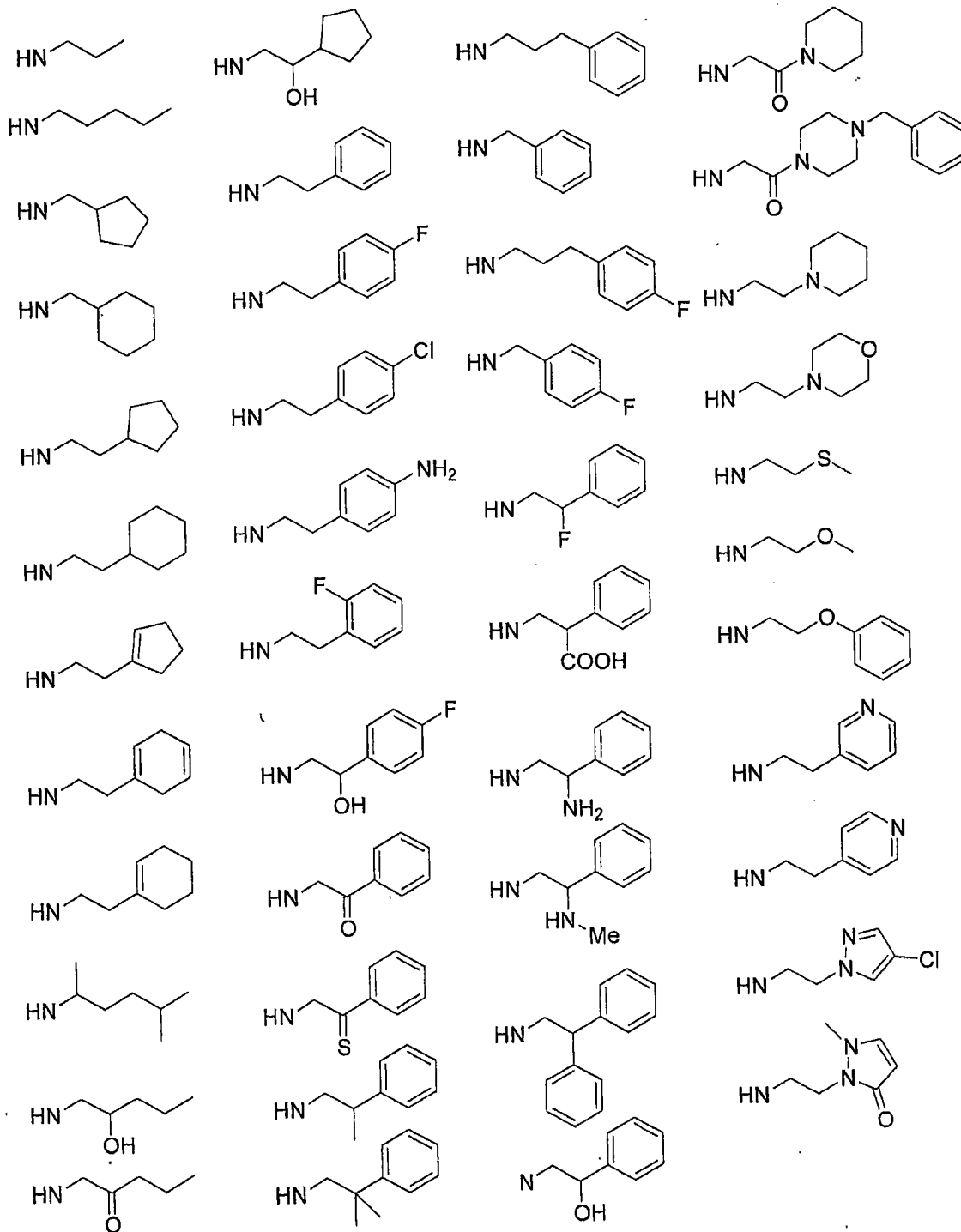


[0334]

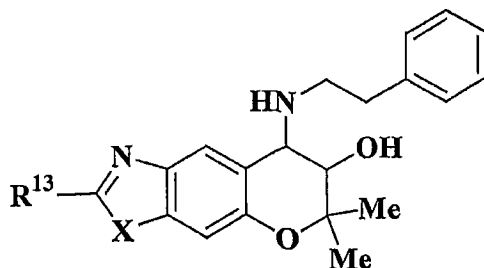


[0335]

HN-R



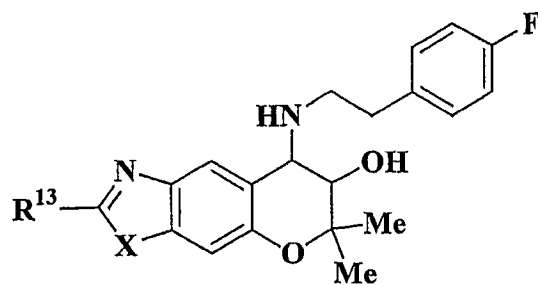
[0336]



[0337]

R ¹³	X	R ¹³	X
NO ₂	O	Me	O
CHO	O	Et	O
SO ₃ H	O	iPr	O
Cl	O	nPr	O
Br	O	nBu	O
CH ₂ OH	O	tBu	O
CH ₂ NH ₂	O	Ph	O
CH ₂ NHMe	O	CH ₂ Ph	O
CH ₂ Ph	SO	CH ₂ CH ₂ Ph	O
COMe	SO	Me	S
COOH	SO	Et	S
CONH ₂	SO	iPr	S
CONHMe	SO	nPr	S
CONHMs	SO	nBu	S
NHMs	SO	tBu	S
NHCOMe	SO	Ph	S
NO ₂	SO ₂	CH ₂ Ph	S
CHO	S	CH ₂ CH ₂ Ph	S
SO ₃ H	S	Me	SO ₂
SO ₂ NHMe	SO ₂	Et	SO ₂
OH	SO	iPr	SO ₂
COMe	O	nPr	SO ₂
COOH	O	nBu	SO ₂
CONH ₂	O	tBu	SO ₂
CONHMe	O	Ph	SO ₂
CONHMs	O	CH ₂ Ph	SO ₂
NHMs	SO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SO ₂
NO ₂	SO ₂	Me	SO
OH	SO ₂	Et	SO
COMe	SO ₂	iPr	SO
COOH	SO ₂	nPr	SO

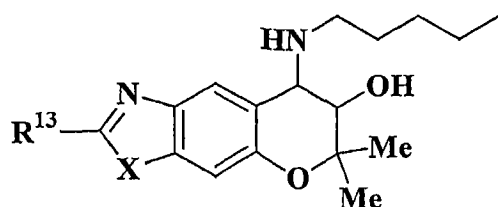
[0338]



[0339]

R ¹³	X	R ¹³	X
NO ₂	O	Me	O
CHO	O	Et	O
SO ₃ H	O	iPr	O
Cl	O	nPr	O
Br	O	nBu	O
CH ₂ OH	O	tBu	O
CH ₂ NH ₂	O	Ph	O
CH ₂ NHMe	O	CH ₂ Ph	O
CH ₂ Ph	SO	CH ₂ CH ₂ Ph	O
COMe	SO	Me	S
COOH	SO	Et	S
CONH ₂	SO	iPr	S
CONHMe	SO	nPr	S
CONHMs	SO	nBu	S
NHMs	SO	tBu	S
NHCOMe	SO	Ph	S
NO ₂	SO ₂	CH ₂ Ph	S
CHO	S	CH ₂ CH ₂ Ph	S
SO ₃ H	S	Me	SO ₂
SO ₂ NHMe	SO ₂	Et	SO ₂
OH	SO	iPr	SO ₂
COMe	O	nPr	SO ₂
COOH	O	nBu	SO ₂
CONH ₂	O	tBu	SO ₂
CONHMe	O	Ph	SO ₂
CONHMs	O	CH ₂ Ph	SO ₂
NHMs	SO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SO ₂
NO ₂	SO ₂	Me	SO
OH	SO ₂	Et	SO
COMe	SO ₂	iPr	SO
COOH	SO ₂	nPr	SO

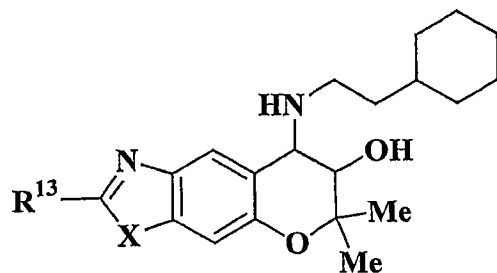
[0340]



[0341]

R ¹³	X	R ¹³	X
NO ₂	O	Me	O
CHO	O	Et	O
SO ₃ H	O	iPr	O
Cl	O	nPr	O
Br	O	nBu	O
CH ₂ OH	O	tBu	O
CH ₂ NH ₂	O	Ph	O
CH ₂ NHMe	O	CH ₂ Ph	O
CH ₂ Ph	SO	CH ₂ CH ₂ Ph	O
COMe	SO	Me	S
COOH	SO	Et	S
CONH ₂	SO	iPr	S
CONHMe	SO	nPr	S
CONHMs	SO	nBu	S
NHMs	SO	tBu	S
NHCOMe	SO	Ph	S
NO ₂	SO ₂	CH ₂ Ph	S
CHO	S	CH ₂ CH ₂ Ph	S
SO ₃ H	S	Me	SO ₂
SO ₂ NHMe	SO ₂	Et	SO ₂
OH	SO	iPr	SO ₂
COMe	O	nPr	SO ₂
COOH	O	nBu	SO ₂
CONH ₂	O	tBu	SO ₂
CONHMe	O	Ph	SO ₂
CONHMs	O	CH ₂ Ph	SO ₂
NHMs	SO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SO ₂
NO ₂	SO ₂	Me	SO
OH	SO ₂	Et	SO
COMe	SO ₂	iPr	SO
COOH	SO ₂	nPr	SO

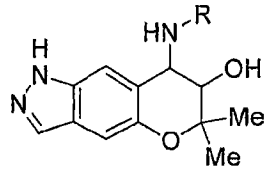
[0342]



[0343]

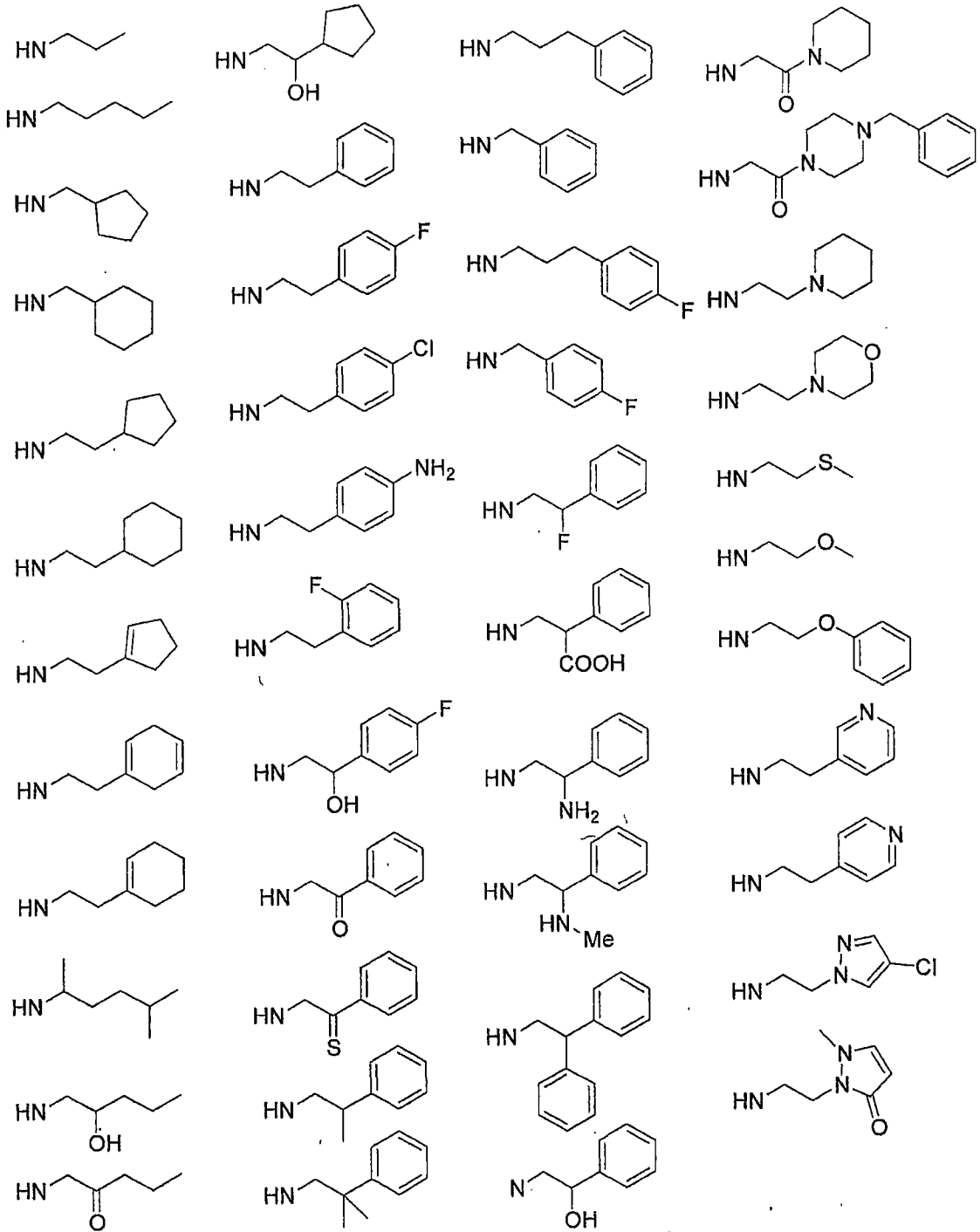
R ¹³	X	R ¹³	X
NO ₂	O	Me	O
CHO	O	Et	O
SO ₃ H	O	iPr	O
Cl	O	nPr	O
Br	O	nBu	O
CH ₂ OH	O	tBu	O
CH ₂ NH ₂	O	Ph	O
CH ₂ NHMe	O	CH ₂ Ph	O
CH ₂ Ph	SO	CH ₂ CH ₂ Ph	O
COMe	SO	Me	S
COOH	SO	Et	S
CONH ₂	SO	iPr	S
CONHMe	SO	nPr	S
CONHMs	SO	nBu	S
NHMs	SO	tBu	S
NHCOMe	SO	Ph	S
NO ₂	SO ₂ ¹	CH ₂ Ph	S
CHO	S	CH ₂ CH ₂ Ph	S
SO ₃ H	S	Me	SO ₂
SO ₂ NHMe	SO ₂	Et	SO ₂
OH	SO	iPr	SO ₂
COMe	O	nPr	SO ₂
COOH	O	nBu	SO ₂
CONH ₂	O	tBu	SO ₂
CONHMe	O	Ph	SO ₂
CONHMs	O	CH ₂ Ph	SO ₂
NHMs	SO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SO ₂
NO ₂	SO ₂	Me	SO
OH	SO ₂	Et	SO
COMe	SO ₂	iPr	SO
COOH	SO ₂	nPr	SO

[0344]

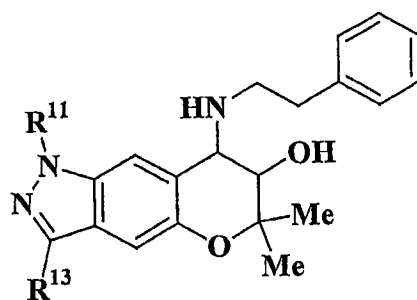


[0345]

HN-R



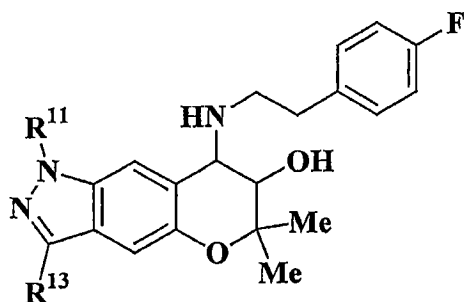
[0346]



[0347]

R ¹¹	R ¹³
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
H	tBu
Me	Ph
Me	NO ₂
Me	CHO
Me	SO ₃ H
Me	Cl
Me	Br
Et	CH ₂ OH
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
iPr	CH ₂ Ph
nPr	COMe
nBu	COOH
tBu	CONH ₂
Ph	CONHMe
CH ₂ OH	CONHMs
CH ₂ OH	NHMs
CH ₂ OMe	NHCOMe
CH ₂ OMe	NO ₂
CH ₂ NH ₂	CHO
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Cl
CH ₂ NH ₂	F
CH ₂ NHMe	Cl
CH ₂ Ph	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph

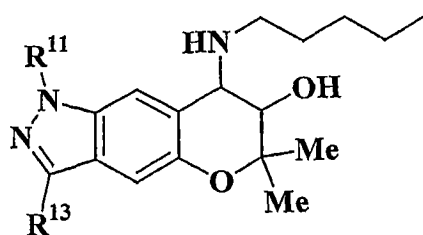
[0348]



[0349]

R ¹¹	R ¹³
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
H	tBu
Me	Ph
Me	NO ₂
Me	CHO
Me	SO ₃ H
Me	Cl
Me	Br
Et	CH ₂ OH
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
iPr	CH ₂ Ph
nPr	COMe
nBu	COOH
tBu	CONH ₂
Ph	CONHMe
CH ₂ OH	CONHMs
CH ₂ OH	NHMs
CH ₂ OMe	NHCOMe
CH ₂ OMe	NO ₂
CH ₂ NH ₂	CHO
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Cl
CH ₂ NH ₂	F
CH ₂ NHMe	Cl
CH ₂ Ph	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph

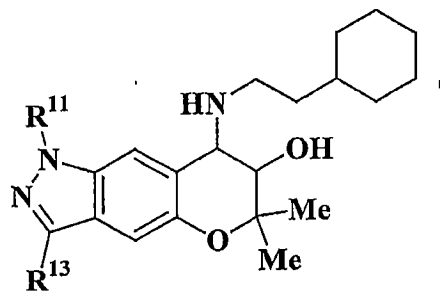
[0350]



[0351]

R ¹¹	R ¹³
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
H	tBu
Me	Ph
Me	NO ₂
Me	CHO
Me	SO ₃ H
Me	Cl
Me	Br
Et	CH ₂ OH
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
iPr	CH ₂ Ph
nPr	COMe
nBu	COOH
tBu	CONH ₂
Ph	CONHMe
CH ₂ OH	CONHMs
CH ₂ OH	NHMs
CH ₂ OMe	NHCOMe
CH ₂ OMe	NO ₂
CH ₂ NH ₂	CHO
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Cl
CH ₂ NH ₂	F
CH ₂ NHMe	Cl
CH ₂ Ph	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph

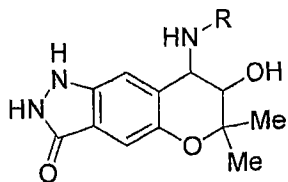
[0352]



[0353]

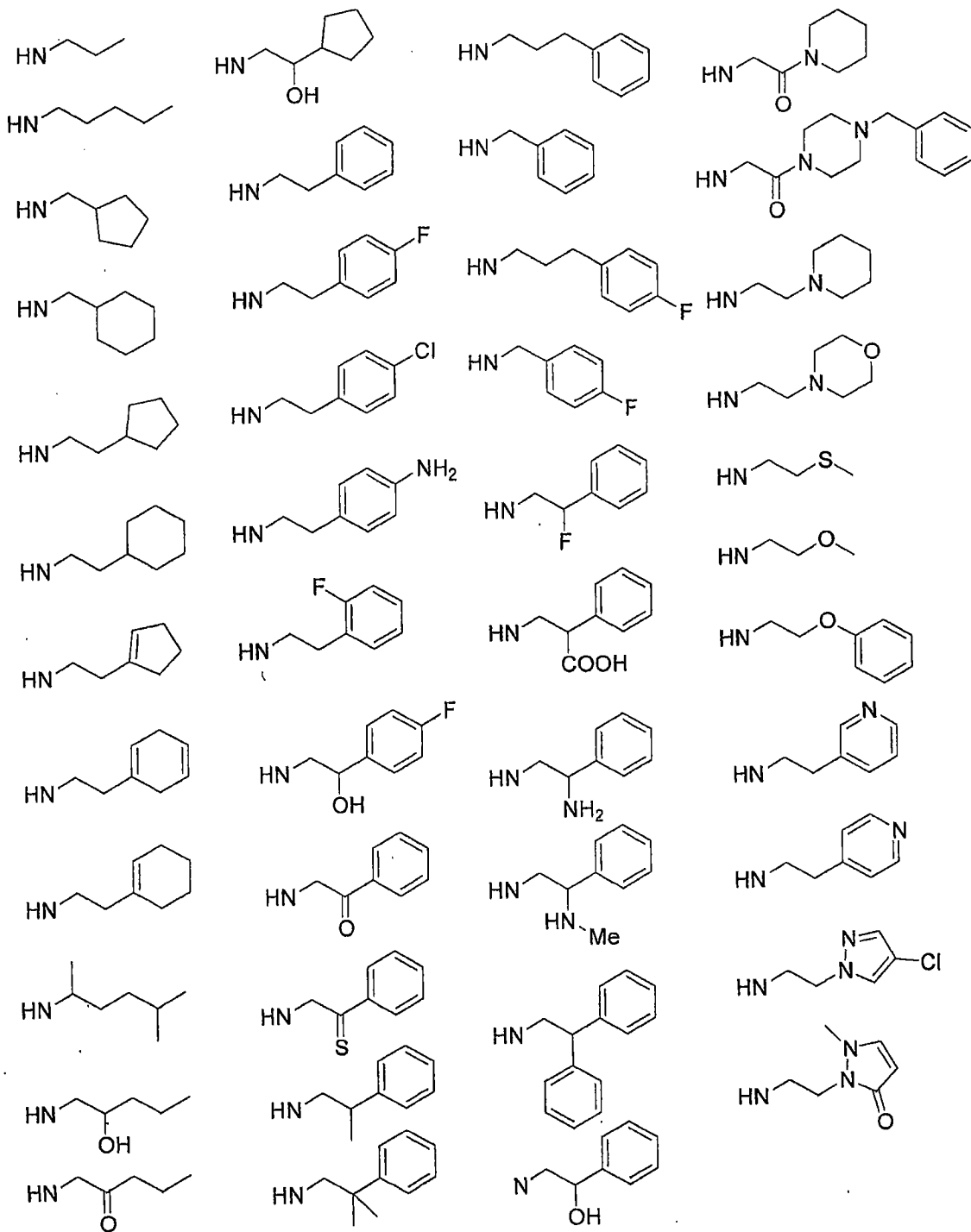
R ¹¹	R ¹³
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
H	tBu
Me	Ph
Me	NO ₂
Me	CHO
Me	SO ₃ H
Me	Cl
Me	Br
Et	CH ₂ OH
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
iPr	CH ₂ Ph
nPr	COMe
nBu	COOH
tBu	CONH ₂
Ph	CONHMe
CH ₂ OH	CONHMs
CH ₂ OH	NHMs
CH ₂ OMe	NHCOMe
CH ₂ OMe	NO ₂
CH ₂ NH ₂	CHO
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Cl
CH ₂ NH ₂	F
CH ₂ NHMe	Cl
CH ₂ Ph	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph

[0354]

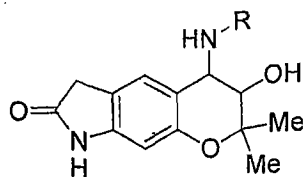


[0355]

HN-R

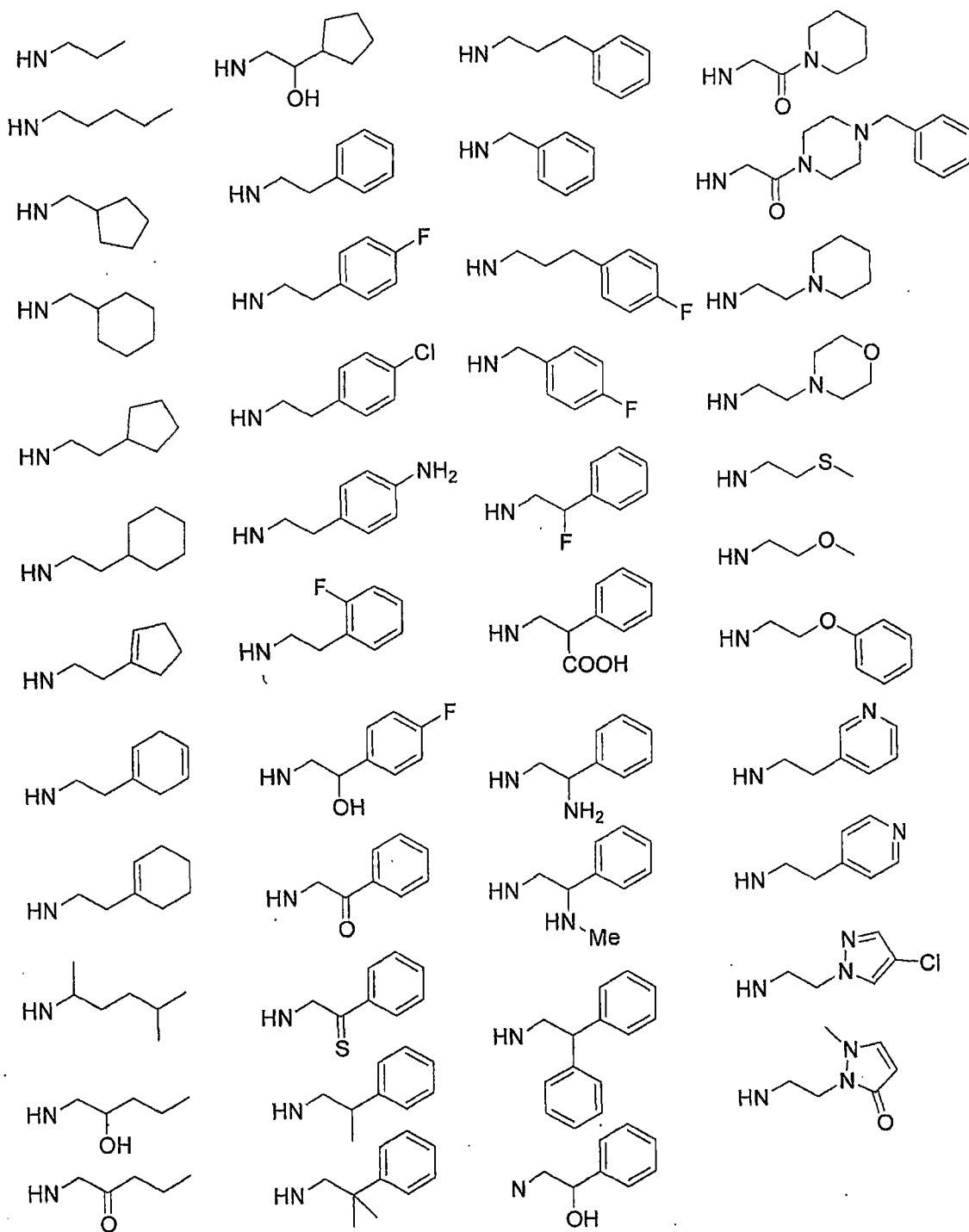


[0356]

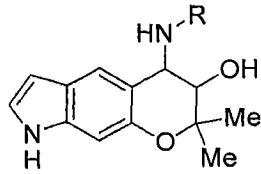


[0357]

HN-R

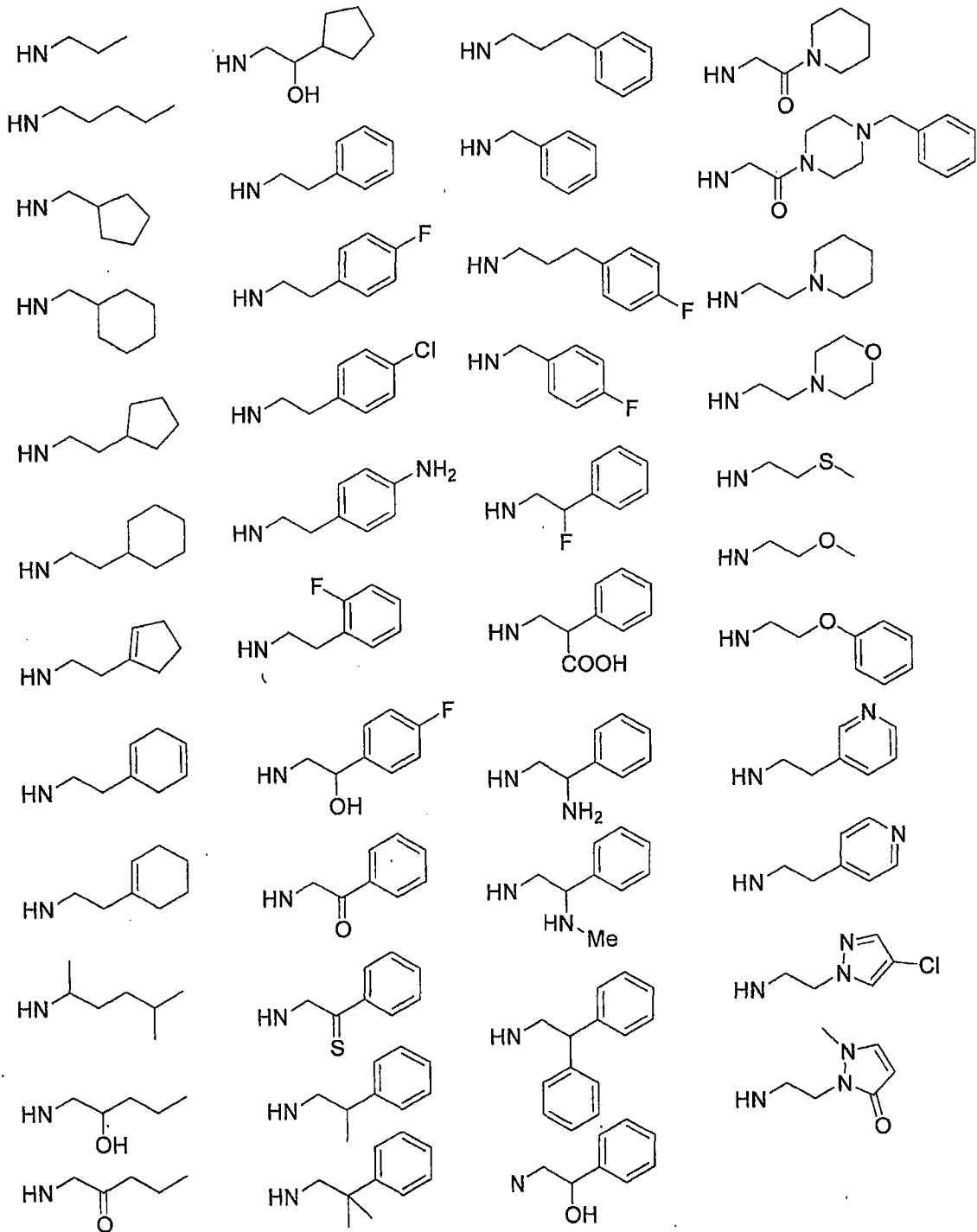


[0358]

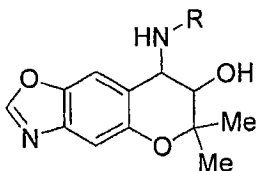


[0359]

HN-R

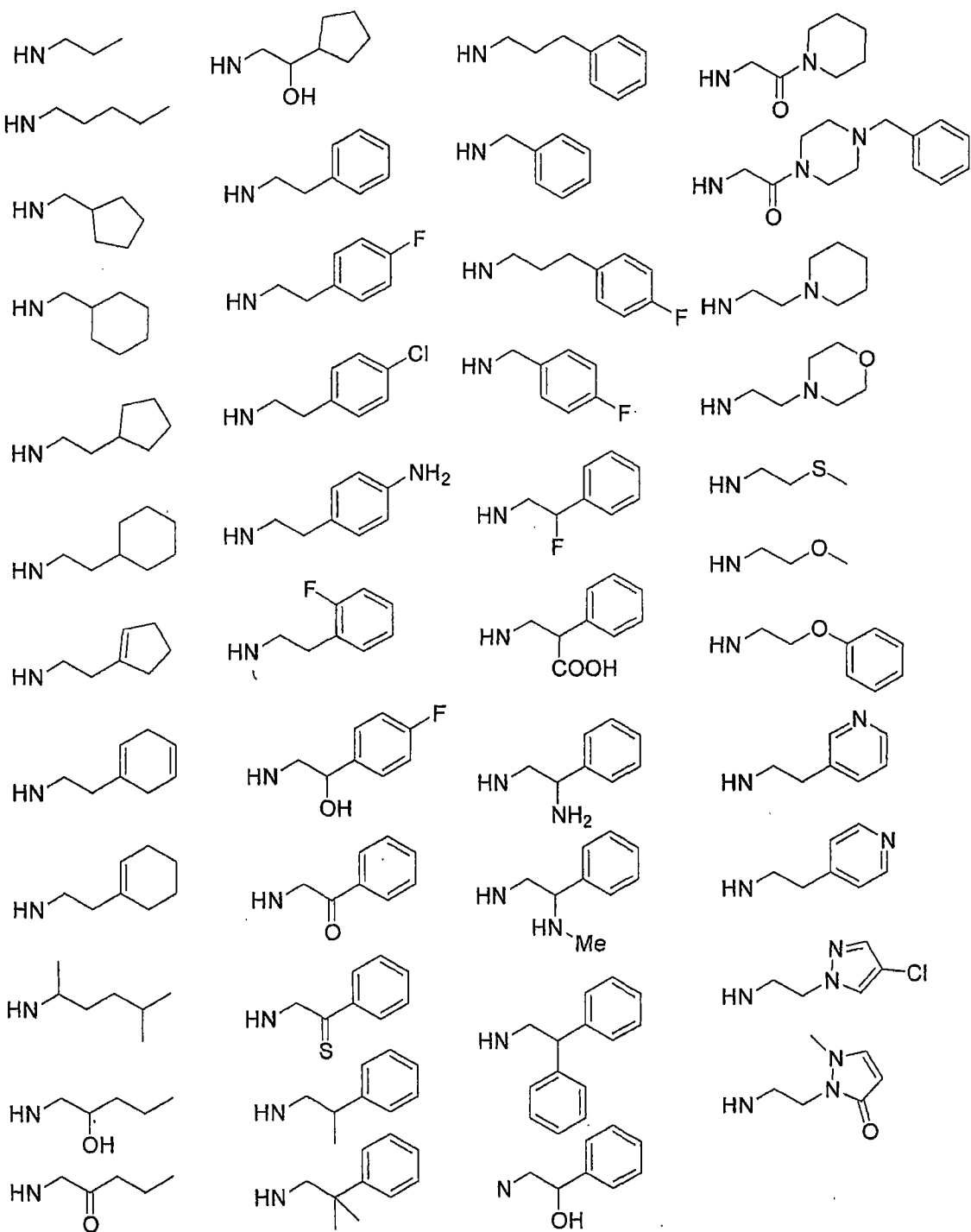


[0360]

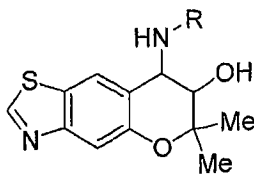


[0361]

HN-R

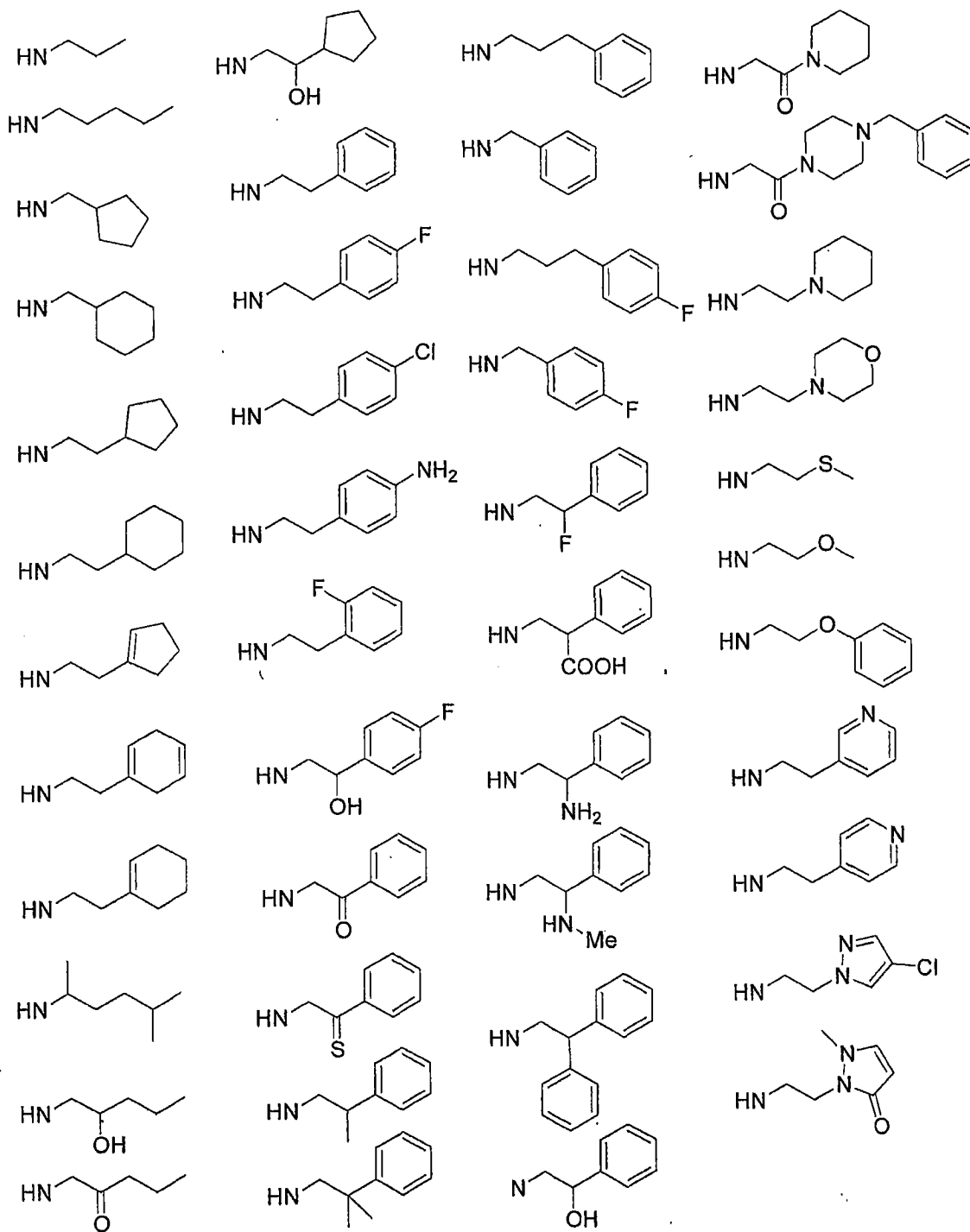


[0362]

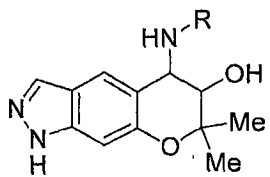


[0363]

HN-R

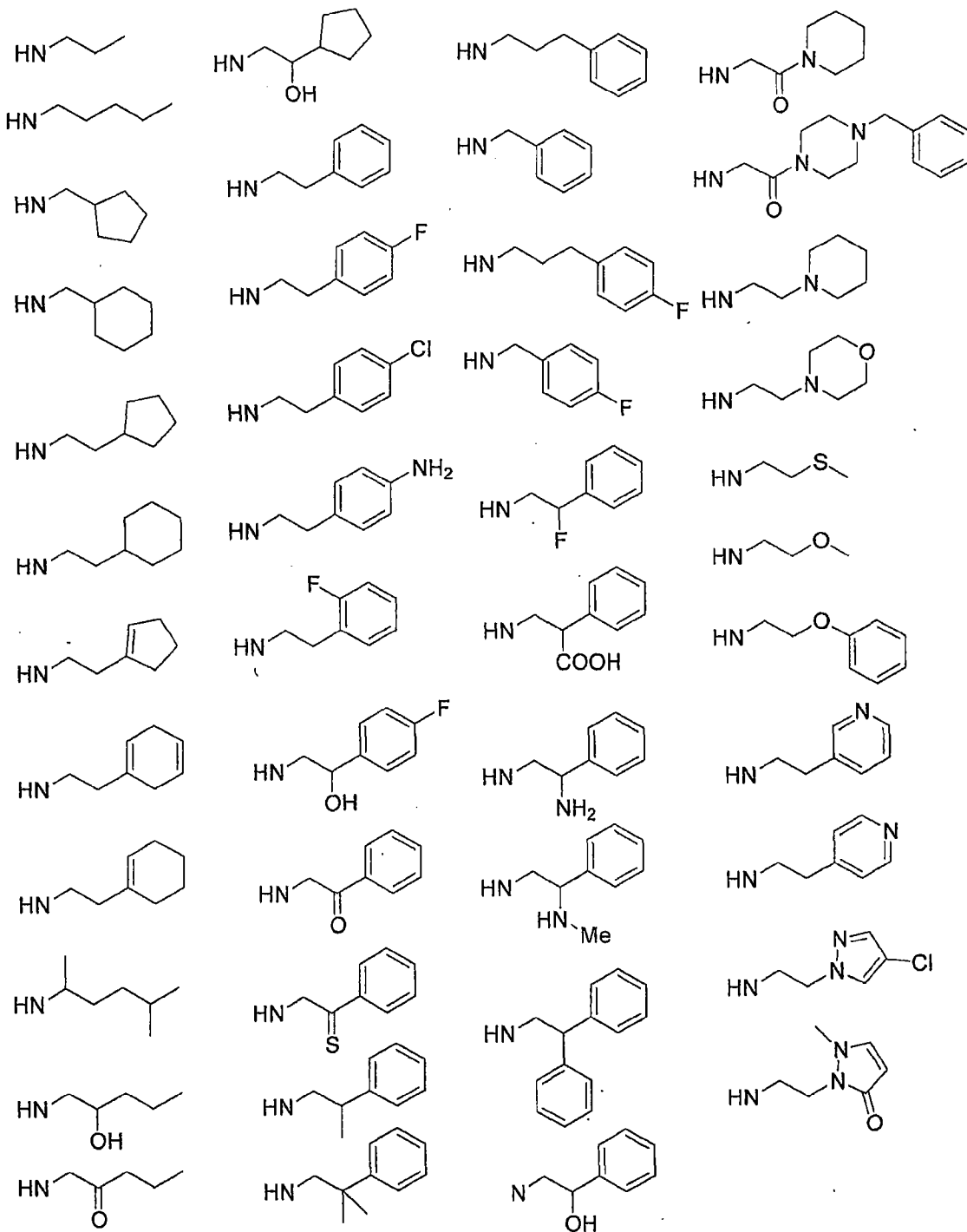


[0364]

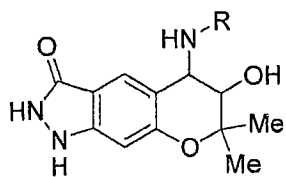


[0365]

HN-R

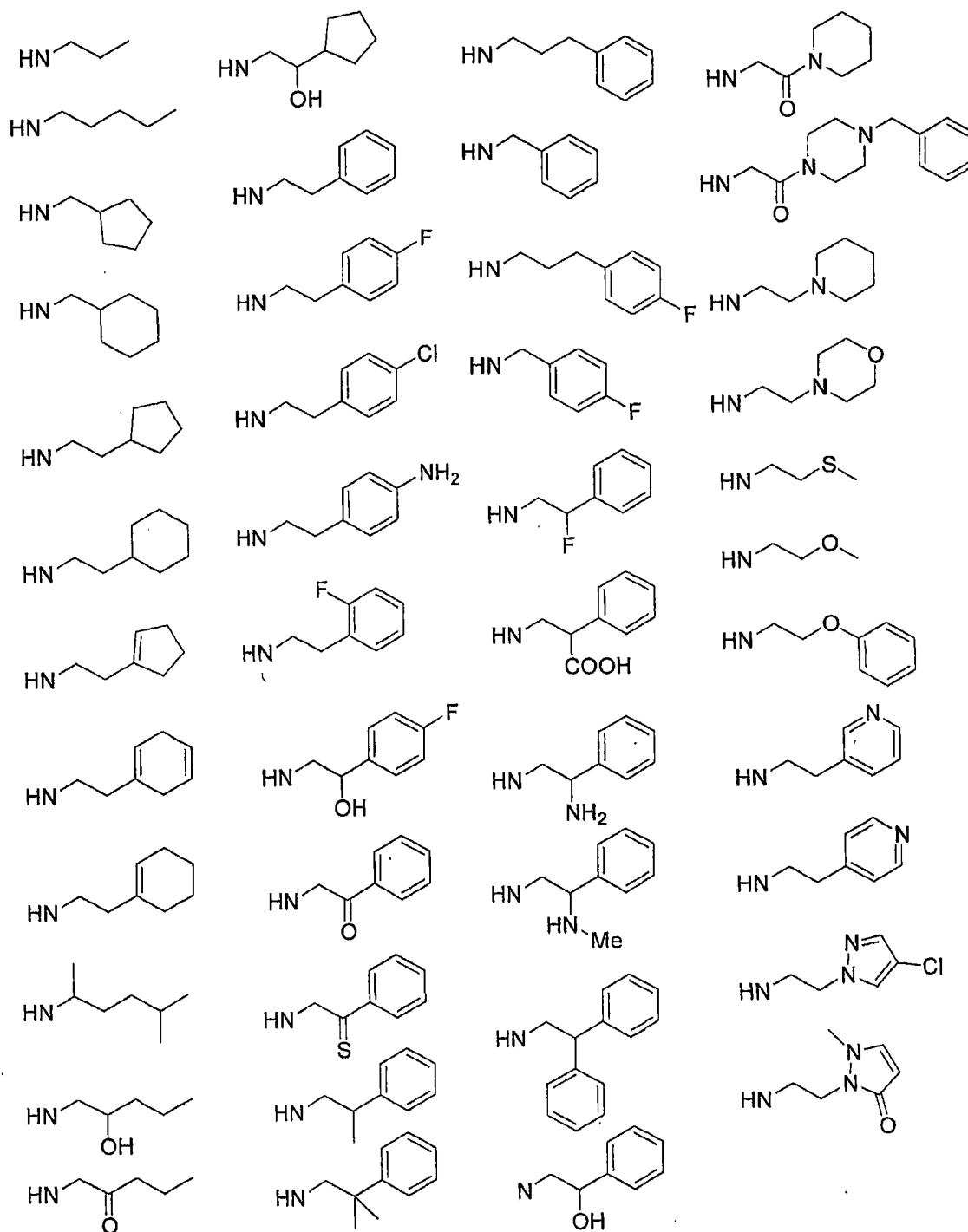


[0366]

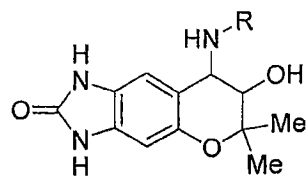


[0367]

HN-R

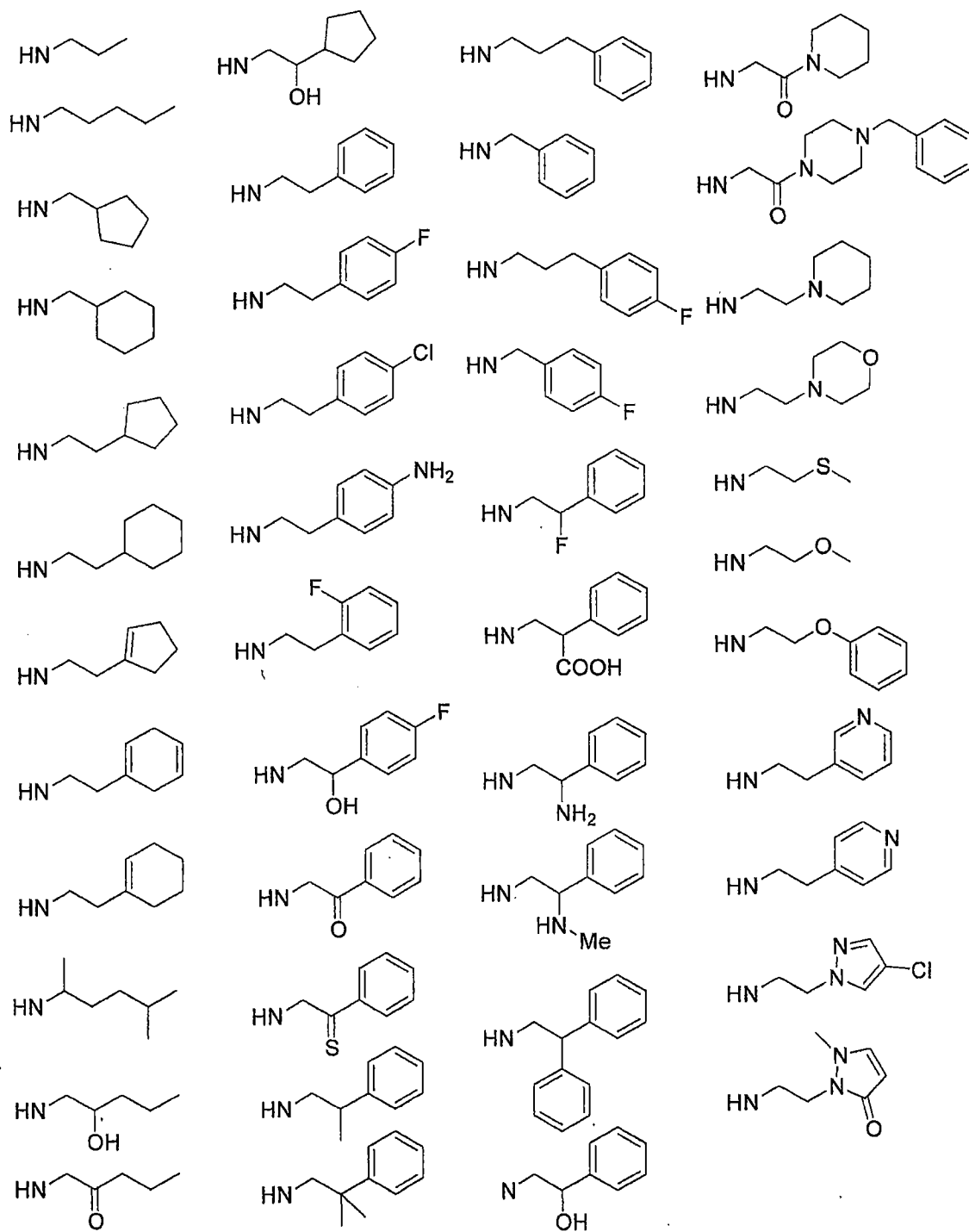


[0368]

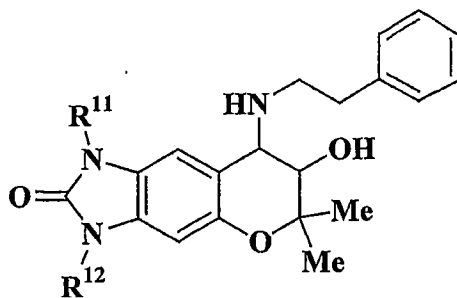


[0369]

HN-R



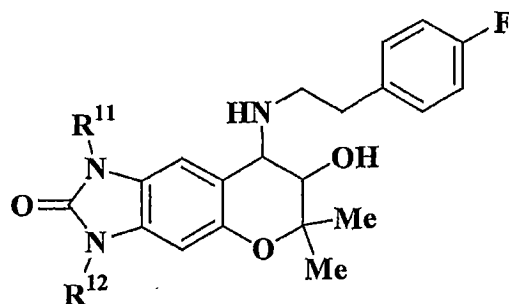
[0370]



[0371]

R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

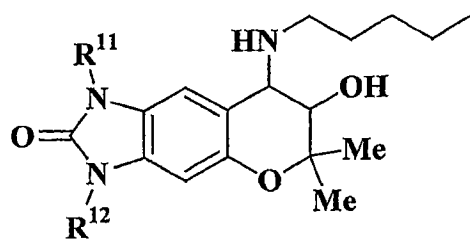
[0372]



[0373]

R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

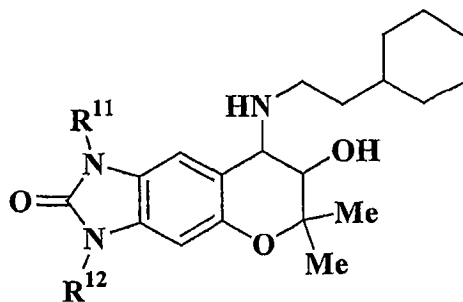
[0374]



[0375]

R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

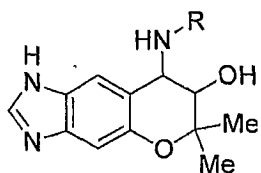
[0376]



[0377]

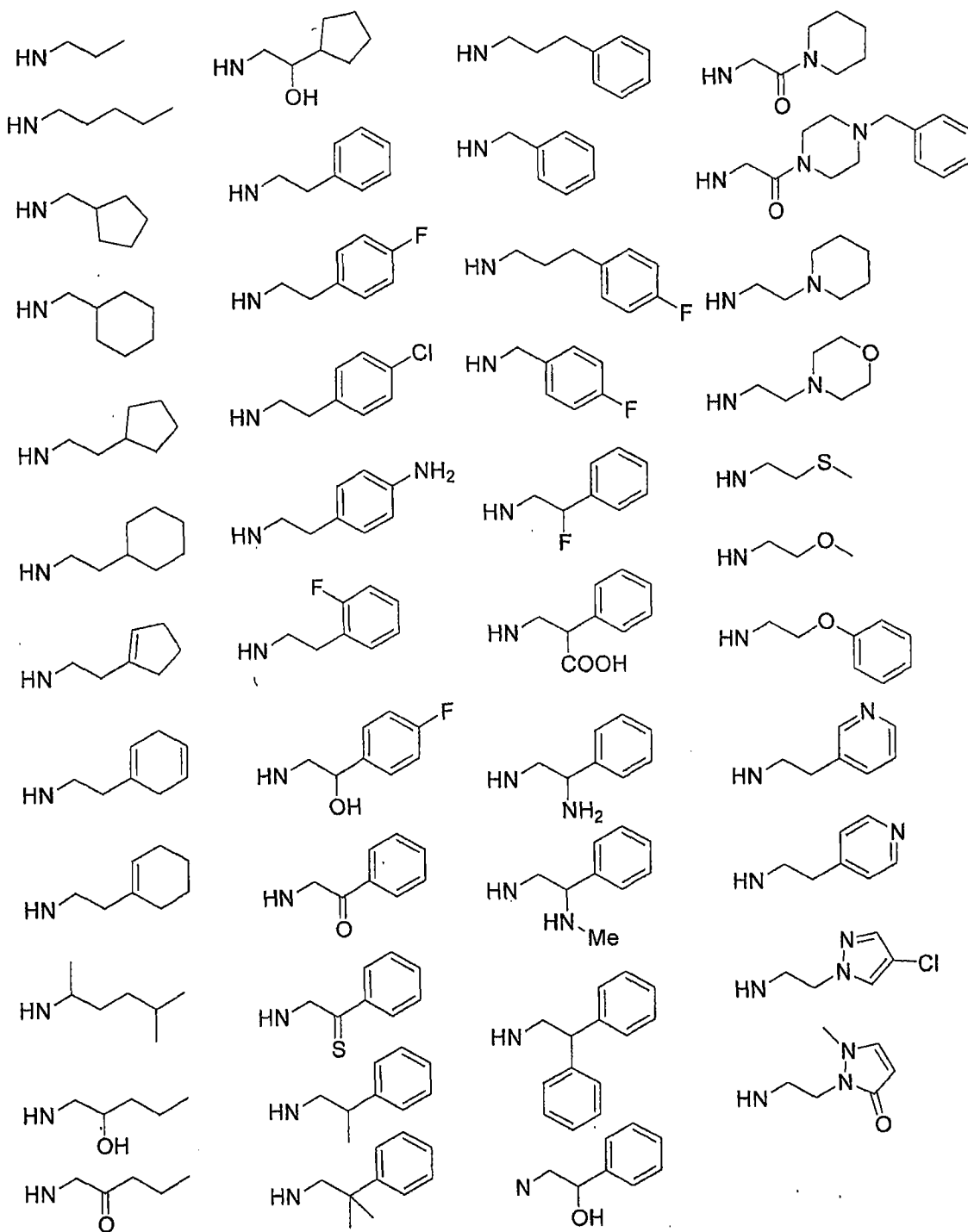
R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

[0378]

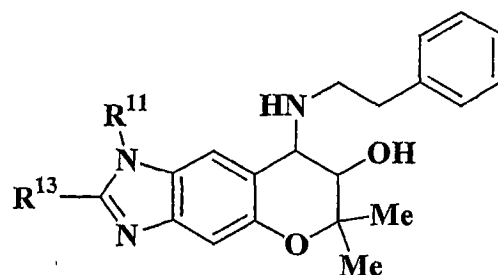


[0379]

HN-R



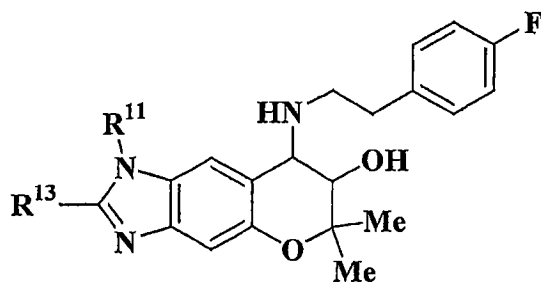
[0380]



[0381]

R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Me	H	NO ₂
H	Et	H	CHO
H	iPr	H	SO ₃ H
H	nPr	H	Cl
H	nBu	H	Br
H	tBu	Me	CH ₂ OH
H	Ph	Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me	Me	CH ₂ NHMe
Me	Et	Me	CH ₂ Ph
Et	iPr	Me	COMe
Et	nPr	Me	COOH
iPr	nBu	Et	CONH ₂
nPr	tBu	Et	CONHMe
nBu	Ph	Et	CONHMs
tBu	iPr	iPr	NHMs
Ph	nPr	nPr	NHCOMe
CH ₂ OH	nBu	nBu	NO ₂
CH ₂ OH	tBu	tBu	CHO
CH ₂ OMe	Ph	Ph	SO ₃ H
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe
CH ₂ NH ₂	nPr	CH ₂ OH	OH
CH ₂ NH ₂	Ph	CH ₂ OMe	COMe
CH ₂ NH ₂	Cl	CH ₂ OMe	COOH
CH ₂ NH ₂	F	CH ₂ NH ₂	CONH ₂
CH ₂ NHMe	Cl	CH ₂ NH ₂	CONHMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMs
CH ₂ Ph	nPr	CH ₂ NH ₂	NHMs
CH ₂ Ph	Ph	CH ₂ NHMe	NO ₂
CH ₂ CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	OH
H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	COMe
Me	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH

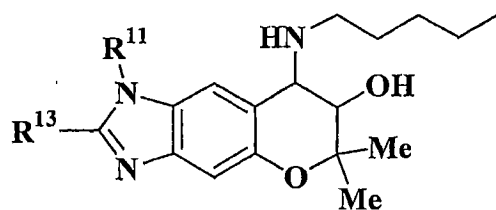
[0382]



[0383]

R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Me	H	NO ₂
H	Et	H	CHO
H	iPr	H	SO ₃ H
H	nPr	H	Cl
H	nBu	H	Br
H	tBu	Me	CH ₂ OH
H	Ph	Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me	Me	CH ₂ NHMe
Me	Et	Me	CH ₂ Ph
Et	iPr	Me	COMe
Et	nPr	Me	COOH
iPr	nBu	Et	CONH ₂
nPr	tBu	Et	CONHMe
nBu	Ph	Et	CONHMs
tBu	iPr	iPr	NHMs
Ph	nPr	nPr	NHCOMe
CH ₂ OH	nBu	nBu	NO ₂
CH ₂ OH	tBu	tBu	CHO
CH ₂ OMe	Ph	Ph	SO ₃ H
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe
CH ₂ NH ₂	nPr	CH ₂ OH	OH
CH ₂ NH ₂	Ph	CH ₂ OMe	COMe
CH ₂ NH ₂	Cl	CH ₂ OMe	COOH
CH ₂ NH ₂	F	CH ₂ NH ₂	CONH ₂
CH ₂ NHMe	Cl	CH ₂ NH ₂	CONHMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMs
CH ₂ Ph	nPr	CH ₂ NH ₂	NHMs
CH ₂ Ph	Ph	CH ₂ NHMe	NO ₂
CH ₂ CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	OH
H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	COMe
Me	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH

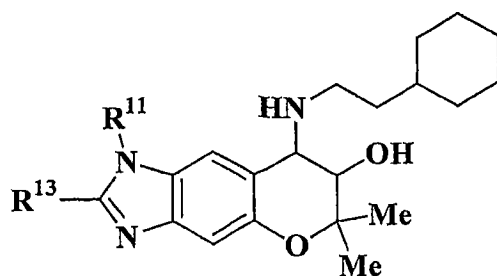
[0384]



[0385]

R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Me	H	NO ₂
H	Et	H	CHO
H	iPr	H	SO ₃ H
H	nPr	H	Cl
H	nBu	H	Br
H	tBu	Me	CH ₂ OH
H	Ph	Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me	Me	CH ₂ NHMe
Me	Et	Me	CH ₂ Ph
Et	iPr	Me	COMe
Et	nPr	Me	COOH
iPr	nBu	Et	CONH ₂
nPr	tBu	Et	CONHMe
nBu	Ph	Et	CONHMs
tBu	iPr	iPr	NHMs
Ph	nPr	nPr	NHCOMe
CH ₂ OH	nBu	nBu	NO ₂
CH ₂ OH	tBu	tBu	CHO
CH ₂ OMe	Ph	Ph	SO ₃ H
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe
CH ₂ NH ₂	nPr	CH ₂ OH	OH
CH ₂ NH ₂	Ph	CH ₂ OMe	COMe
CH ₂ NH ₂	Cl	CH ₂ OMe	COOH
CH ₂ NH ₂	F	CH ₂ NH ₂	CONH ₂
CH ₂ NHMe	Cl	CH ₂ NH ₂	CONHMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMs
CH ₂ Ph	nPr	CH ₂ NH ₂	NHMs
CH ₂ Ph	Ph	CH ₂ NHMe	NO ₂
CH ₂ CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	OH
H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	COMe
Me	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH

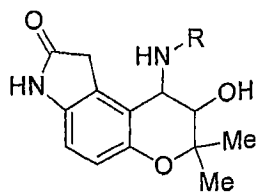
[0386]



[0387]

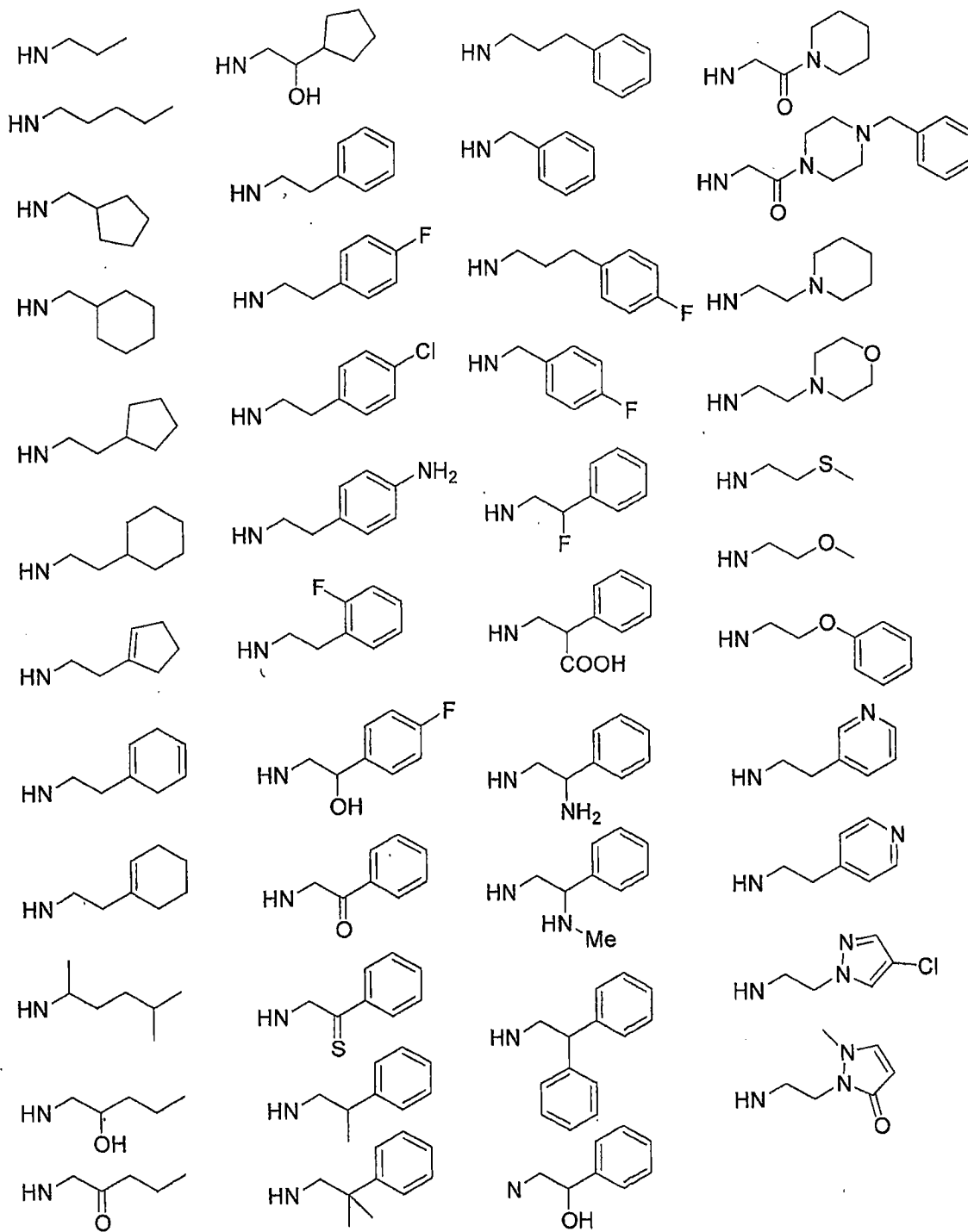
R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Me	H	NO ₂
H	Et	H	CHO
H	iPr	H	SO ₃ H
H	nPr	H	Cl
H	nBu	H	Br
H	tBu	Me	CH ₂ OH
H	Ph	Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me	Me	CH ₂ NHMe
Me	Et	Me	CH ₂ Ph
Et	iPr	Me	COMe
Et	nPr	Me	COOH
iPr	nBu	Et	CONH ₂
nPr	tBu	Et	CONHMe
nBu	Ph	Et	CONHMs
tBu	iPr	iPr	NHMs
Ph	nPr	nPr	NHCOMe
CH ₂ OH	nBu	nBu	NO ₂
CH ₂ OH	tBu	tBu	CHO
CH ₂ OMe	Ph	Ph	SO ₃ H
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe
CH ₂ NH ₂	nPr	CH ₂ OH	OH
CH ₂ NH ₂	Ph	CH ₂ OMe	COMe
CH ₂ NH ₂	Cl	CH ₂ OMe	COOH
CH ₂ NH ₂	F	CH ₂ NH ₂	CONH ₂
CH ₂ NHMe	Cl	CH ₂ NH ₂	CONHMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMs
CH ₂ Ph	nPr	CH ₂ NH ₂	NHMs
CH ₂ Ph	Ph	CH ₂ NHMe	NO ₂
CH ₂ CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	OH
H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	COMe
Me	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH

[0388]

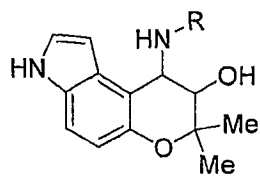


[0389]

HN-R

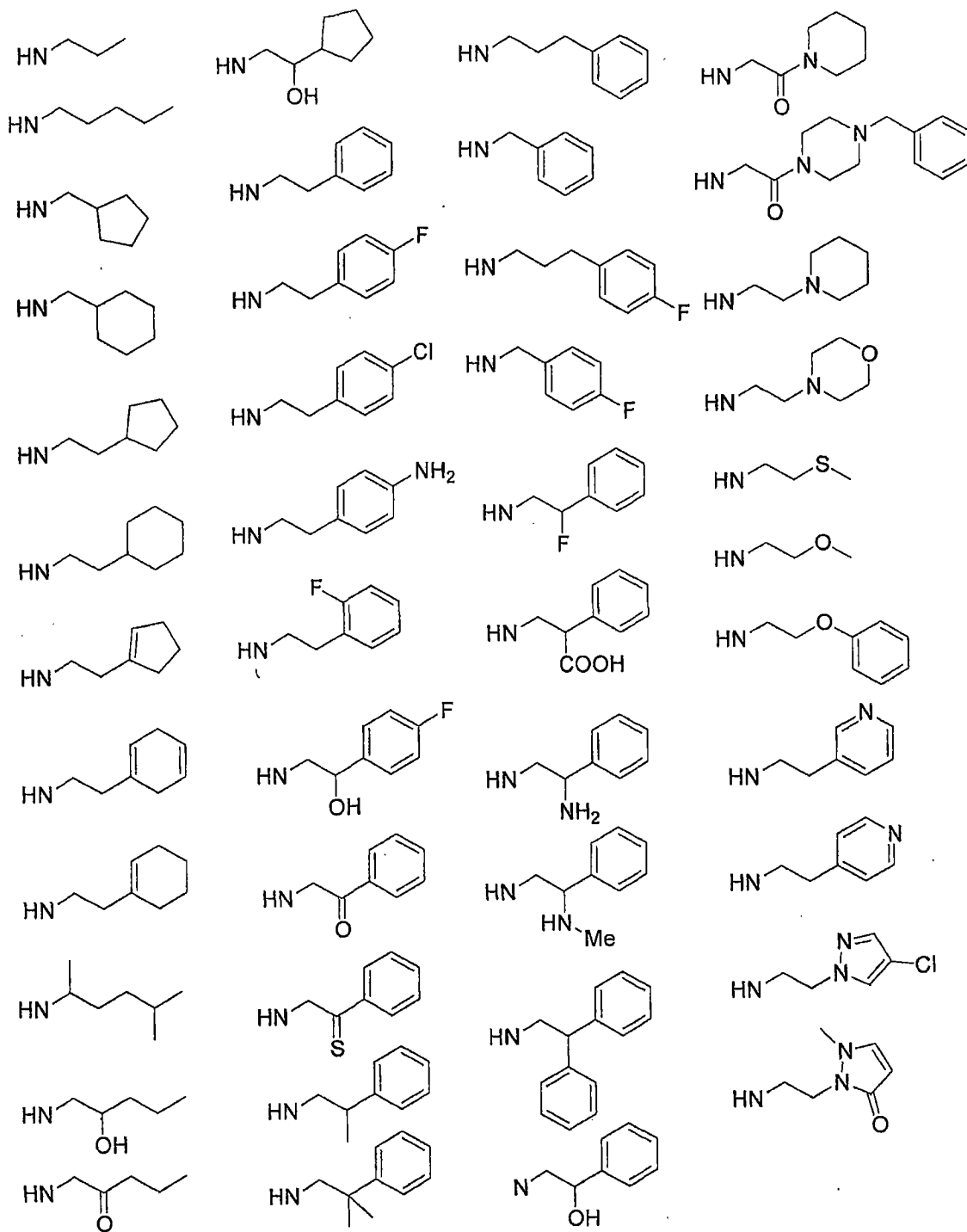


[0390]

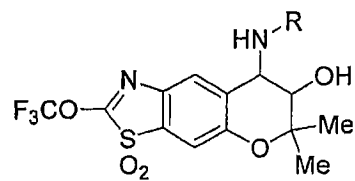


[0391]

HN-R

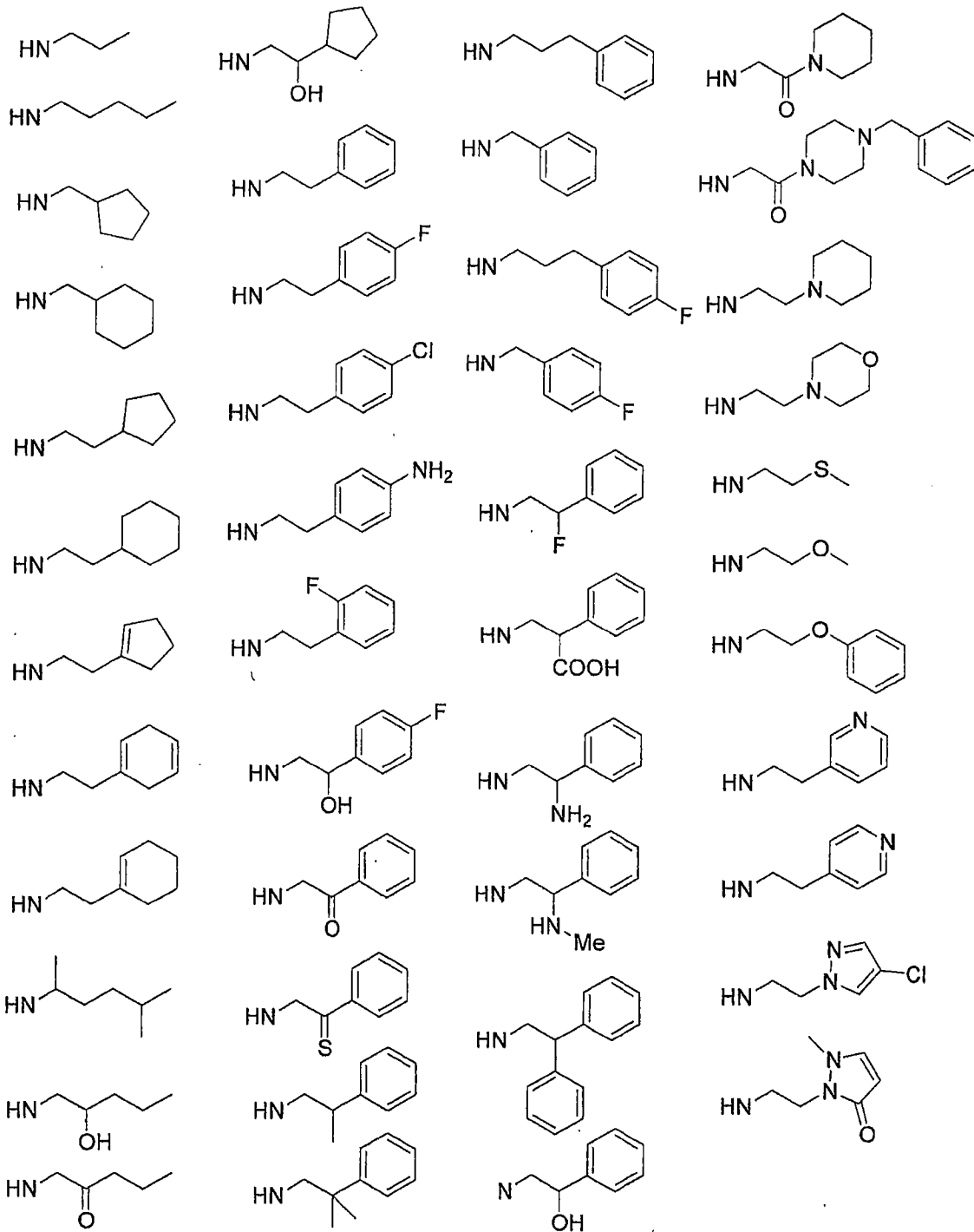


[0392]

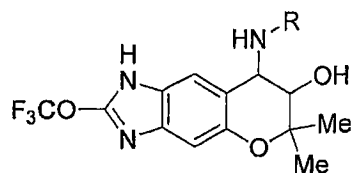


[0393]

HN-R

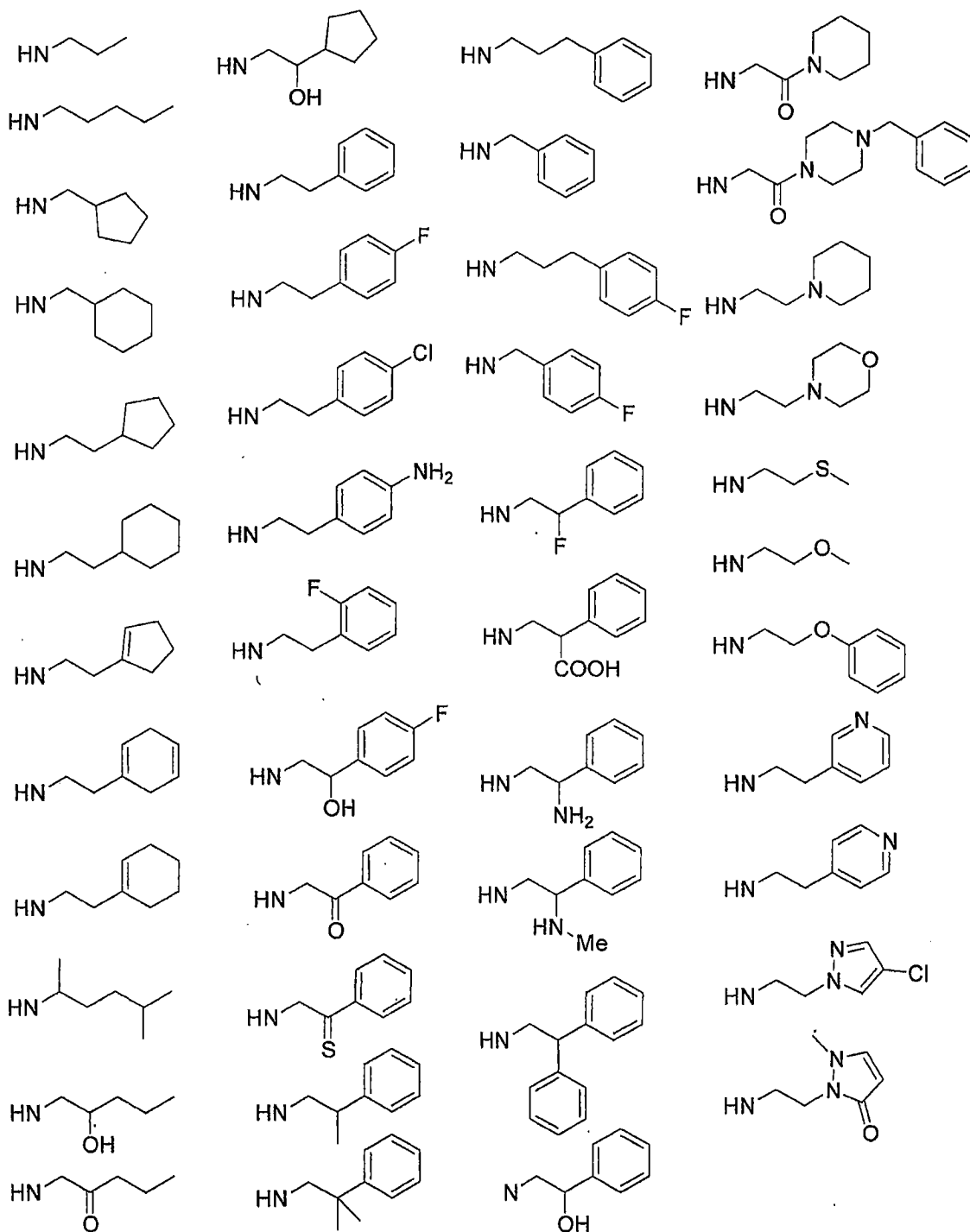


[0394]

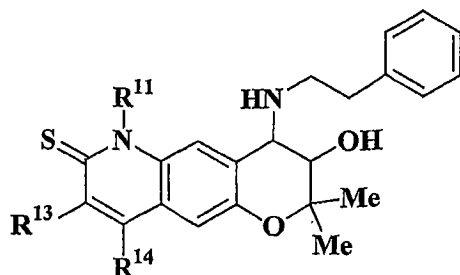


[0395]

HN-R



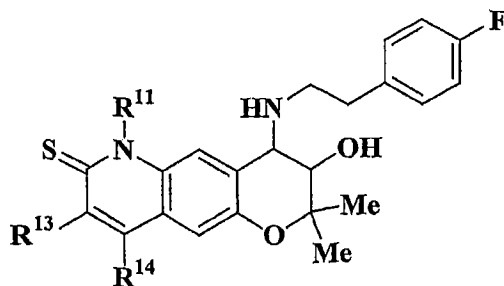
[0396]



[0397]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂ H
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

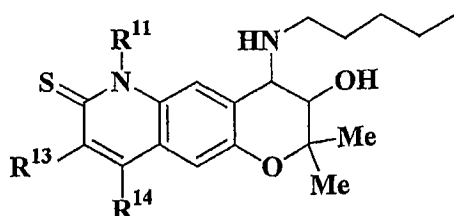
[0398]



[0399]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂ H
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

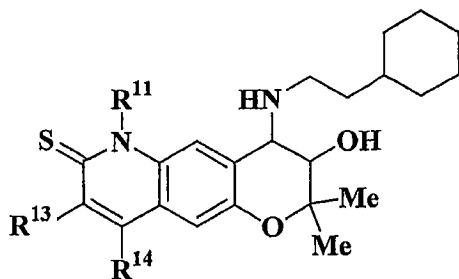
[0400]



[0401]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

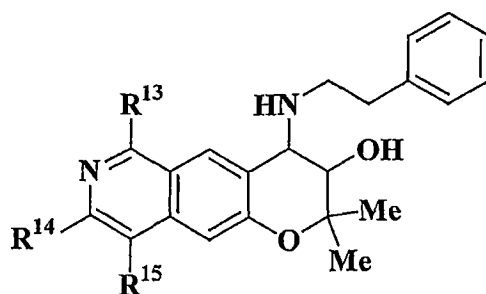
[0402]



[0403]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

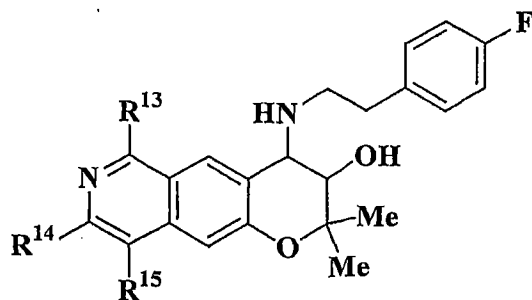
[0404]



[0407]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

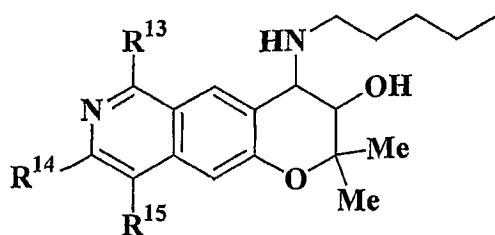
[0408]



[0409]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

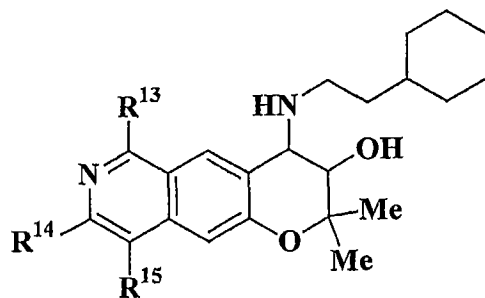
[0410]



[0411]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂ H	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

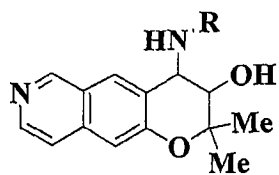
[0412]



[0413]

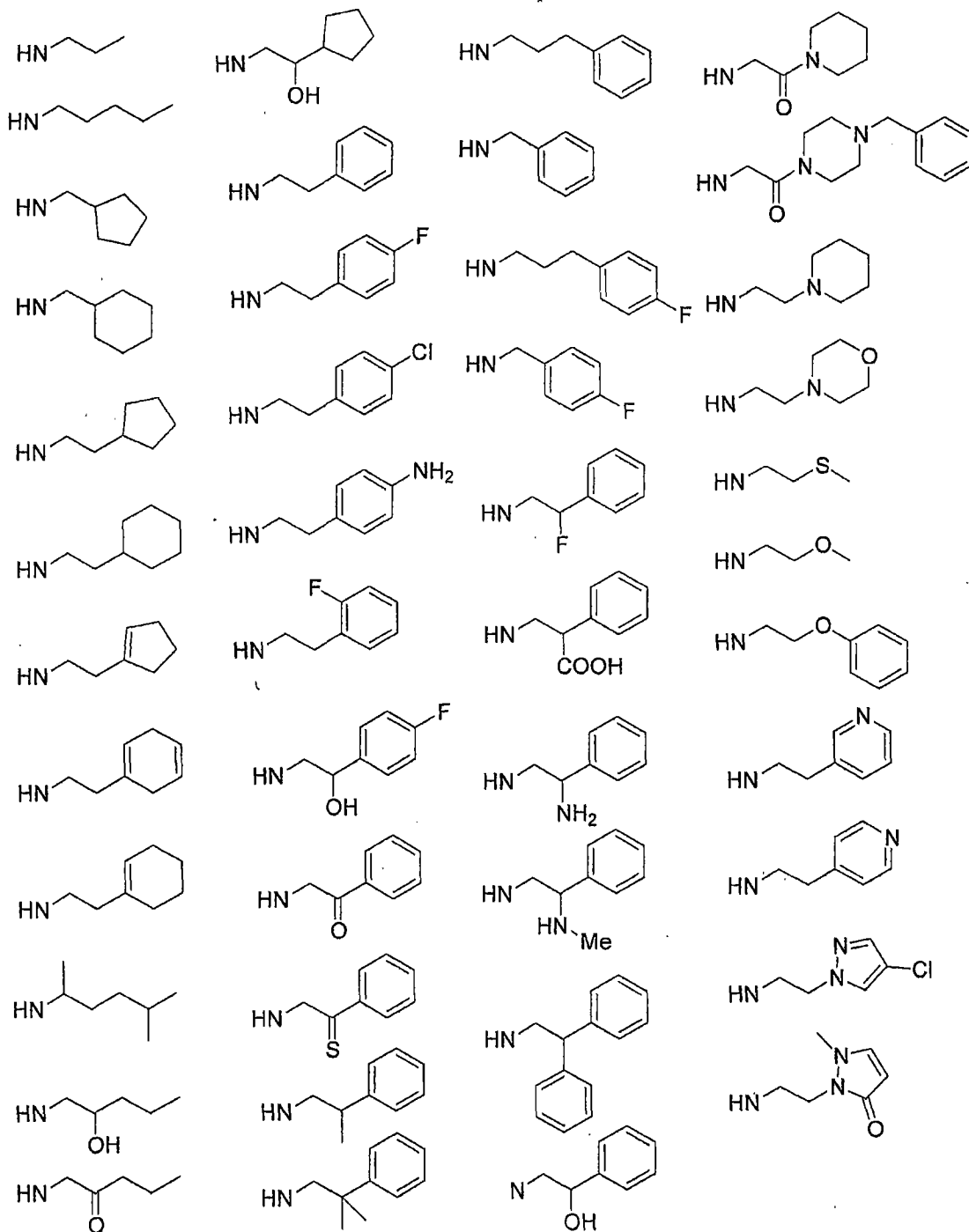
R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂ H	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

[0414]

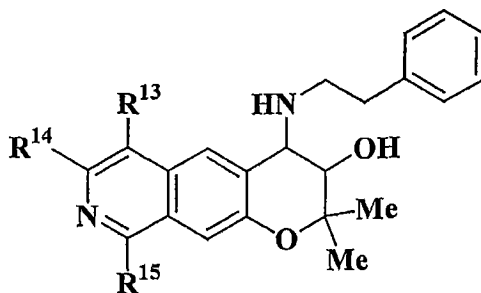


[0415]

HN-R



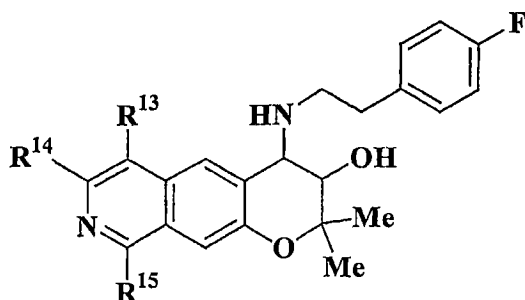
[0416]



[0417]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

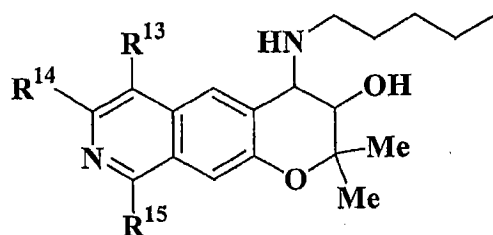
[0418]



[0419]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

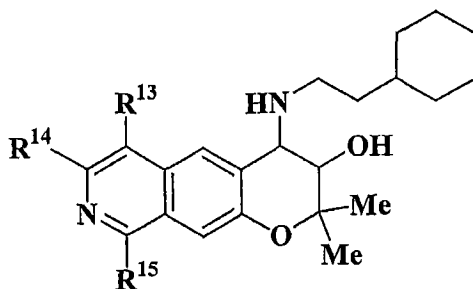
[0420]



[0421]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

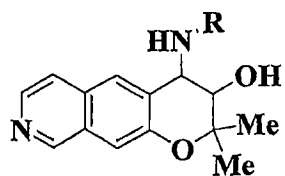
[0422]



[0423]

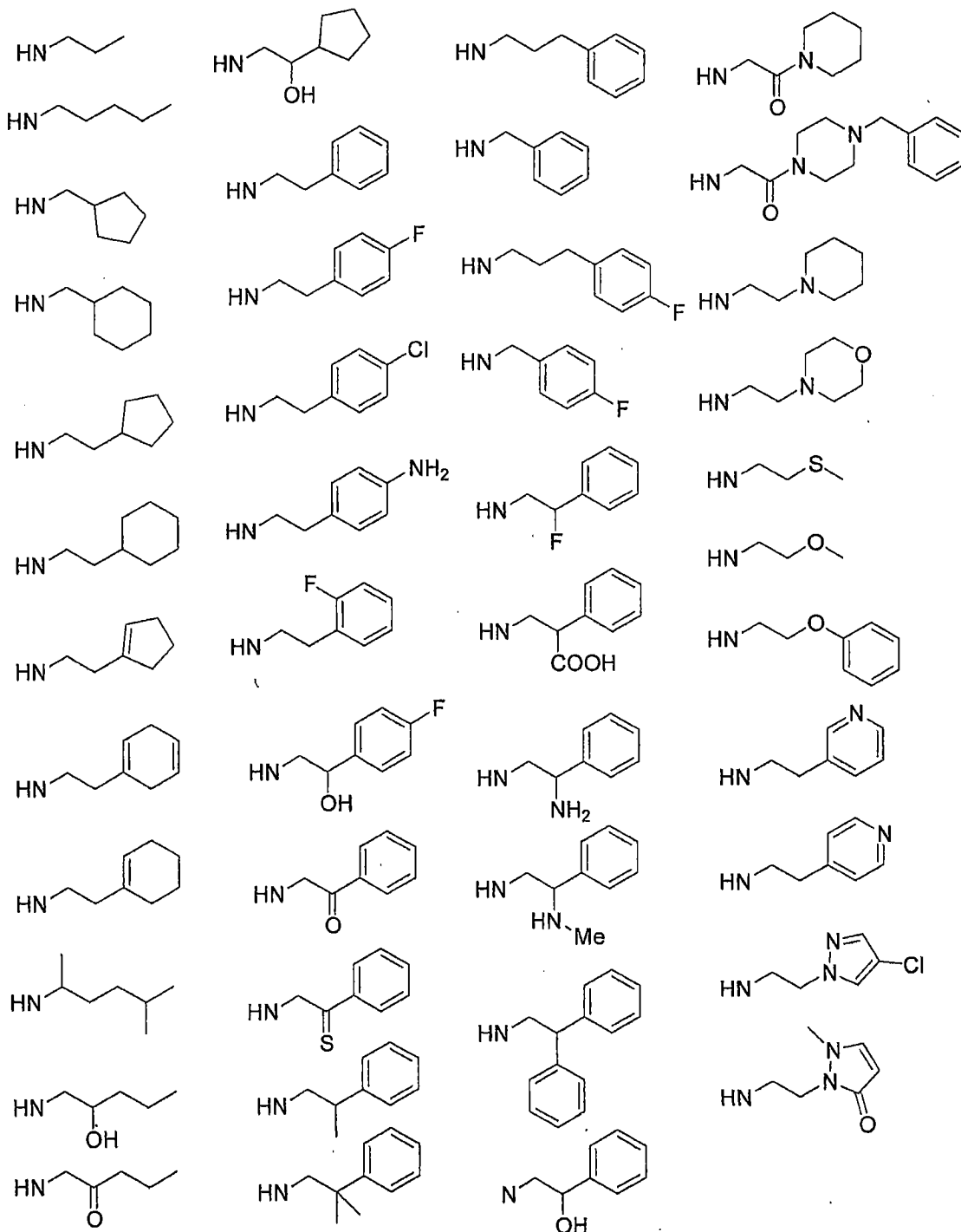
R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

[0424]

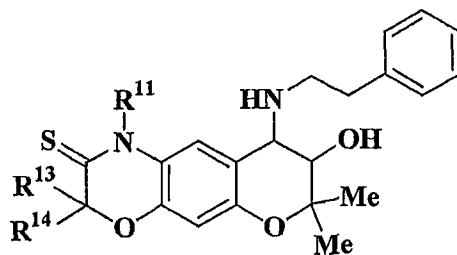


[0425]

HN-R



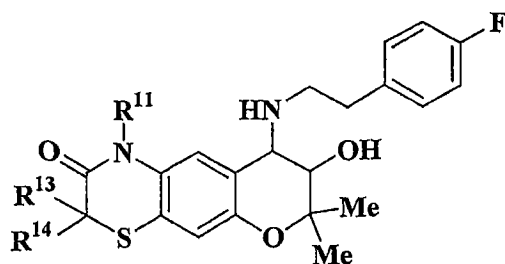
[0426]



[0427]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

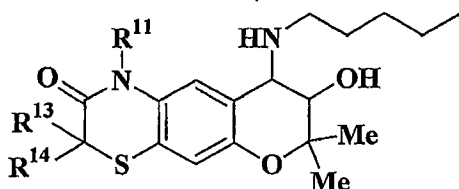
[0428]



[0429]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

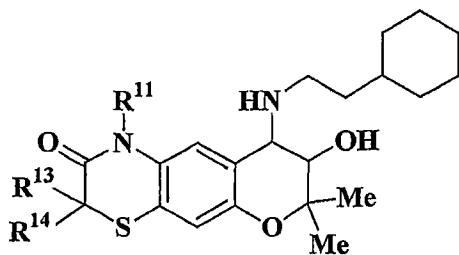
[0430]



[0431]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

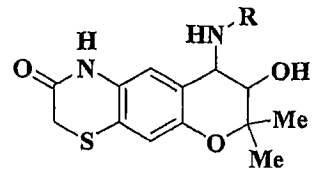
[0432]



[0433]

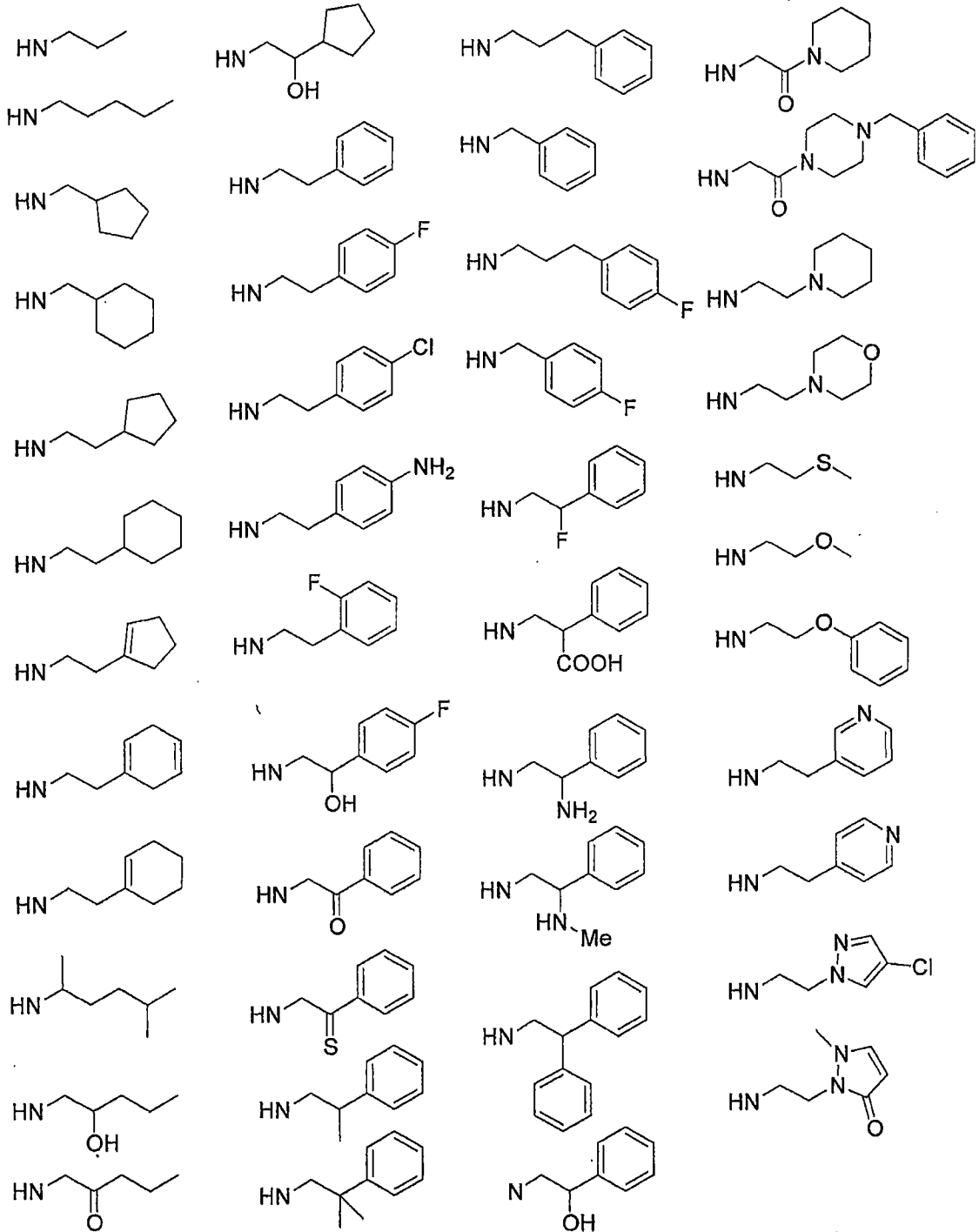
R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

[0434]

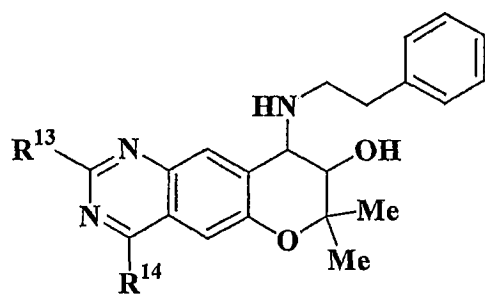


[0435]

HN-R



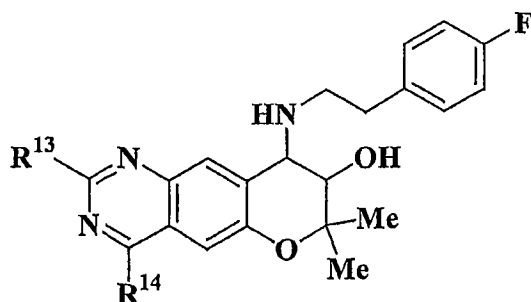
[0436]



[0437]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
H	Me	NO ₂	H	OMe	H
H	Et	CHO	H	OEt	H
H	iPr	SO ₃ H	H	OiPr	H
H	nPr	Cl	H	OnPr	H
H	nBu	Br	H	OBn	H
H	tBu	CH ₂ OH	H	OPh	H
H	Ph	CH ₂ NH ₂	H	SMe	H
Me	H	CH ₂ NHMe	H	SEt	H
Et	H	CH ₂ Ph	H	SiPr	H
iPr	H	COMe	H	SnPr	H
nPr	H	COOH	H	OCH ₂ CH ₂ Ph	H
nBu	H	CONH ₂	H	SCH ₂ CH ₂ Ph	H
tBu	H	CONHMe	Et	H	OMe
Ph	NO ₂	CONHMs	iPr	H	OEt
H	CHO	NHMs	nPr	Cl	OiPr
H	SO ₃ H	NHCOMe	nBu	Me	OnPr
H	Cl	NO ₂	tBu	Et	OBn
H	Br	CHO	Ph	nPr	OPh
H	CH ₂ OH	SO ₃ H	Et	Ph	SMe
H	CH ₂ NH ₂	SO ₂ NHMe	nPr	Me	SEt
Cl	CH ₂ NHMe	OH	Ph	Et	SiPr
Cl	CH ₂ Ph	COMe	Cl	nPr	SnPr
Cl	COMe	COOH	Cl	Ph	OCH ₂ CH ₂ Ph
Et	COOH	CONH ₂	Cl	NO ₂	SCOMe
nPr	CONH ₂	CONHMe	Et	CHO	OMe
Ph	CONHMe	CONHMs	nPr	SO ₃ H	OEt
H	CONHMs	NHMs	Ph	Cl	OnPr
H	NHMs	NO ₂	Me	Br	SMe
H	NHCOMe	OH	Et	CH ₂ OH	SEt
Me	CO ₂ H	COMe	nPr	CH ₂ NH ₂	SiPr
Et	H	COOH	Ph	F	SPh

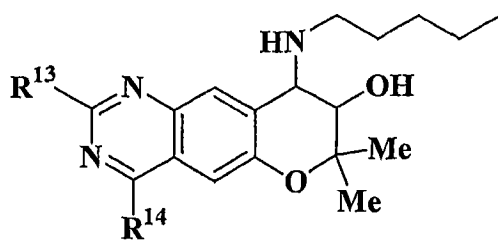
[0438]



[0439]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
H	Me	NO ₂	H	OMe	H
H	Et	CHO	H	OEt	H
H	iPr	SO ₃ H	H	OiPr	H
H	nPr	Cl	H	OnPr	H
H	nBu	Br	H	OBn	H
H	tBu	CH ₂ OH	H	OPh	H
H	Ph	CH ₂ NH ₂	H	SMe	H
Me	H	CH ₂ NHMe	H	SEt	H
Et	H	CH ₂ Ph	H	SiPr	H
iPr	H	COMe	H	SnPr	H
nPr	H	COOH	H	OCH ₂ CH ₂ Ph	H
nBu	H	CONH ₂	H	SCH ₂ CH ₂ Ph	H
tBu	H	CONHMe	Et	H	OMe
Ph	NO ₂	CONHMs	iPr	H	OEt
H	CHO	NHMs	nPr	Cl	OiPr
H	SO ₃ H	NHCOMe	nBu	Me	OnPr
H	Cl	NO ₂	tBu	Et	OBn
H	Br	CHO	Ph	nPr	OPh
H	CH ₂ OH	SO ₃ H	Et	Ph	SMe
H	CH ₂ NH ₂	SO ₂ NHMe	nPr	Me	SEt
Cl	CH ₂ NHMe	OH	Ph	Et	SiPr
Cl	CH ₂ Ph	COMe	Cl	nPr	SnPr
Cl	COMe	COOH	Cl	Ph	OCH ₂ CH ₂ Ph
Et	COOH	CONH ₂	Cl	NO ₂	SCOMe
nPr	CONH ₂	CONHMe	Et	CHO	OMe
Ph	CONHMe	CONHMs	nPr	SO ₃ H	OEt
H	CONHMs	NHMs	Ph	Cl	OnPr
H	NHMs	NO ₂	Me	Br	SMe
H	NHCOMe	OH	Et	CH ₂ OH	SEt
Me	CO ₂ H	COMe	nPr	CH ₂ NH ₂	SiPr
Et	H	COOH	Ph	F	SPh

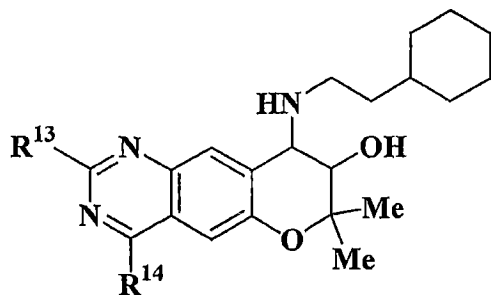
[0440]



[0441]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
H	Me	NO ₂	H	OMe	H
H	Et	CHO	H	OEt	H
H	iPr	SO ₃ H	H	OiPr	H
H	nPr	Cl	H	OnPr	H
H	nBu	Br	H	OBn	H
H	tBu	CH ₂ OH	H	OPh	H
H	Ph	CH ₂ NH ₂	H	SMe	H
Me	H	CH ₂ NHMe	H	SEt	H
Et	H	CH ₂ Ph	H	SiPr	H
iPr	H	COMe	H	SnPr	H
nPr	H	COOH	H	OCH ₂ CH ₂ Ph	H
nBu	H	CONH ₂	H	SCH ₂ CH ₂ Ph	H
tBu	H	CONHMe	Et	H	OMe
Ph	NO ₂	CONHMs	iPr	H	OEt
H	CHO	NHMs	nPr	Cl	OiPr
H	SO ₃ H	NHCOMe	nBu	Me	OnPr
H	Cl	NO ₂	tBu	Et	OBn
H	Br	CHO	Ph	nPr	OPh
H	CH ₂ OH	SO ₃ H	Et	Ph	SMe
H	CH ₂ NH ₂	SO ₂ NHMe	nPr	Me	SEt
Cl	CH ₂ NHMe	OH	Ph	Et	SiPr
Cl	CH ₂ Ph	COMe	Cl	nPr	SnPr
Cl	COMe	COOH	Cl	Ph	OCH ₂ CH ₂ Ph
Et	COOH	CONH ₂	Cl	NO ₂	SCOMe
nPr	CONH ₂	CONHMe	Et	CHO	OMe
Ph	CONHMe	CONHMs	nPr	SO ₃ H	OEt
H	CONHMs	NHMs	Ph	Cl	OnPr
H	NHMs	NO ₂	Me	Br	SMe
H	NHCOMe	OH	Et	CH ₂ OH	SEt
Me	CO ₂ H	COMe	nPr	CH ₂ NH ₂	SiPr
Et	H	COOH	Ph	F	SPh

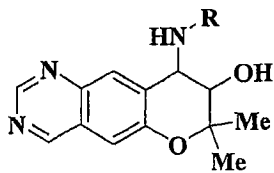
[0442]



[0443]

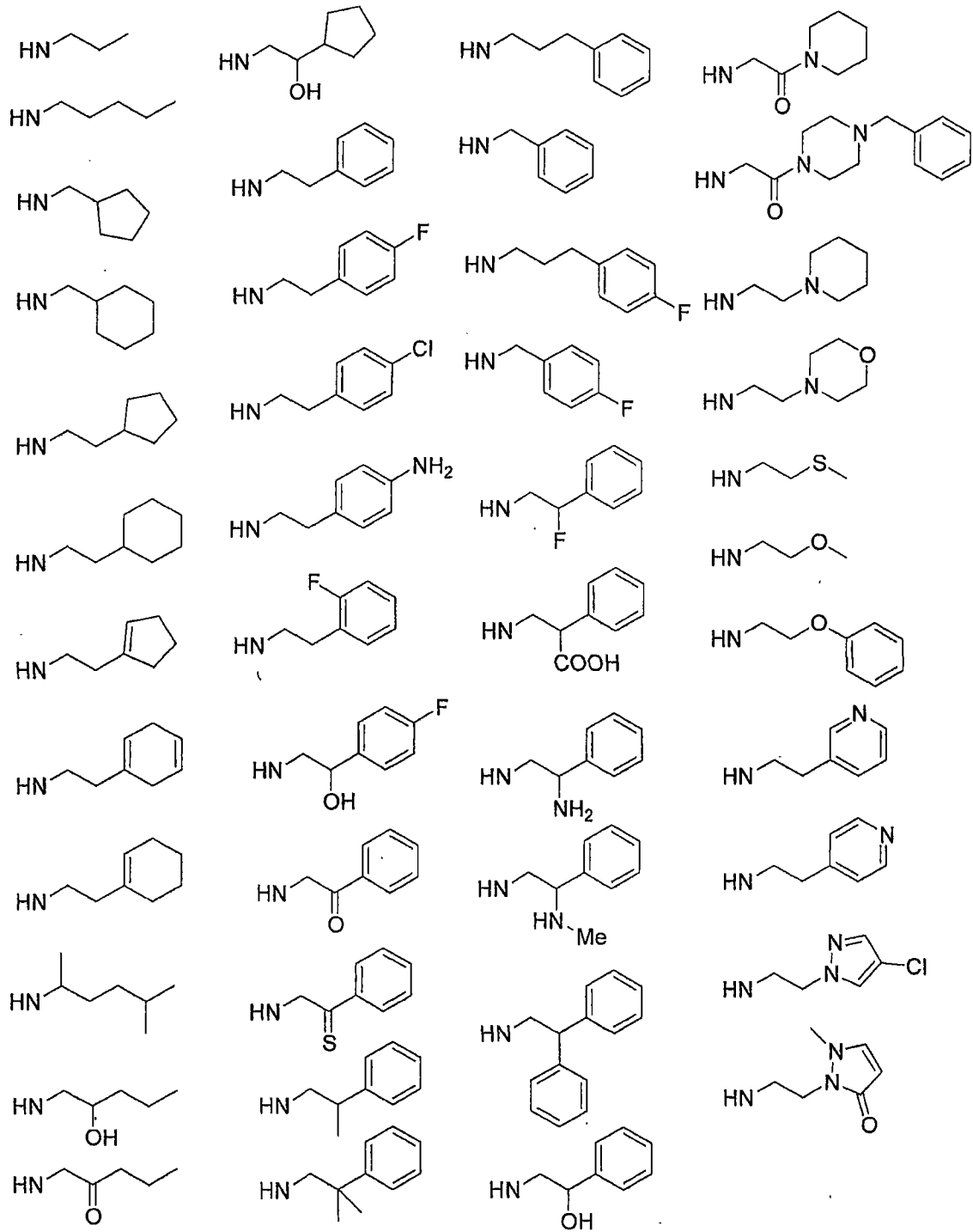
R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
H	Me	NO ₂	H	OMe	H
H	Et	CHO	H	OEt	H
H	iPr	SO ₃ H	H	OiPr	H
H	nPr	Cl	H	OnPr	H
H	nBu	Br	H	OBn	H
H	tBu	CH ₂ OH	H	OPh	H
H	Ph	CH ₂ NH ₂	H	SMe	H
Me	H	CH ₂ NHMe	H	SEt	H
Et	H	CH ₂ Ph	H	SiPr	H
iPr	H	COMe	H	SnPr	H
nPr	H	COOH	H	OCH ₂ CH ₂ Ph	H
nBu	H	CONH ₂	H	SCH ₂ CH ₂ Ph	H
tBu	H	CONHMe	Et	H	OMe
Ph	NO ₂	CONHMs	iPr	H	OEt
H	CHO	NHMs	nPr	Cl	OiPr
H	SO ₃ H	NHCOMe	nBu	Me	OnPr
H	Cl	NO ₂	tBu	Et	OBn
H	Br	CHO	Ph	nPr	OPh
H	CH ₂ OH	SO ₃ H	Et	Ph	SMe
H	CH ₂ NH ₂	SO ₂ NHMe	nPr	Me	SEt
Cl	CH ₂ NHMe	OH	Ph	Et	SiPr
Cl	CH ₂ Ph	COMe	Cl	nPr	SnPr
Cl	COMe	COOH	Cl	Ph	OCH ₂ CH ₂ Ph
Et	COOH	CONH ₂	Cl	NO ₂	SCOMe
nPr	CONH ₂	CONHMe	Et	CHO	OMe
Ph	CONHMe	CONHMs	nPr	SO ₃ H	OEt
H	CONHMs	NHMs	Ph	Cl	OnPr
H	NHMs	NO ₂	Me	Br	SMe
H	NHCOMe	OH	Et	CH ₂ OH	SEt
Me	CO ₂ H	COMe	nPr	CH ₂ NH ₂	SiPr
Et	H	COOH	Ph	F	SPh

[0444]

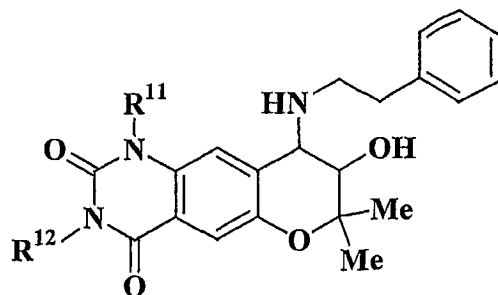


[0445]

HN-R



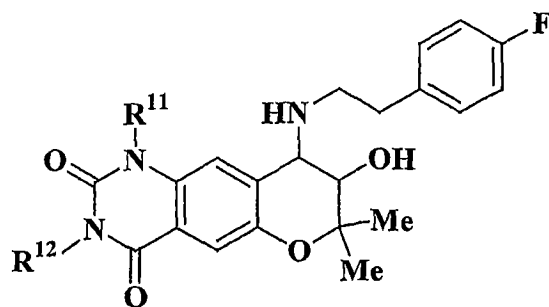
[0446]



[0447]

R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

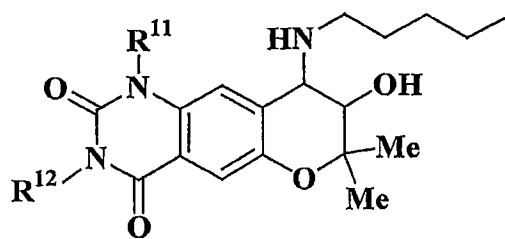
[0448]



[0449]

R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

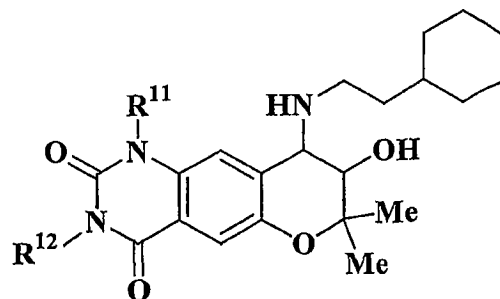
[0450]



[0451]

R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

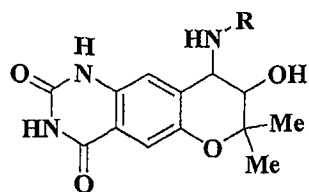
[0452]



[0453]

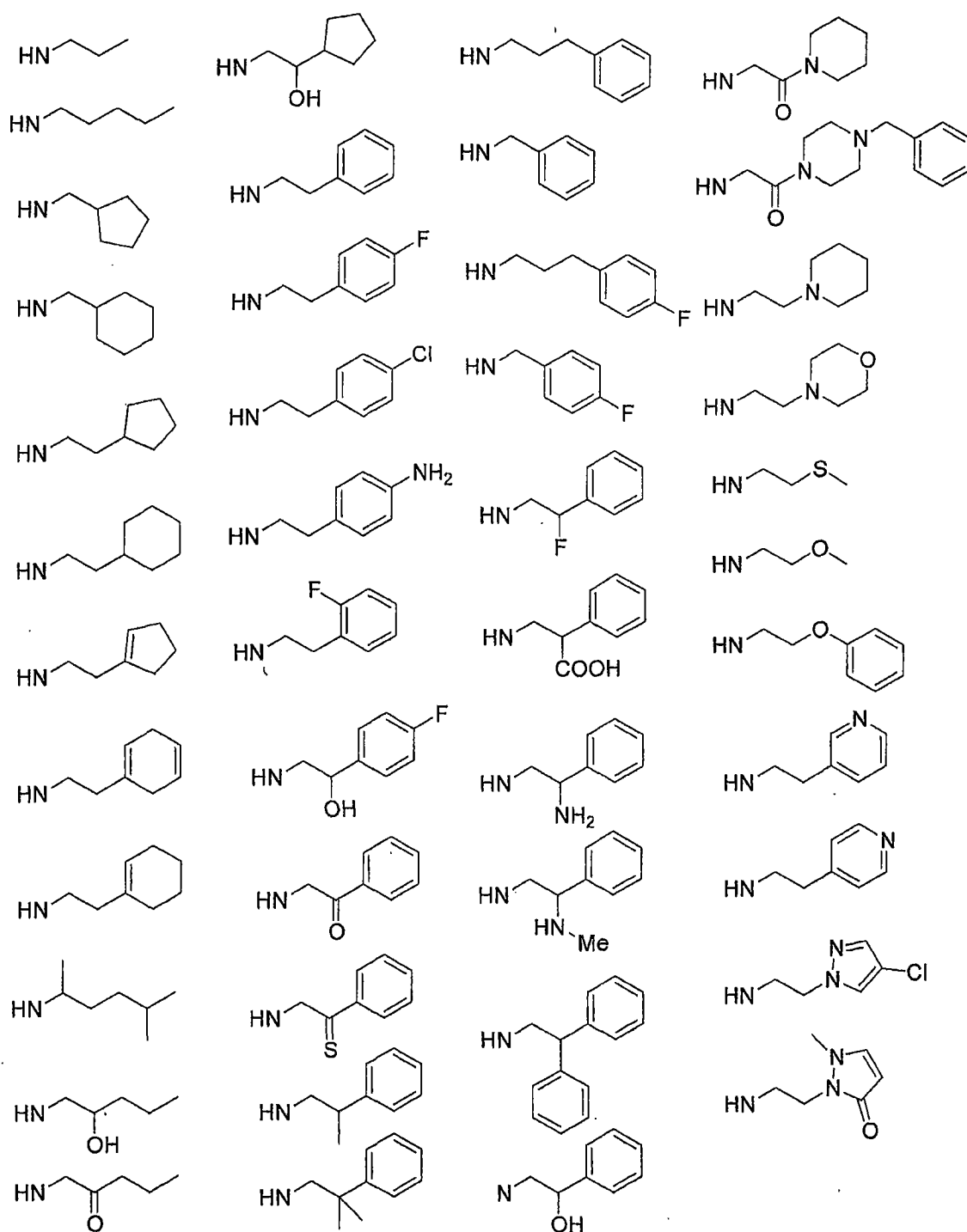
R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

[0454]

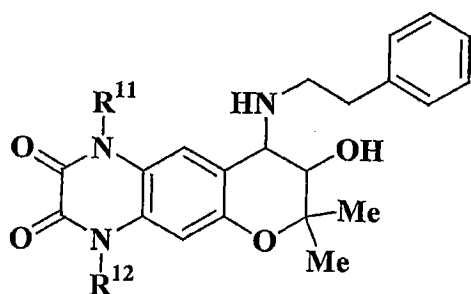


[0455]

HN-R



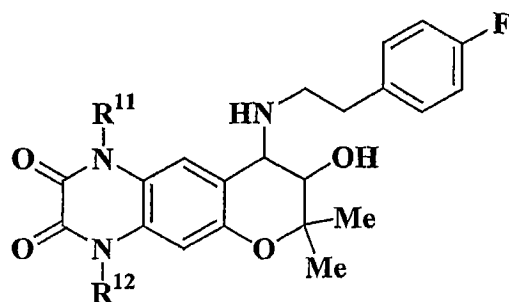
[0456]



[0457]

R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

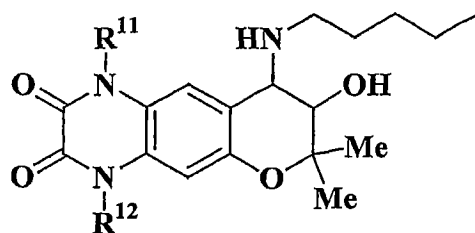
[0458]



[0459]

R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

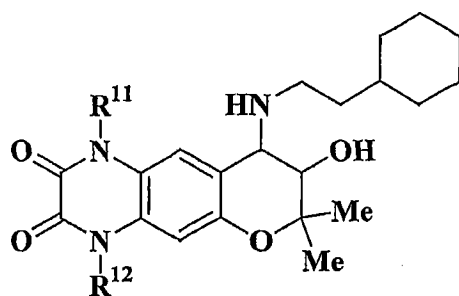
[0460]



[0461]

R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

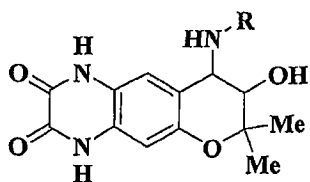
[0462]



[0463]

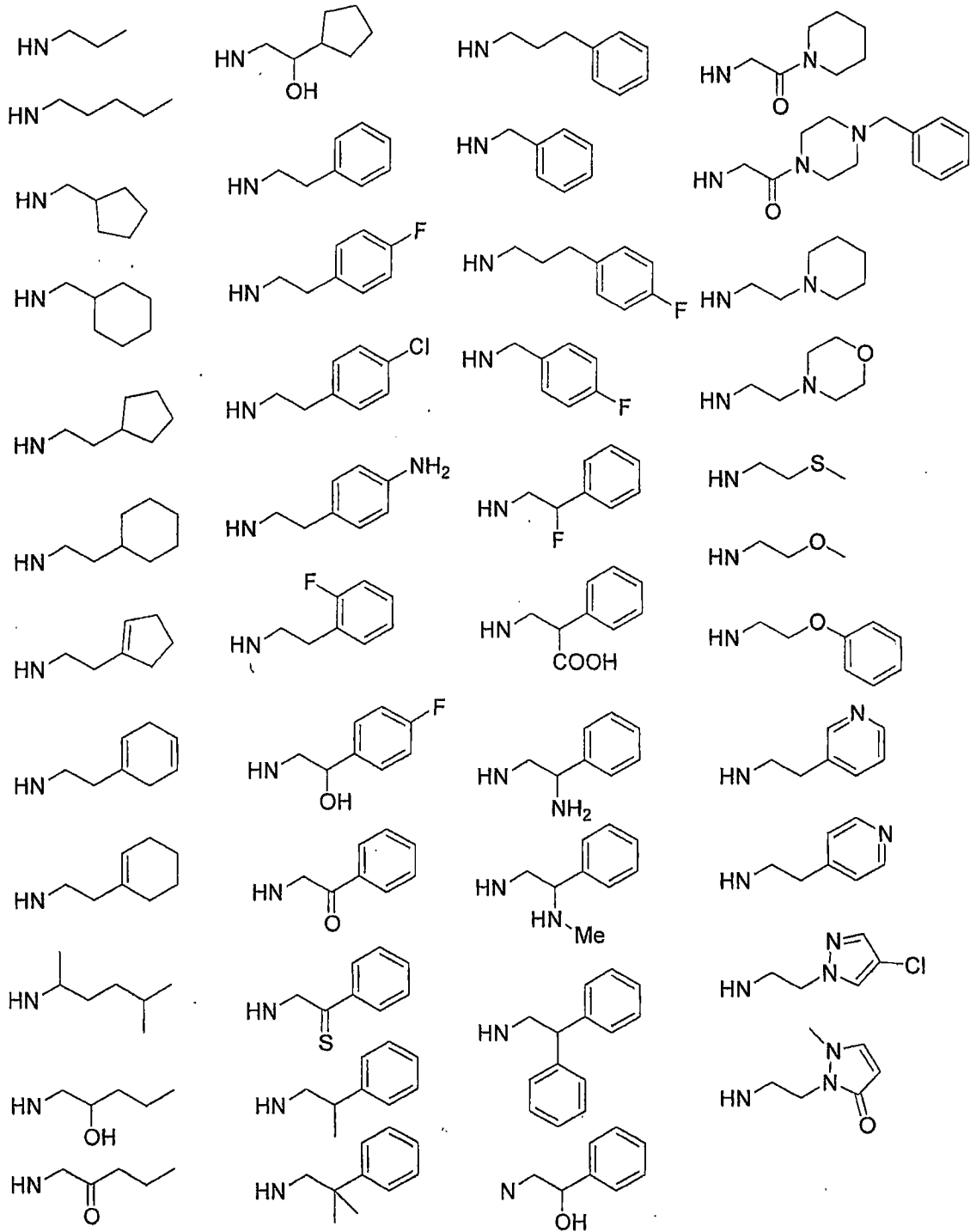
R ¹¹	R ¹²
H	Me
H	Et
H	iPr
H	nPr
H	nBu
Me	tBu
Me	Ph
Me	CH ₂ OH
Me	CH ₂ OMe
Me	CH ₂ NH ₂
Me	Me
Et	CH ₂ NH ₂
Et	CH ₂ NHMe
Et	CH ₂ Ph
iPr	CH ₂ Ph
nPr	CH ₂ CH ₂ Ph
nBu	H
tBu	Me
Ph	H
CH ₂ OH	Me
CH ₂ OH	Et
CH ₂ OMe	nPr
CH ₂ OMe	Ph
CH ₂ NH ₂	H
CH ₂ NH ₂	nPr
CH ₂ NH ₂	Ph
CH ₂ NH ₂	Me
CH ₂ NHMe	Et
CH ₂ Ph	nPr
CH ₂ Ph	Ph
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph

[0464]

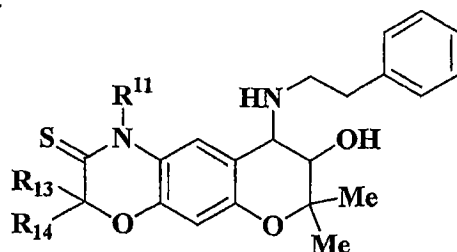


[0465]

HN-R



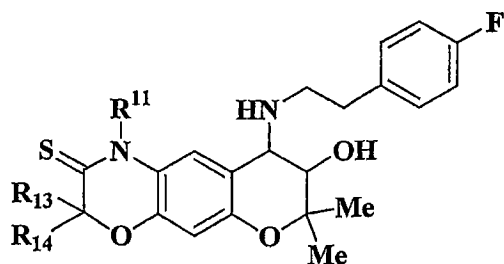
[0466]



[0467]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

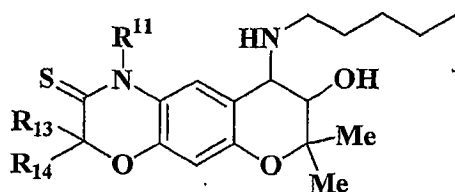
[0468]



[0469]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

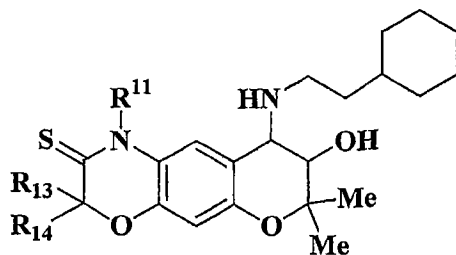
[0470]



[0471]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

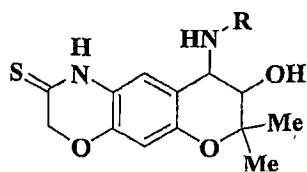
[0472]



[0473]

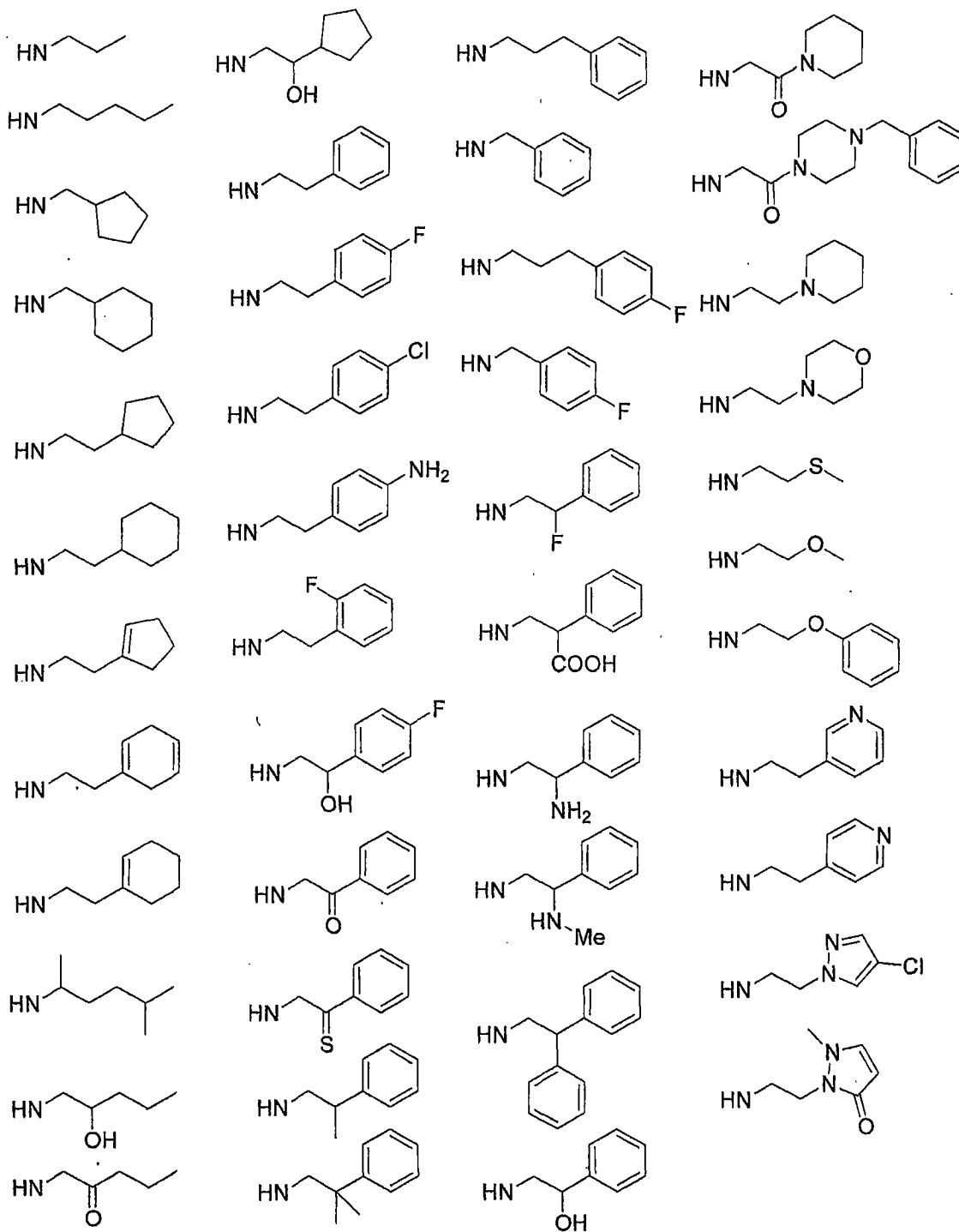
R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

[0474]

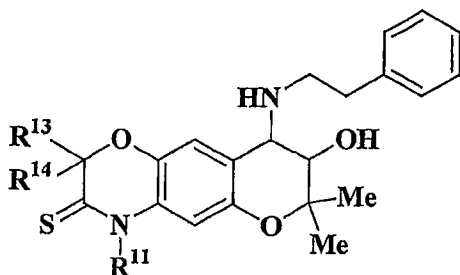


[0475]

HN-R



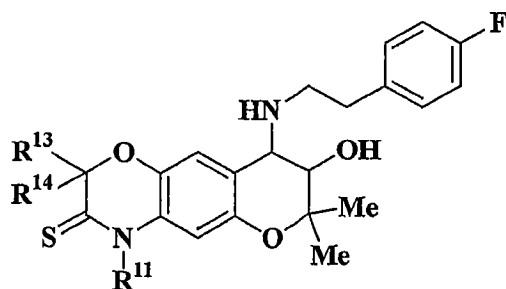
[0476]



[0477]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

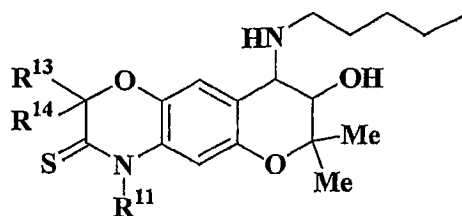
[0478]



[0479]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

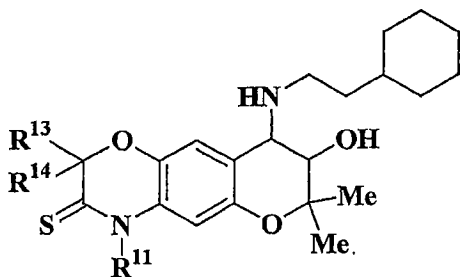
[0480]



[0481]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

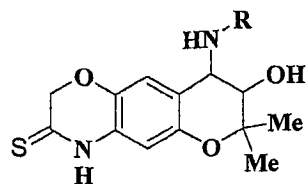
[0482]



[0483]

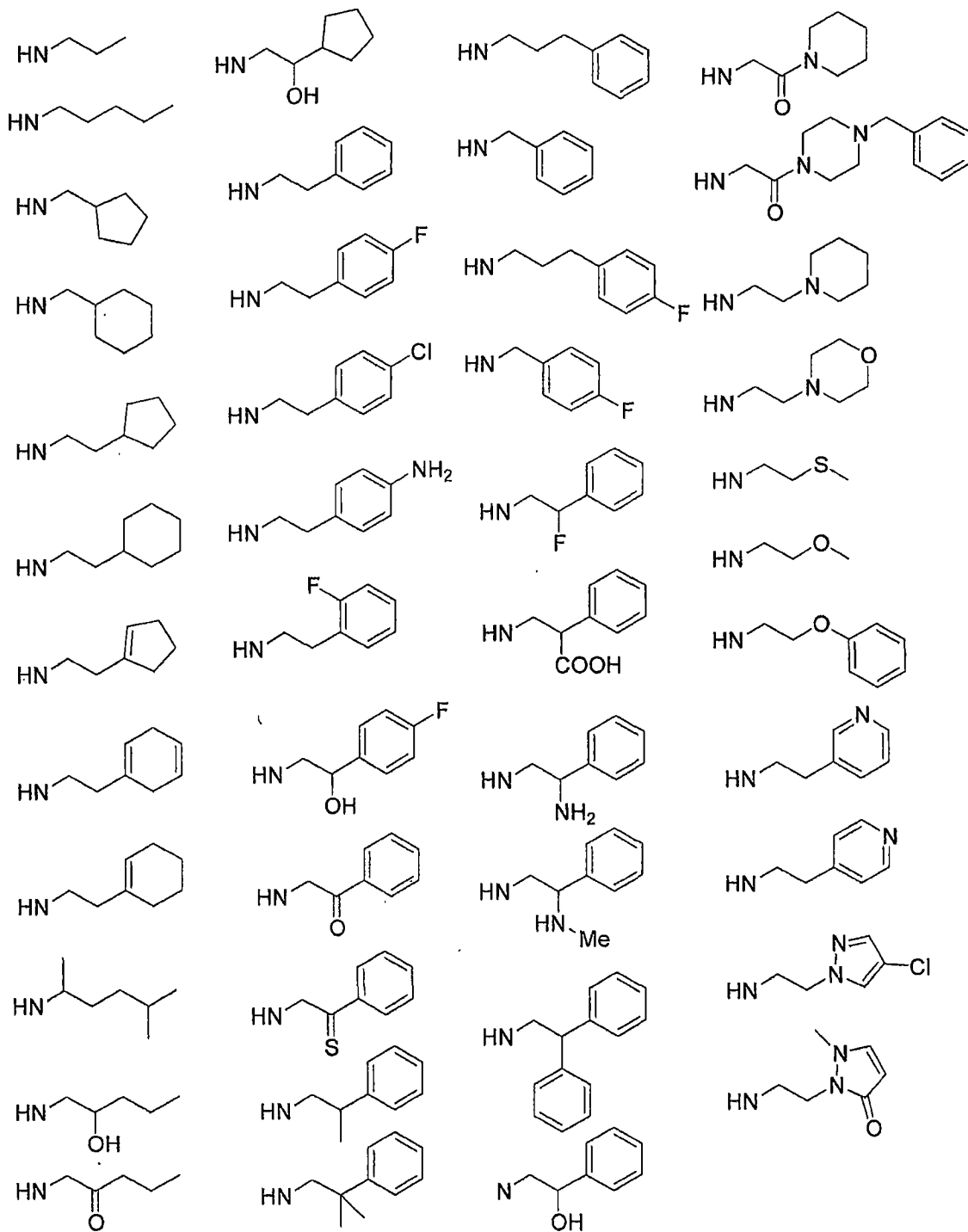
R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

[0484]

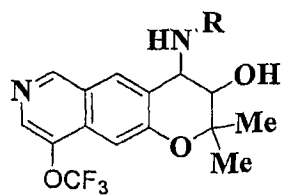


[0485]

HN-R

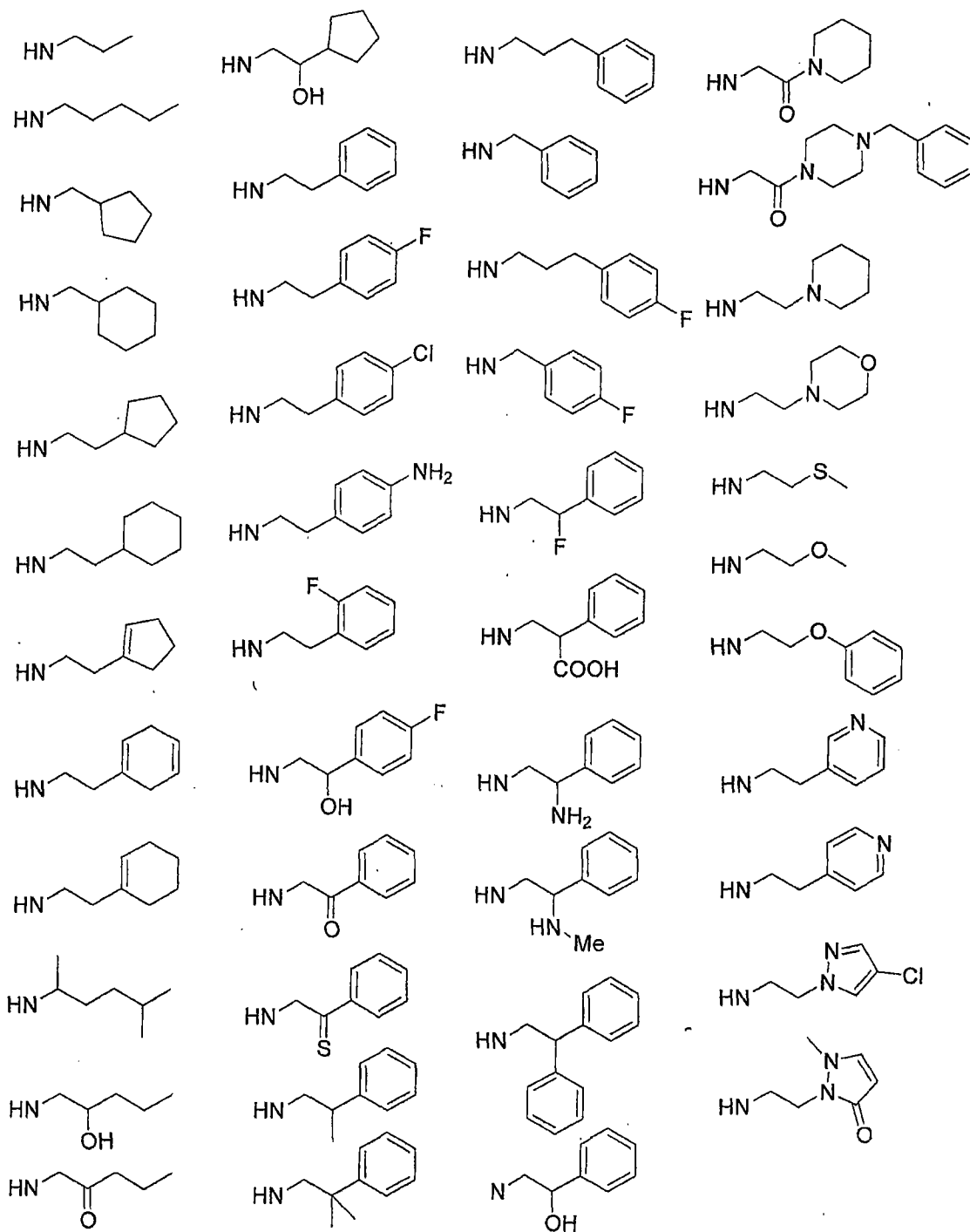


[0486]

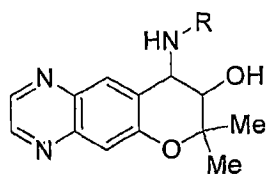


[0487]

HN-R

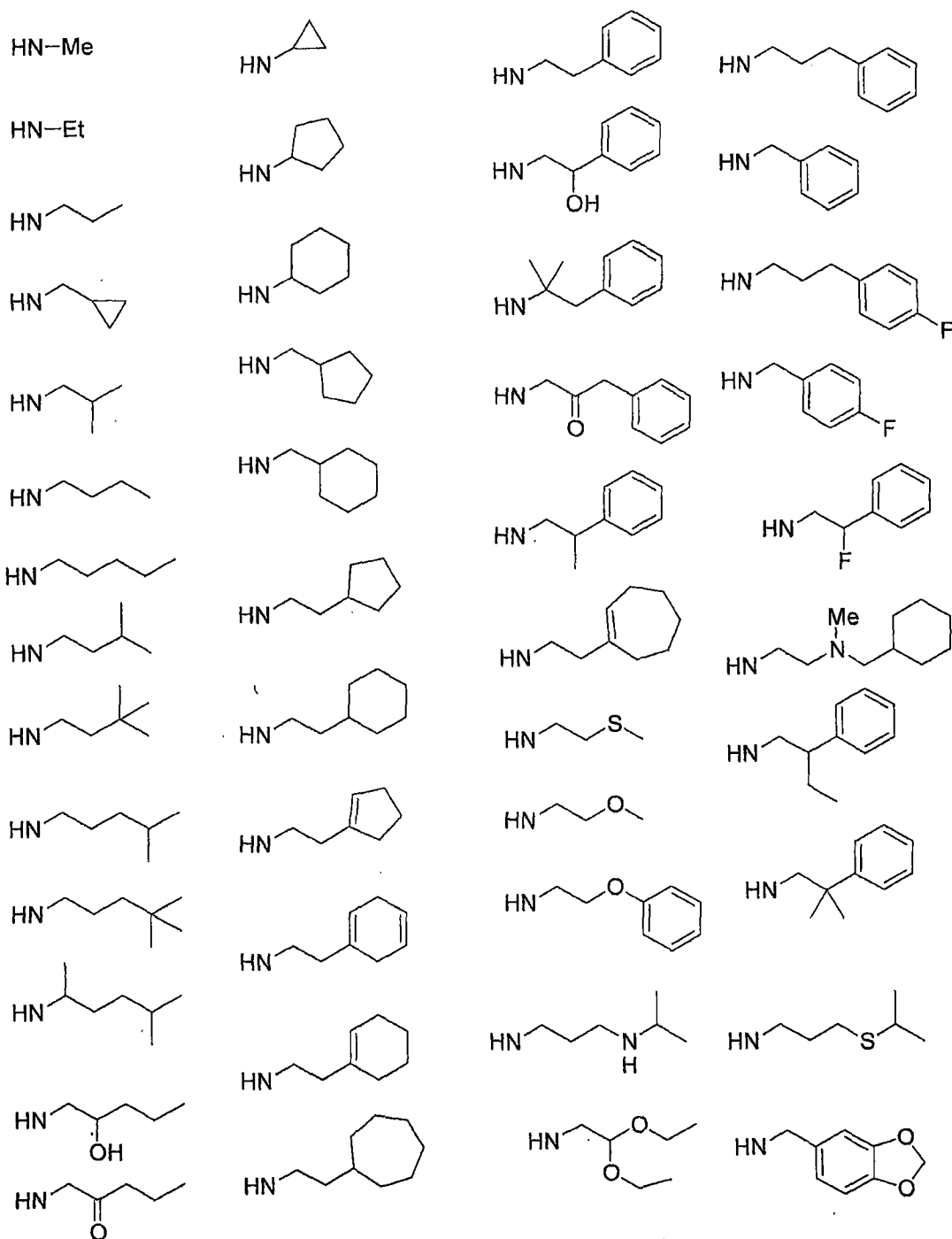


[0488]

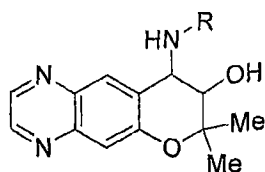


[0489]

HN-R

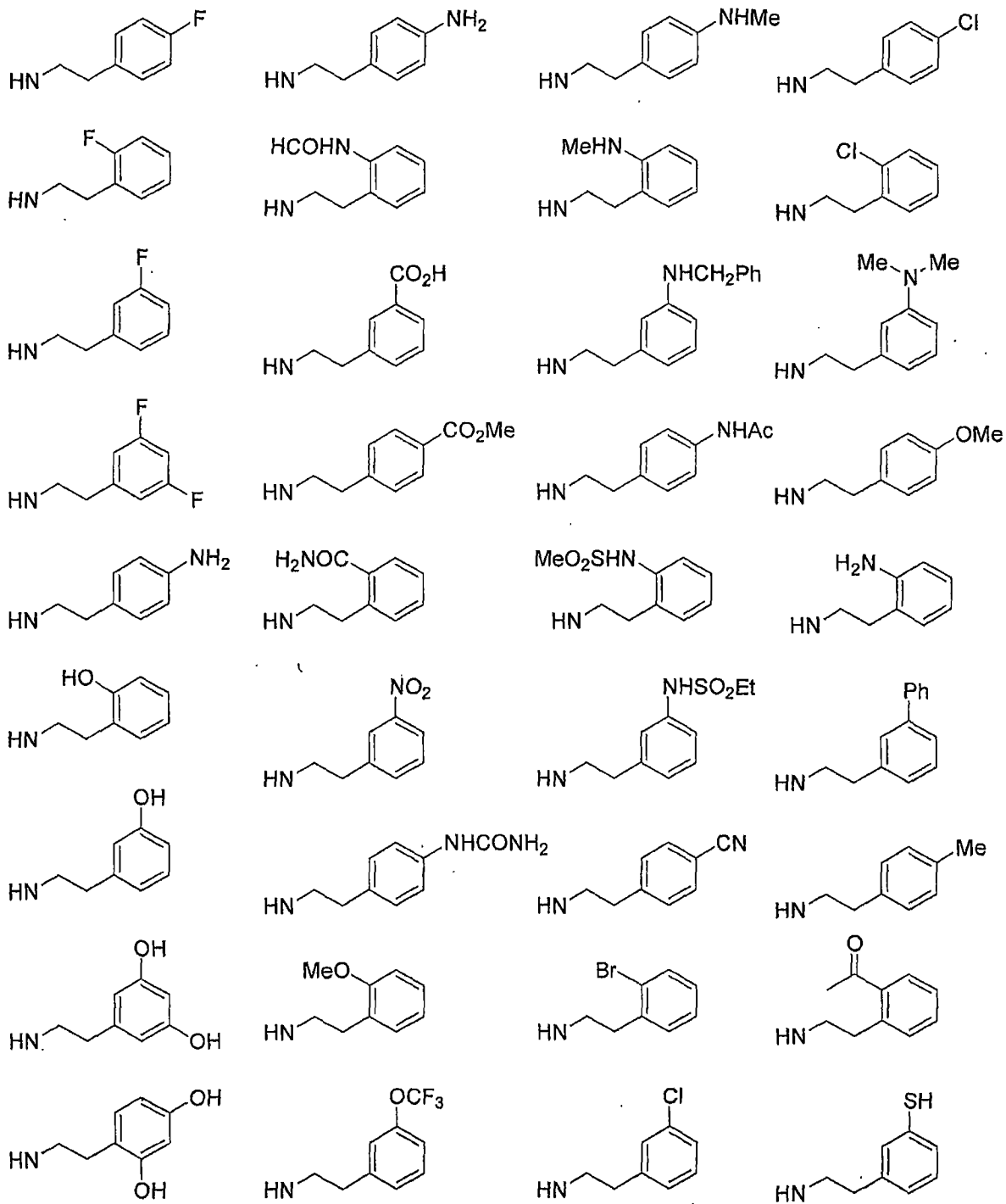


[0490]

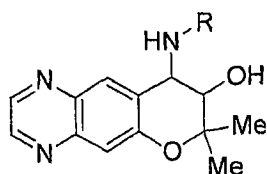


[0491]

HN-R

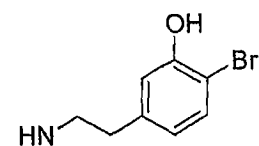
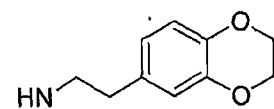
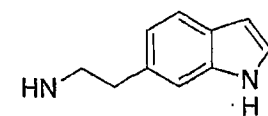
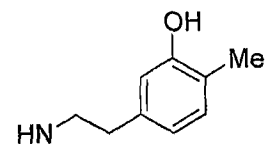
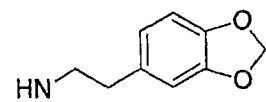
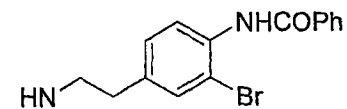
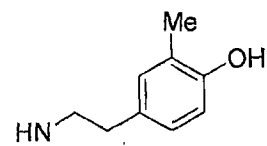
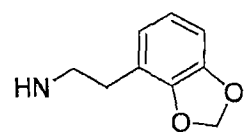
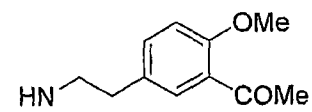
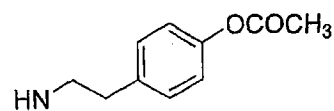
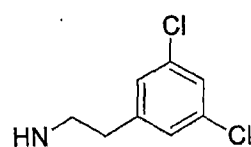
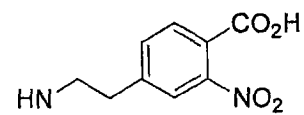
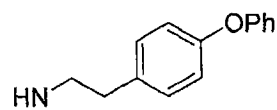
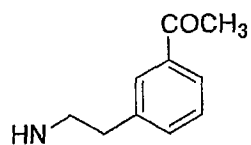
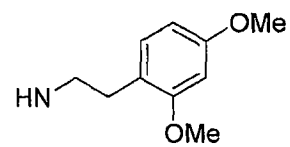
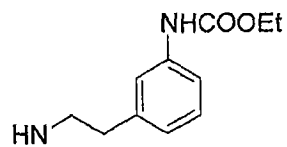
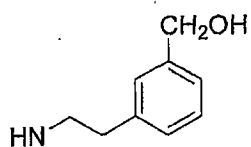
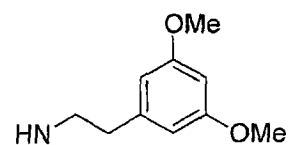
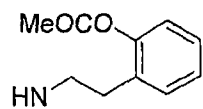
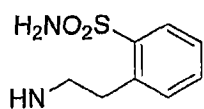
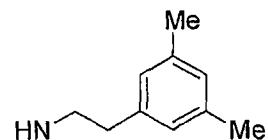
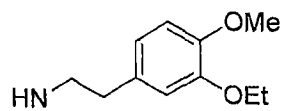
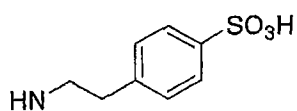


[0492]

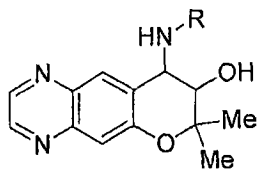


[0493]

HN-R

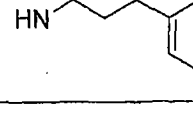
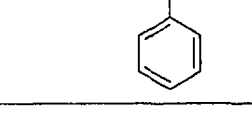
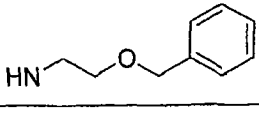
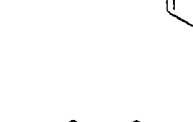
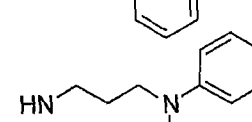
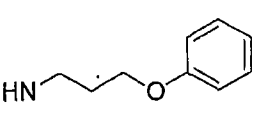
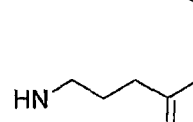
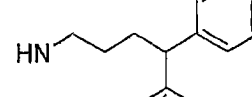
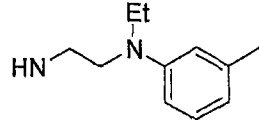
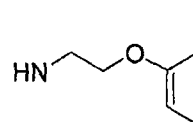
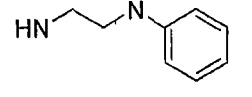
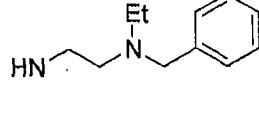
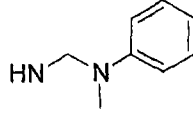
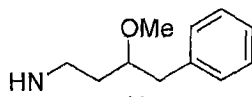
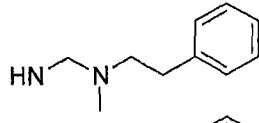
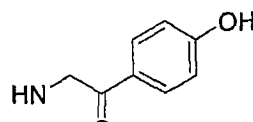
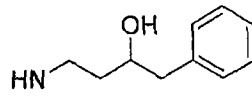
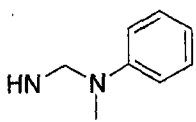
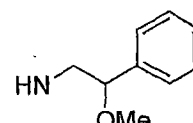
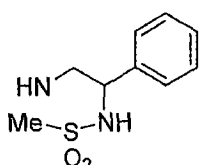
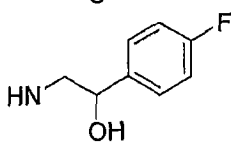
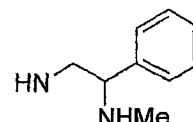
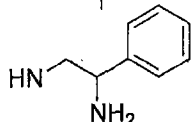
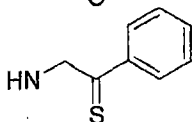
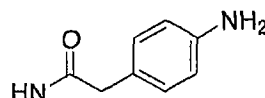
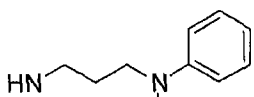
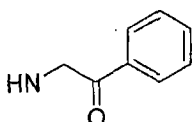
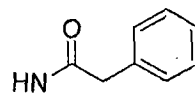
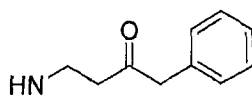
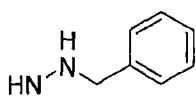
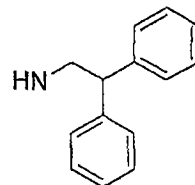
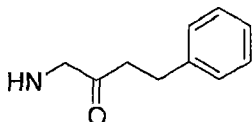
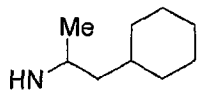


[0494]

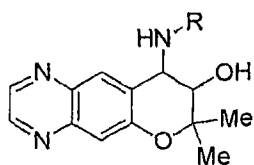


[0495]

HN-R

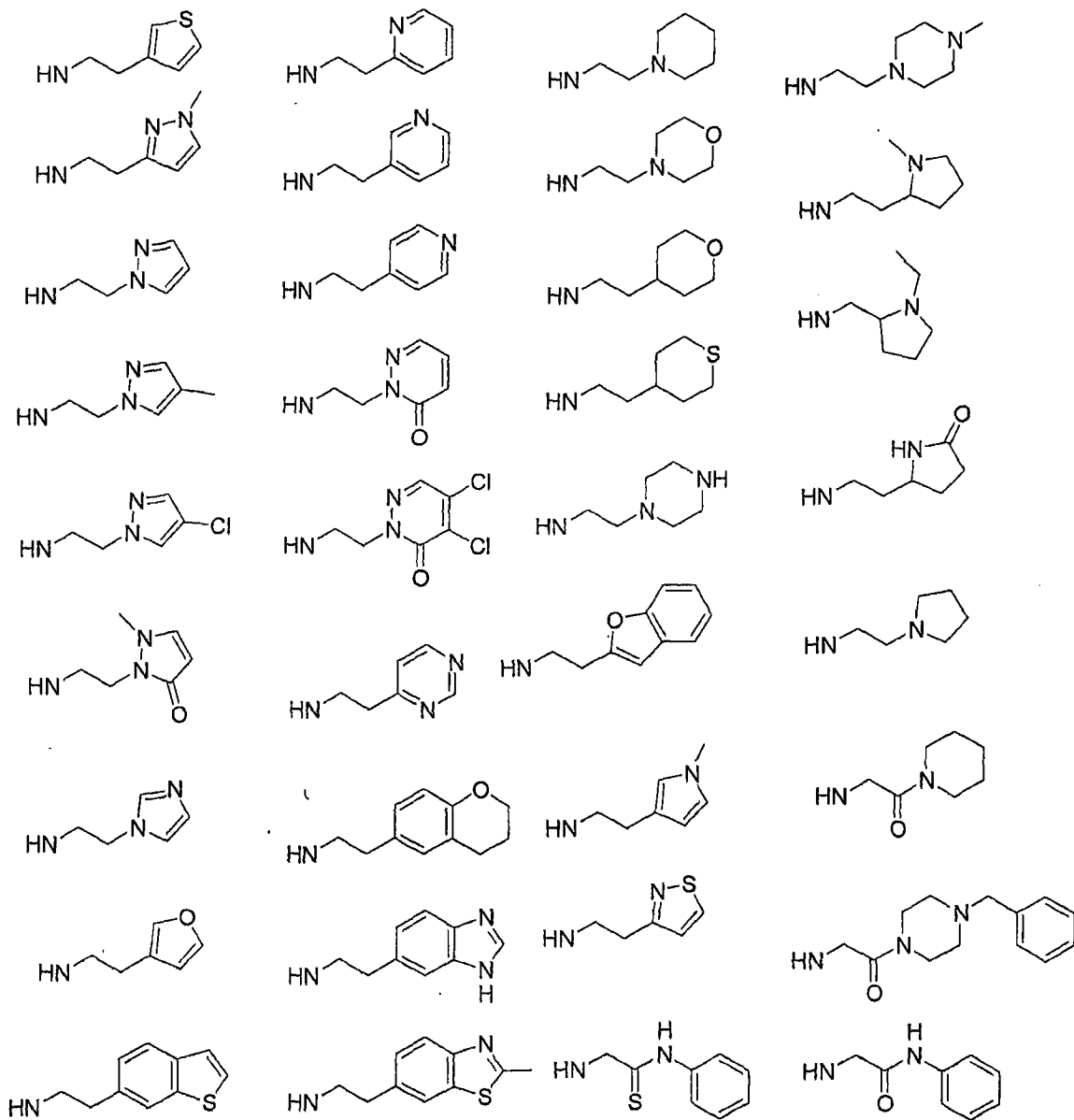


[0496]

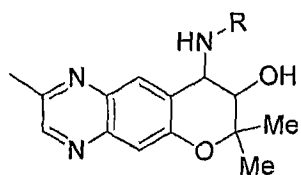


[0497]

HN-R

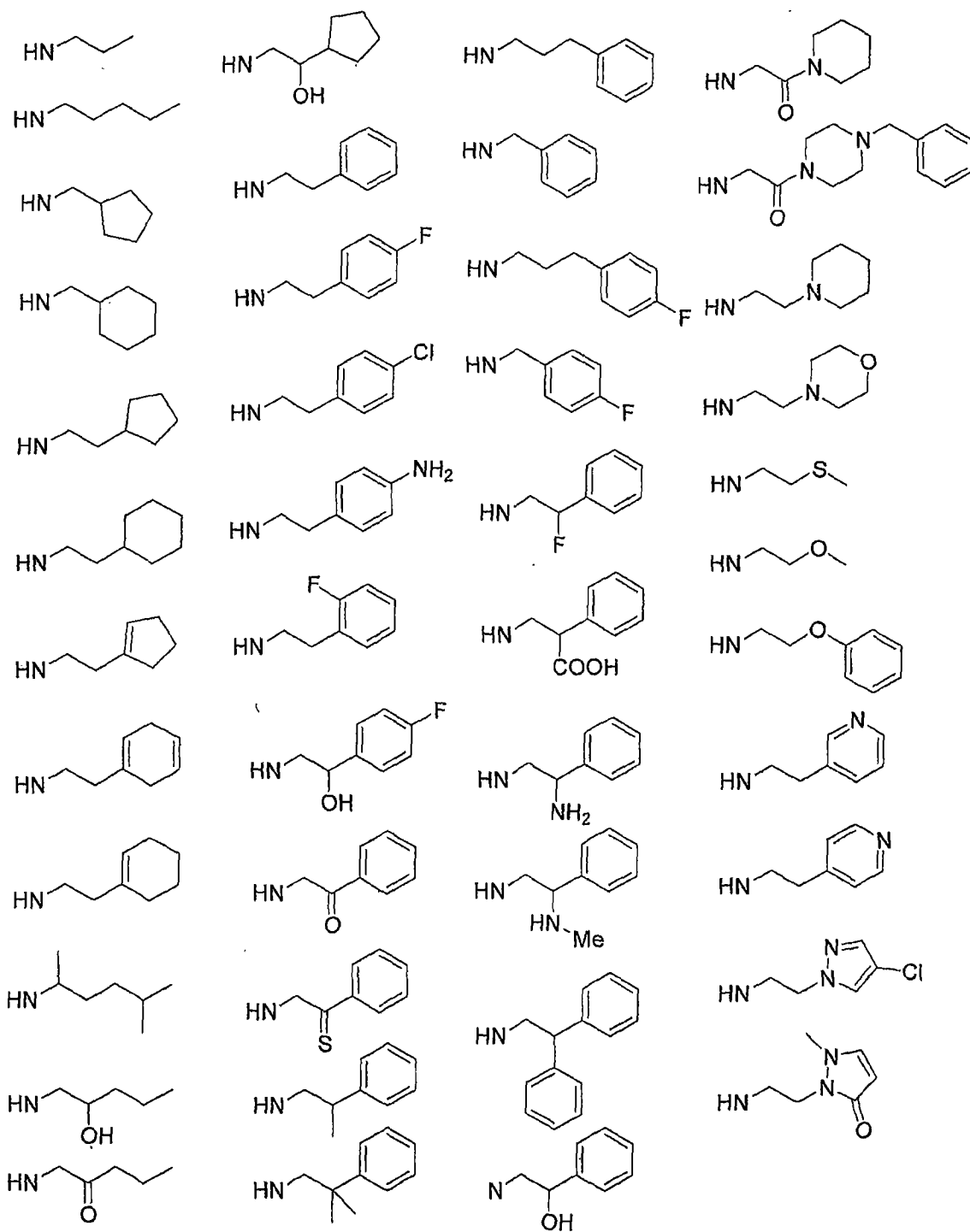


[0498]

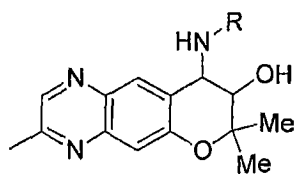


[0499]

HN-R

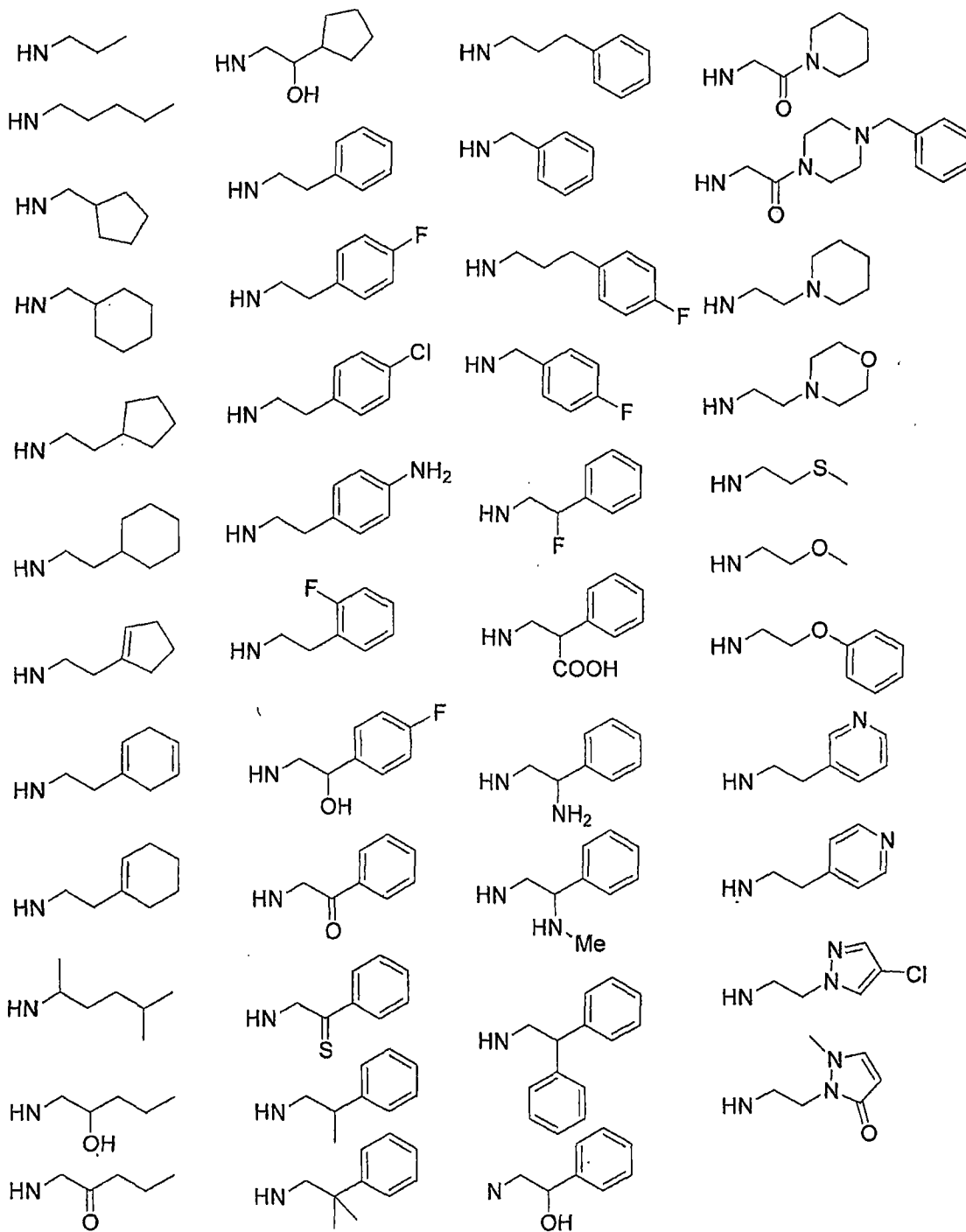


[0500]

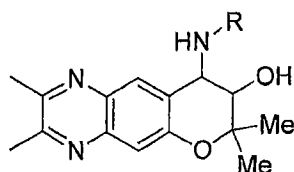


[0501]

HN-R

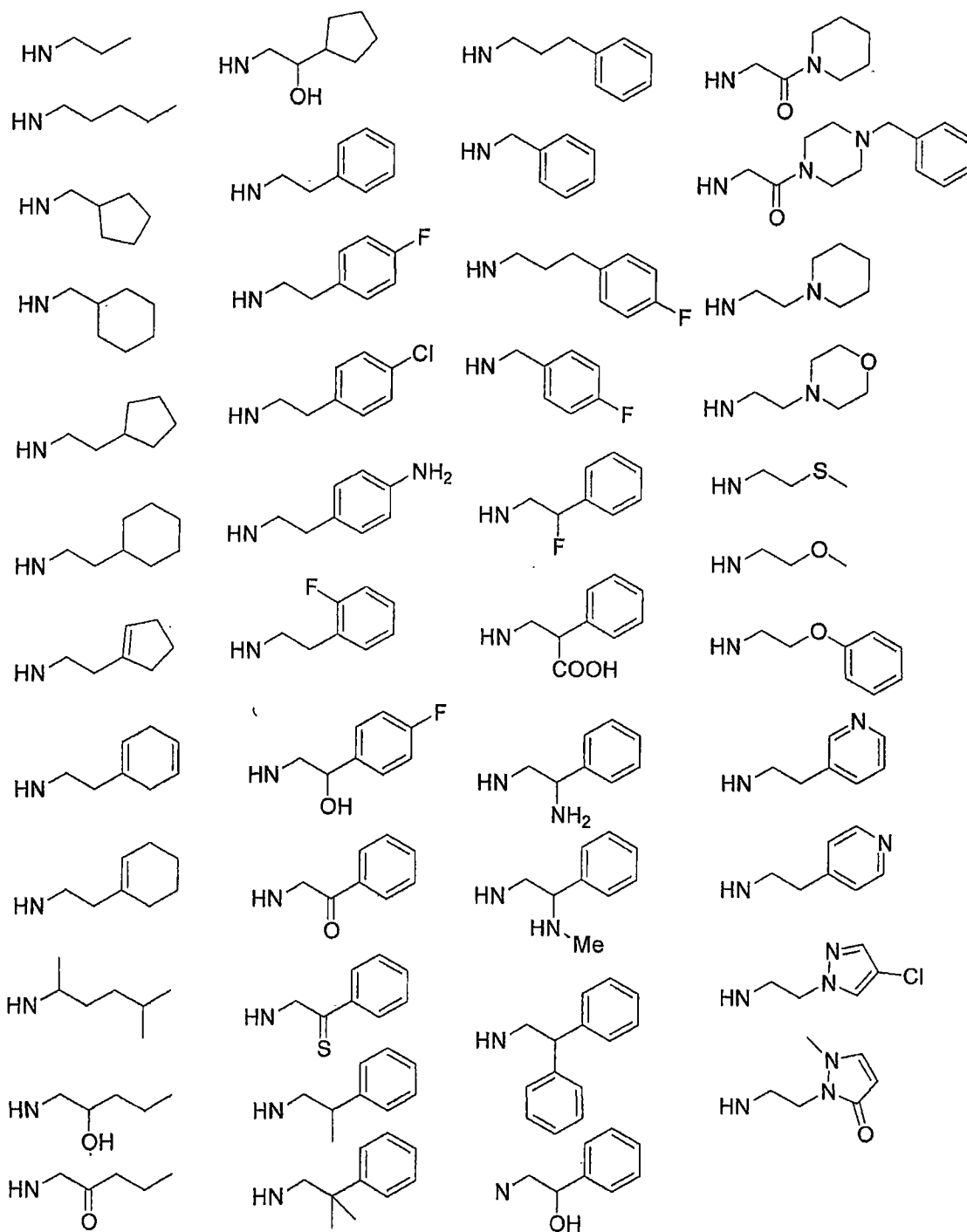


[0502]

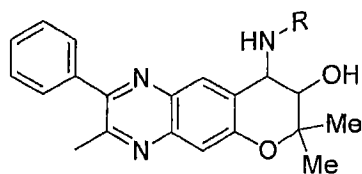


[0503]

HN-R

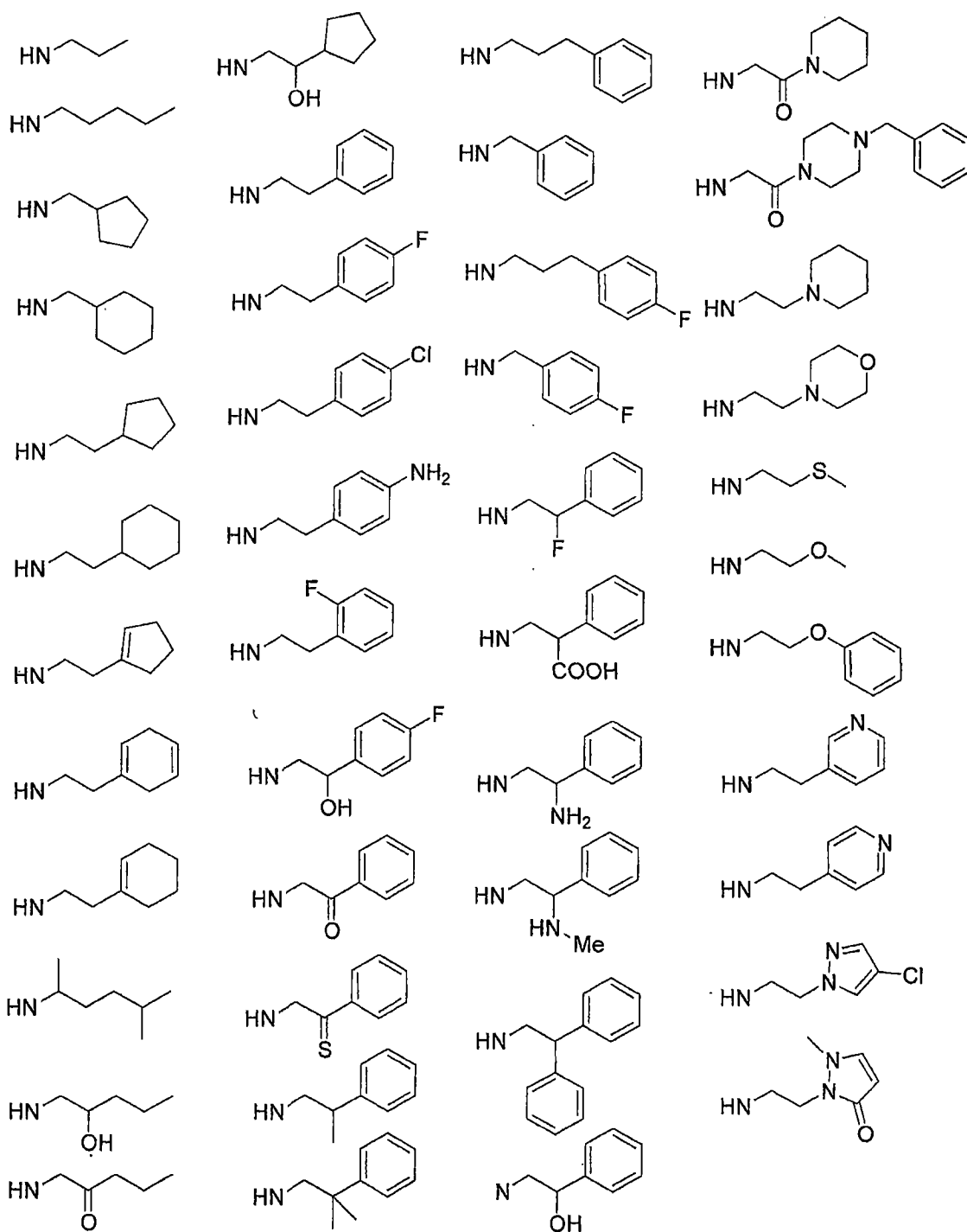


[0504]

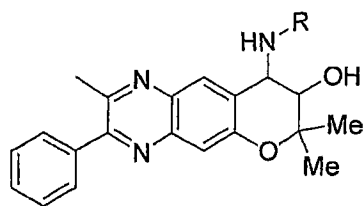


[0505]

HN-R

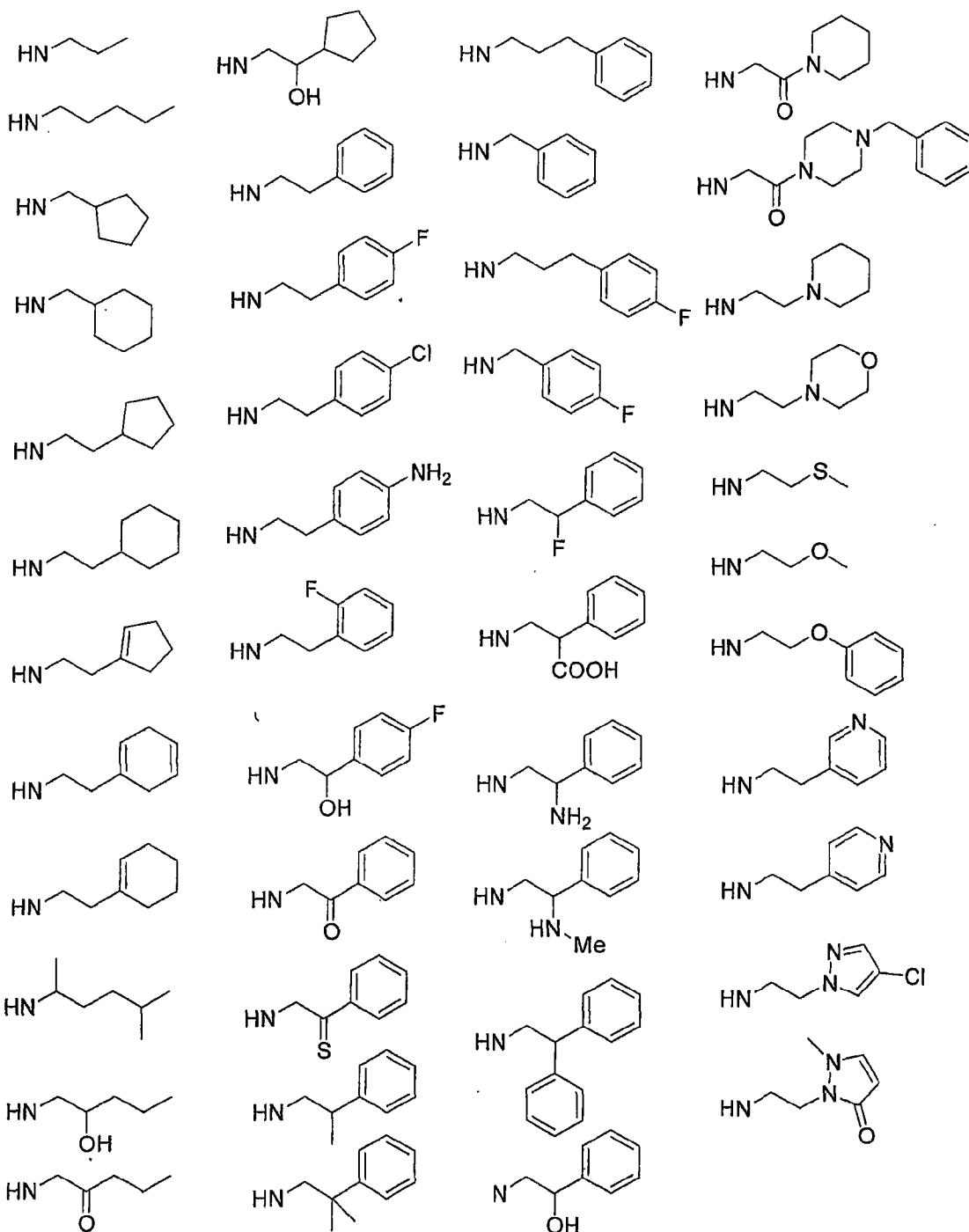


[0506]

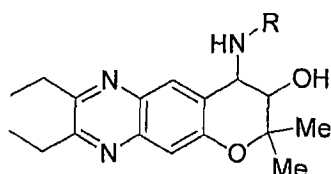


[0507]

HN-R

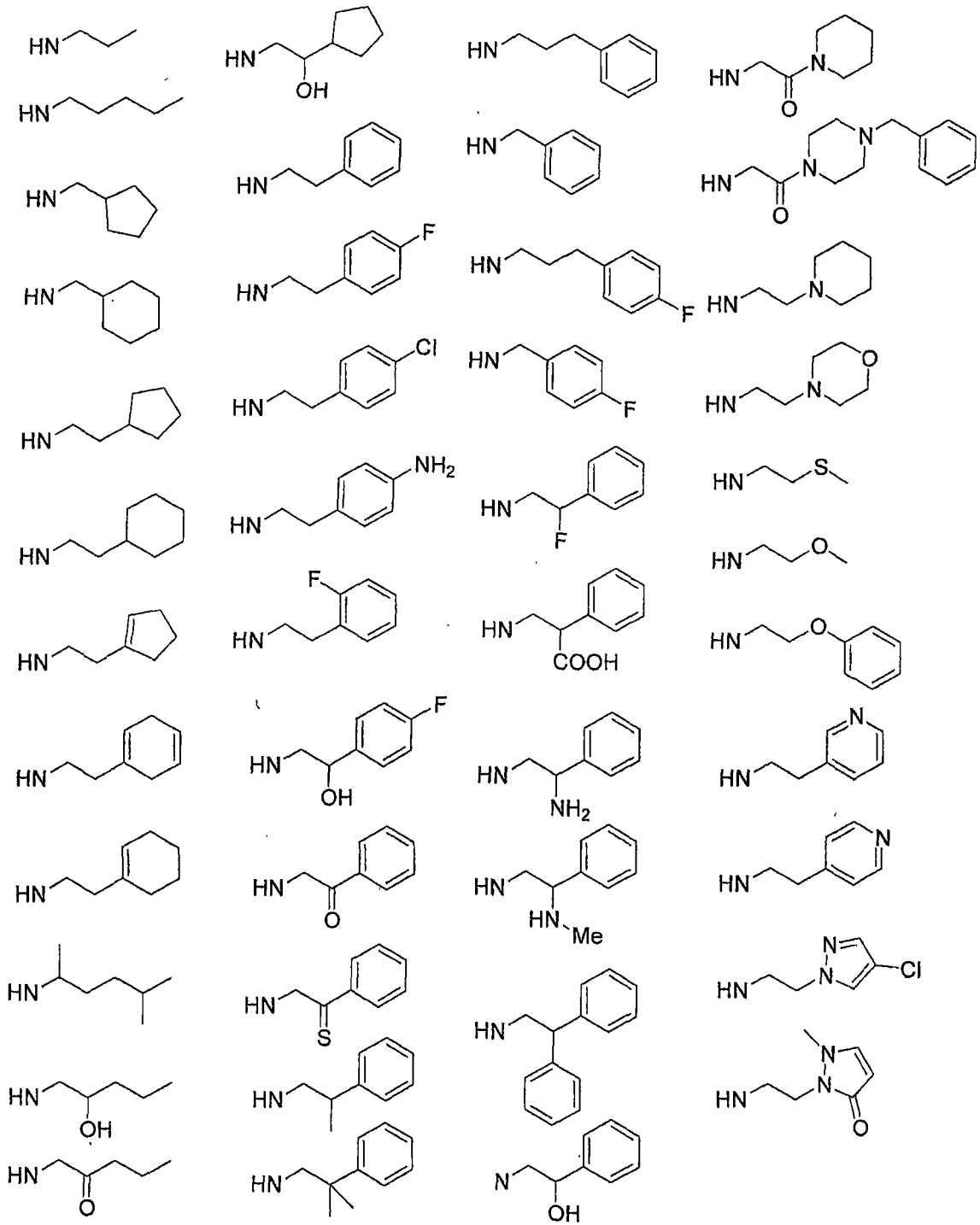


[0508]

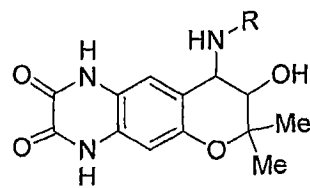


[0509]

HN-R

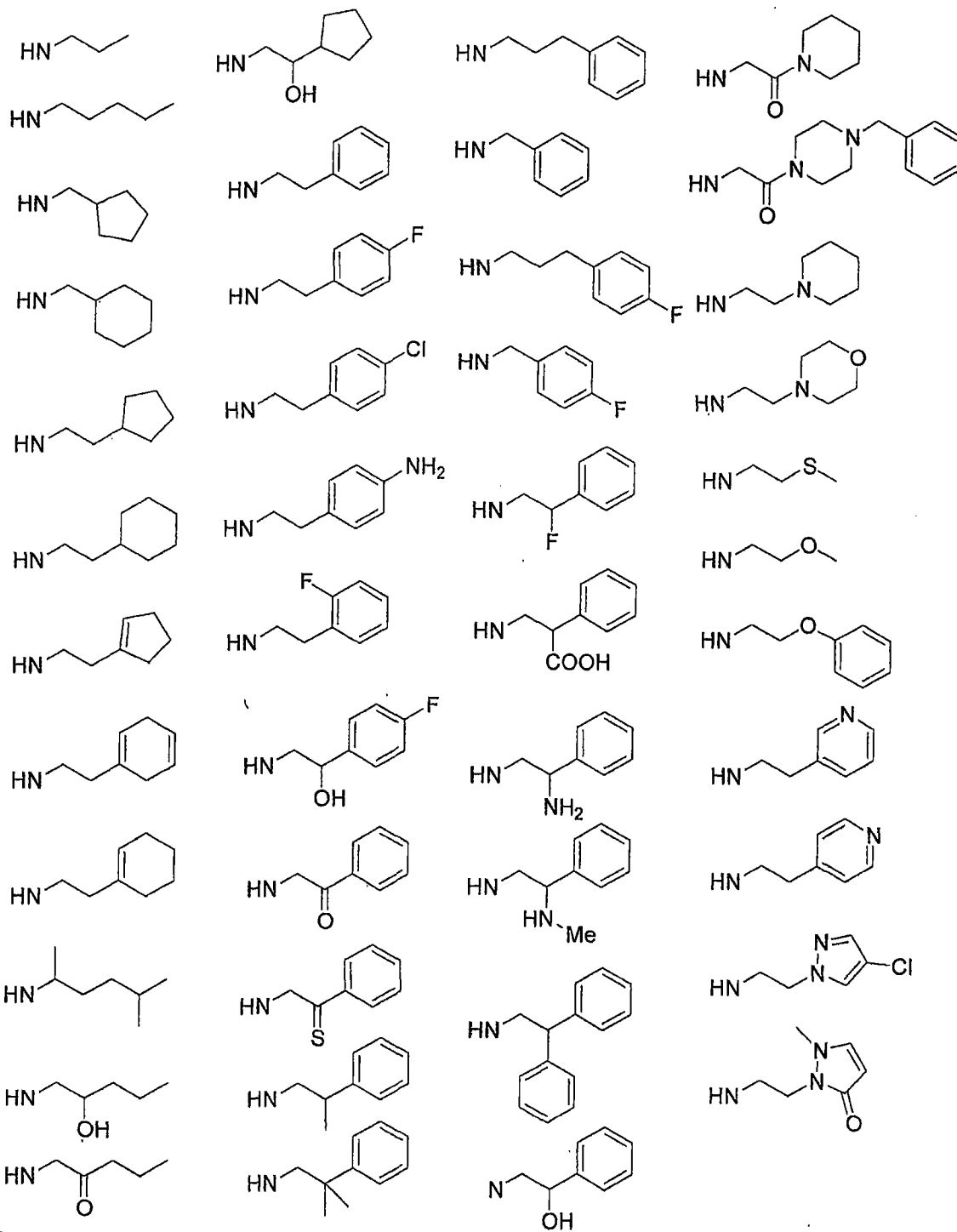


[0510]

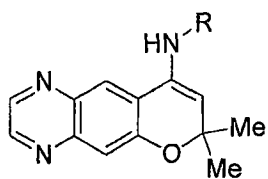


[0511]

HN-R

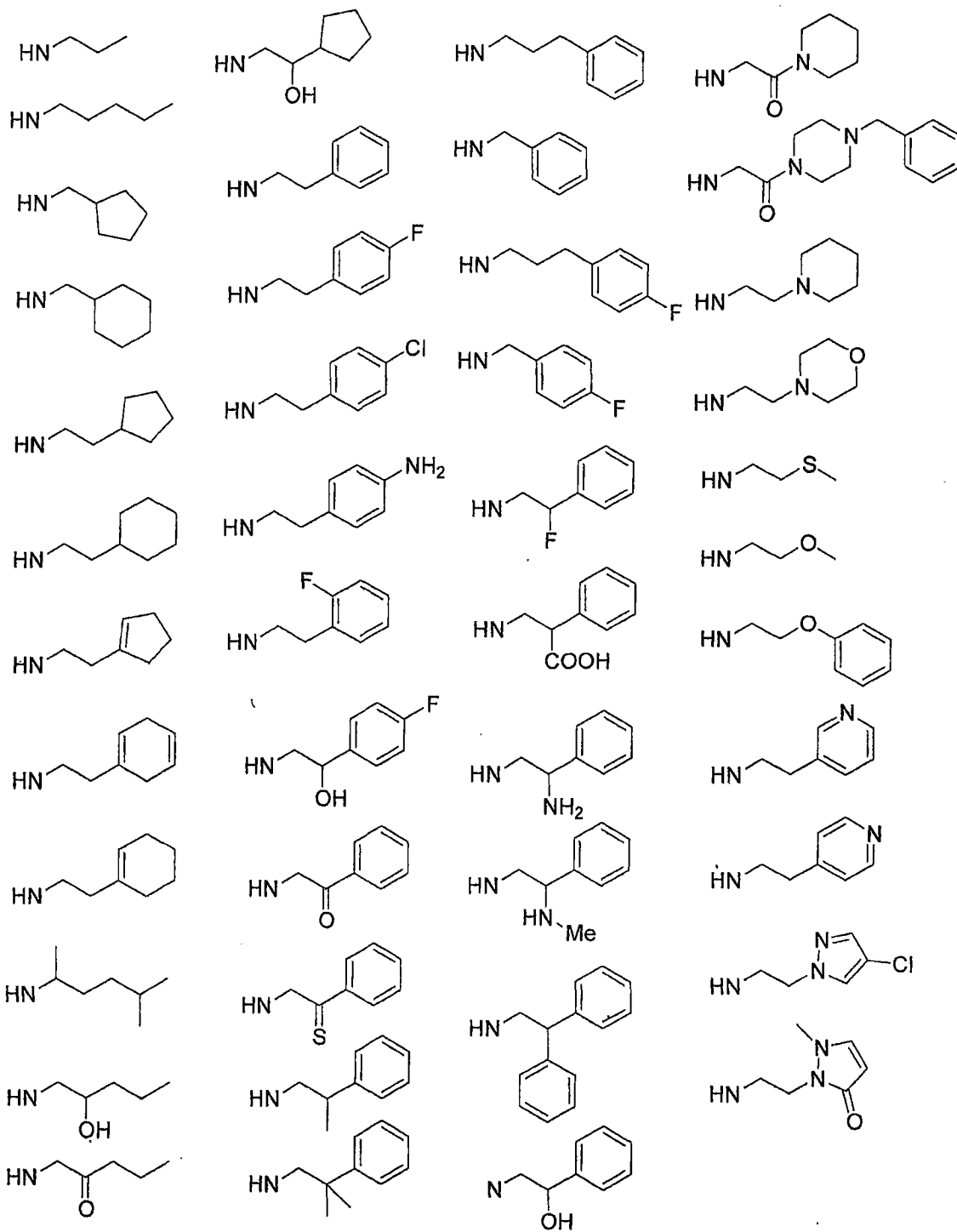


[0512]

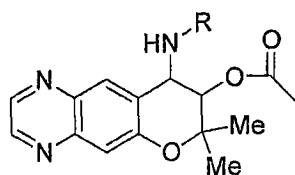


[0513]

HN-R

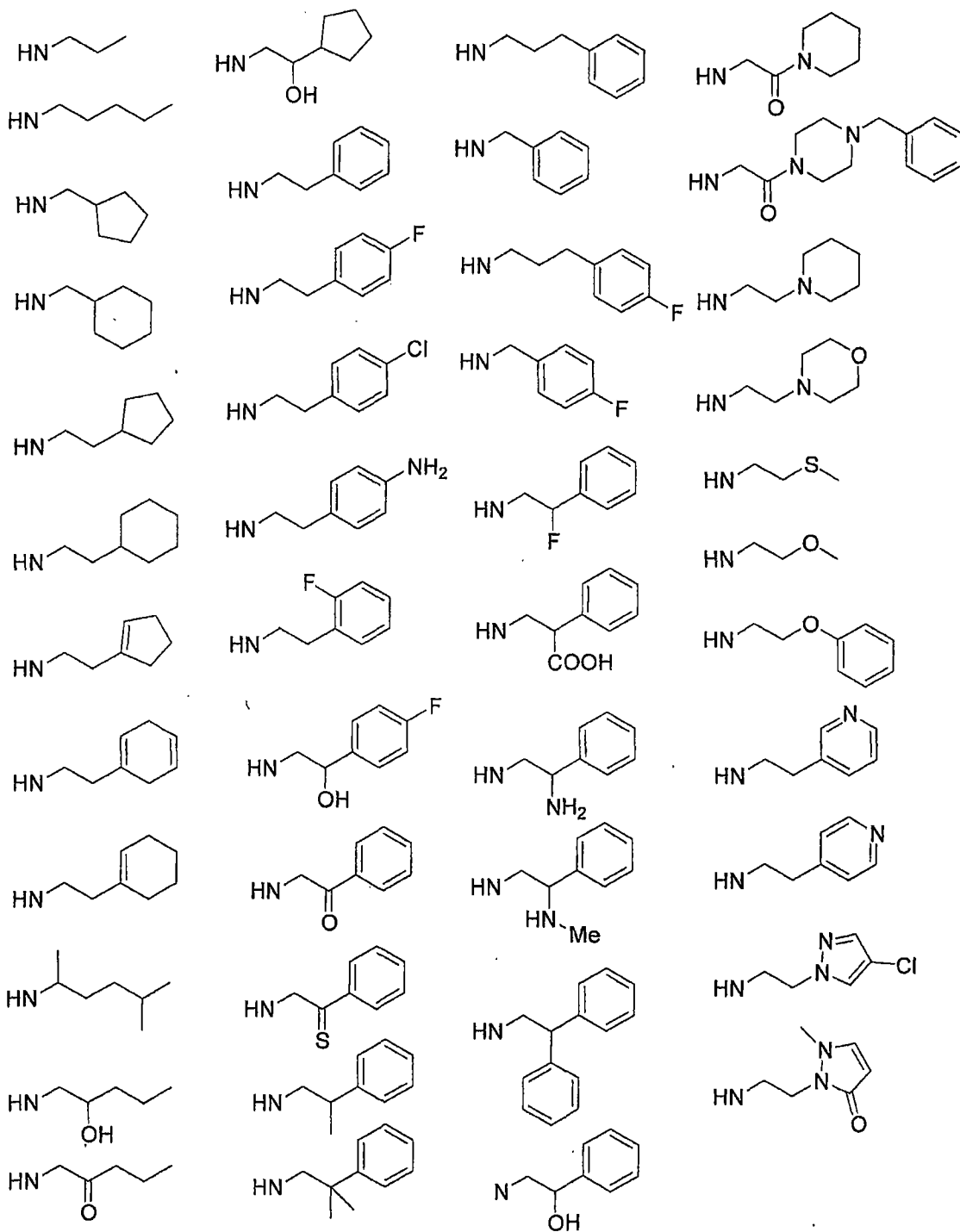


[0514]

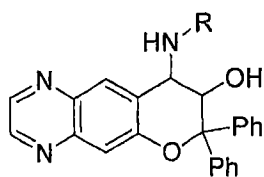


[0515]

HN-R

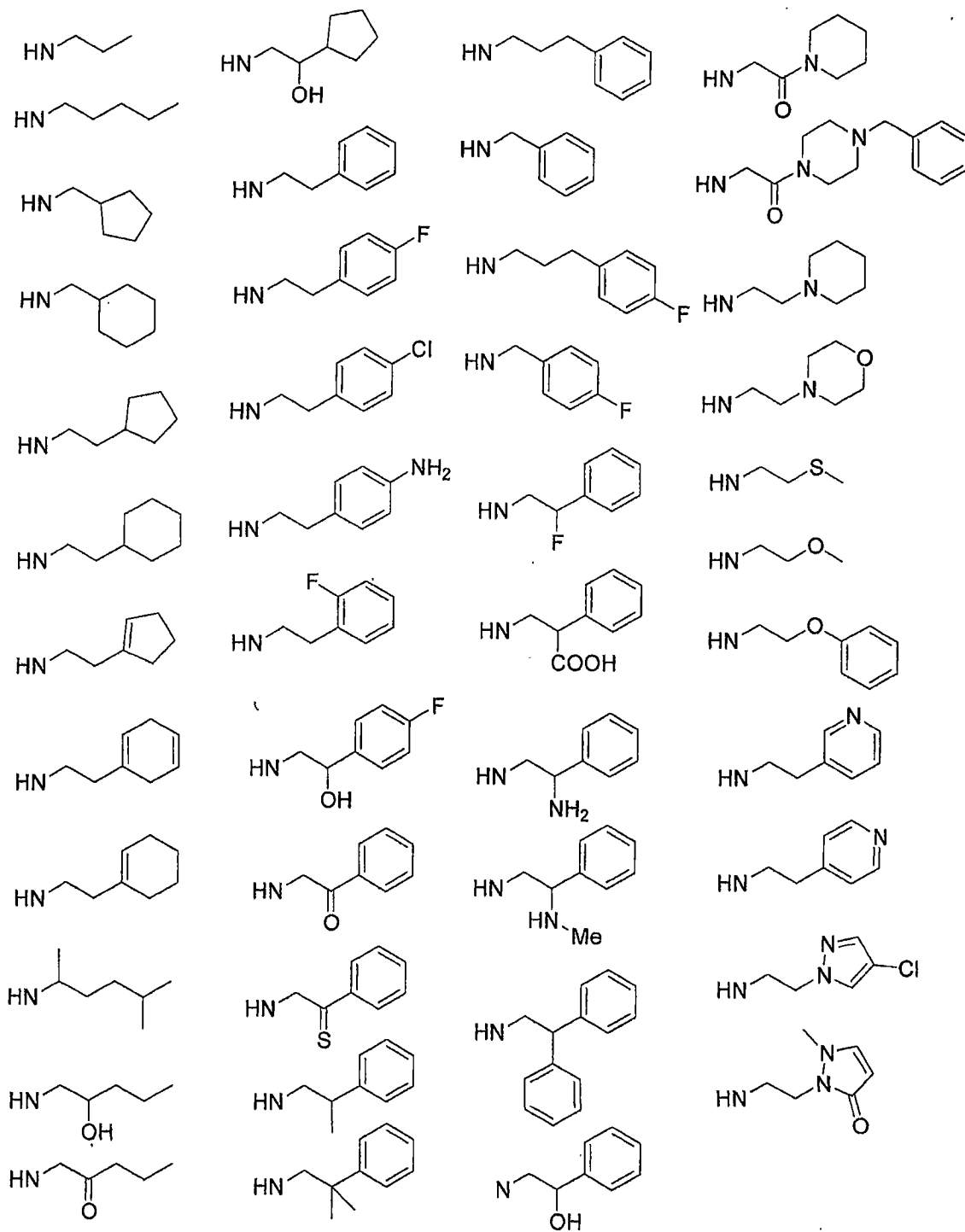


[0516]

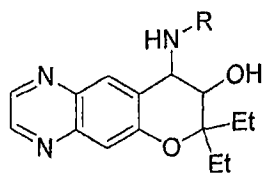


[0517]

HN-R

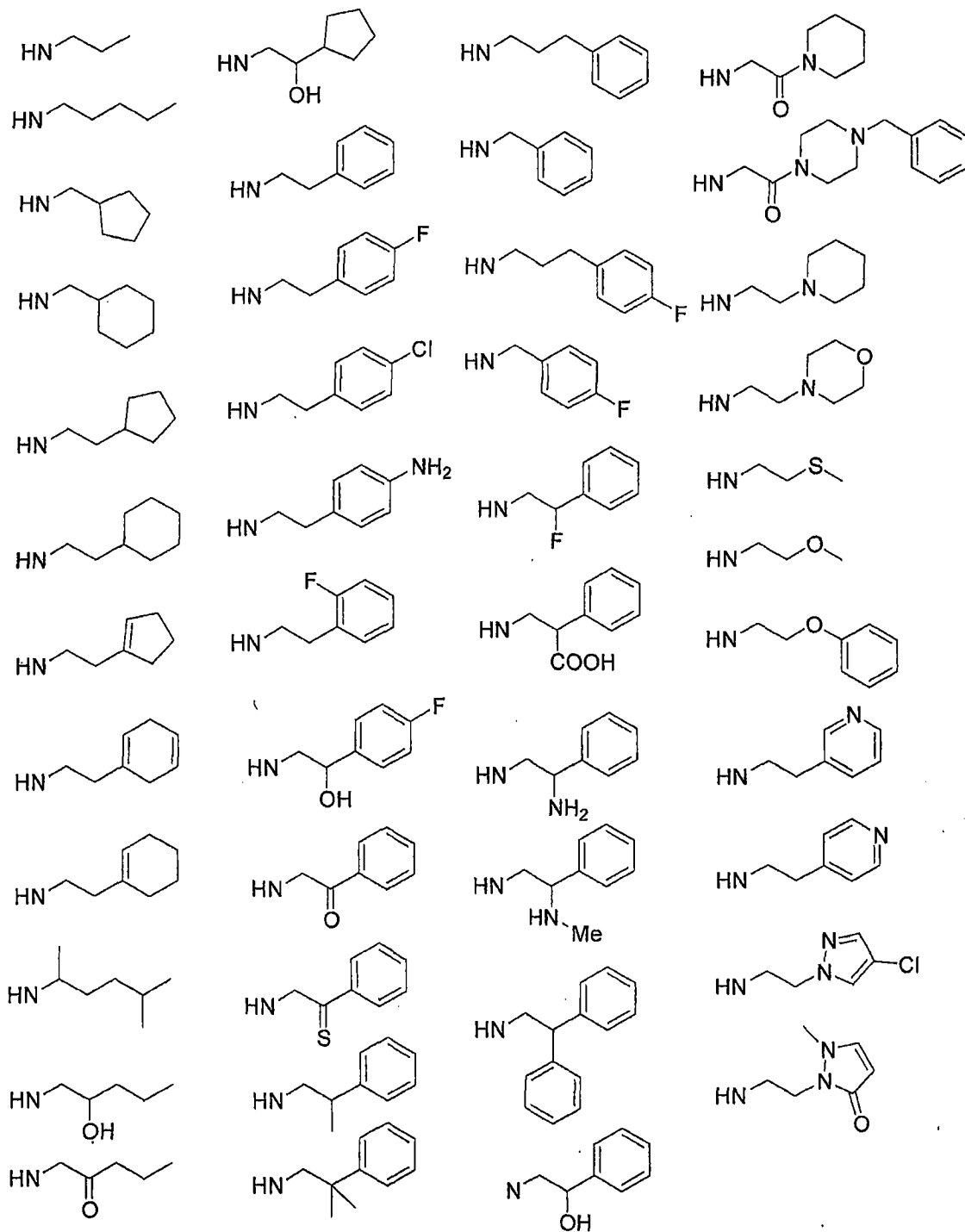


[0518]

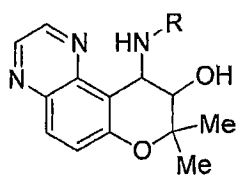


[0519]

HN-R

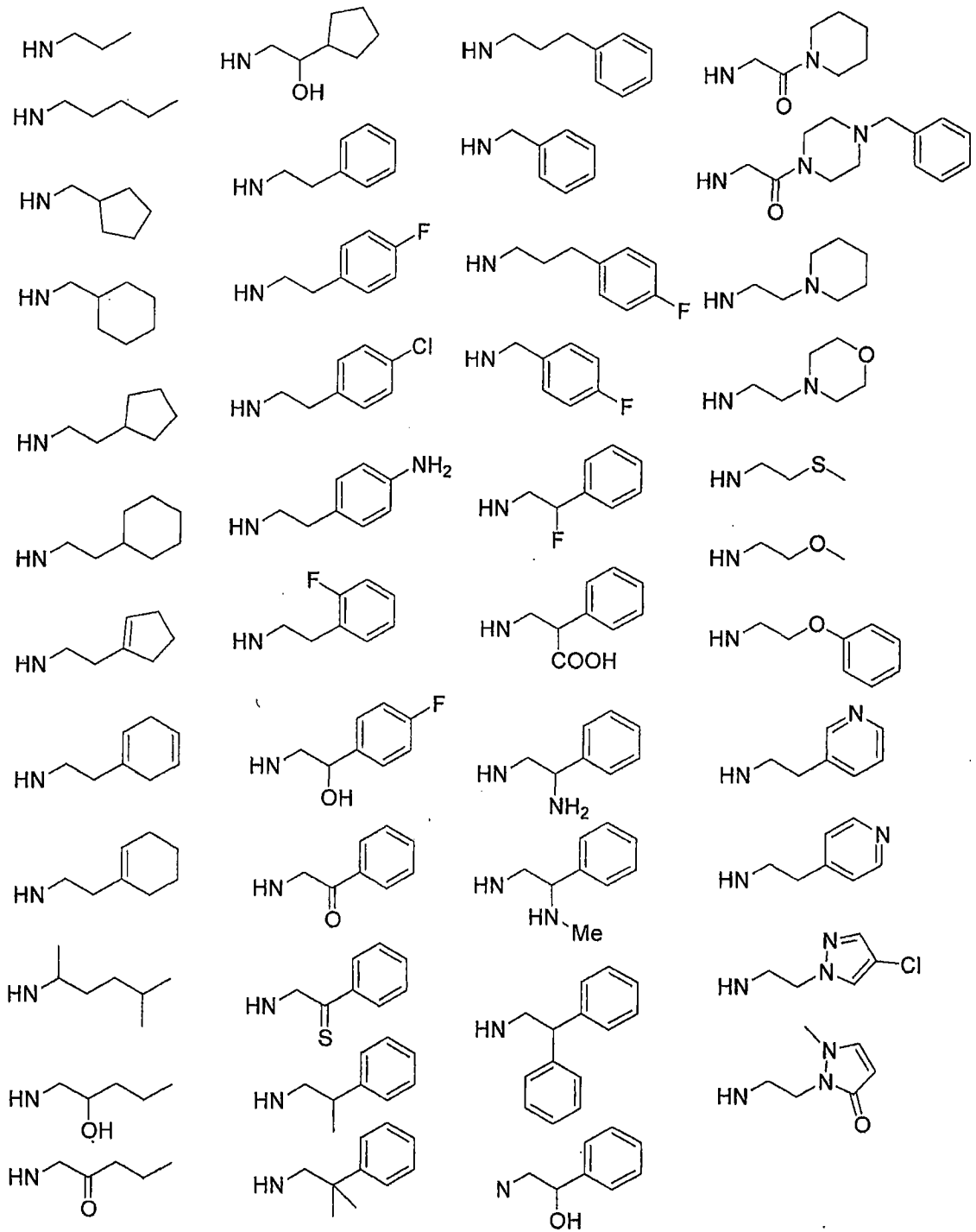


[0520]

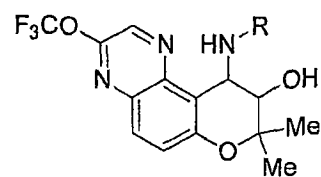


[0521]

HN-R

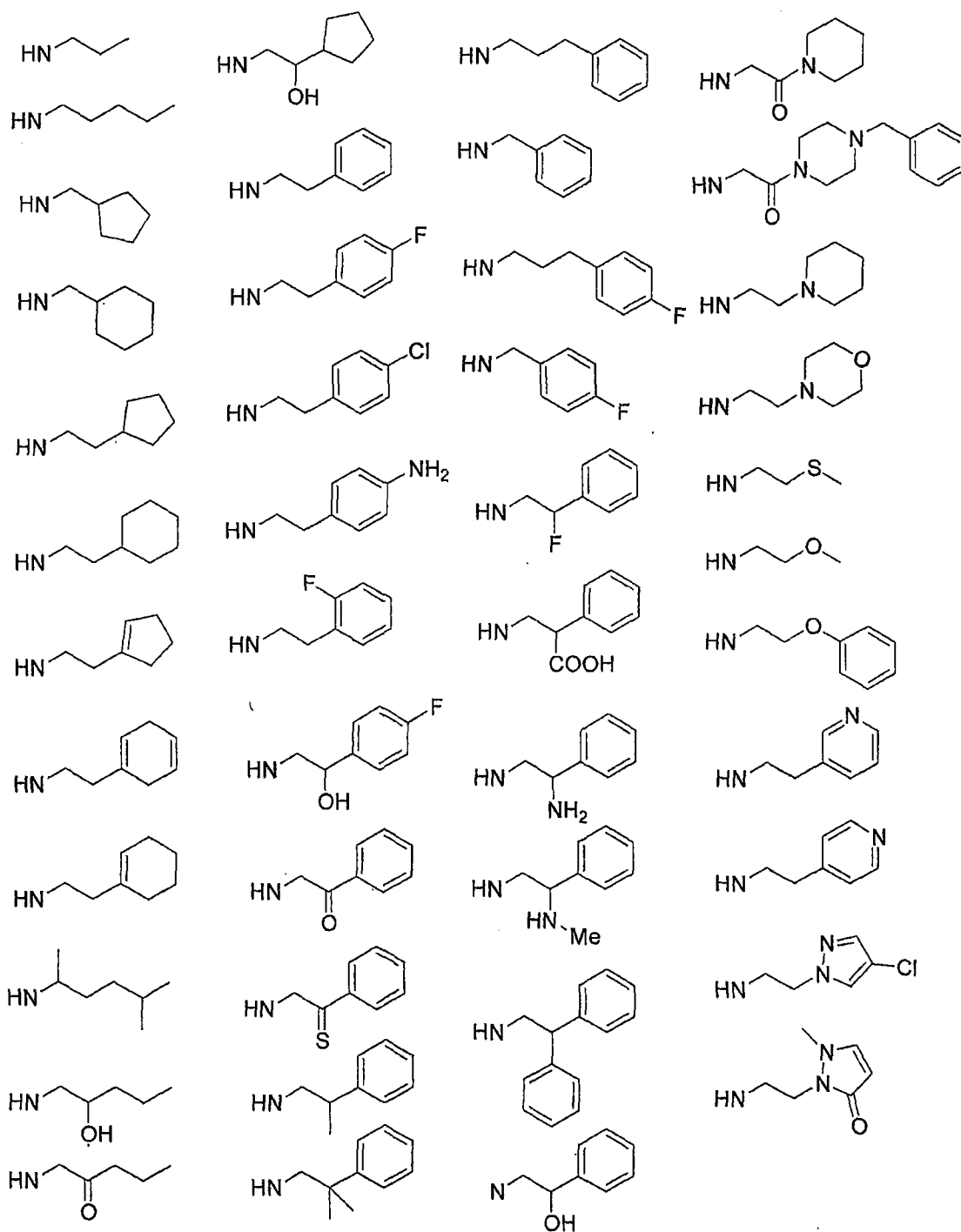


[0522]

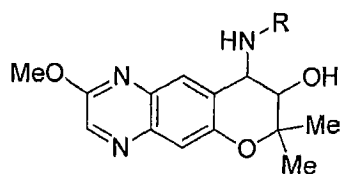


[0523]

HN-R

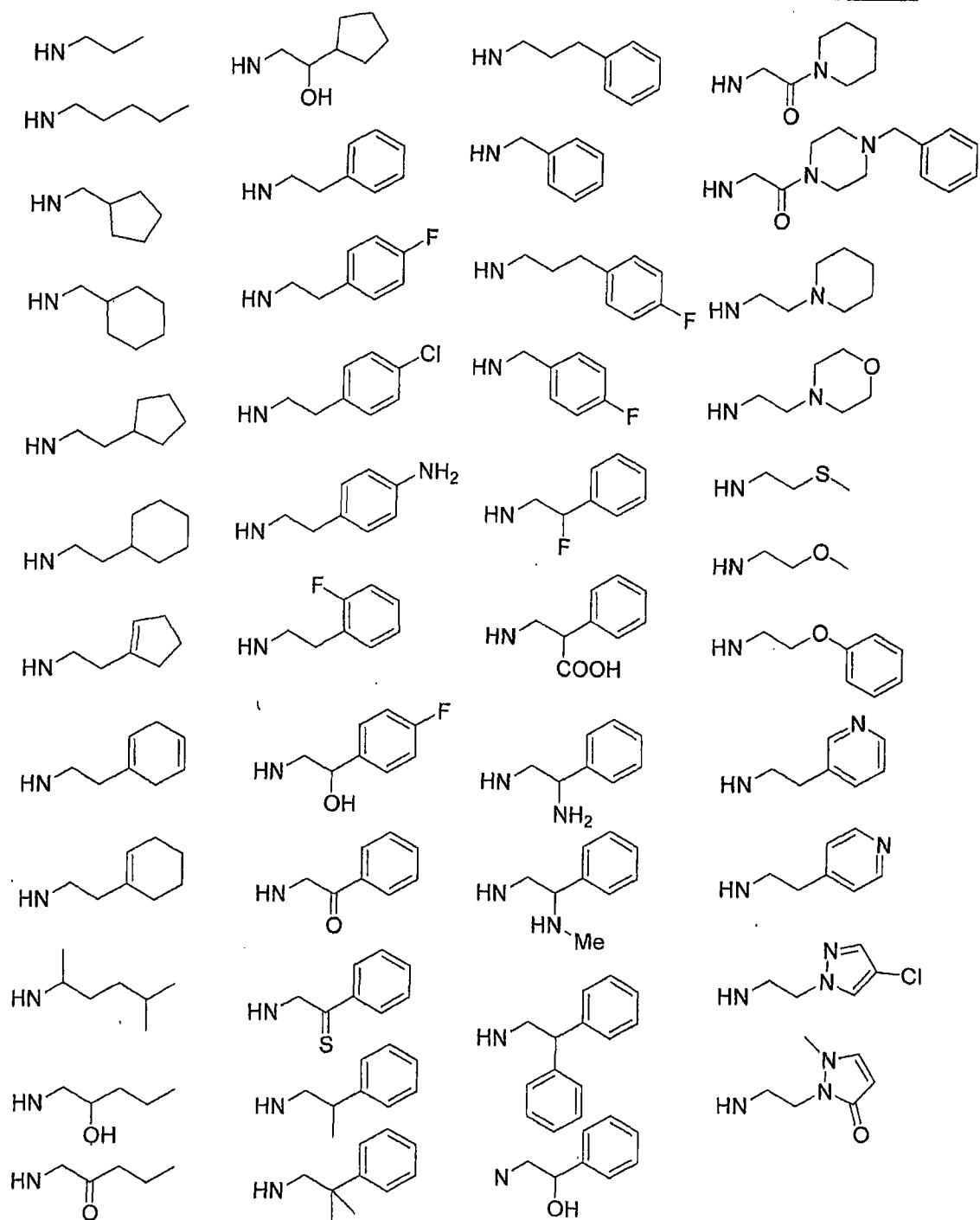


[0524]

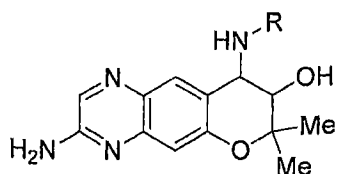


[0525]

HN-R

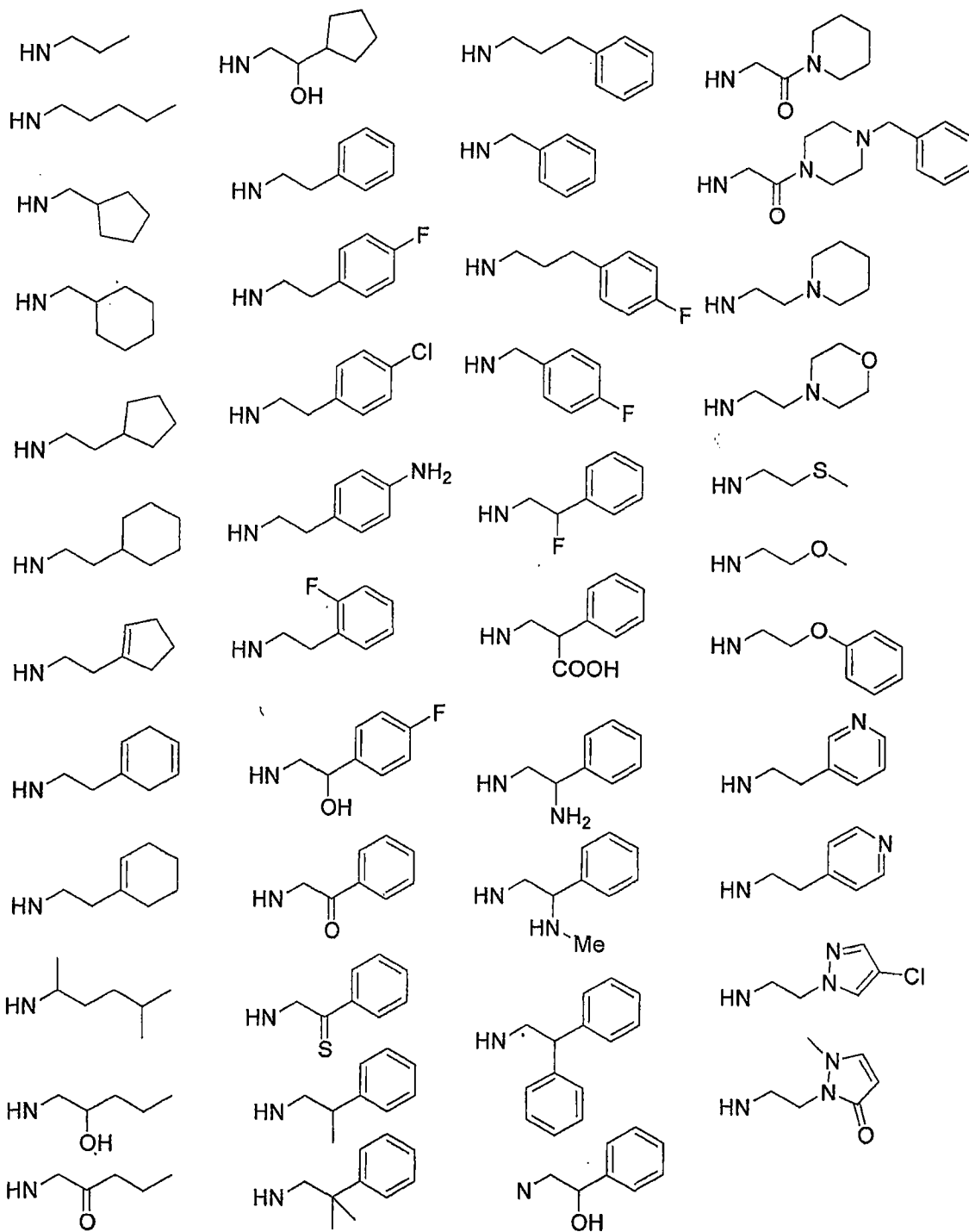


[0526]

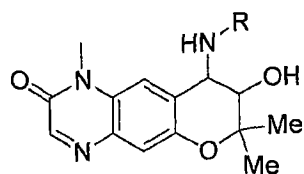


[0527]

HN-R

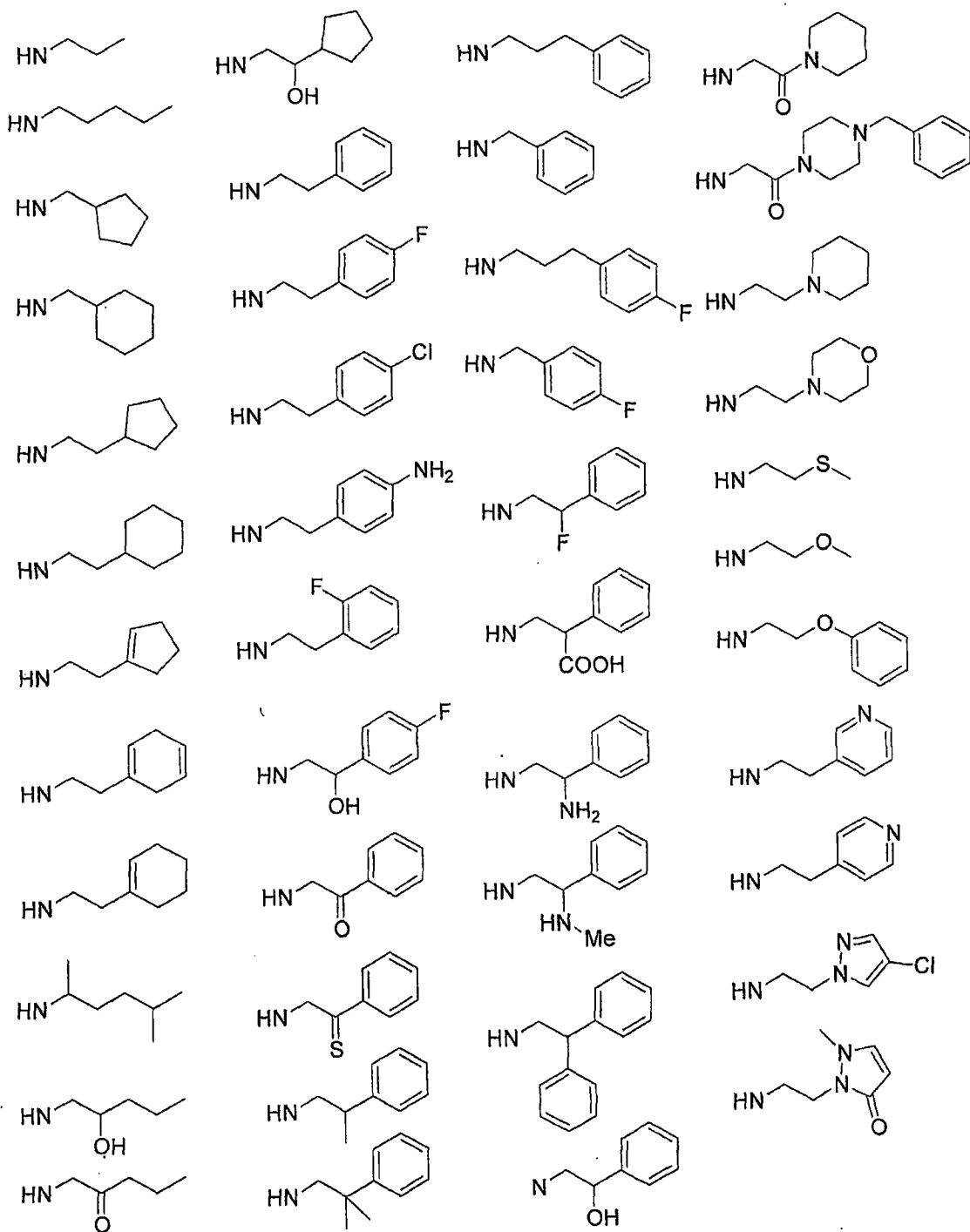


[0528]

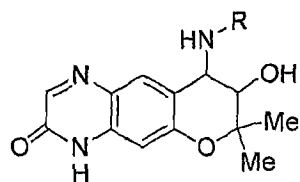


[0529]

HN-R

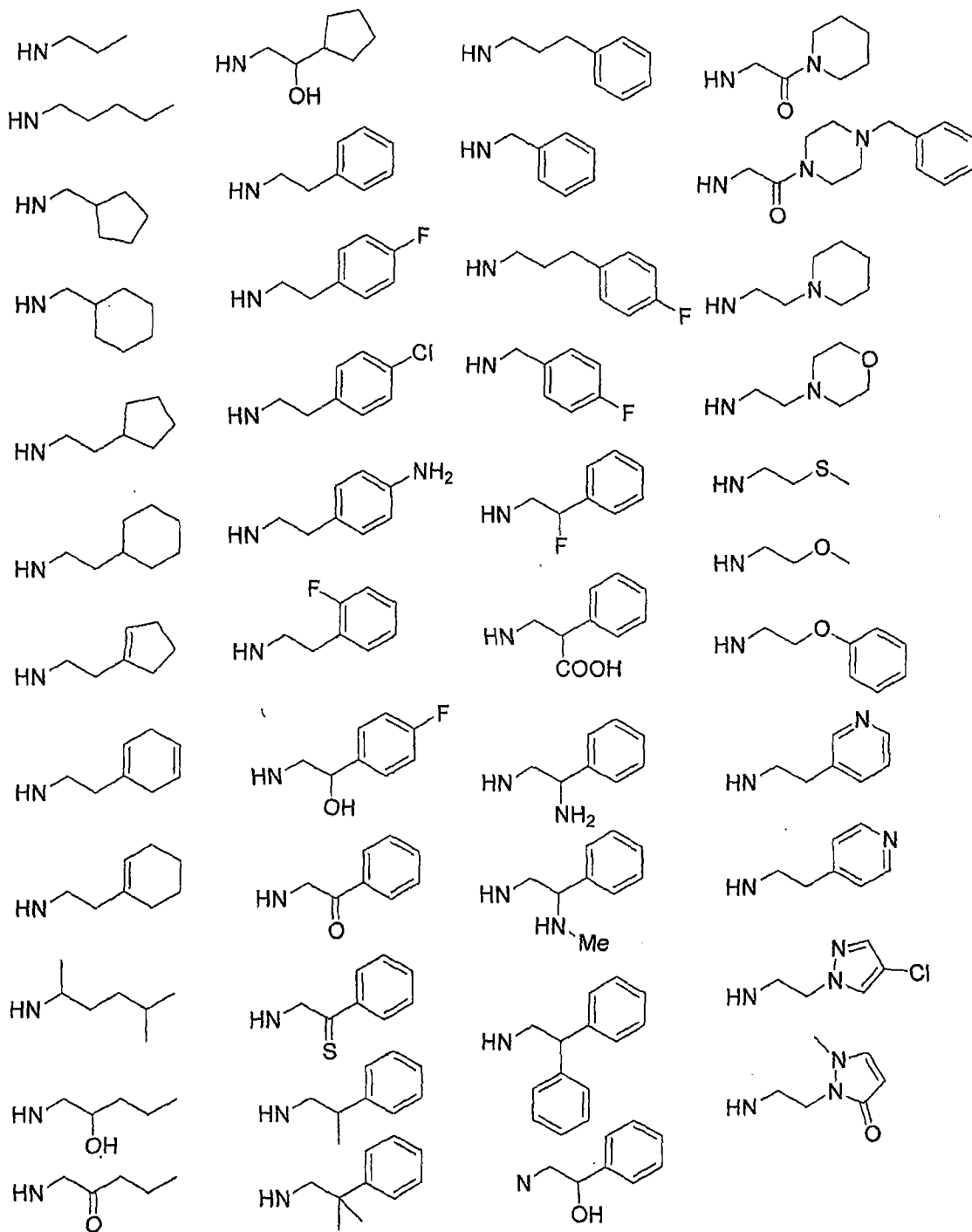


[0530]

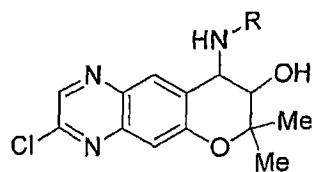


[0531]

HN-R

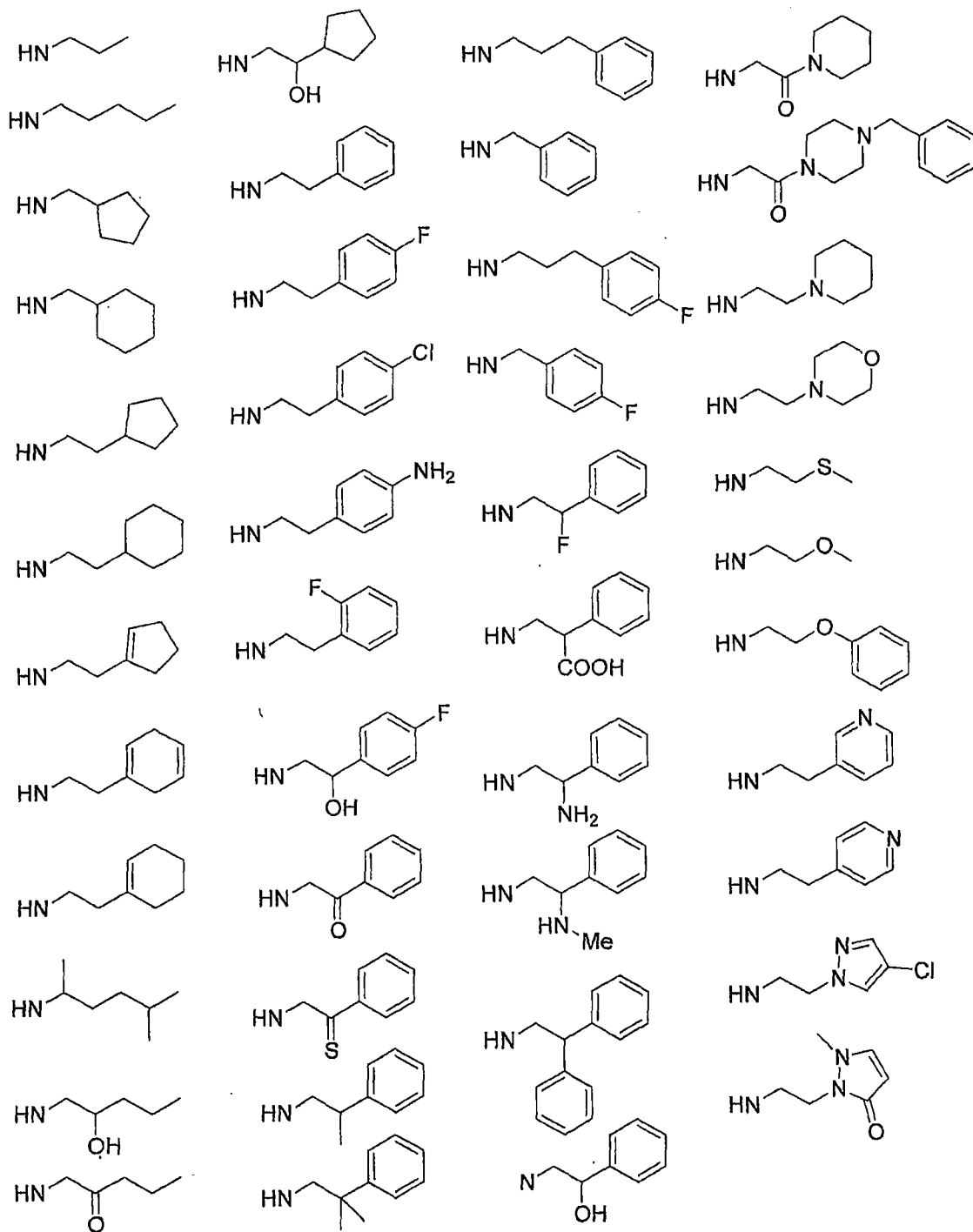


[0532]

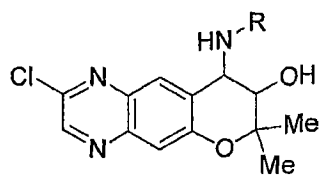


[0533]

HN-R

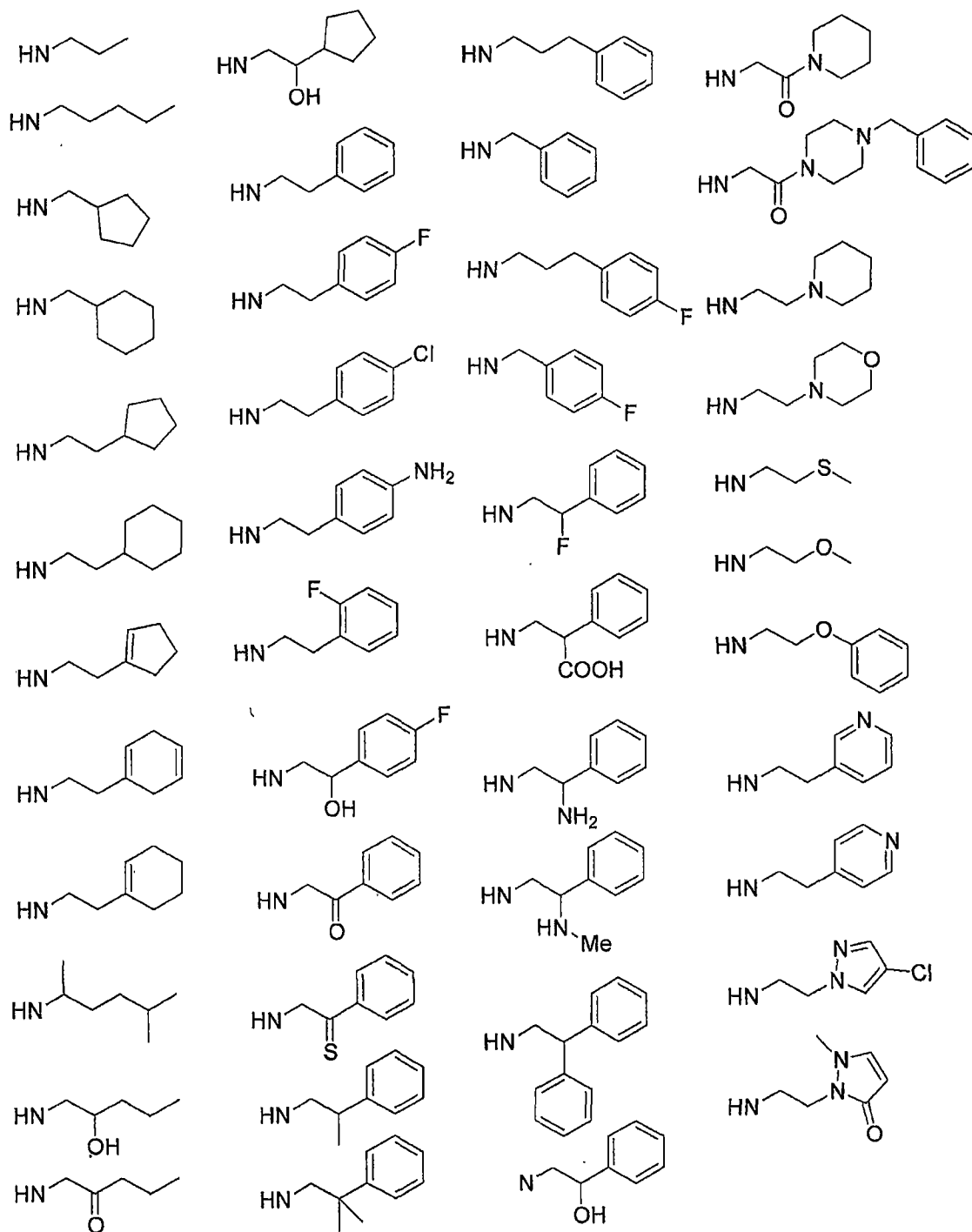


[0534]

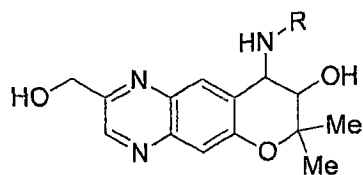


[0535]

HN-R

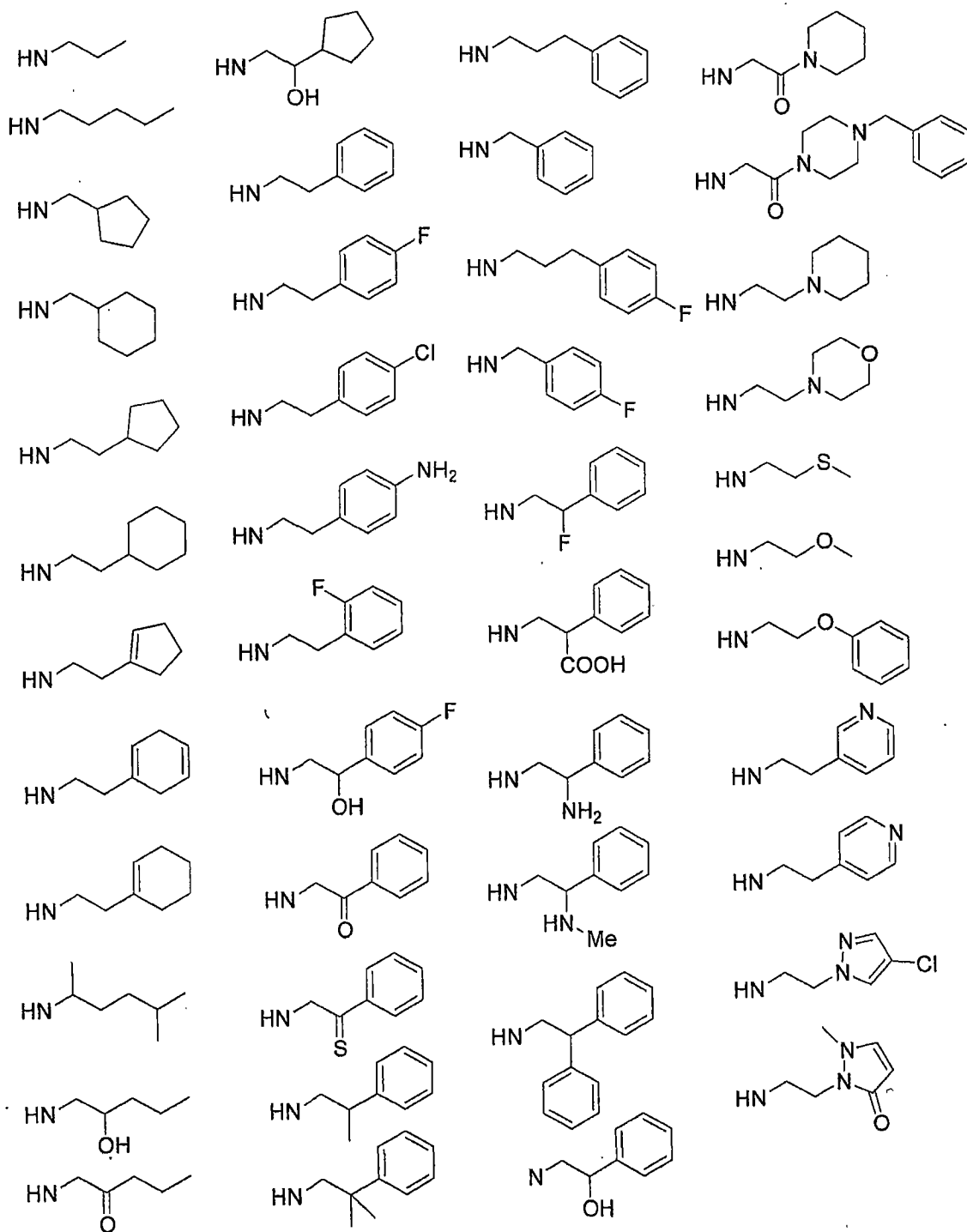


[0536]

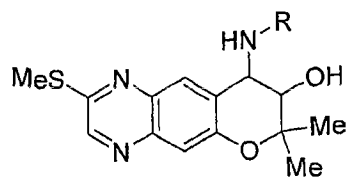


[0537]

HN-R

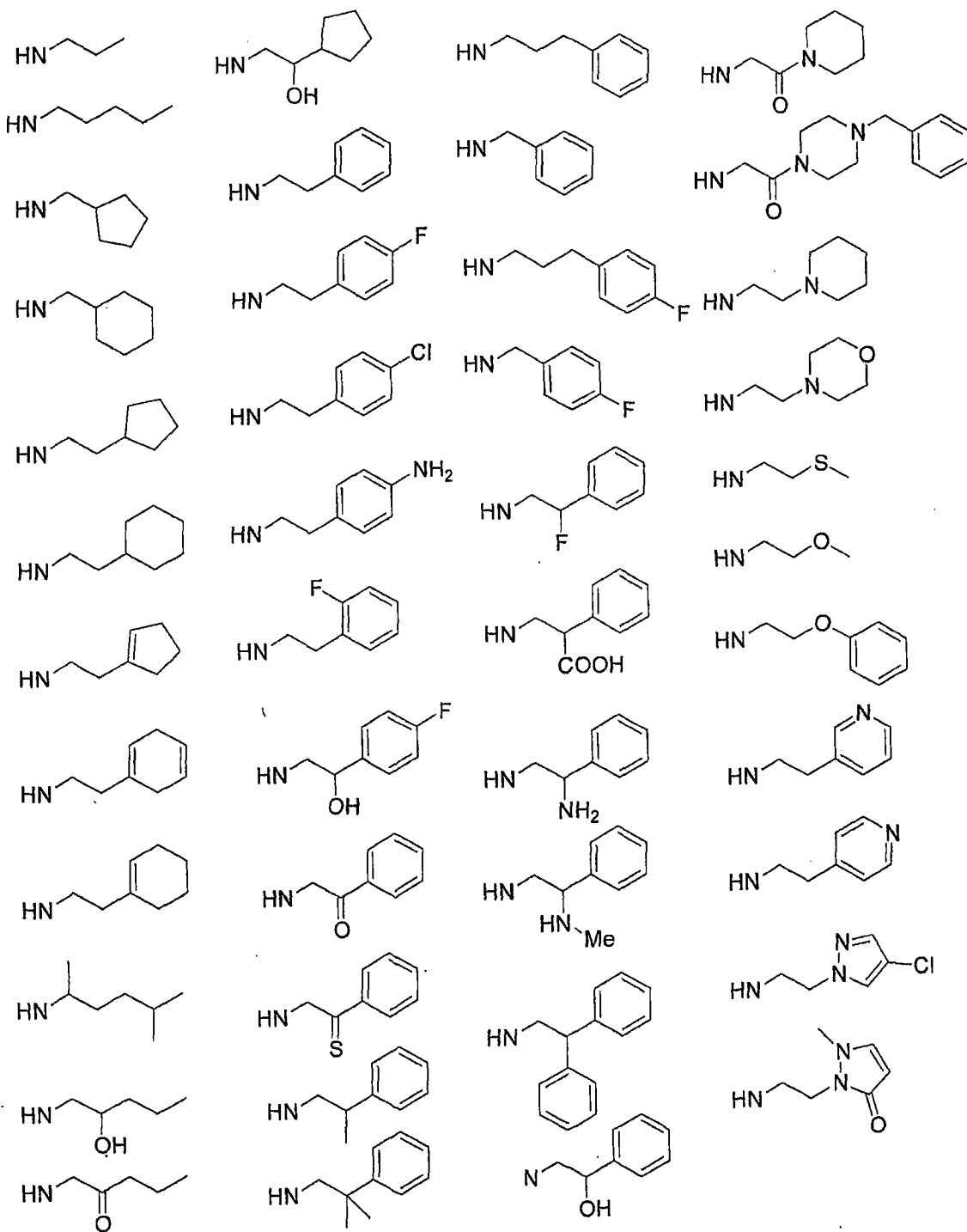


[0538]

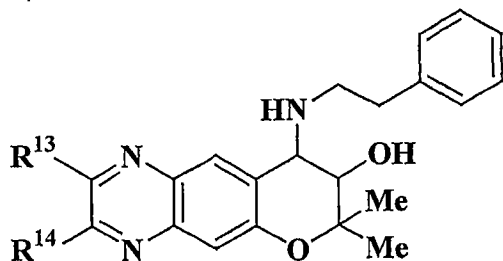


[0539]

HN-R



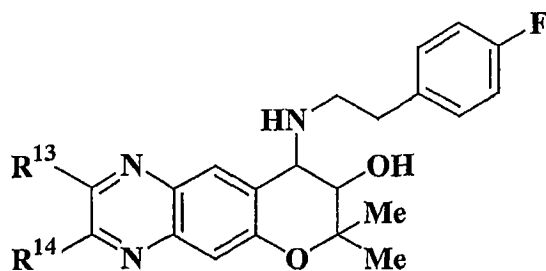
[0540]



[0541]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
Me	Et	H	OH	H	CH ₂ OH
Me	iPr	H	OMe	H	CH ₂ NH ₂
Me	nPr	Me	OEt	H	CH ₂ NHMe
Me	nBu	Et	OCF ₃	H	CH ₂ Ph
Me	tBu	iPr	OnPr	Me	CH ₂ CH ₂ Ph
Et	Me	Ph	OiPr	Me	COMe
iPr	Et	H	Ph	Me	COOH
nPr	iPr	Me	SEt	Me	CONH ₂
nBu	nPr	Et	SiPr	Me	CONHMe
tBu	nBu	iPr	NH ₂	Et	CONHMs
OMe	H	H	NHMe	Et	NHMs
OEt	Me	H	NHEt	Et	NHCOMe
OiPr	Et	H	NHPh	Et	NO ₂
OPh	iPr	CH ₂ OH	Me	iPr	CHO
SEt	H	CH ₂ NH ₂	Et	iPr	SO ₃ H
SiPr	Me	CH ₂ NHMe	iPr	iPr	SO ₂ NHMe
NH ₂	H	CH ₂ Ph	H	iPr	OH
NHMe	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	H	NHMs	Cl
NHEt	Ph	COMe	H	NHCOMe	Cl
NHPh	H	COOH	H	NO ₂	Cl
Cl	Me	CONH ₂	H	CHO	Br
Cl	Et	CONHMe	H	SO ₃ H	Br
Cl	Ph	CONHMs	Me	SO ₂ NHMe	Br
Me	Cl	NHMs	Me	OH	Br
Et	Cl	NHCOMe	Me	Cl	NHMs
Ph	Cl	NO ₂	Me	Cl	NHCOMe
Br	Me	CHO	Et	Cl	NO ₂
Br	Cl	SO ₃ H	Et	Br	CHO
Me	Br	SO ₂ NHMe	Et	Br	SO ₃ H
Cl	Br	OH	Et	Br	SO ₂ NHMe

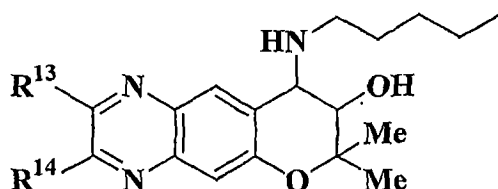
[0542]



[0543]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
Me	Et	H	OH	H	CH ₂ OH
Me	iPr	H	OMe	H	CH ₂ NH ₂
Me	nPr	Me	OEt	H	CH ₂ NHMe
Me	nBu	Et	OCF ₃	H	CH ₂ Ph
Me	tBu	iPr	OnPr	Me	CH ₂ CH ₂ Ph
Et	Me	Ph	OiPr	Me	COMe
iPr	Et	H	Ph	Me	COOH
nPr	iPr	Me	SEt	Me	CONH ₂
nBu	nPr	Et	SiPr	Me	CONHMe
tBu	nBu	iPr	NH ₂	Et	CONHMs
OMe	H	H	NHMe	Et	NHMs
OEt	Me	H	NHEt	Et	NHCOMe
OiPr	Et	H	NHPh	Et	NO ₂
OPh	iPr	CH ₂ OH	Me	iPr	CHO
SEt	H	CH ₂ NH ₂	Et	iPr	SO ₃ H
SiPr	Me	CH ₂ NHMe	iPr	iPr	SO ₂ NHMe
NH ₂	H	CH ₂ Ph	H	iPr	OH
NHMe	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	H	NHMs	Cl
NHEt	Ph	COMe	H	NHCOMe	Cl
NHPh	H	COOH	H	NO ₂	Cl
Cl	Me	CONH ₂	H	CHO	Br
Cl	Et	CONHMe	H	SO ₃ H	Br
Cl	Ph	CONHMs	Me	SO ₂ NHMe	Br
Me	Cl	NHMs	Me	OH	Br
Et	Cl	NHCOMe	Me	Cl	NHMs
Ph	Cl	NO ₂	Me	Cl	NHCOMe
Br	Me	CHO	Et	Cl	NO ₂
Br	Cl	SO ₃ H	Et	Br	CHO
Me	Br	SO ₂ NHMe	Et	Br	SO ₃ H
Cl	Br	OH	Et	Br	SO ₂ NHMe

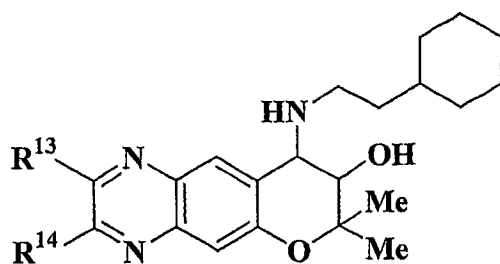
[0544]



[0545]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
Me	Et	H	OH	H	CH ₂ OH
Me	iPr	H	OMe	H	CH ₂ NH ₂
Me	nPr	Me	OEt	H	CH ₂ NHMe
Me	nBu	Et	OCF ₃	H	CH ₂ Ph
Me	tBu	iPr	OnPr	Me	CH ₂ CH ₂ Ph
Et	Me	Ph	OiPr	Me	COMe
iPr	Et	H	Ph	Me	COOH
nPr	iPr	Me	SEt	Me	CONH ₂
nBu	nPr	Et	SiPr	Me	CONHMe
tBu	nBu	iPr	NH ₂	Et	CONHMs
OMe	H	H	NHMe	Et	NHMs
OEt	Me	H	NHEt	Et	NHCOMe
OiPr	Et	H	NHPh	Et	NO ₂
OPh	iPr	CH ₂ OH	Me	iPr	CHO
SEt	H	CH ₂ NH ₂	Et	iPr	SO ₃ H
SiPr	Me	CH ₂ NHMe	iPr	iPr	SO ₂ NHMe
NH ₂	H	CH ₂ Ph	H	iPr	OH
NHMe	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	H	NHMs	Cl
NHEt	Ph	COMe	H	NHCOMe	Cl
NHPh	H	COOH	H	NO ₂	Cl
Cl	Me	CONH ₂	H	CHO	Br
Cl	Et	CONHMe	H	SO ₃ H	Br
Cl	Ph	CONHMs	Me	SO ₂ NHMe	Br
Me	Cl	NHMs	Me	OH	Br
Et	Cl	NHCOMe	Me	Cl	NHMs
Ph	Cl	NO ₂	Me	Cl	NHCOMe
Br	Me	CHO	Et	Cl	NO ₂
Br	Cl	SO ₃ H	Et	Br	CHO
Me	Br	SO ₂ NHMe	Et	Br	SO ₃ H
Cl	Br	OH	Et	Br	SO ₂ NHMe

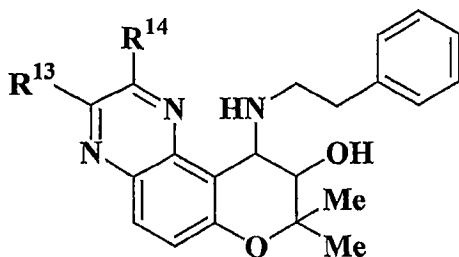
[0546]



[0547]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
Me	Et	H	OH	H	CH ₂ OH
Me	iPr	H	OMe	H	CH ₂ NH ₂
Me	nPr	Me	OEt	H	CH ₂ NHMe
Me	nBu	Et	OCF ₃	H	CH ₂ Ph
Me	tBu	iPr	OnPr	Me	CH ₂ CH ₂ Ph
Et	Me	Ph	OiPr	Me	COMe
iPr	Et	H	Ph	Me	COOH
nPr	iPr	Me	SEt	Me	CONH ₂
nBu	nPr	Et	SiPr	Me	CONHMe
tBu	nBu	iPr	NH ₂	Et	CONHMs
OMe	H	H	NHMe	Et	NHMs
OEt	Me	H	NHEt	Et	NHCOMe
OiPr	Et	H	NHPh	Et	NO ₂
OPh	iPr	CH ₂ OH	Me	iPr	CHO
SEt	H	CH ₂ NH ₂	Et	iPr	SO ₃ H
SiPr	Me	CH ₂ NHMe	iPr	iPr	SO ₂ NHMe
NH ₂	H	CH ₂ Ph	H	iPr	OH
NHMe	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	H	NHMs	Cl
NHEt	Ph	COMe	H	NHCOMe	Cl
NHPh	H	COOH	H	NO ₂	Cl
Cl	Me	CONH ₂	H	CHO	Br
Cl	Et	CONHMe	H	SO ₃ H	Br
Cl	Ph	CONHMs	Me	SO ₂ NHMe	Br
Me	Cl	NHMs	Me	OH	Br
Et	Cl	NHCOMe	Me	Cl	NHMs
Ph	Cl	NO ₂	Me	Cl	NHCOMe
Br	Me	CHO	Et	Cl	NO ₂
Br	Cl	SO ₃ H	Et	Br	CHO
Me	Br	SO ₂ NHMe	Et	Br	SO ₃ H
Cl	Br	OH	Et	Br	SO ₂ NHMe

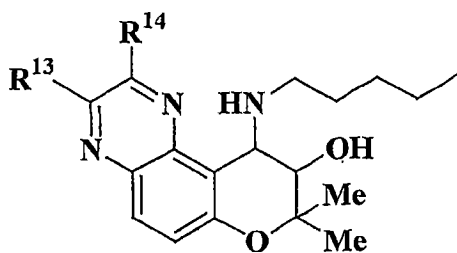
[0548]



[0549]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
Me	Et	H	OH	H	CH ₂ OH
Me	iPr	H	OMe	H	CH ₂ NH ₂
Me	nPr	Me	OEt	H	CH ₂ NHMe
Me	nBu	Et	OCF ₃	H	CH ₂ Ph
Me	tBu	iPr	OnPr	Me	CH ₂ CH ₂ Ph
Et	Me	Ph	OiPr	Me	COMe
iPr	Et	H	Ph	Me	COOH
nPr	iPr	Me	SEt	Me	CONH ₂
nBu	nPr	Et	SiPr	Me	CONHMe
tBu	nBu	iPr	NH ₂	Et	CONHMs
OMe	H	H	NHMe	Et	NHMs
OEt	Me	H	NHEt	Et	NHCOMe
OiPr	Et	H	NHPh	Et	NO ₂
OPh	iPr	CH ₂ OH	Me	iPr	CHO
SEt	H	CH ₂ NH ₂	Et	iPr	SO ₃ H
SiPr	Me	CH ₂ NHMe	iPr	iPr	SO ₂ NHMe
NH ₂	H	CH ₂ Ph	H	iPr	OH
NHMe	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	H	NHMs	Cl
NHEt	Ph	COMe	H	NHCOMe	Cl
NHPh	H	COOH	H	NO ₂	Cl
Cl	Me	CONH ₂	H	CHO	Br
Cl	Et	CONHMe	H	SO ₃ H	Br
Cl	Ph	CONHMs	Me	SO ₂ NHMe	Br
Me	Cl	NHMs	Me	OH	Br
Et	Cl	NHCOMe	Me	Cl	NHMs
Ph	Cl	NO ₂	Me	Cl	NHCOMe
Br	Me	CHO	Et	Cl	NO ₂
Br	Cl	SO ₃ H	Et	Br	CHO
Me	Br	SO ₂ NHMe	Et	Br	SO ₃ H
Cl	Br	OH	Et	Br	SO ₂ NHMe

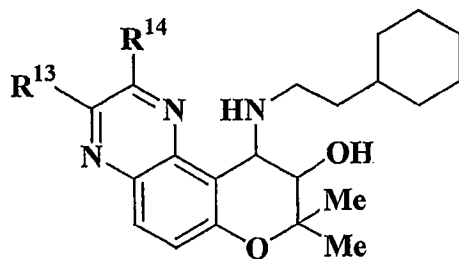
[0550]



[0551]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
Me	Et	H	OH	H	CH ₂ OH
Me	iPr	H	OMe	H	CH ₂ NH ₂
Me	nPr	Me	OEt	H	CH ₂ NHMe
Me	nBu	Et	OCF ₃	H	CH ₂ Ph
Me	tBu	iPr	OnPr	Me	CH ₂ CH ₂ Ph
Et	Me	Ph	OiPr	Me	COMe
iPr	Et	H	Ph	Me	COOH
nPr	iPr	Me	SEt	Me	CONH ₂
nBu	nPr	Et	SiPr	Me	CONHMe
tBu	nBu	iPr	NH ₂	Et	CONHMs
OMe	H	H	NHMe	Et	NHMs
OEt	Me	H	NHEt	Et	NHCOMe
OiPr	Et	H	NHPh	Et	NO ₂
OPh	iPr	CH ₂ OH	Me	iPr	CHO
SEt	H	CH ₂ NH ₂	Et	iPr	SO ₃ H
SiPr	Me	CH ₂ NHMe	iPr	iPr	SO ₂ NHMe
NH ₂	H	CH ₂ Ph	H	iPr	OH
NHMe	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	H	NHMs	Cl
NHEt	Ph	COMe	H	NHCOMe	Cl
NHPh	H	COOH	H	NO ₂	Cl
Cl	Me	CONH ₂	H	CHO	Br
Cl	Et	CONHMe	H	SO ₃ H	Br
Cl	Ph	CONHMs	Me	SO ₂ NHMe	Br
Me	Cl	NHMs	Me	OH	Br
Et	Cl	NHCOMe	Me	Cl	NHMs
Ph	Cl	NO ₂	Me	Cl	NHCOMe
Br	Me	CHO	Et	Cl	NO ₂
Br	Cl	SO ₃ H	Et	Br	CHO
Me	Br	SO ₂ NHMe	Et	Br	SO ₃ H
Cl	Br	OH	Et	Br	SO ₂ NHMe

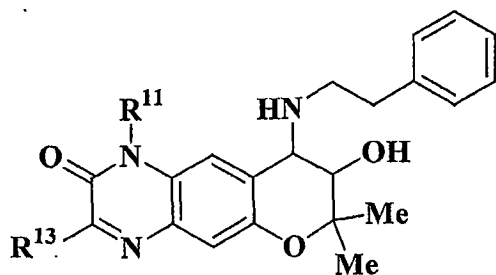
[0552]



[0553]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴	R ¹³	R ¹⁴
Me	Et	H	OH	H	CH ₂ OH
Me	iPr	H	OMe	H	CH ₂ NH ₂
Me	nPr	Me	OEt	H	CH ₂ NHMe
Me	nBu	Et	OCF ₃	H	CH ₂ Ph
Me	tBu	iPr	OnPr	Me	CH ₂ CH ₂ Ph
Et	Me	Ph	OiPr	Me	COMe
iPr	Et	H	Ph	Me	COOH
nPr	iPr	Me	SEt	Me	CONH ₂
nBu	nPr	Et	SiPr	Me	CONHMe
tBu	nBu	iPr	NH ₂	Et	CONHMs
OMe	H	H	NHMe	Et	NHMs
OEt	Me	H	NHEt	Et	NHCOMe
OiPr	Et	H	NHPh	Et	NO ₂
OPh	iPr	CH ₂ OH	Me	iPr	CHO
SEt	H	CH ₂ NH ₂	Et	iPr	SO ₃ H
SiPr	Me	CH ₂ NHMe	iPr	iPr	SO ₂ NHMe
NH ₂	H	CH ₂ Ph	H	iPr	OH
NHMe	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	H	NHMs	Cl
NHEt	Ph	COMe	H	NHCOMe	Cl
NHPh	H	COOH	H	NO ₂	Cl
Cl	Me	CONH ₂	H	CHO	Br
Cl	Et	CONHMe	H	SO ₃ H	Br
Cl	Ph	CONHMs	Me	SO ₂ NHMe	Br
Me	Cl	NHMs	Me	OH	Br
Et	Cl	NHCOMe	Me	Cl	NHMs
Ph	Cl	NO ₂	Me	Cl	NHCOMe
Br	Me	CHO	Et	Cl	NO ₂
Br	Cl	SO ₃ H	Et	Br	CHO
Me	Br	SO ₂ NHMe	Et	Br	SO ₃ H
Cl	Br	OH	Et	Br	SO ₂ NHMe

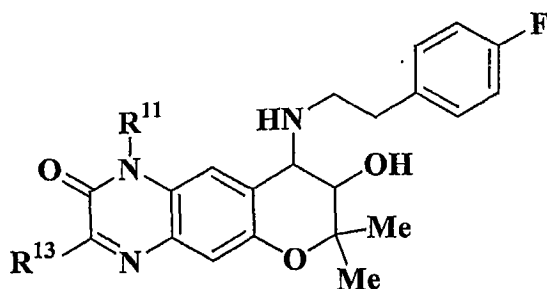
[0554]



[0555]

R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Et	H	Cl	H	OMe
H	iPr	H	Br	H	OCF ₃
H	nPr	H	NO ₂	H	OEt
H	nBu	H	CHO	H	OiPr
H	tBu	H	SO ₃ H	H	SMe
Me	H	Me	Cl	Me	OMe
Me	Me	Me	Br	Me	OCF ₃
Me	Et	Me	CH ₂ OH	Me	OEt
Me	iPr	Me	CH ₂ NH ₂	Me	SMe
Me	nPr	Me	CH ₂ NHMe	Me	OiPr
Me	nBu	Me	CH ₂ Ph	Me	OnPr
Et	H	Et	COMe	Et	NHMe
Et	Me	Et	COOH	Et	NH ₂ Et
Et	Et	Et	CONH ₂	Et	NMe ₂
iPr	H	iPr	CONHMe	iPr	NMeEt
nPr	Me	nPr	CONHMs	nPr	OMe
nBu	Et	nBu	NHMs	nBu	OCF ₃
tBu	Me	tBu	NHCOMe	tBu	OEt
Ph	Ph	Ph	NO ₂	Ph	OiPr
CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	CHO	CH ₂ OH	SMe
CH ₂ OH	Me	CH ₂ OH	SO ₃ H	CH ₂ OH	OPh
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OMe	SO ₂ NHMe	CH ₂ OMe	SPh
CH ₂ OMe	Ph	CH ₂ OMe	OH	CH ₂ OMe	NHPh
CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ NH ₂	COMe	CH ₂ NH ₂	OMe
CH ₂ NH ₂	Me	CH ₂ NH ₂	COOH	CH ₂ NH ₂	OCF ₃
CH ₂ NH ₂	Et	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	CH ₂ NH ₂	OEt
CH ₂ NHMe	Me	CH ₂ NHMe	CONHMe	CH ₂ NHMe	OiPr
CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	CONHMs	CH ₂ Ph	SMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ Ph	NHMs	CH ₂ Ph	OPh
CH ₂ CH ₂ Ph	iPr	CH ₂ CH ₂ Ph	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SPh

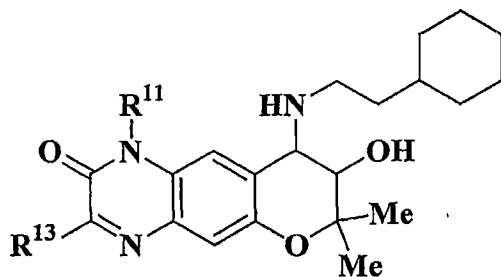
[0556]



[0557]

R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Et	H	Cl	H	OMe
H	iPr	H	Br	H	OCF ₃
H	nPr	H	NO ₂	H	OEt
H	nBu	H	CHO	H	OiPr
H	tBu	H	SO ₃ H	H	SMe
Me	H	Me	Cl	Me	OMe
Me	Me	Me	Br	Me	OCF ₃
Me	Et	Me	CH ₂ OH	Me	OEt
Me	iPr	Me	CH ₂ NH ₂	Me	SMe
Me	nPr	Me	CH ₂ NHMe	Me	OiPr
Me	nBu	Me	CH ₂ Ph	Me	OnPr
Et	H	Et	COMe	Et	NHMe
Et	Me	Et	COOH	Et	NHEt
Et	Et	Et	CONH ₂	Et	NMe ₂
iPr	H	iPr	CONHMe	iPr	NMeEt
nPr	Me	nPr	CONHMs	nPr	OMe
nBu	Et	nBu	NHMs	nBu	OCF ₃
tBu	Me	tBu	NHCOMe	tBu	OEt
Ph	Ph	Ph	NO ₂	Ph	OiPr
CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	CHO	CH ₂ OH	SMe
CH ₂ OH	Me	CH ₂ OH	SO ₃ H	CH ₂ OH	OPh
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OMe	SO ₂ NHMe	CH ₂ OMe	SPh
CH ₂ OMe	Ph	CH ₂ OMe	OH	CH ₂ OMe	NHPh
CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ NH ₂	COMe	CH ₂ NH ₂	OMe
CH ₂ NH ₂	Me	CH ₂ NH ₂	COOH	CH ₂ NH ₂	OCF ₃
CH ₂ NH ₂	Et	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	CH ₂ NH ₂	OEt
CH ₂ NHMe	Me	CH ₂ NHMe	CONHMe	CH ₂ NHMe	OiPr
CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	CONHMs	CH ₂ Ph	SMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ Ph	NHMs	CH ₂ Ph	OPh
CH ₂ CH ₂ Ph	iPr	CH ₂ CH ₂ Ph	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SPh

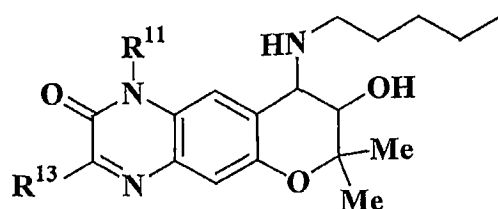
[0558]



[0559]

R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Et	H	Cl	H	OMe
H	iPr	H	Br	H	OCF ₃
H	nPr	H	NO ₂	H	OEt
H	nBu	H	CHO	H	OiPr
H	tBu	H	SO ₃ H	H	SMe
Me	H	Me	Cl	Me	OMe
Me	Me	Me	Br	Me	OCF ₃
Me	Et	Me	CH ₂ OH	Me	OEt
Me	iPr	Me	CH ₂ NH ₂	Me	SMe
Me	nPr	Me	CH ₂ NHMe	Me	OiPr
Me	nBu	Me	CH ₂ Ph	Me	OnPr
Et	H	Et	COMe	Et	NHMe
Et	Me	Et	COOH	Et	NHEt
Et	Et	Et	CONH ₂	Et	NMe ₂
iPr	H	iPr	CONHMe	iPr	NMeEt
nPr	Me	nPr	CONHMs	nPr	OMe
nBu	Et	nBu	NHMs	nBu	OCF ₃
tBu	Me	tBu	NHCOMe	tBu	OEt
Ph	Ph	Ph	NO ₂	Ph	OiPr
CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	CHO	CH ₂ OH	SMe
CH ₂ OH	Me	CH ₂ OH	SO ₃ H	CH ₂ OH	OPh
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OMe	SO ₂ NHMe	CH ₂ OMe	SPh
CH ₂ OMe	Ph	CH ₂ OMe	OH	CH ₂ OMe	NHPh
CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ NH ₂	COMe	CH ₂ NH ₂	OMe
CH ₂ NH ₂	Me	CH ₂ NH ₂	COOH	CH ₂ NH ₂	OCF ₃
CH ₂ NH ₂	Et	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	CH ₂ NH ₂	OEt
CH ₂ NHMe	Me	CH ₂ NHMe	CONHMe	CH ₂ NHMe	OiPr
CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	CONHMs	CH ₂ Ph	SMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ Ph	NHMs	CH ₂ Ph	OPh
CH ₂ CH ₂ Ph	iPr	CH ₂ CH ₂ Ph	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SPh

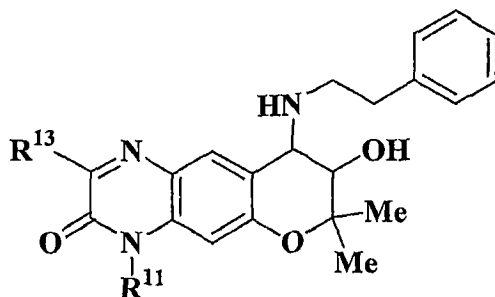
[0560]



[0561]

R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Et	H	Cl	H	OMe
H	iPr	H	Br	H	OCF ₃
H	nPr	H	NO ₂	H	OEt
H	nBu	H	CHO	H	OiPr
H	tBu	H	SO ₃ H	H	SMe
Me	H	Me	Cl	Me	OMe
Me	Me	Me	Br	Me	OCF ₃
Me	Et	Me	CH ₂ OH	Me	OEt
Me	iPr	Me	CH ₂ NH ₂	Me	SMe
Me	nPr	Me	CH ₂ NHMe	Me	OiPr
Me	nBu	Me	CH ₂ Ph	Me	OnPr
Et	H	Et	COMe	Et	NHMe
Et	Me	Et	COOH	Et	NHEt
Et	Et	Et	CONH ₂	Et	NMe ₂
iPr	H	iPr	CONHMe	iPr	NMeEt
nPr	Me	nPr	CONHMs	nPr	OMe
nBu	Et	nBu	NHMs	nBu	OCF ₃
tBu	Me	tBu	NHCOMe	tBu	OEt
Ph	Ph	Ph	NO ₂	Ph	OiPr
CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	CHO	CH ₂ OH	SMe
CH ₂ OH	Me	CH ₂ OH	SO ₃ H	CH ₂ OH	OPh
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OMe	SO ₂ NHMe	CH ₂ OMe	SPh
CH ₂ OMe	Ph	CH ₂ OMe	OH	CH ₂ OMe	NHPh
CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ NH ₂	COMe	CH ₂ NH ₂	OMe
CH ₂ NH ₂	Me	CH ₂ NH ₂	COOH	CH ₂ NH ₂	OCF ₃
CH ₂ NH ₂	Et	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	CH ₂ NH ₂	OEt
CH ₂ NHMe	Me	CH ₂ NHMe	CONHMe	CH ₂ NHMe	OiPr
CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	CONHMs	CH ₂ Ph	SMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ Ph	NHMs	CH ₂ Ph	OPh
CH ₂ CH ₂ Ph	iPr	CH ₂ CH ₂ Ph	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SPh

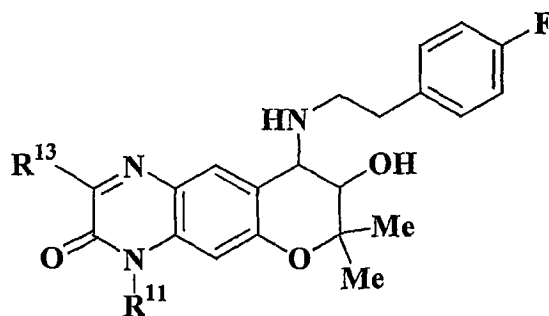
[0562]



[0563]

R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Et	H	Cl	H	OMe
H	iPr	H	Br	H	OCF ₃
H	nPr	H	NO ₂	H	OEt
H	nBu	H	CHO	H	OiPr
H	tBu	H	SO ₃ H	H	SMe
Me	H	Me	Cl	Me	OMe
Me	Me	Me	Br	Me	OCF ₃
Me	Et	Me	CH ₂ OH	Me	OEt
Me	iPr	Me	CH ₂ NH ₂	Me	SMe
Me	nPr	Me	CH ₂ NHMe	Me	OiPr
Me	nBu	Me	CH ₂ Ph	Me	OnPr
Et	H	Et	COMe	Et	NHMe
Et	Me	Et	COOH	Et	NHEt
Et	Et	Et	CONH ₂	Et	NMe ₂
iPr	H	iPr	CONHMe	iPr	NMeEt
nPr	Me	nPr	CONHMs	nPr	OMe
nBu	Et	nBu	NHMs	nBu	OCF ₃
tBu	Me	tBu	NHCOMe	tBu	OEt
Ph	Ph	Ph	NO ₂	Ph	OiPr
CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	CHO	CH ₂ OH	SMe
CH ₂ OH	Me	CH ₂ OH	SO ₃ H	CH ₂ OH	OPh
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OMe	SO ₂ NHMe	CH ₂ OMe	SPh
CH ₂ OMe	Ph	CH ₂ OMe	OH	CH ₂ OMe	NHPh
CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ NH ₂	COMe	CH ₂ NH ₂	OMe
CH ₂ NH ₂	Me	CH ₂ NH ₂	COOH	CH ₂ NH ₂	OCF ₃
CH ₂ NH ₂	Et	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	CH ₂ NH ₂	OEt
CH ₂ NHMe	Me	CH ₂ NHMe	CONHMe	CH ₂ NHMe	OiPr
CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	CONHMs	CH ₂ Ph	SMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ Ph	NHMs	CH ₂ Ph	OPh
CH ₂ CH ₂ Ph	iPr	CH ₂ CH ₂ Ph	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SPh

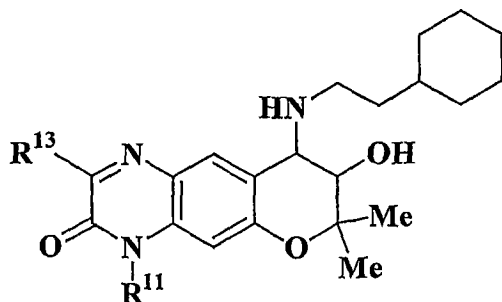
[0564]



[0565]

R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Et	H	Cl	H	OMe
H	iPr	H	Br	H	OCF ₃
H	nPr	H	NO ₂	H	OEt
H	nBu	H	CHO	H	OiPr
H	tBu	H	SO ₃ H	H	SMe
Me	H	Me	Cl	Me	OMe
Me	Me	Me	Br	Me	OCF ₃
Me	Et	Me	CH ₂ OH	Me	OEt
Me	iPr	Me	CH ₂ NH ₂	Me	SMe
Me	nPr	Me	CH ₂ NHMe	Me	OiPr
Me	nBu	Me	CH ₂ Ph	Me	OnPr
Et	H	Et	COMe	Et	NHMe
Et	Me	Et	COOH	Et	NHEt
Et	Et	Et	CONH ₂	Et	NMe ₂
iPr	H	iPr	CONHMe	iPr	NMeEt
nPr	Me	nPr	CONHMs	nPr	OMe
nBu	Et	nBu	NHMs	nBu	OCF ₃
tBu	Me	tBu	NHCOMe	tBu	OEt
Ph	Ph	Ph	NO ₂	Ph	OiPr
CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	CHO	CH ₂ OH	SMe
CH ₂ OH	Me	CH ₂ OH	SO ₃ H	CH ₂ OH	OPh
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OMe	SO ₂ NHMe	CH ₂ OMe	SPh
CH ₂ OMe	Ph	CH ₂ OMe	OH	CH ₂ OMe	NHPh
CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ NH ₂	COMe	CH ₂ NH ₂	OMe
CH ₂ NH ₂	Me	CH ₂ NH ₂	COOH	CH ₂ NH ₂	OCF ₃
CH ₂ NH ₂	Et	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	CH ₂ NH ₂	OEt
CH ₂ NHMe	Me	CH ₂ NHMe	CONHMe	CH ₂ NHMe	OiPr
CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	CONHMs	CH ₂ Ph	SMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ Ph	NHMs	CH ₂ Ph	OPh
CH ₂ CH ₂ Ph	iPr	CH ₂ CH ₂ Ph	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SPh

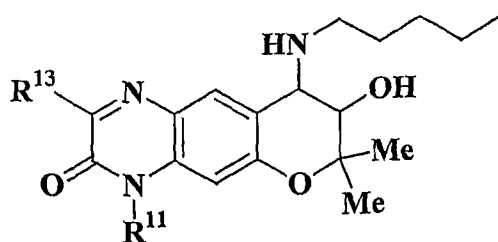
[0566]



[0567]

R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Et	H	Cl	H	OMe
H	iPr	H	Br	H	OCF ₃
H	nPr	H	NO ₂	H	OEt
H	nBu	H	CHO	H	OiPr
H	tBu	H	SO ₃ H	H	SMe
Me	H	Me	Cl	Me	OMe
Me	Me	Me	Br	Me	OCF ₃
Me	Et	Me	CH ₂ OH	Me	OEt
Me	iPr	Me	CH ₂ NH ₂	Me	SMe
Me	nPr	Me	CH ₂ NHMe	Me	OiPr
Me	nBu	Me	CH ₂ Ph	Me	OnPr
Et	H	Et	COMe	Et	NHMe
Et	Me	Et	COOH	Et	NHEt
Et	Et	Et	CONH ₂	Et	NMe ₂
iPr	H	iPr	CONHMe	iPr	NMeEt
nPr	Me	nPr	CONHMs	nPr	OMe
nBu	Et	nBu	NHMs	nBu	OCF ₃
tBu	Me	tBu	NHCOMe	tBu	OEt
Ph	Ph	Ph	NO ₂	Ph	OiPr
CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	CHO	CH ₂ OH	SMe
CH ₂ OH	Me	CH ₂ OH	SO ₃ H	CH ₂ OH	OPh
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OMe	SO ₂ NHMe	CH ₂ OMe	SPh
CH ₂ OMe	Ph	CH ₂ OMe	OH	CH ₂ OMe	NHPh
CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ NH ₂	COMe	CH ₂ NH ₂	OMe
CH ₂ NH ₂	Me	CH ₂ NH ₂	COOH	CH ₂ NH ₂	OCF ₃
CH ₂ NH ₂	Et	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	CH ₂ NH ₂	OEt
CH ₂ NHMe	Me	CH ₂ NHMe	CONHMe	CH ₂ NHMe	OiPr
CH ₂ Ph.	Me	CH ₂ Ph	CONHMs	CH ₂ Ph	SMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ Ph	NHMs	CH ₂ Ph	OPh
CH ₂ CH ₂ Ph	iPr	CH ₂ CH ₂ Ph	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SPh

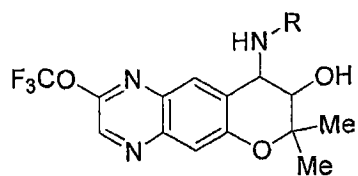
[0568]



[0569]

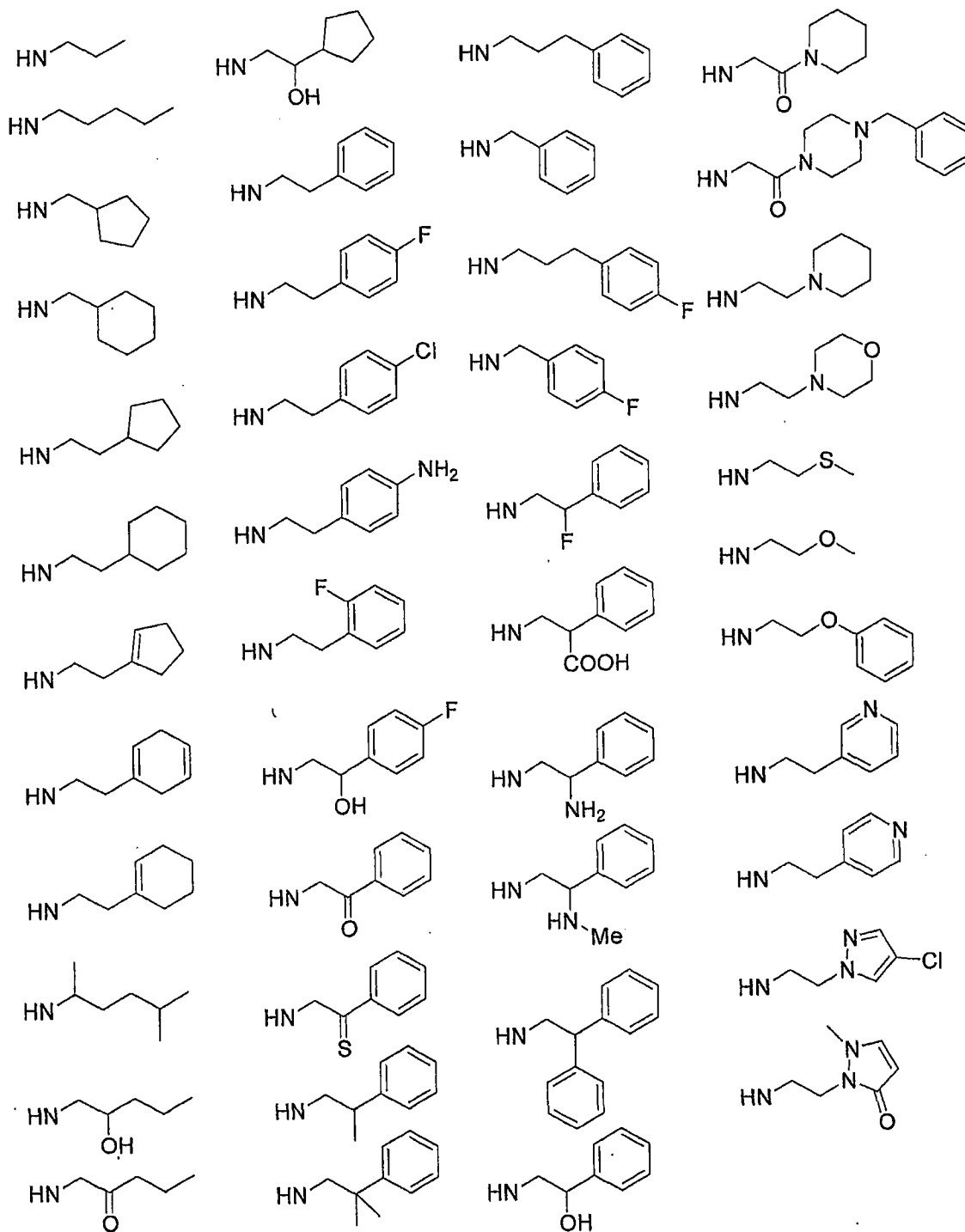
R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³	R ¹¹	R ¹³
H	Et	H	Cl	H	OMe
H	iPr	H	Br	H	OCF ₃
H	nPr	H	NO ₂	H	OEt
H	nBu	H	CHO	H	OiPr
H	tBu	H	SO ₃ H	H	SMe
Me	H	Me	Cl	Me	OMe
Me	Me	Me	Br	Me	OCF ₃
Me	Et	Me	CH ₂ OH	Me	OEt
Me	iPr	Me	CH ₂ NH ₂	Me	SMe
Me	nPr	Me	CH ₂ NHMe	Me	OiPr
Me	nBu	Me	CH ₂ Ph	Me	OnPr
Et	H	Et	COMe	Et	NHMe
Et	Me	Et	COOH	Et	NHEt
Et	Et	Et	CONH ₂	Et	NMe ₂
iPr	H	iPr	CONHMe	iPr	NMeEt
nPr	Me	nPr	CONHMs	nPr	OMe
nBu	Et	nBu	NHMs	nBu	OCF ₃
tBu	Me	tBu	NHCOMe	tBu	OEt
Ph	Ph	Ph	NO ₂	Ph	OiPr
CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	CHO	CH ₂ OH	SMe
CH ₂ OH	Me	CH ₂ OH	SO ₃ H	CH ₂ OH	OPh
CH ₂ OMe	Et	CH ₂ OMe	SO ₂ NHMe	CH ₂ OMe	SPh
CH ₂ OMe	Ph	CH ₂ OMe	OH	CH ₂ OMe	NHPh
CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ NH ₂	COMe	CH ₂ NH ₂	OMe
CH ₂ NH ₂	Me	CH ₂ NH ₂	COOH	CH ₂ NH ₂	OCF ₃
CH ₂ NH ₂	Et	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	CH ₂ NH ₂	OEt
CH ₂ NHMe	Me	CH ₂ NHMe	CONHMe	CH ₂ NHMe	OiPr
CH ₂ Ph	Me	CH ₂ Ph	CONHMs	CH ₂ Ph	SMe
CH ₂ Ph	Et	CH ₂ Ph	NHMs	CH ₂ Ph	OPh
CH ₂ CH ₂ Ph	iPr	CH ₂ CH ₂ Ph	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	SPh

[0570]

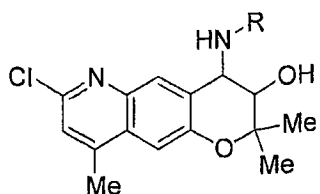


[0571]

HN-R



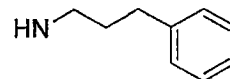
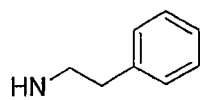
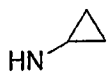
[0572]



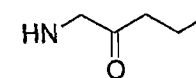
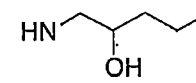
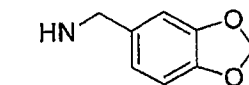
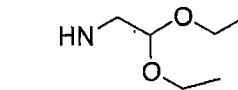
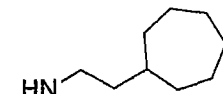
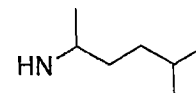
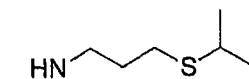
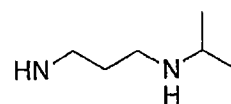
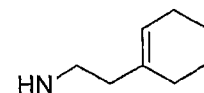
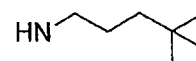
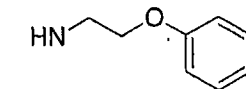
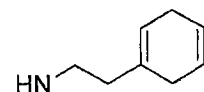
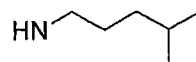
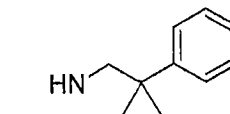
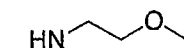
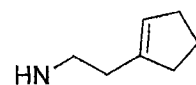
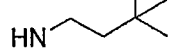
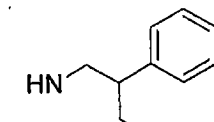
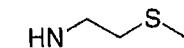
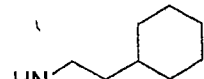
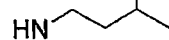
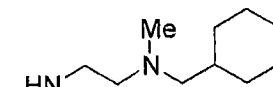
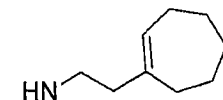
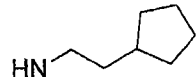
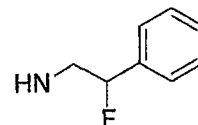
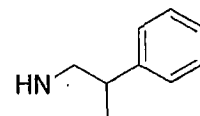
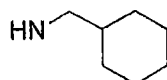
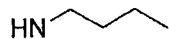
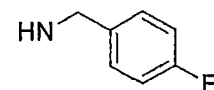
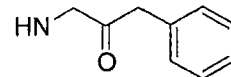
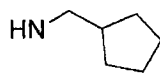
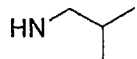
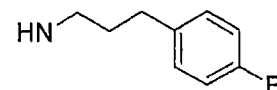
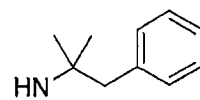
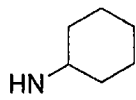
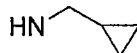
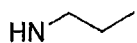
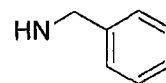
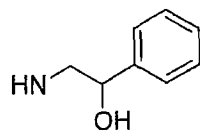
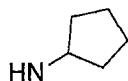
[0573]

HN-R

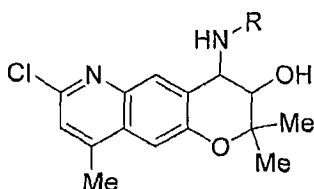
HN-Me



HN-Et

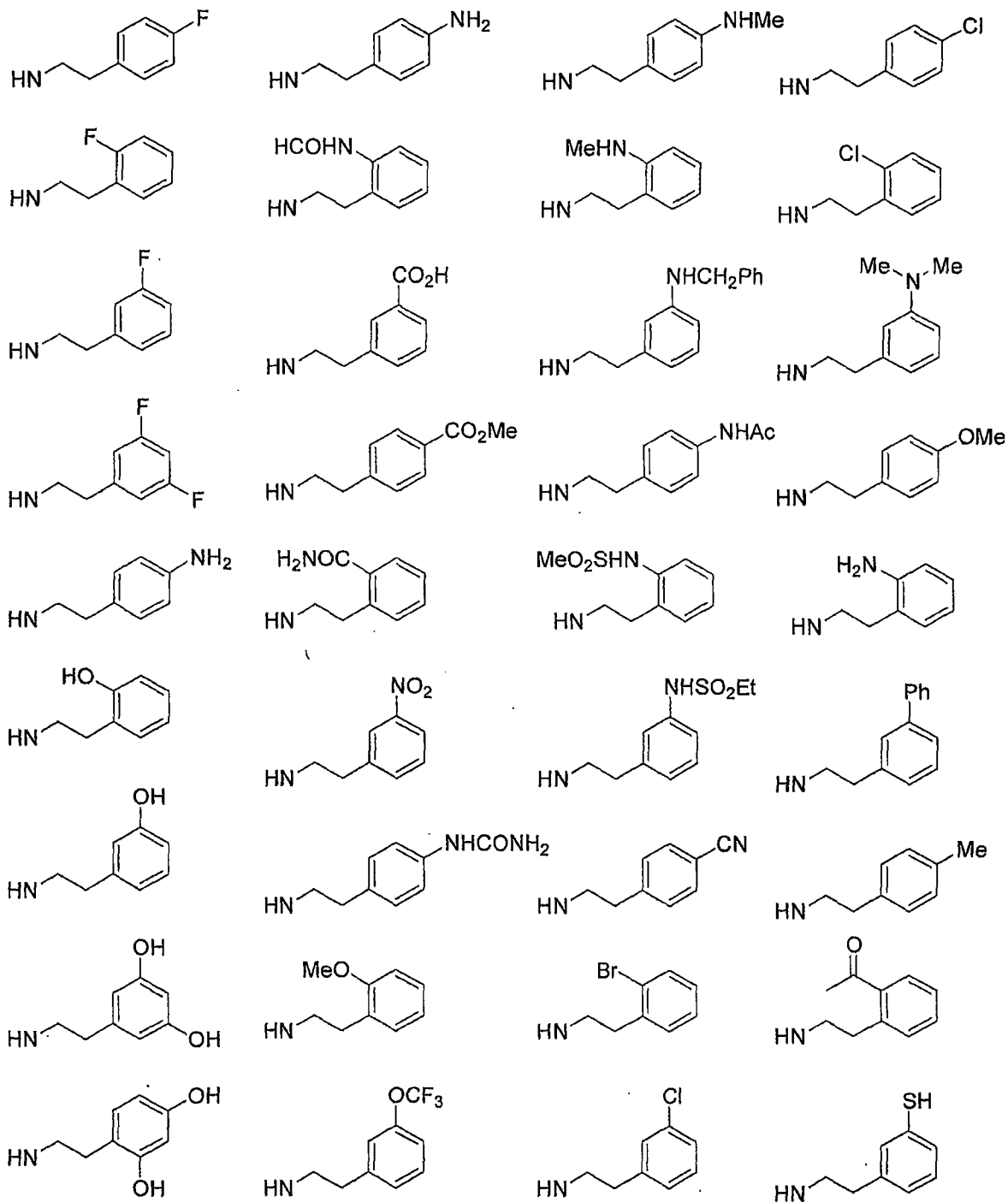


[0574]

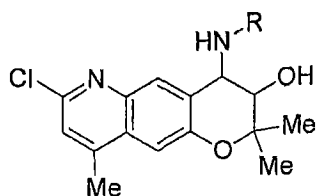


[0575]

HN-R

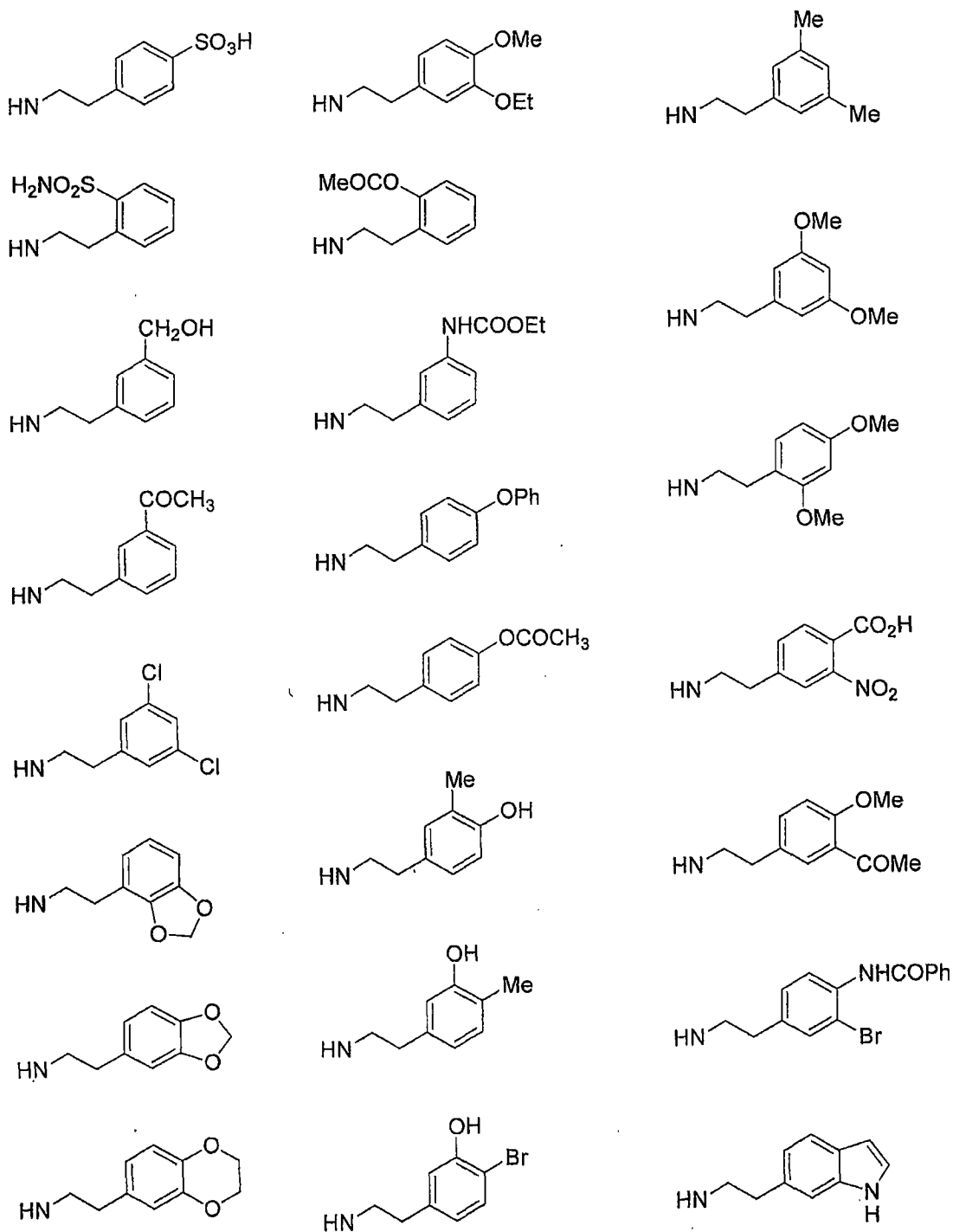


[0576]

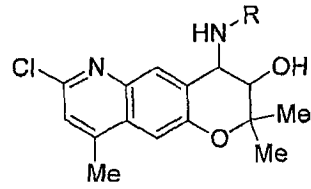


[0577]

HN-R

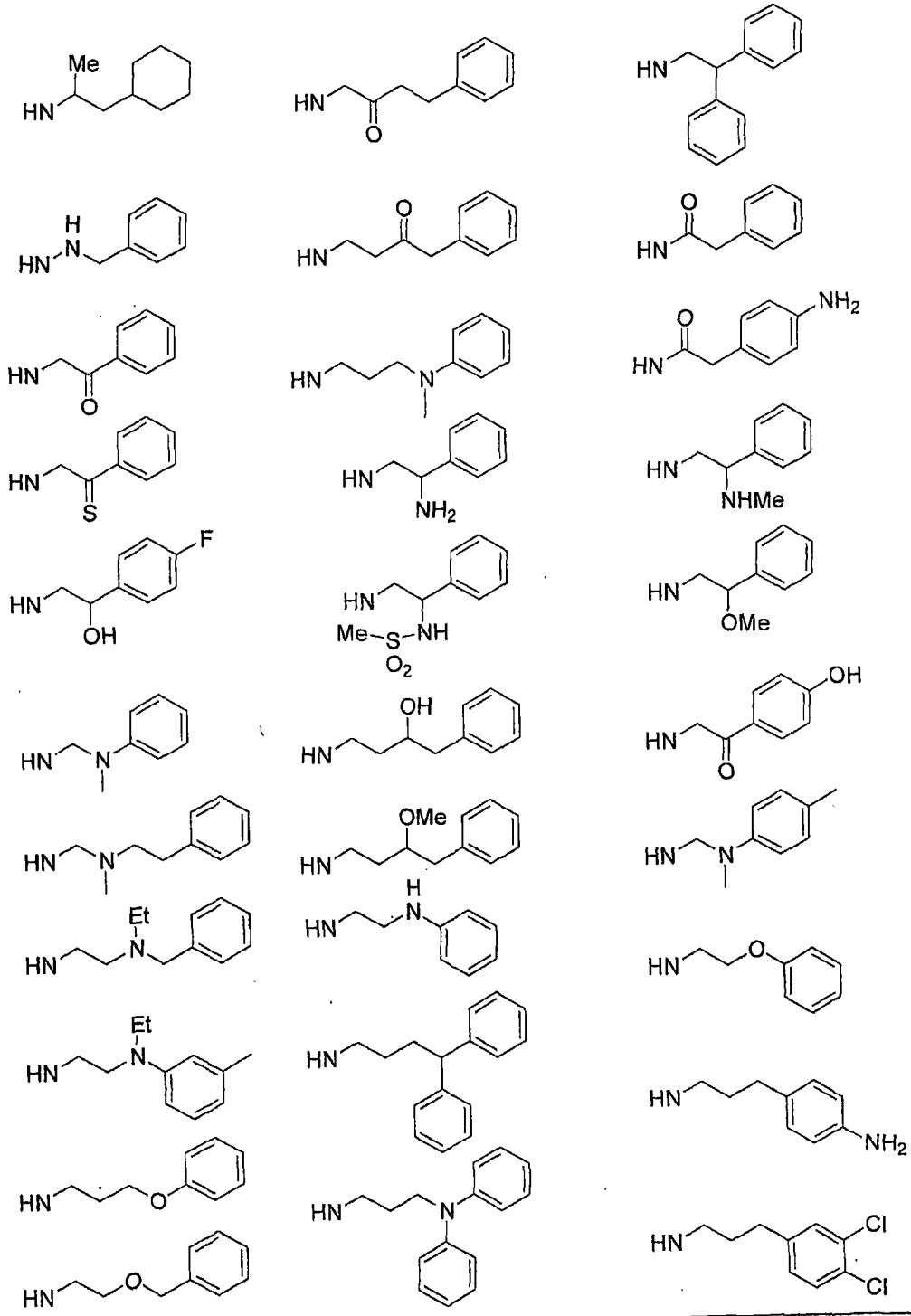


[0578]

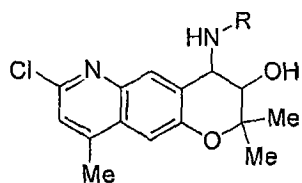


[0579]

HN-R

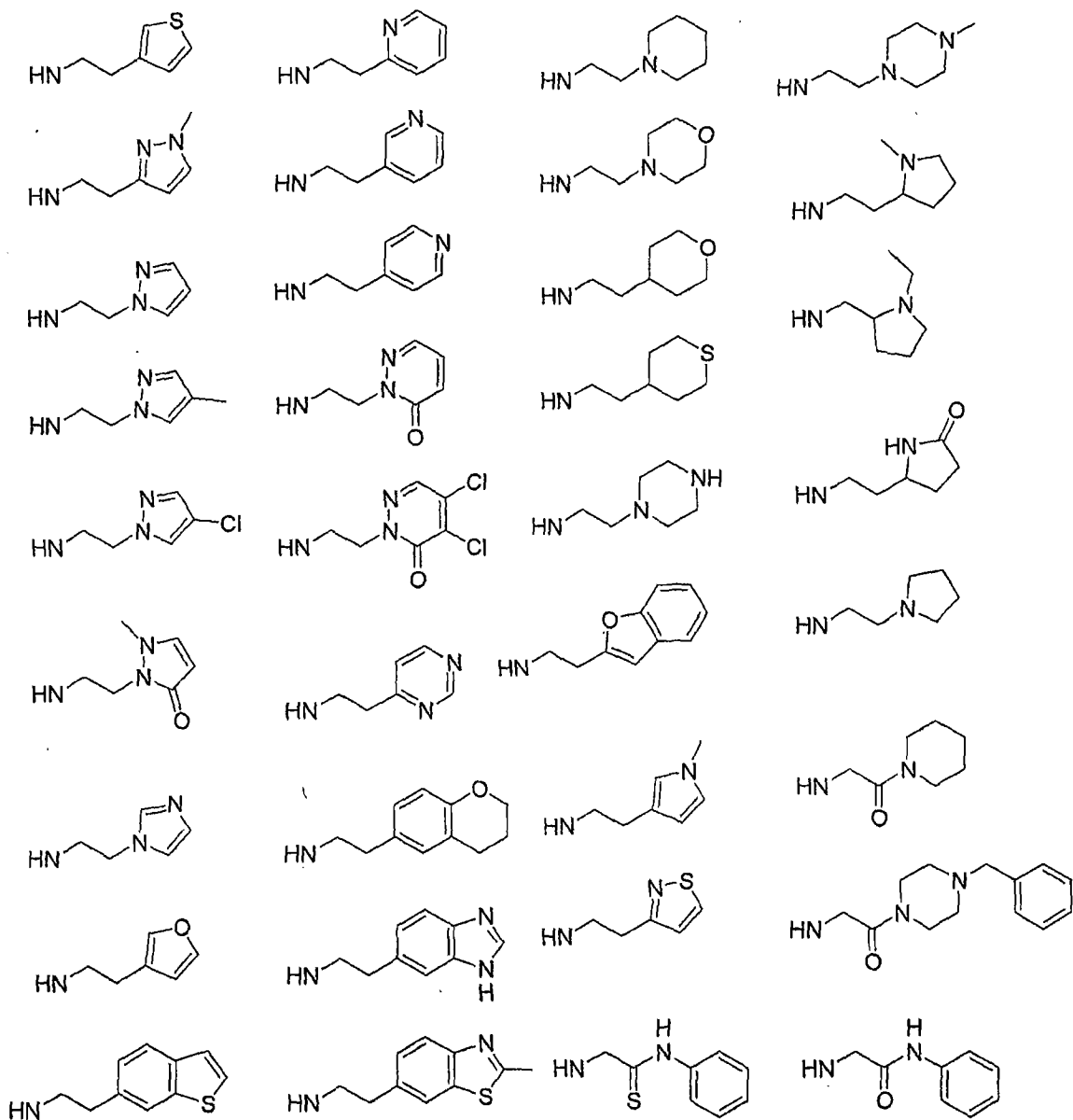


[0580]

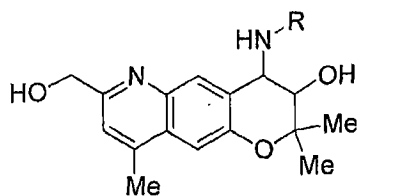


[0581]

HN-R

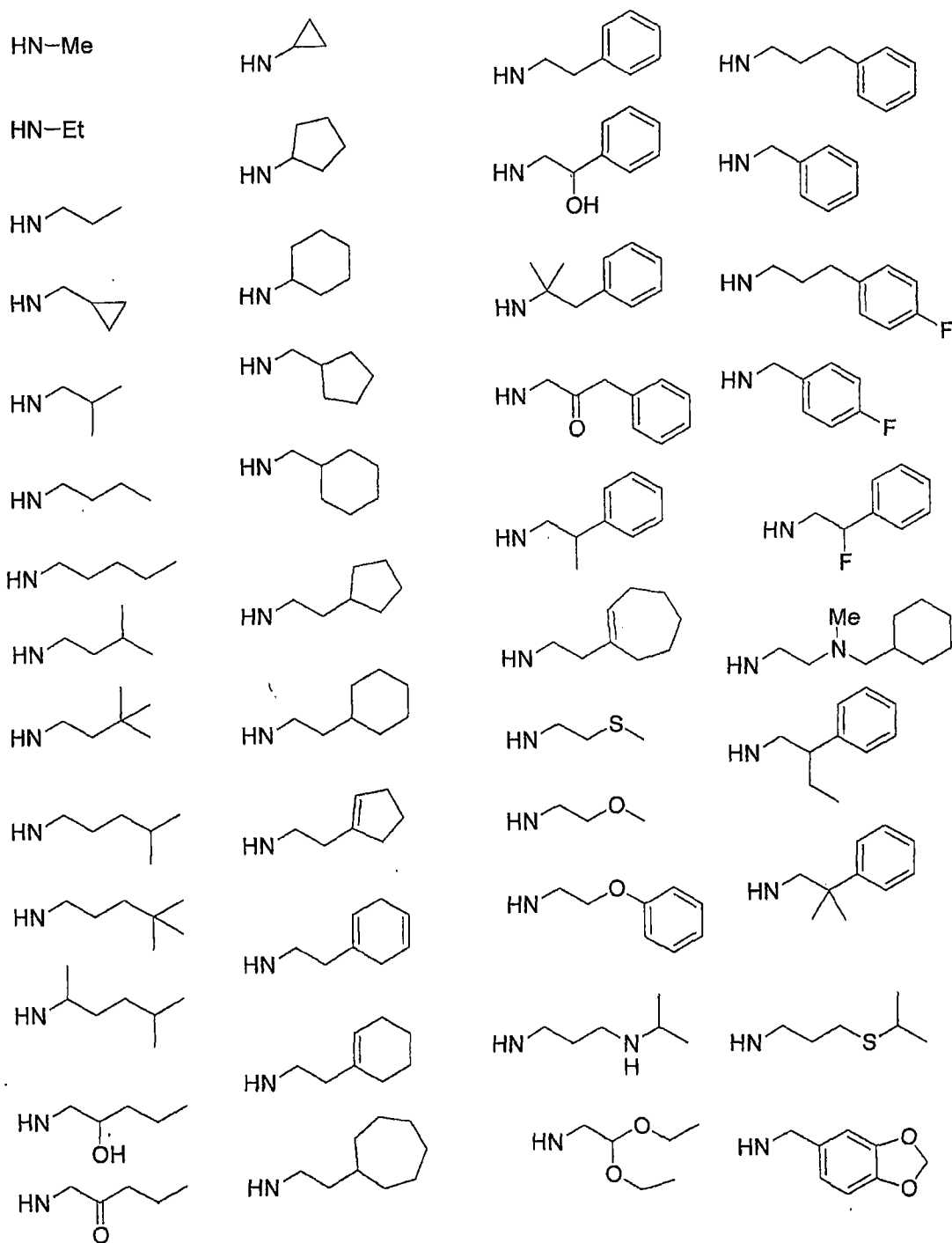


[0582]

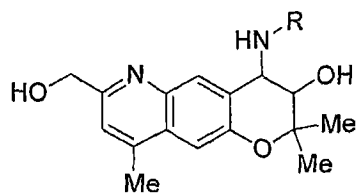


[0583]

HN-R

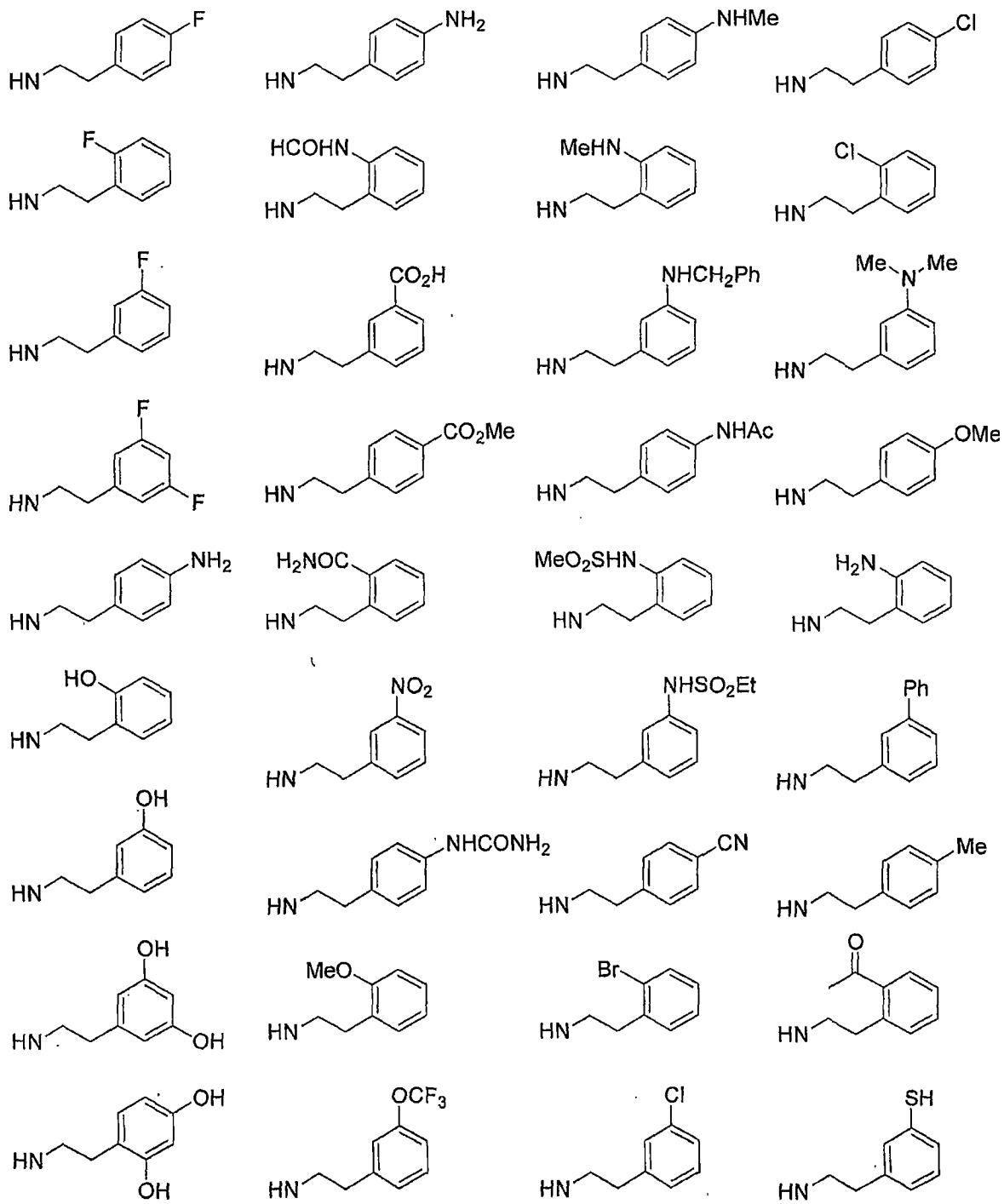


[0584]

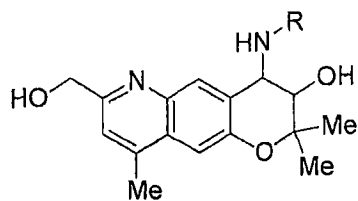


[0585]

HN-R

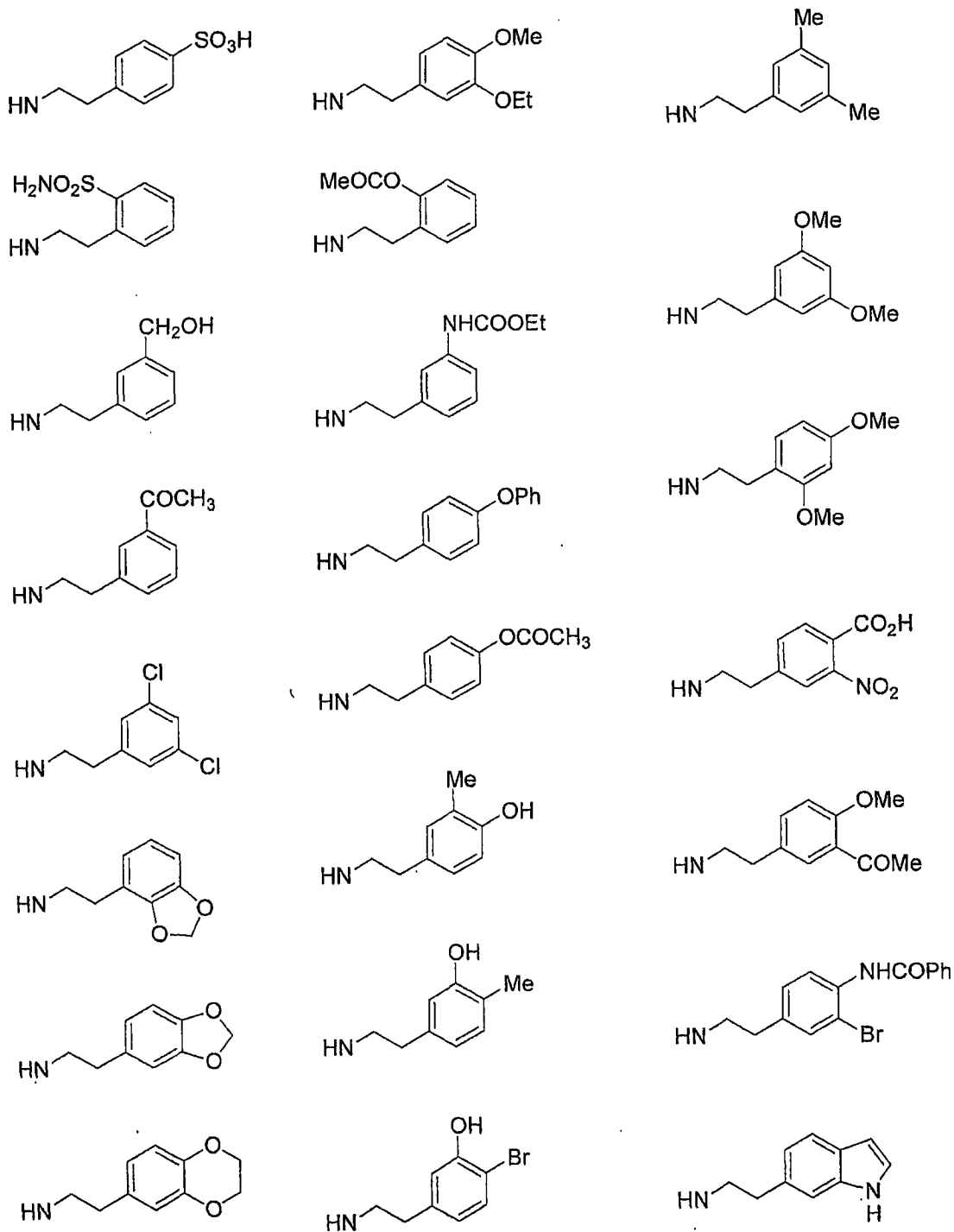


[0586]

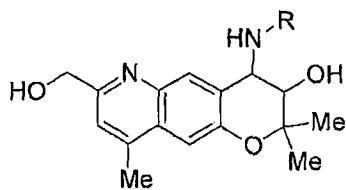


[0587]

HN-R

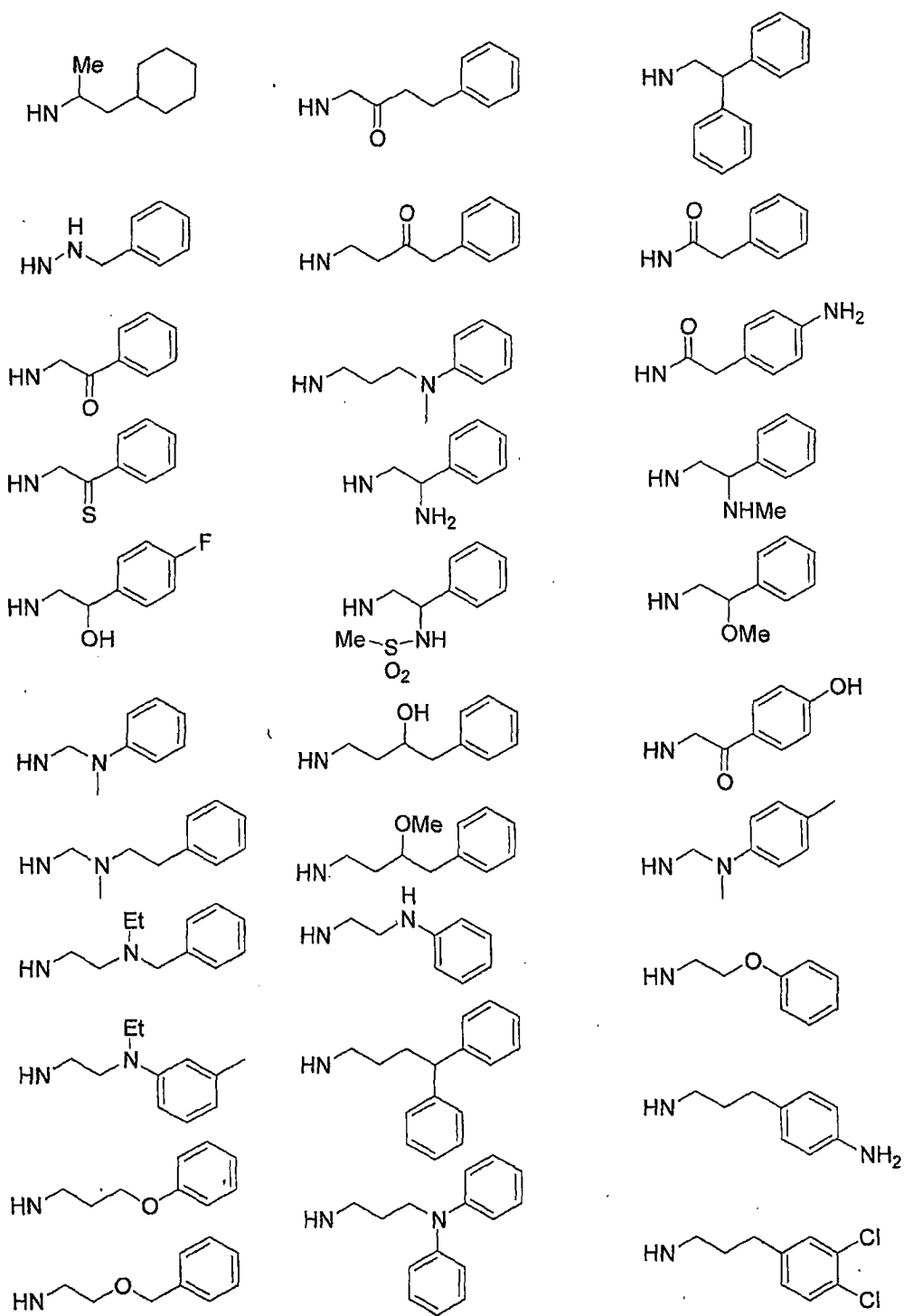


[0588]

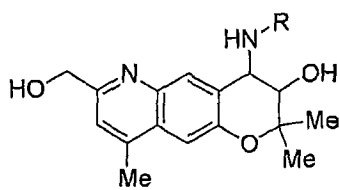


[0589]

HN-R

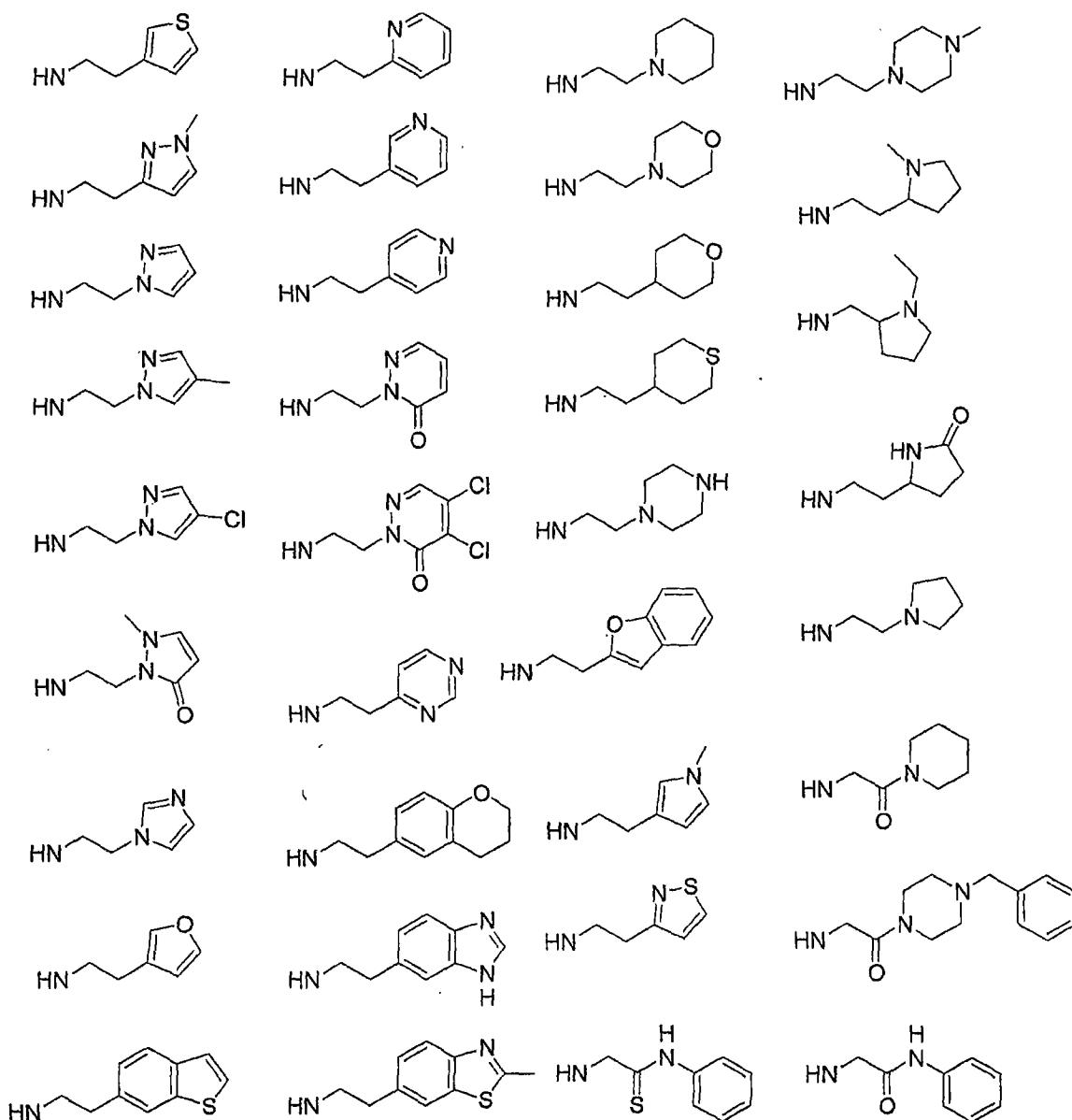


[0590]

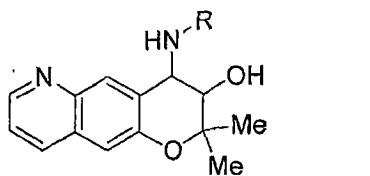


[0591]

HN-R

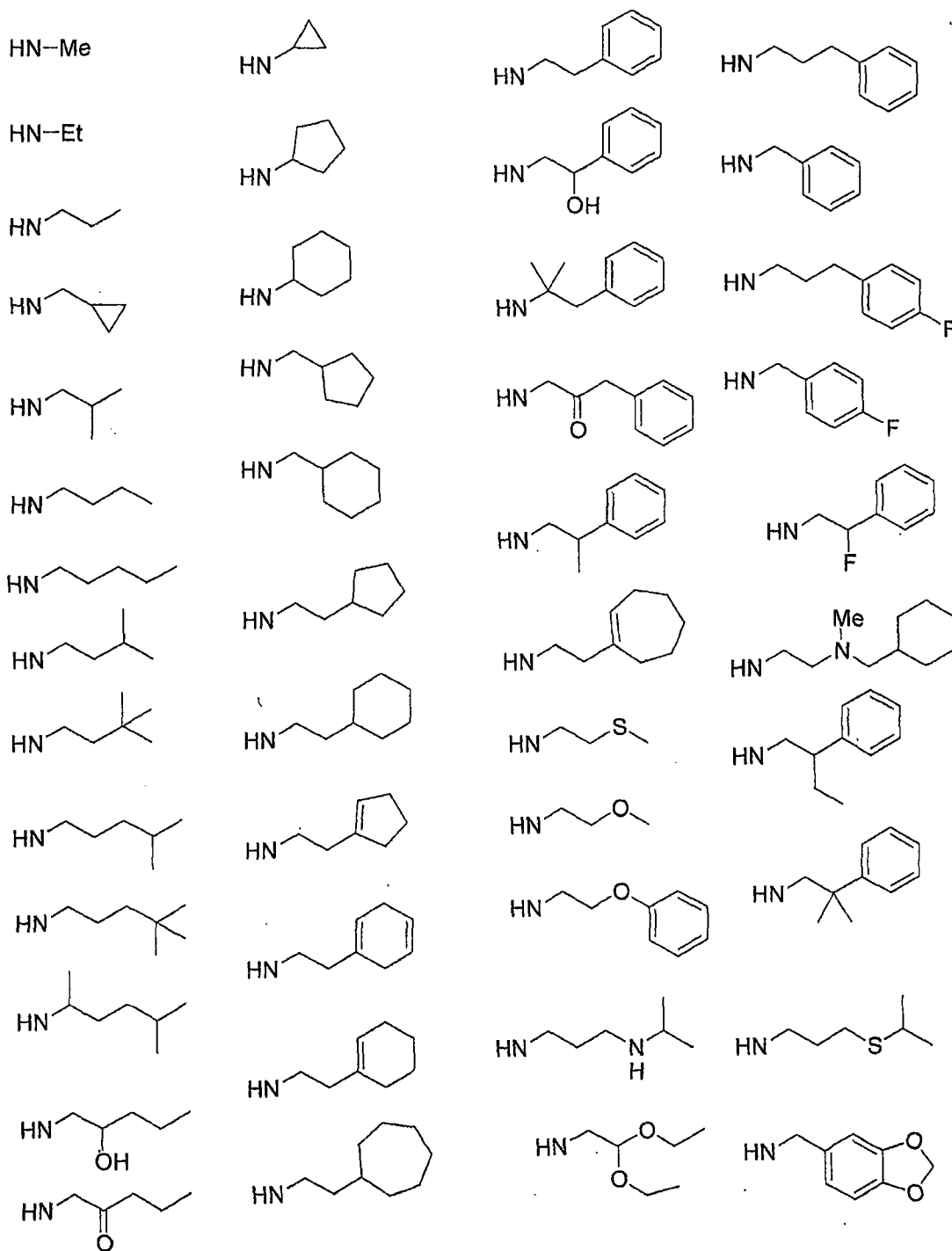


[0592]

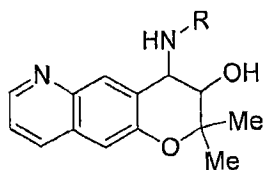


[0593]

HN-R

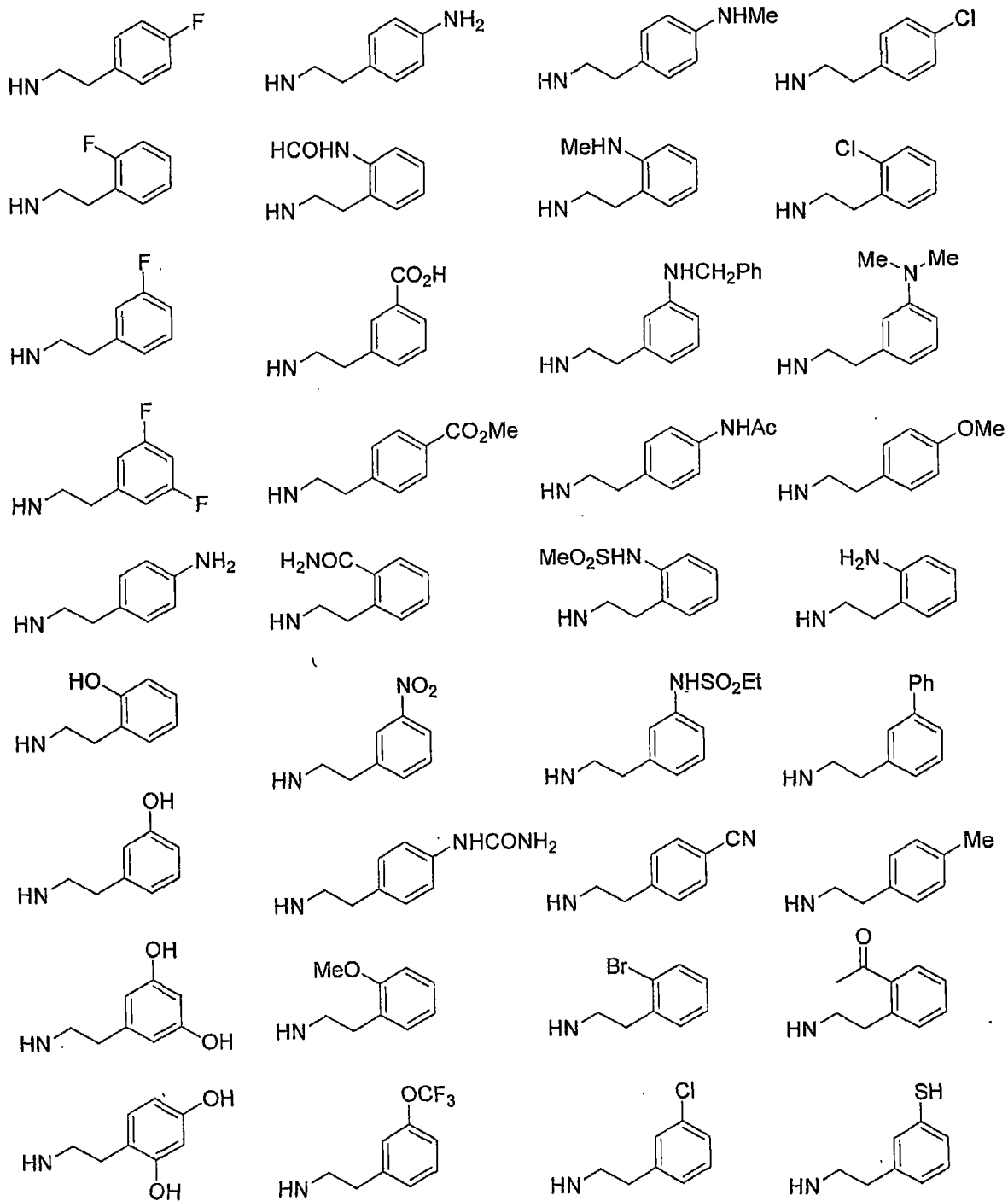


[0594]

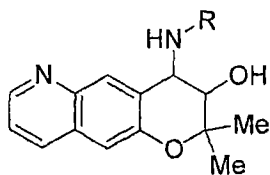


[0595]

HN-R

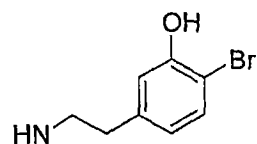
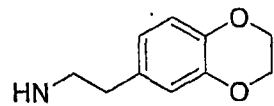
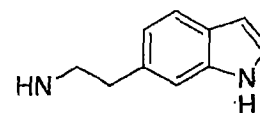
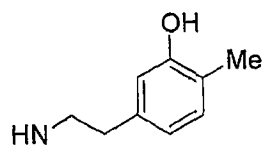
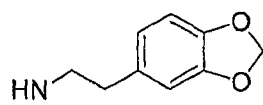
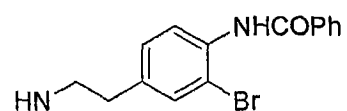
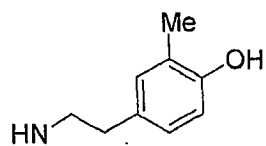
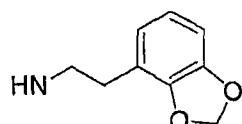
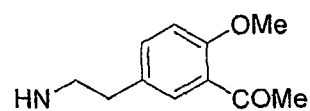
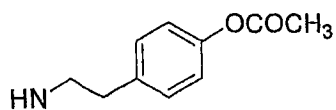
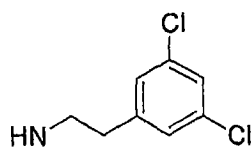
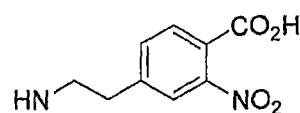
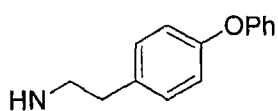
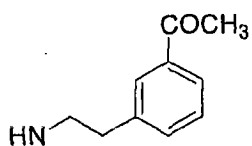
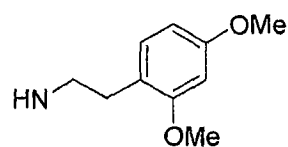
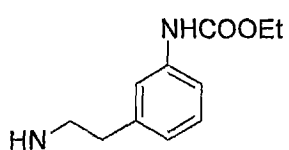
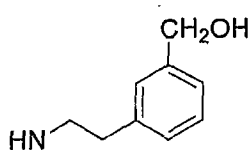
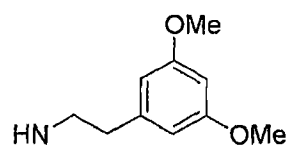
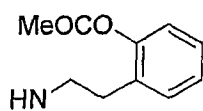
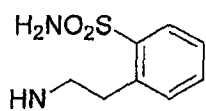
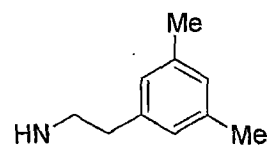
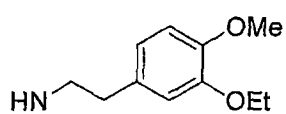
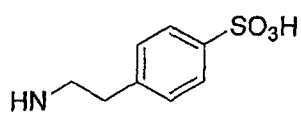


[0596]

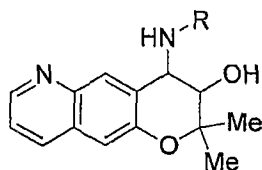


[0597]

HN-R

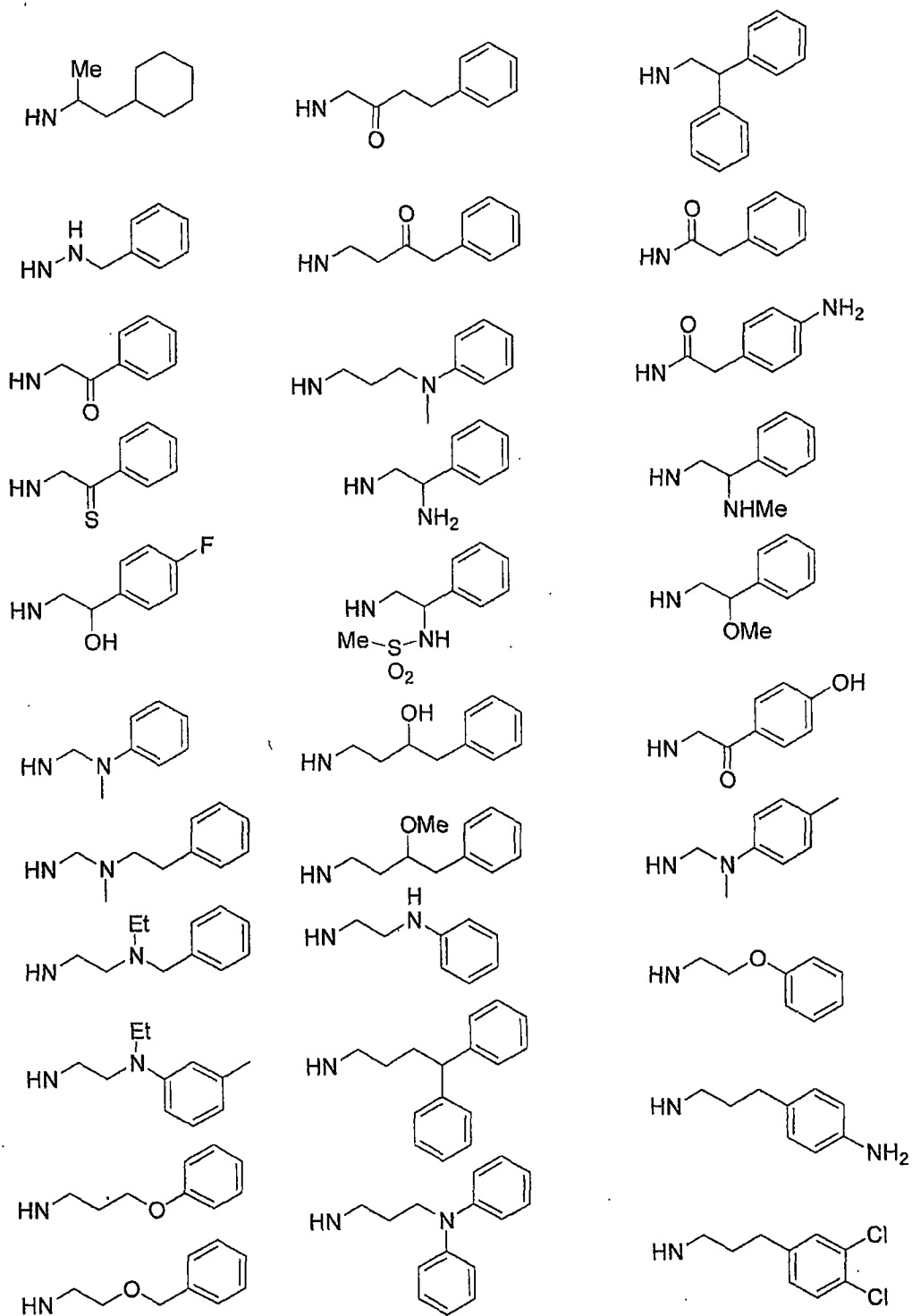


[0598]

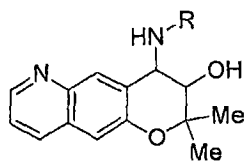


[0599]

HN-R

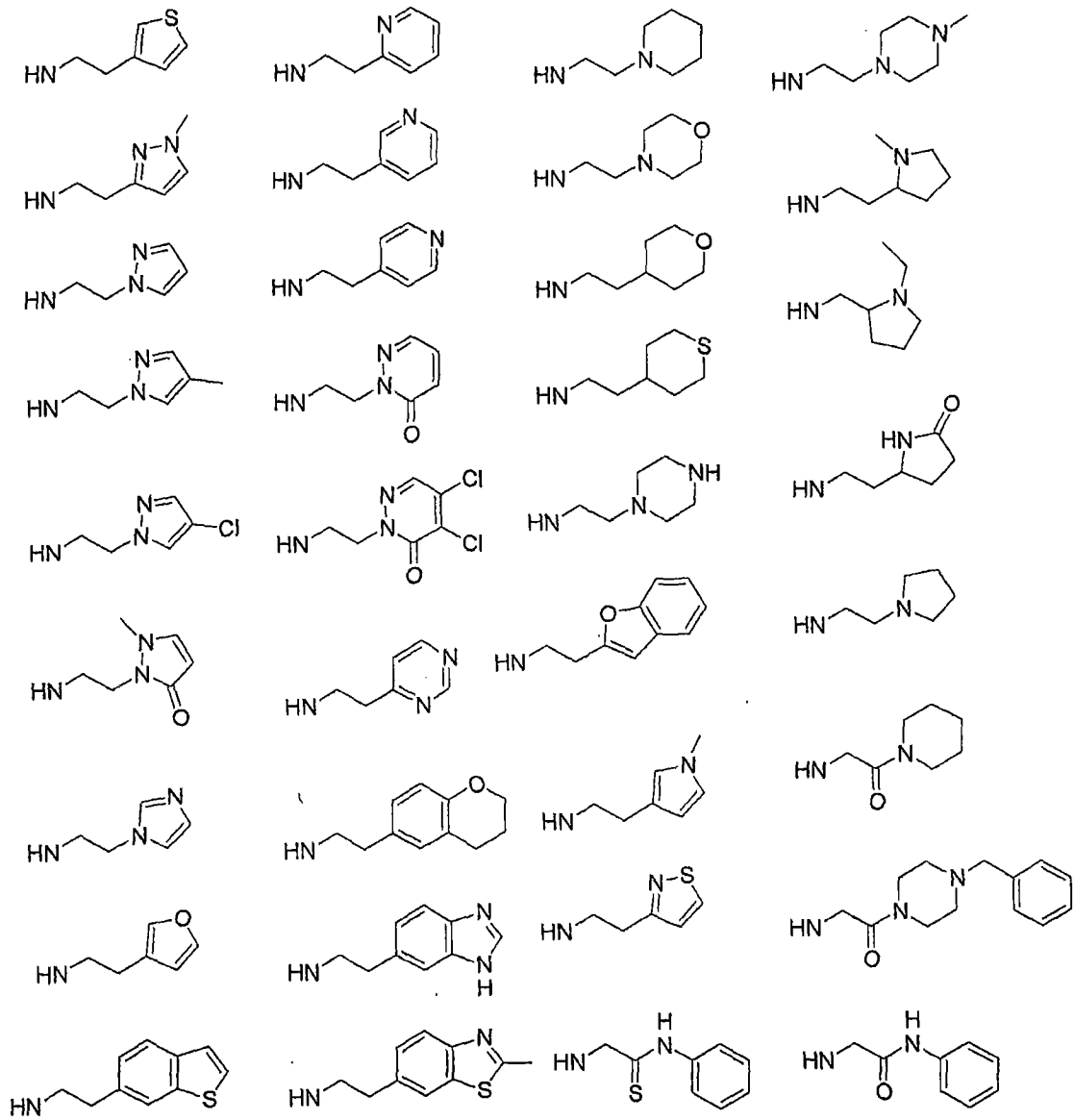


[0600]

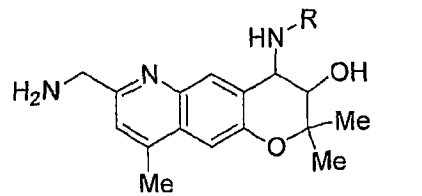


[0601]

HN-R

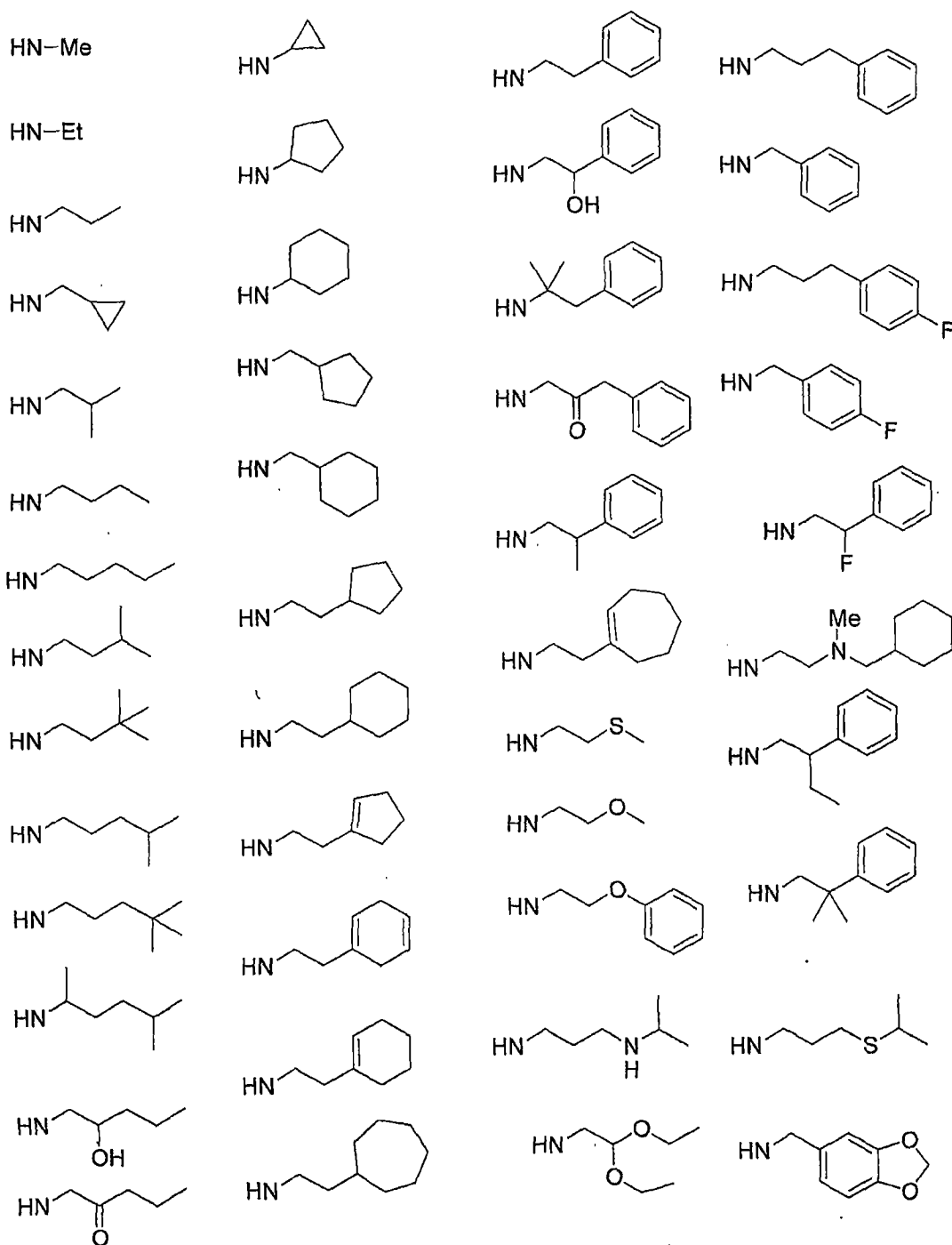


[0602]

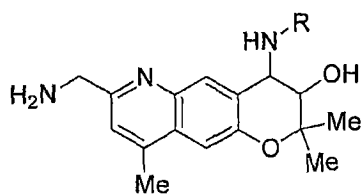


[0603]

HN-R

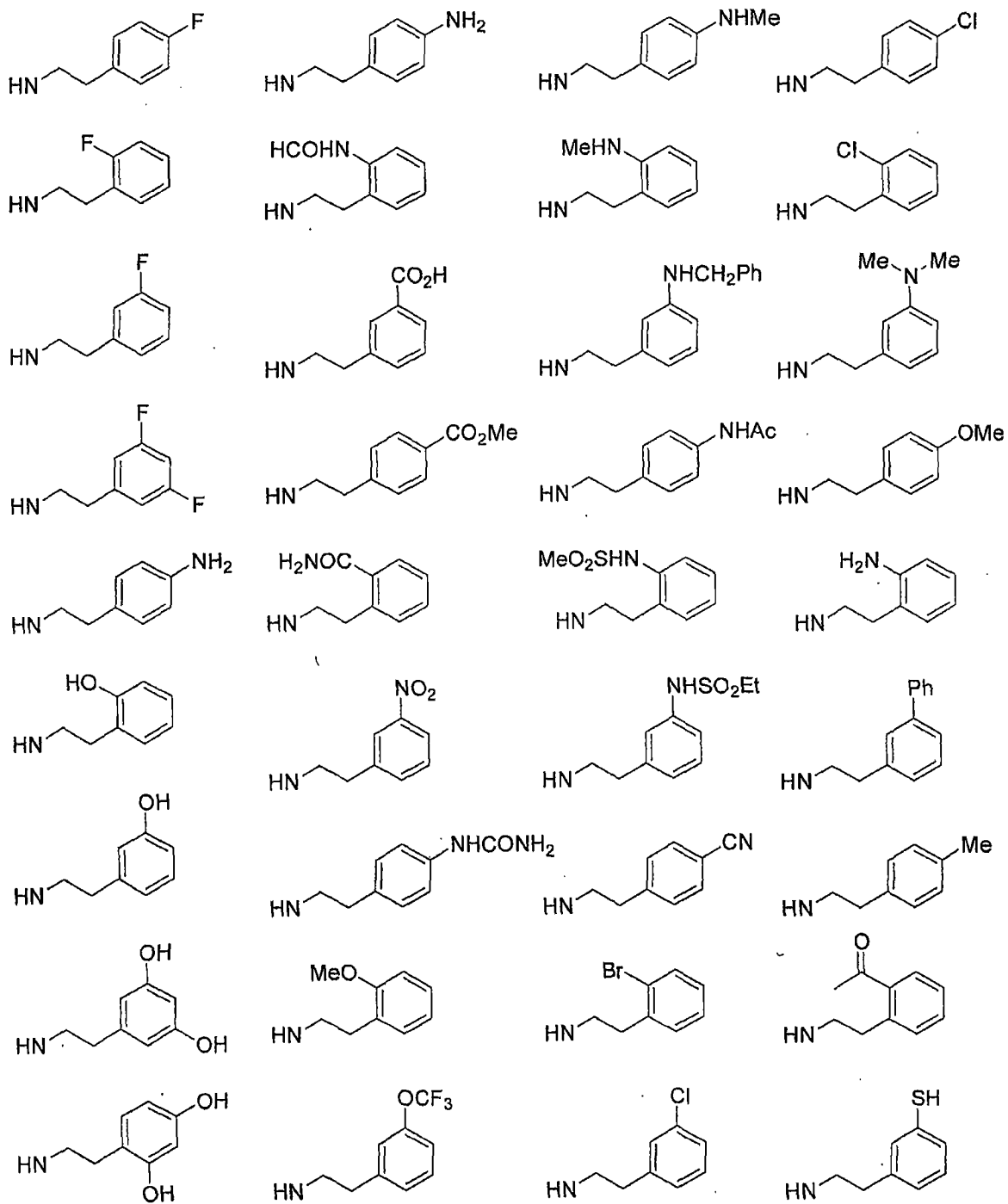


[0604]

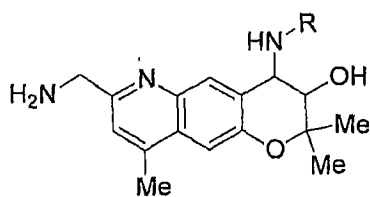


[0605]

HN-R

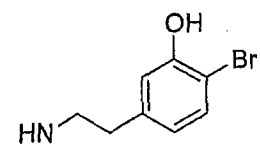
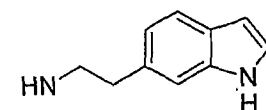
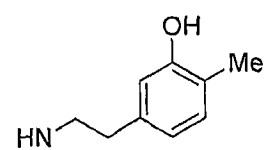
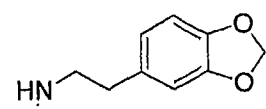
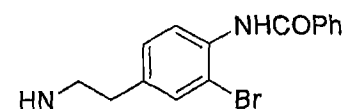
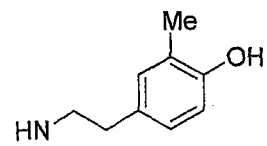
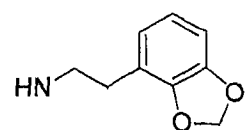
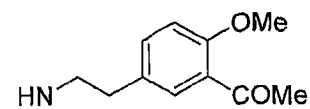
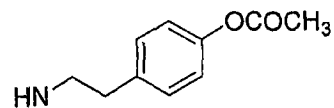
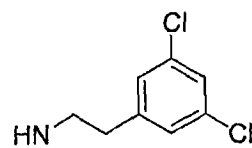
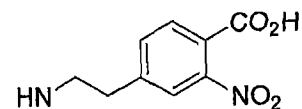
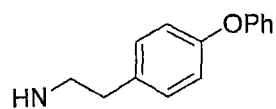
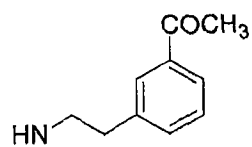
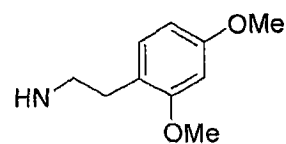
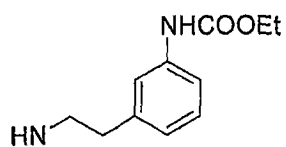
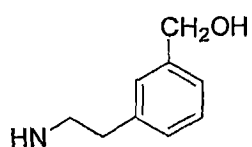
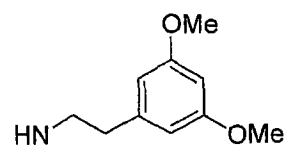
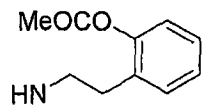
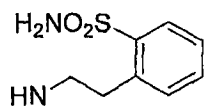
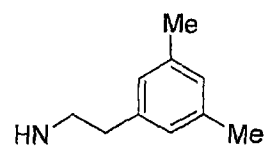
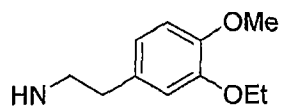
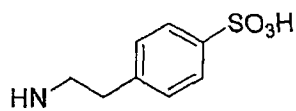


[0606]

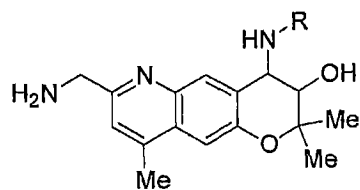


[0607]

HN-R

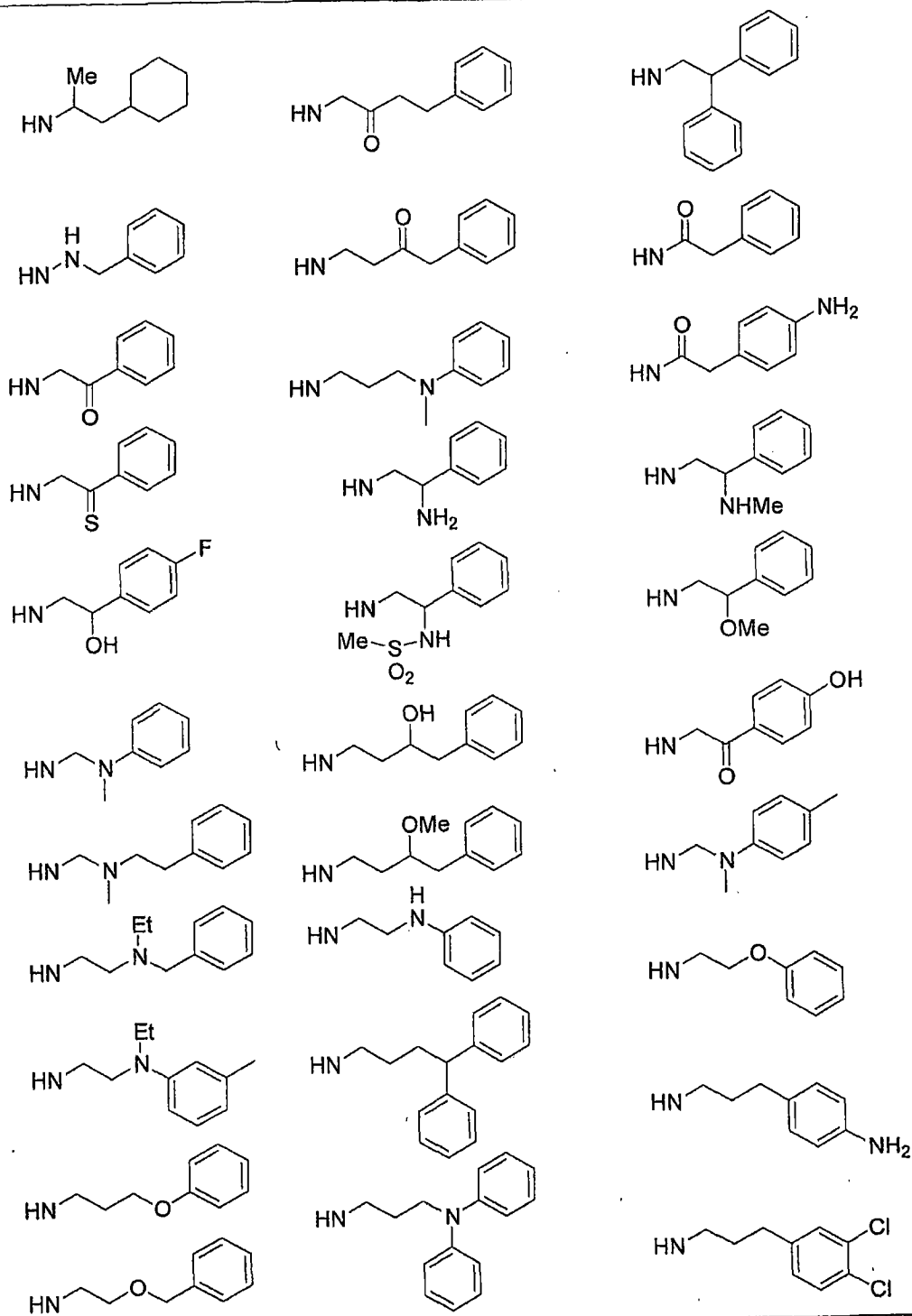


[0608]

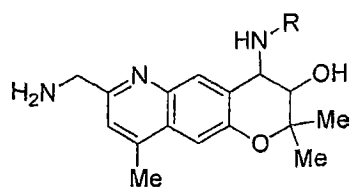


[0609]

HN-R

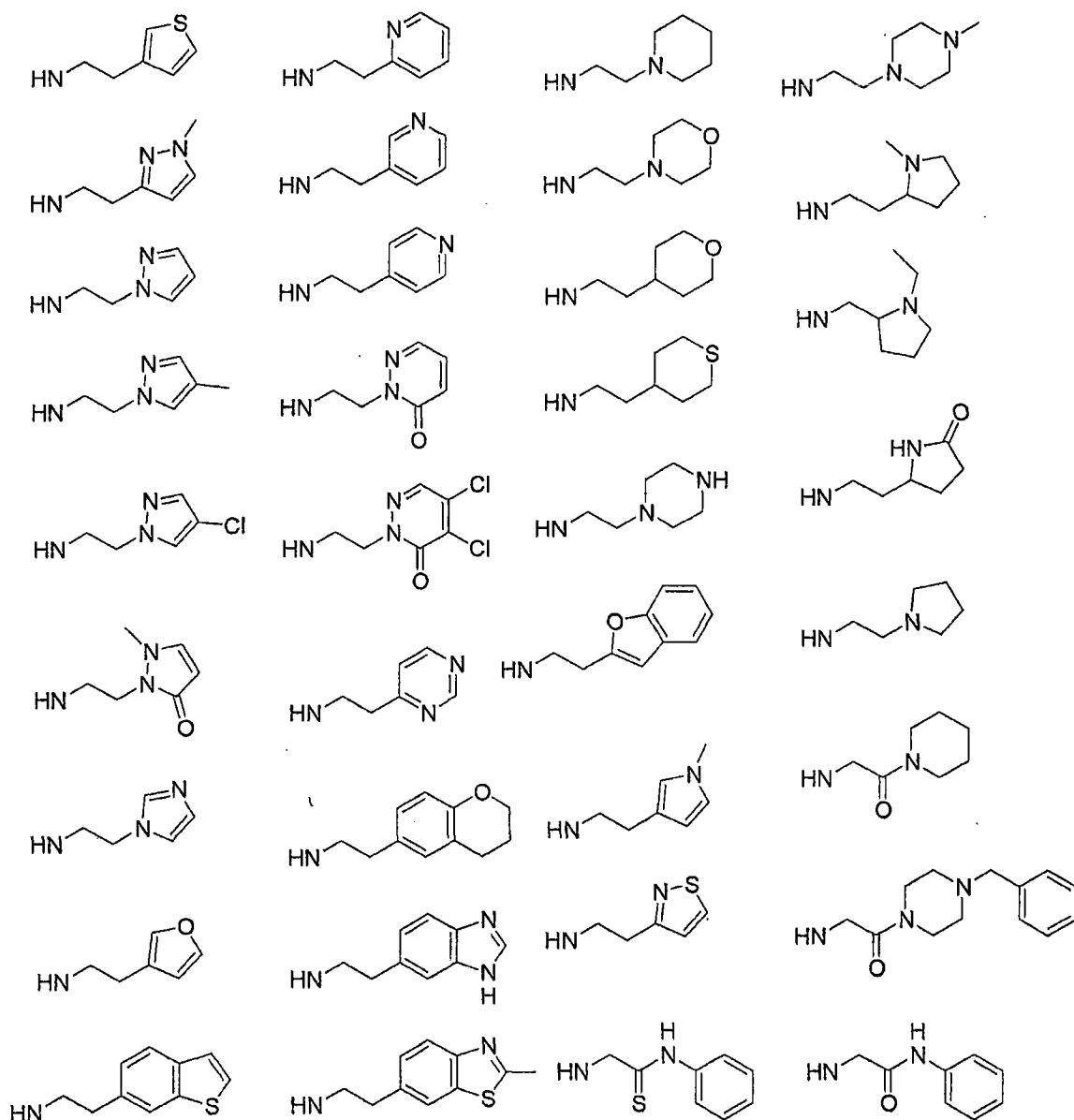


[0610]

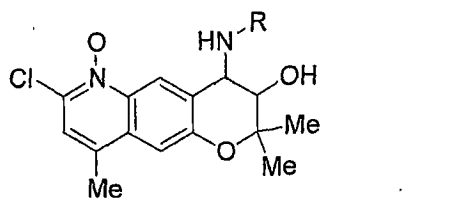


[0611]

HN-R

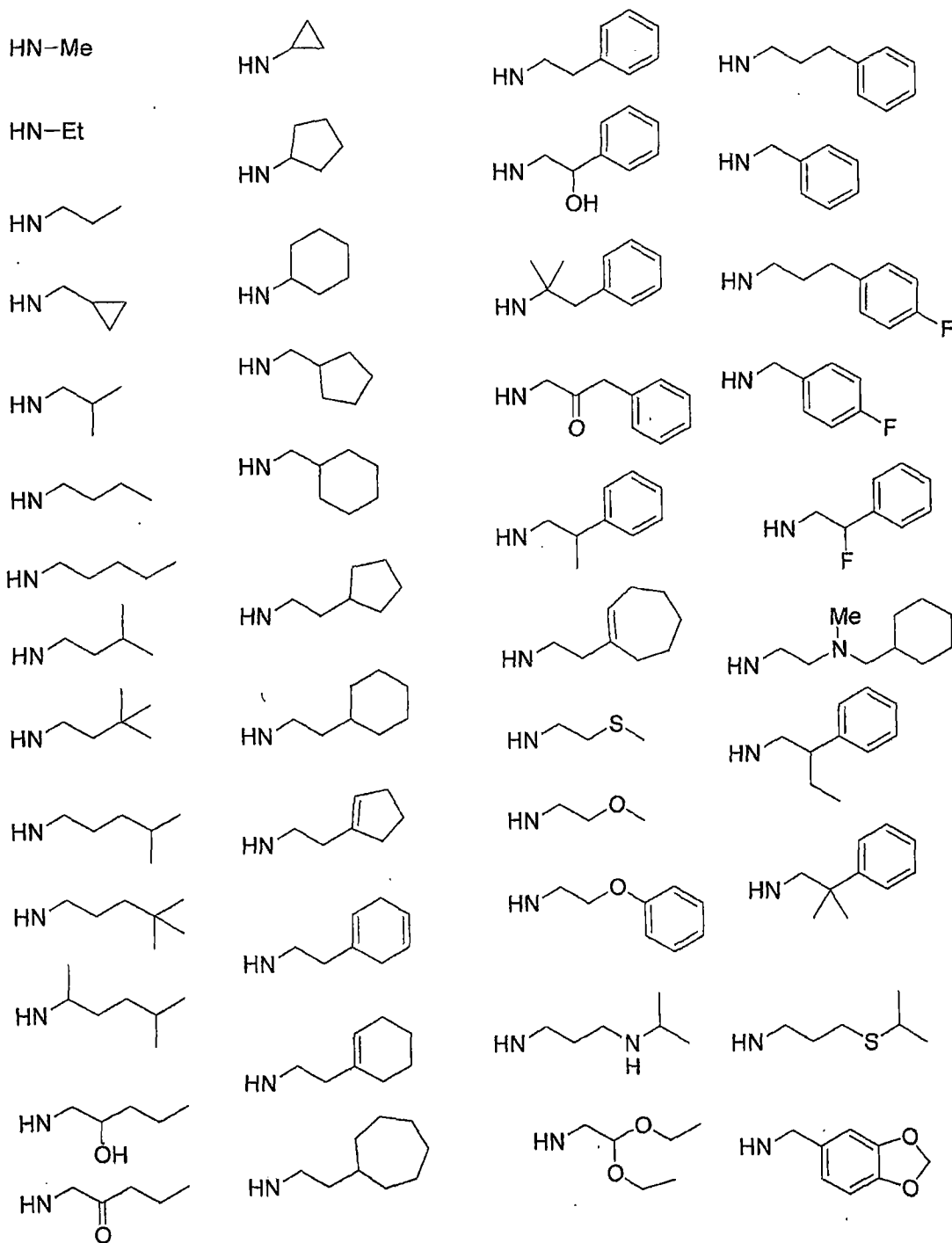


[0612]

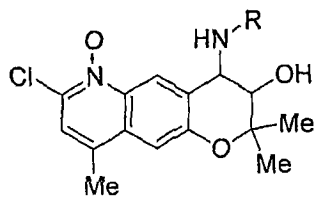


[0613]

HN-R

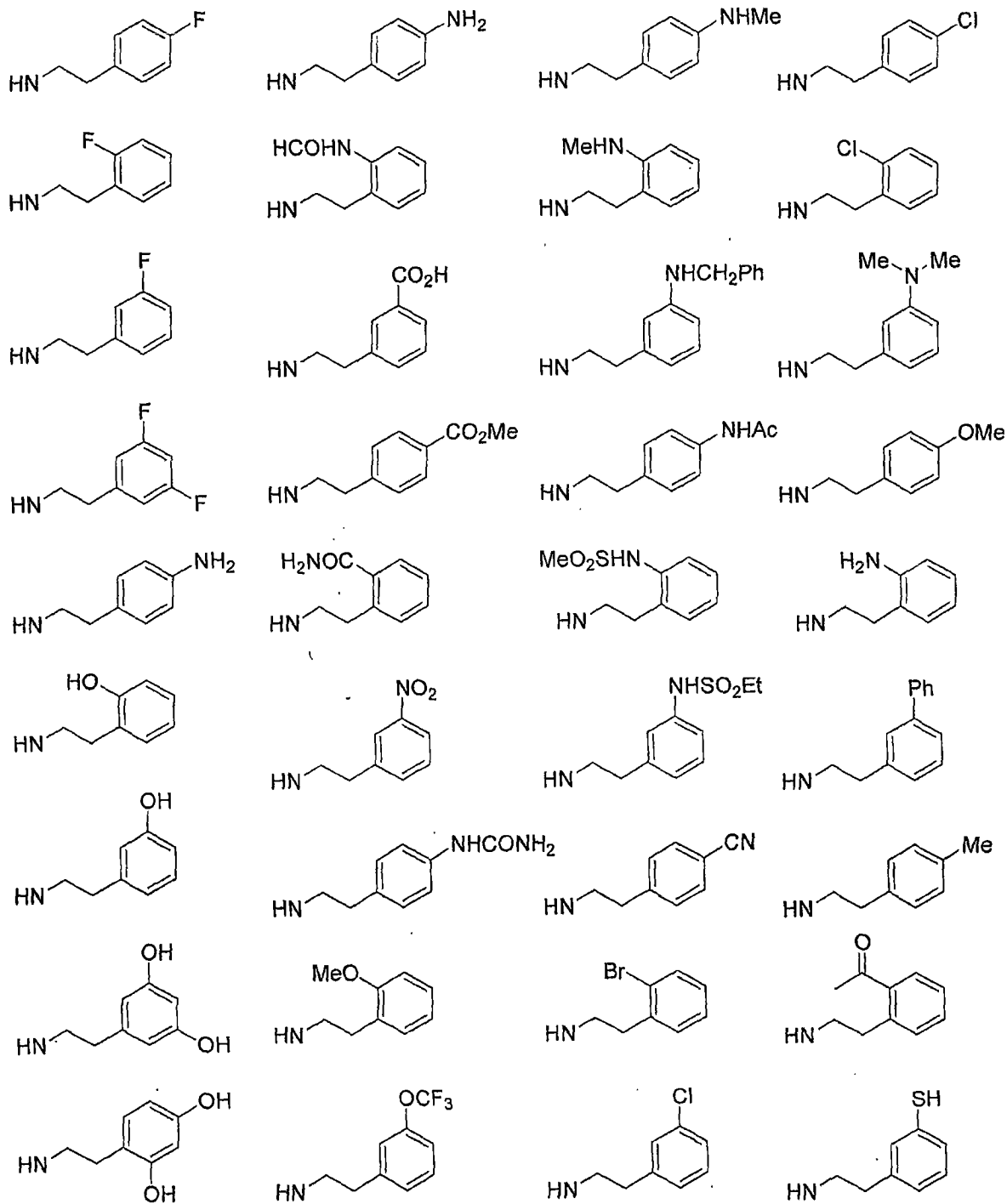


[0614]

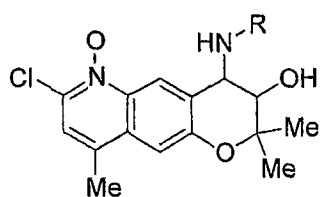


[0615]

HN-R

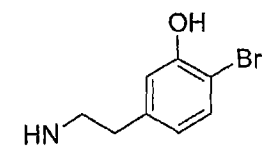
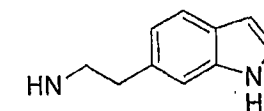
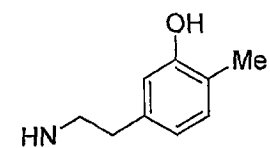
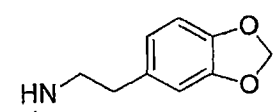
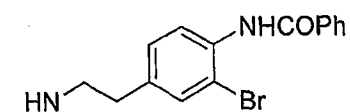
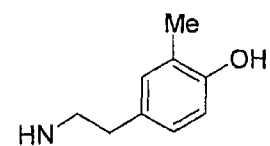
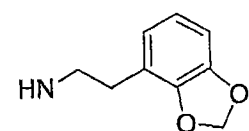
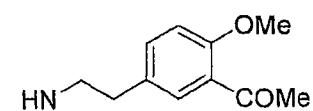
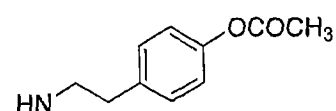
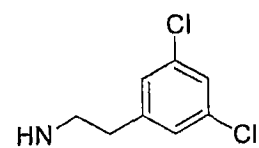
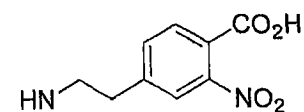
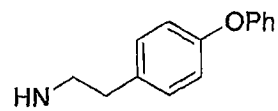
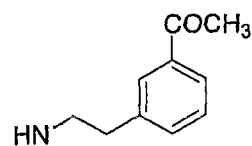
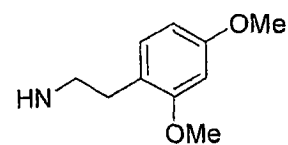
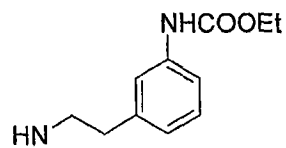
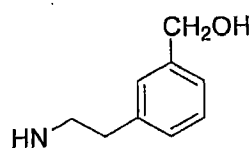
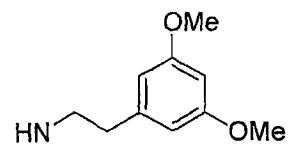
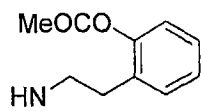
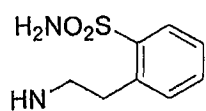
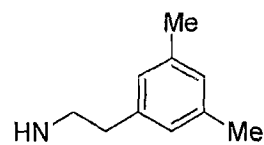
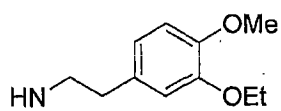
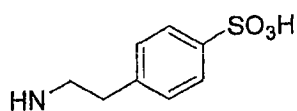


[0616]

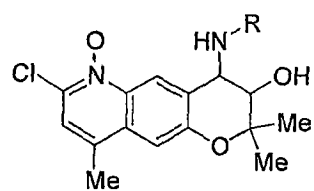


[0617]

HN-R

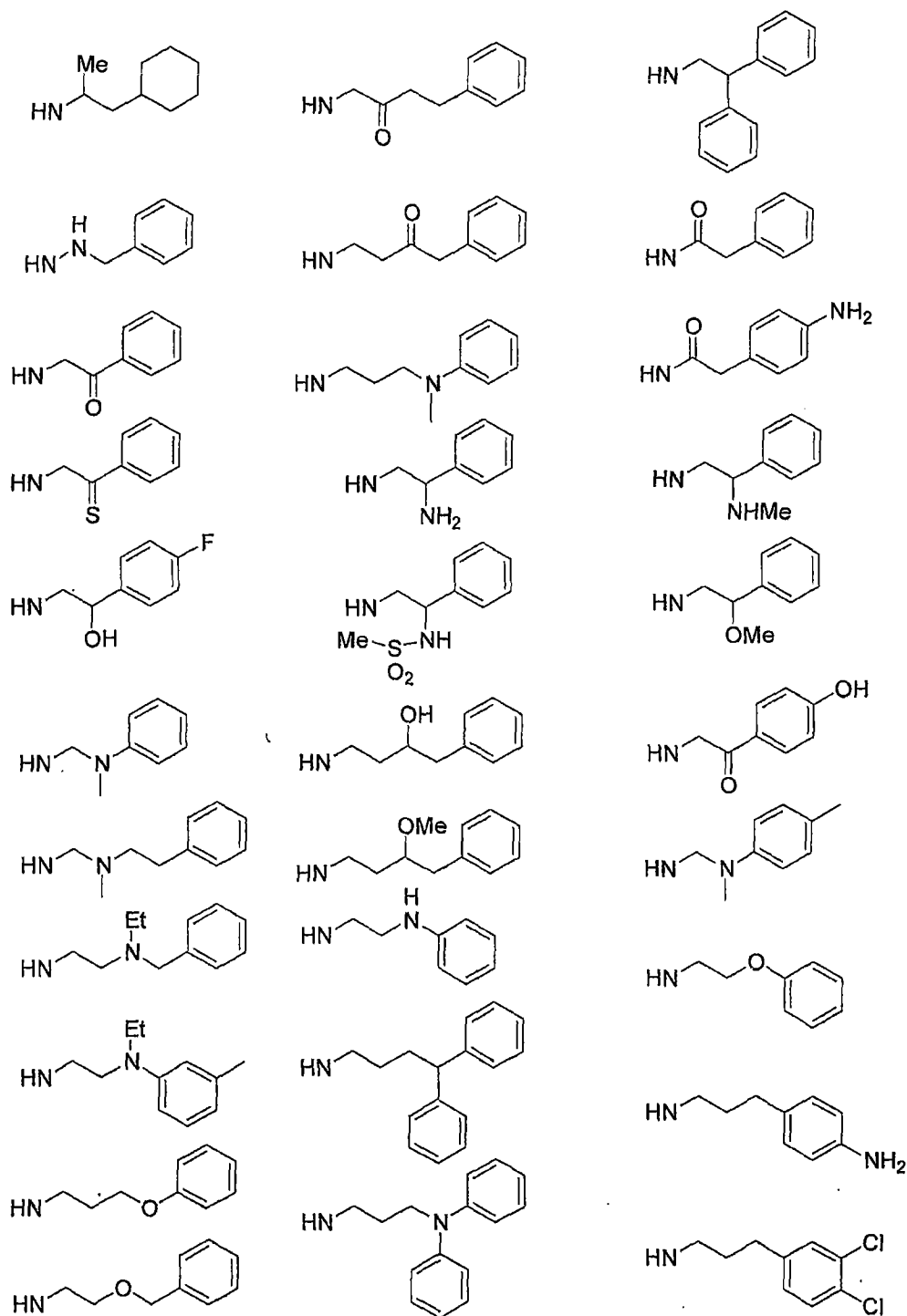


[0618]

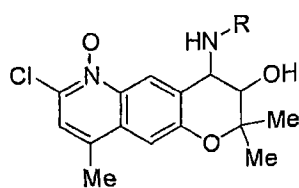


[0619]

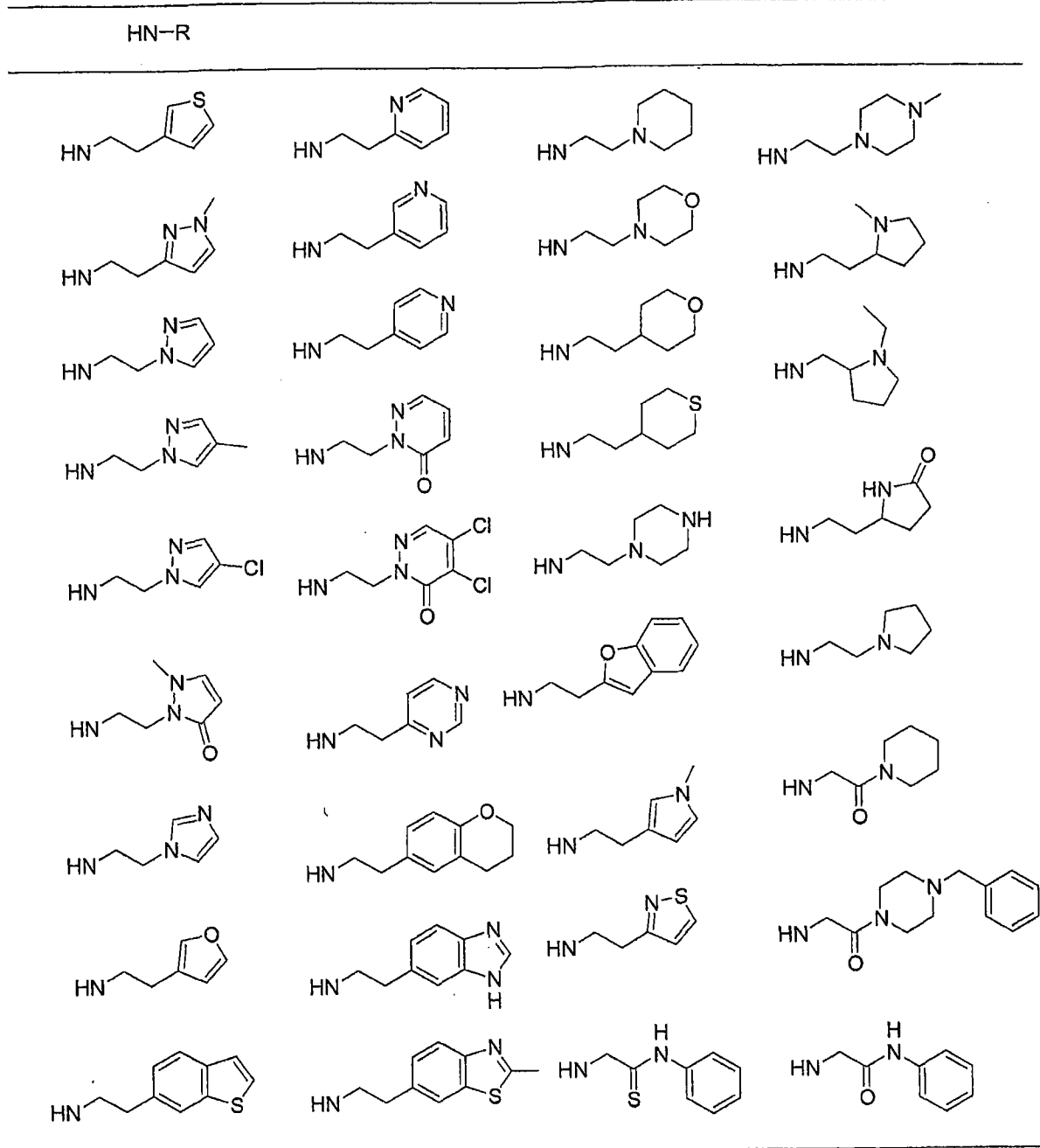
HN-R



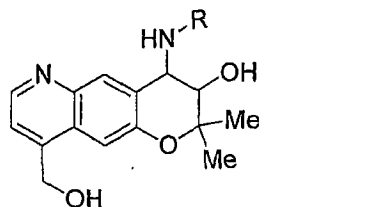
[0620]



[0621]

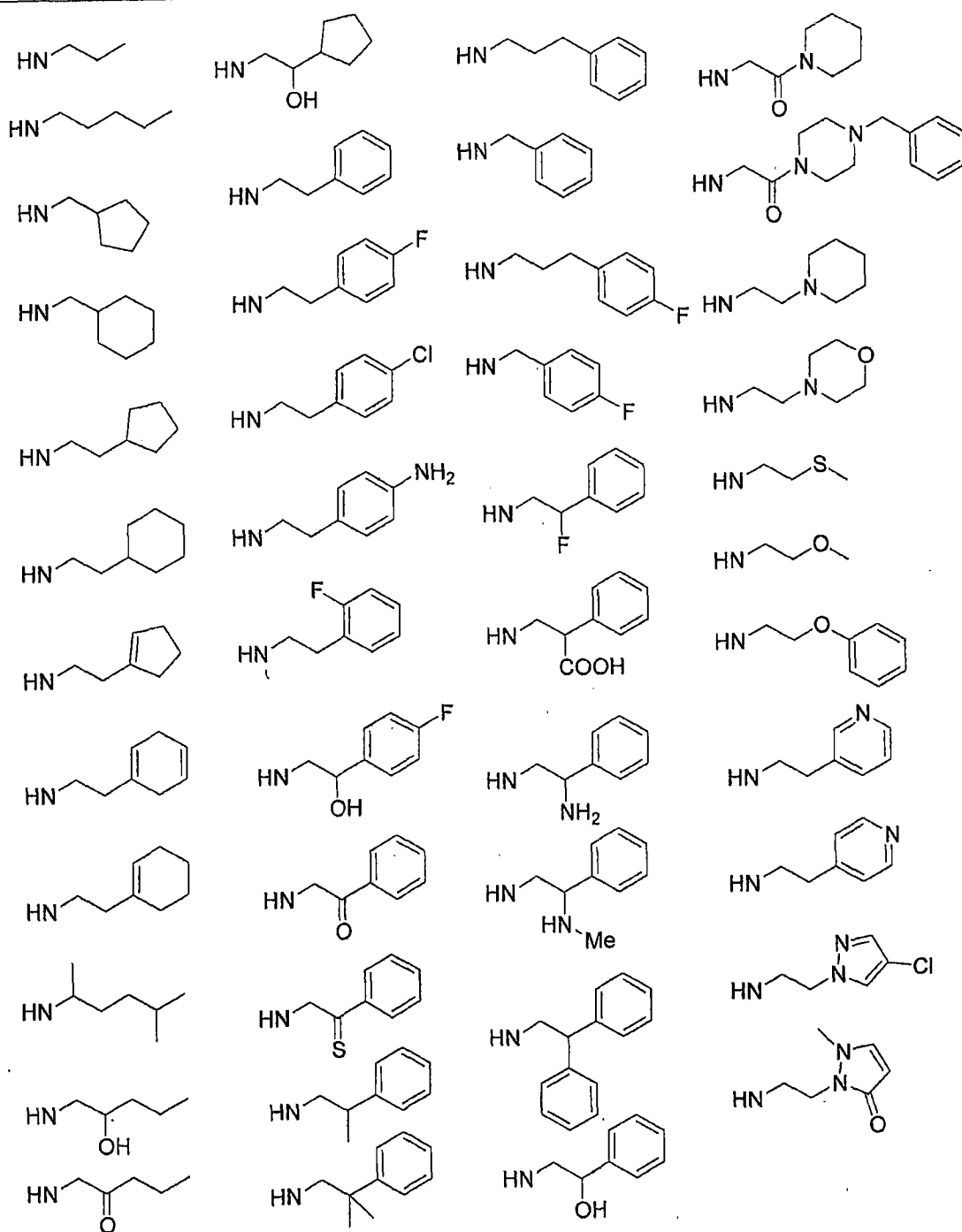


[0622]

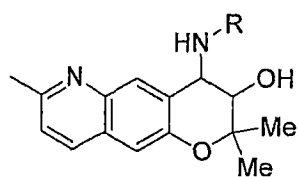


[0623]

HN-R

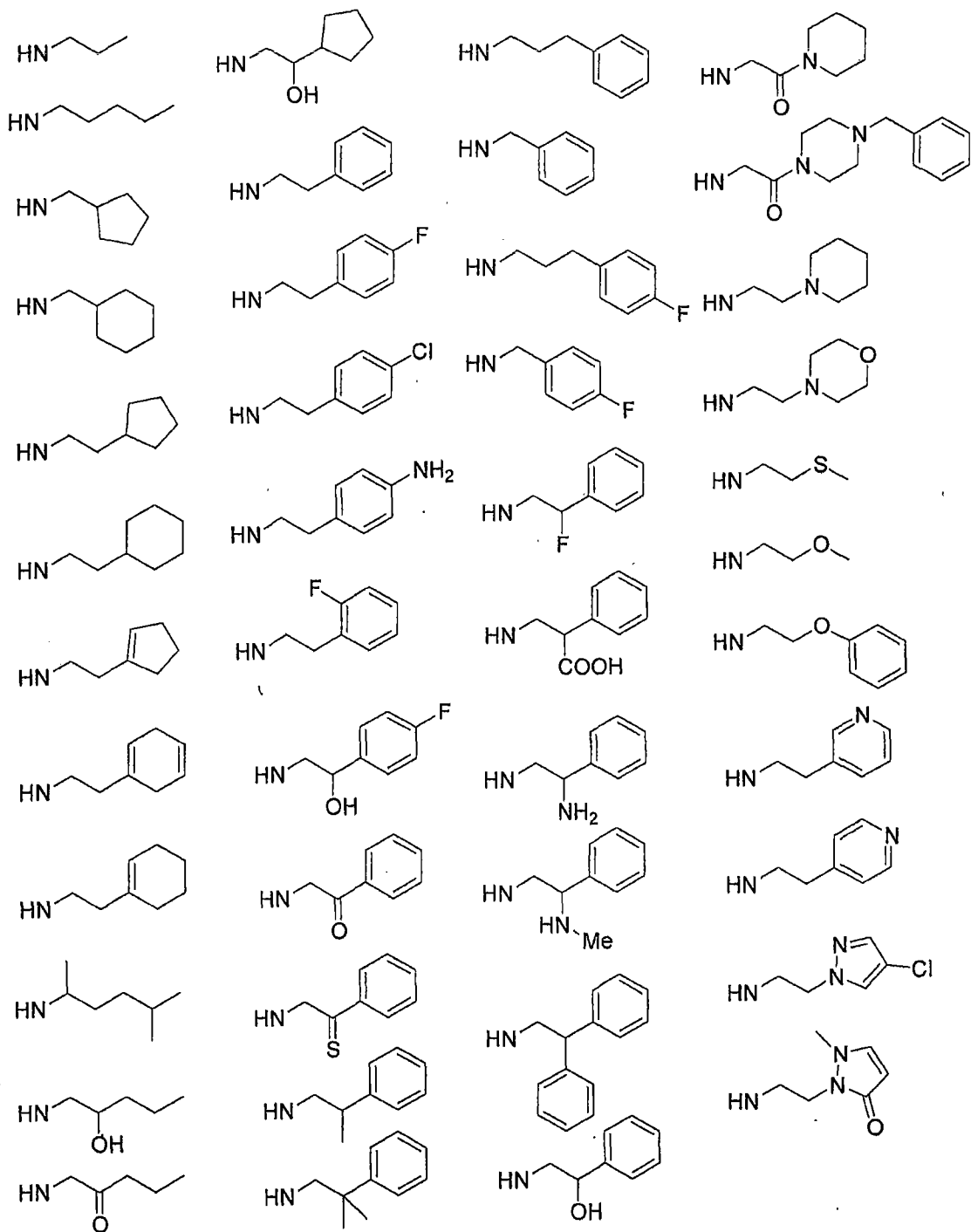


[0624]

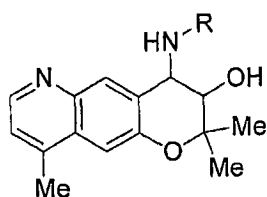


[0625]

HN-R

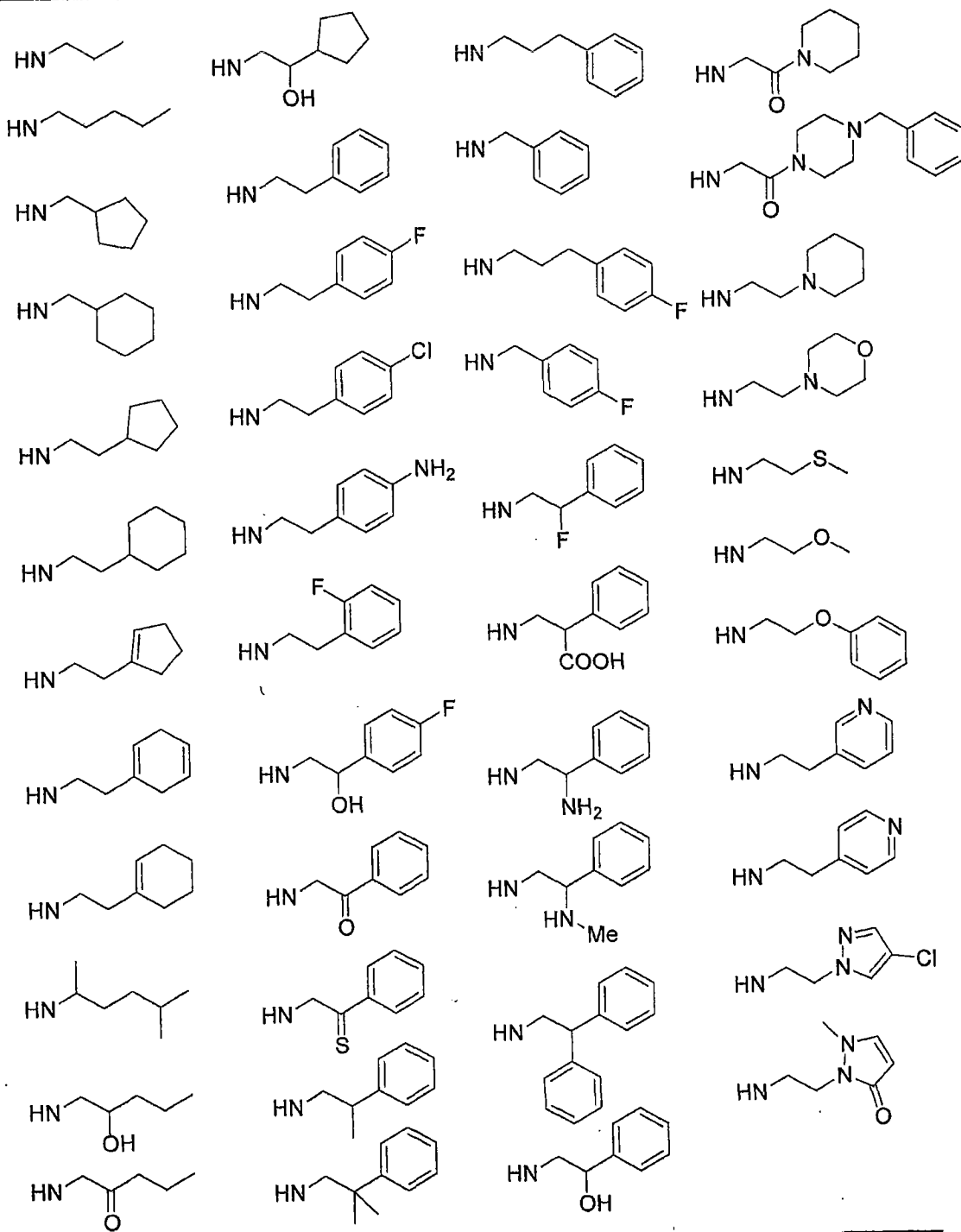


[0626]

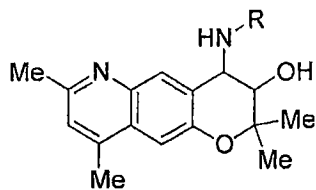


[0627]

HN-R

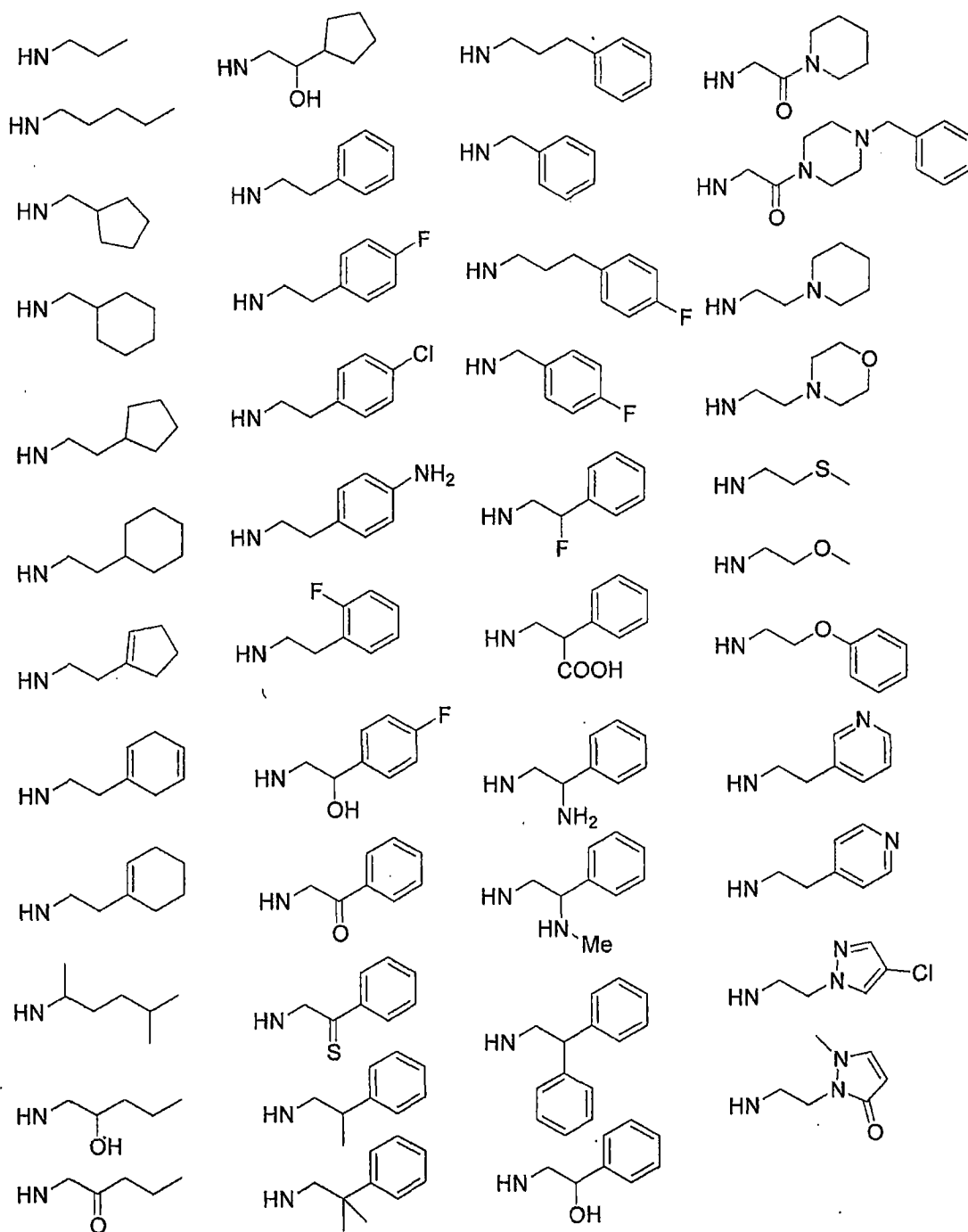


[0628]

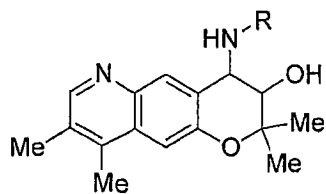


[0629]

HN-R

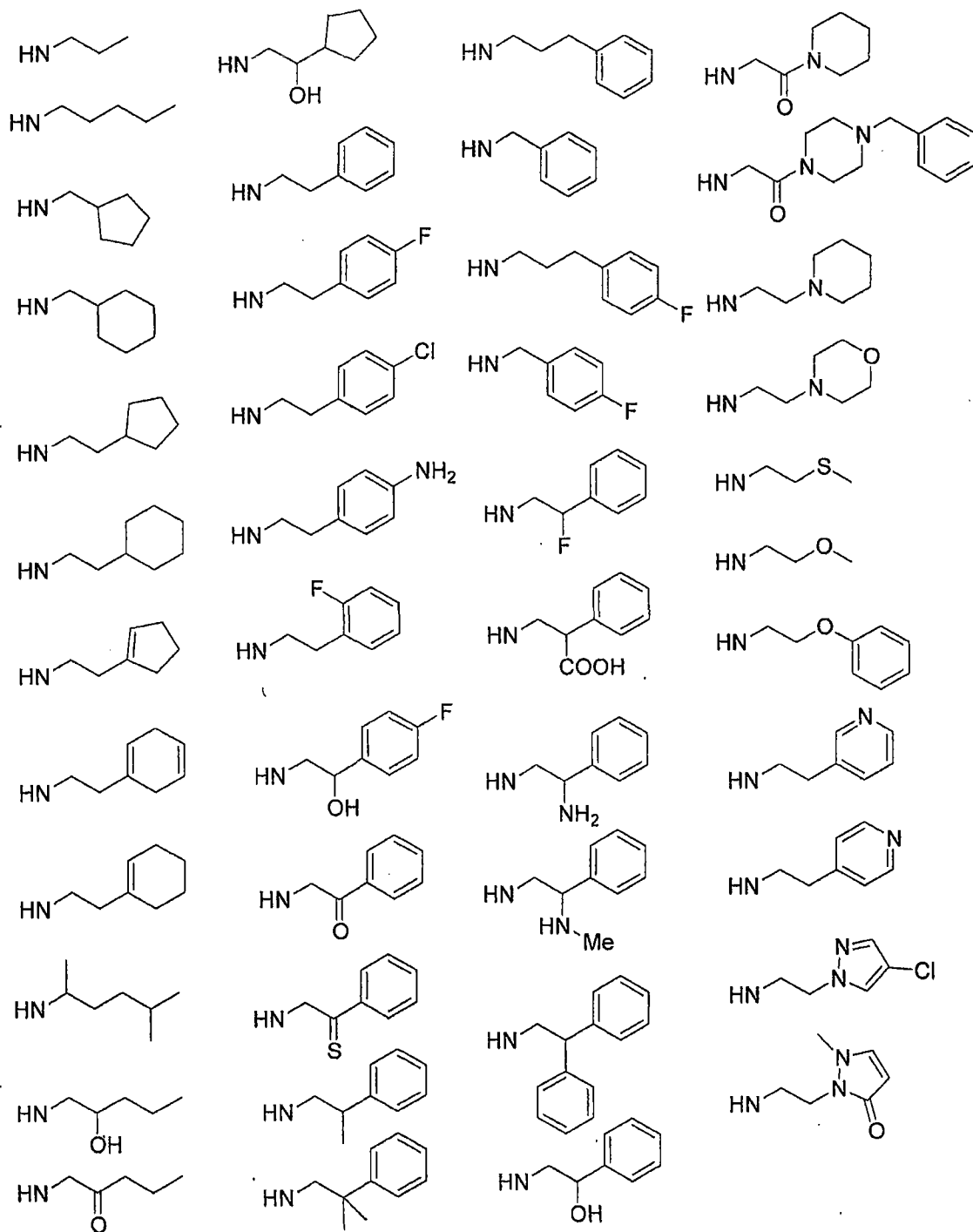


[0630]

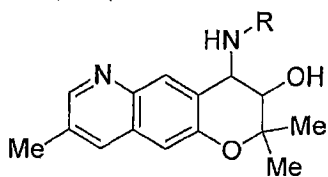


[0631]

HN-R

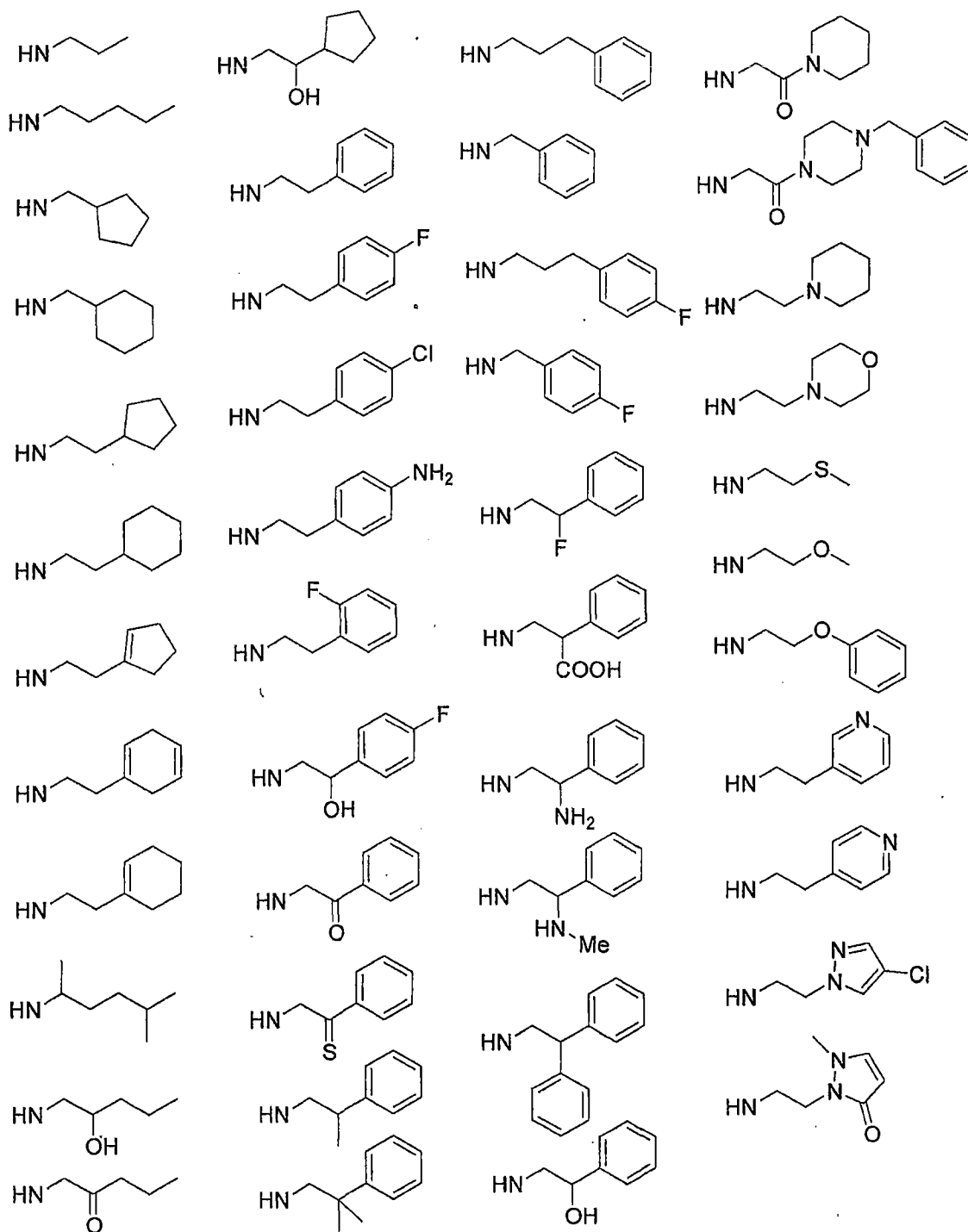


[0632]

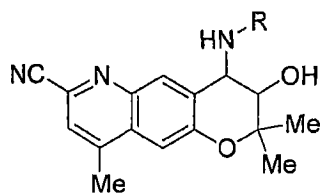


[0633]

HN-R

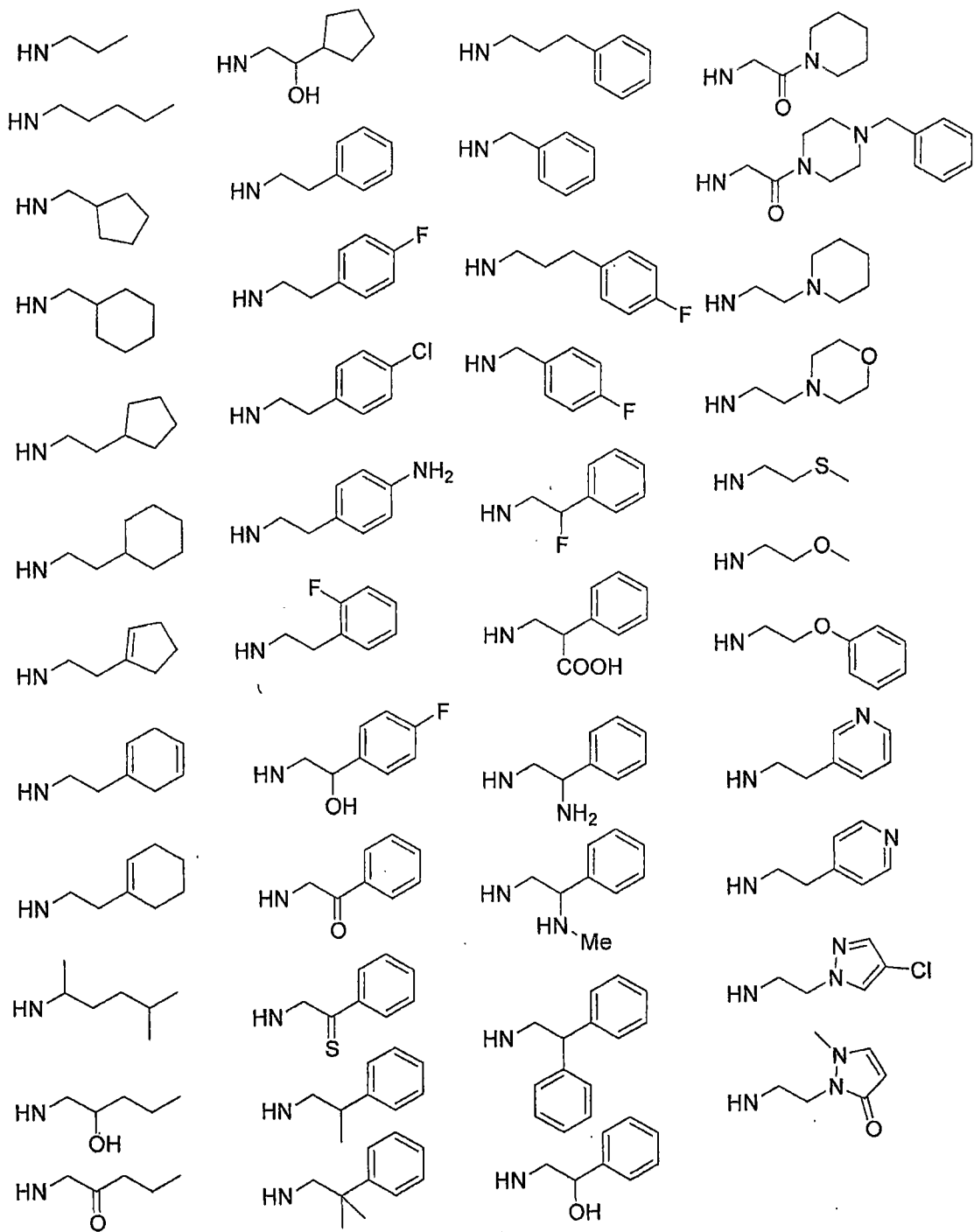


[0634]

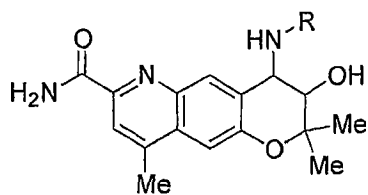


[0635]

HN-R

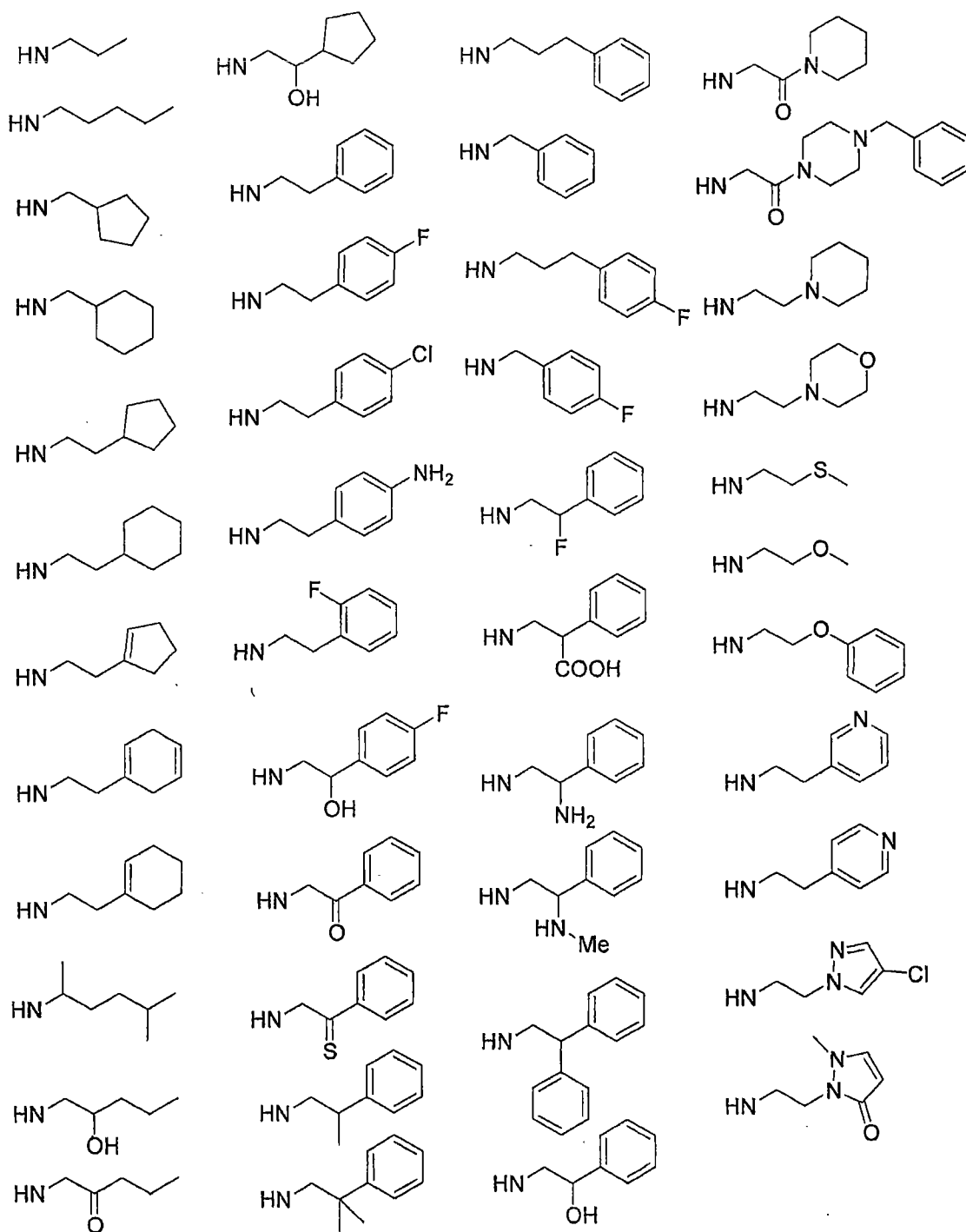


[0636]

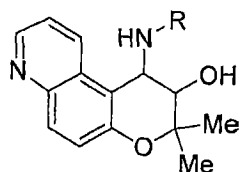


[0637]

HN-R

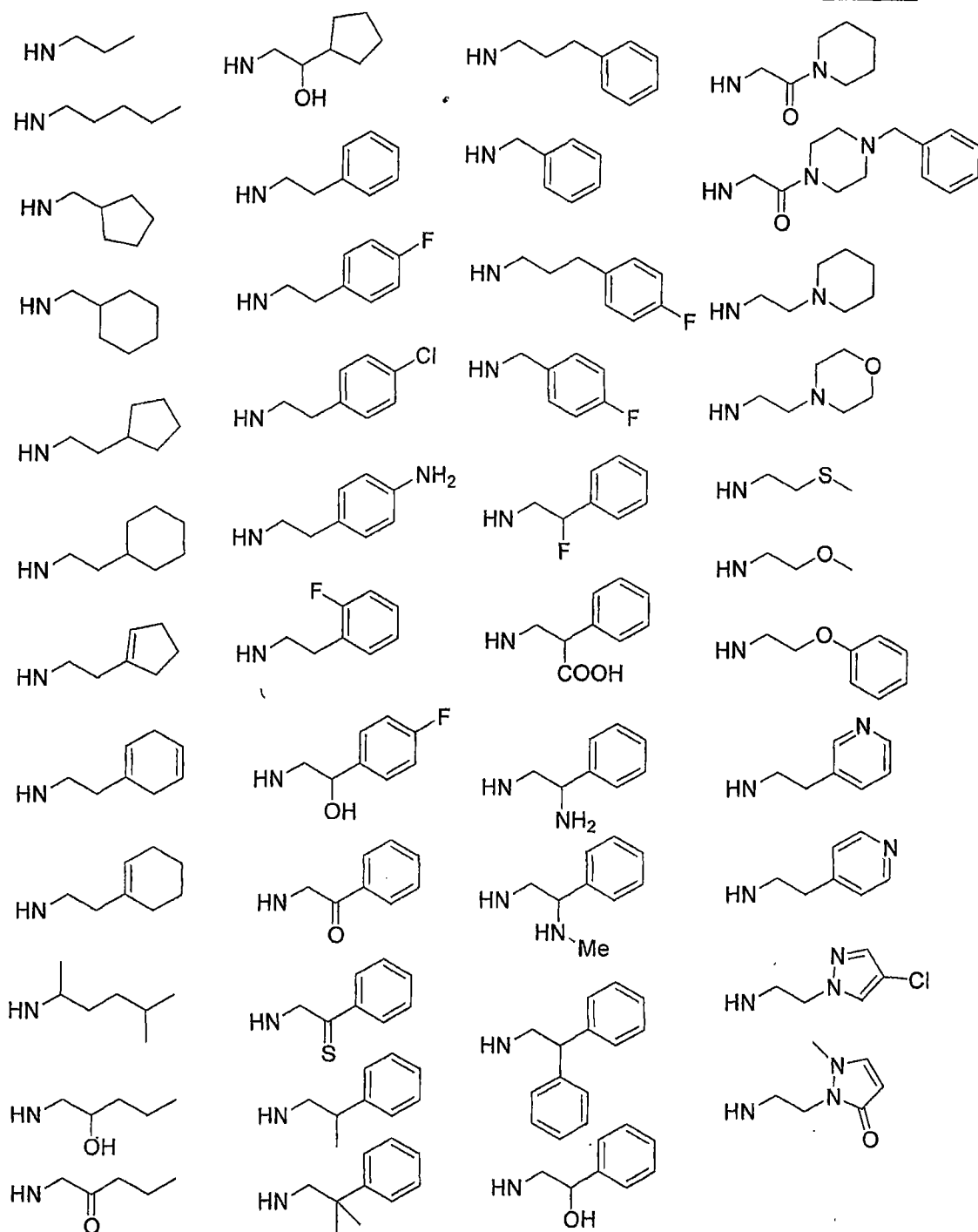


[0638]

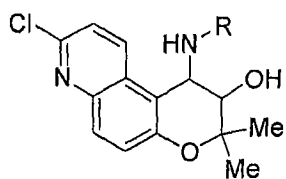


[0639]

HN-R

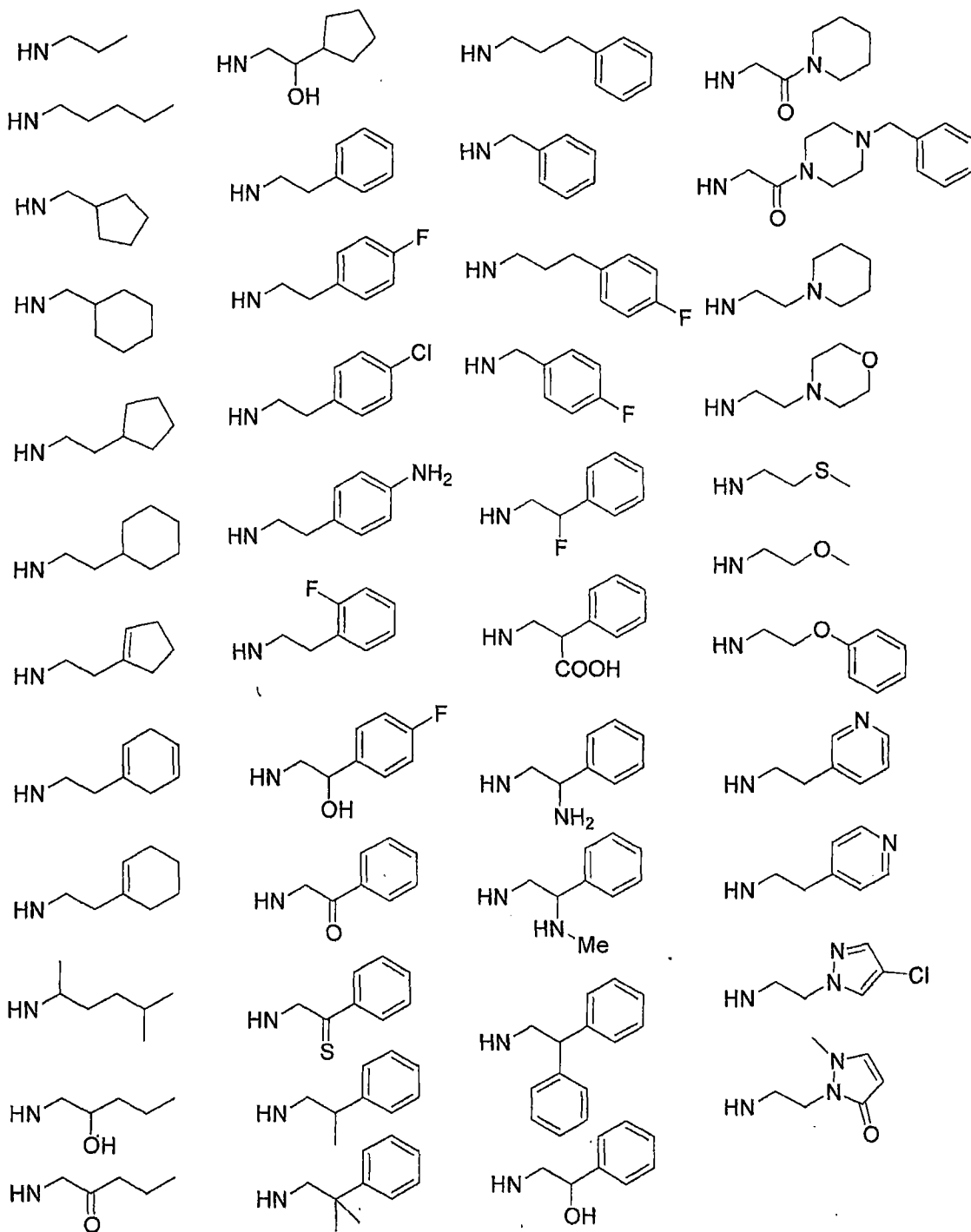


[0640]

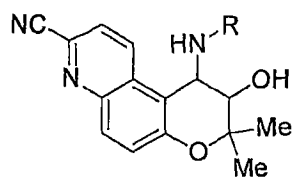


[0641]

HN-R

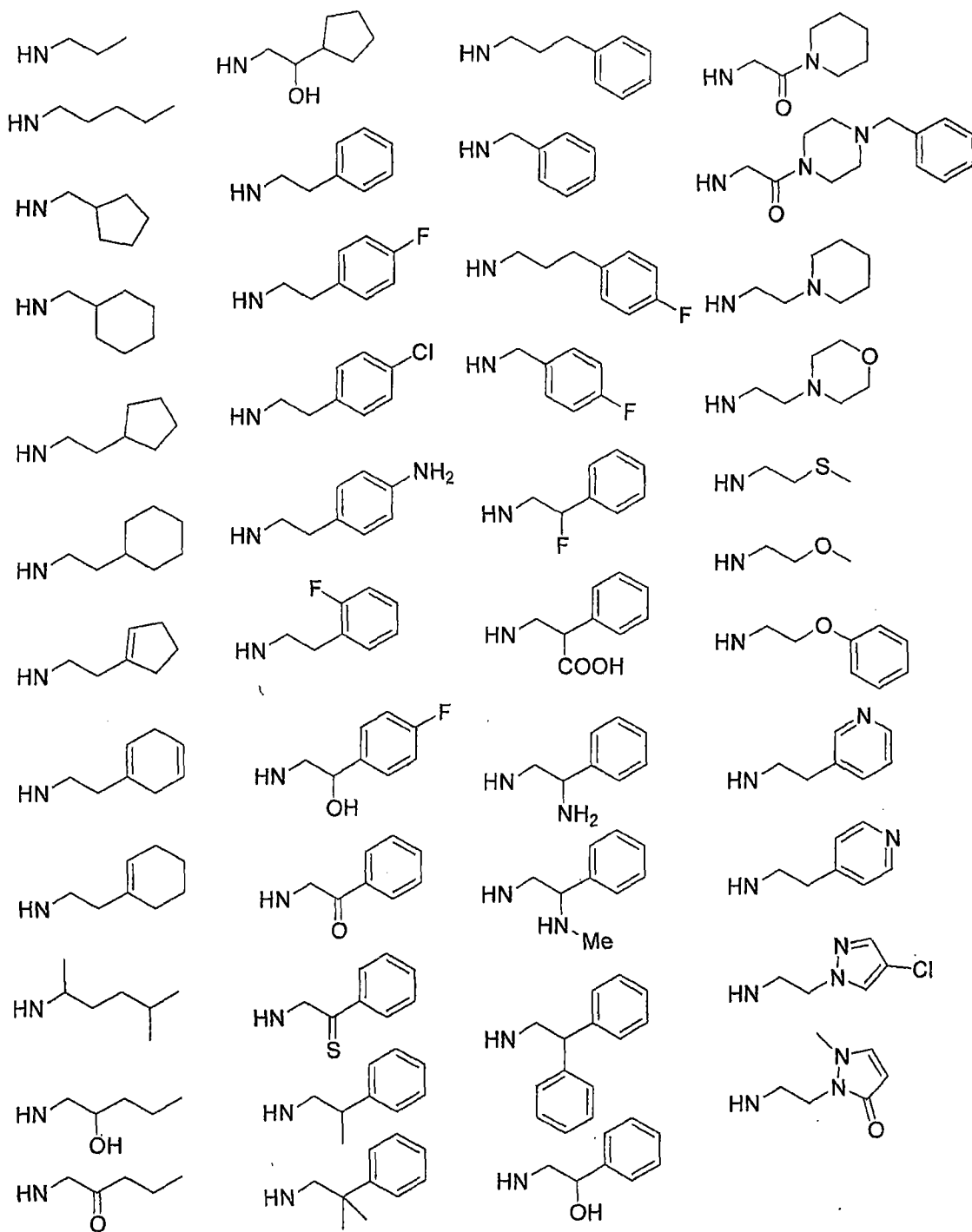


[0642]

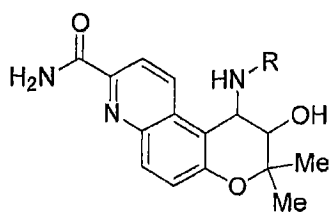


[0643]

HN-R

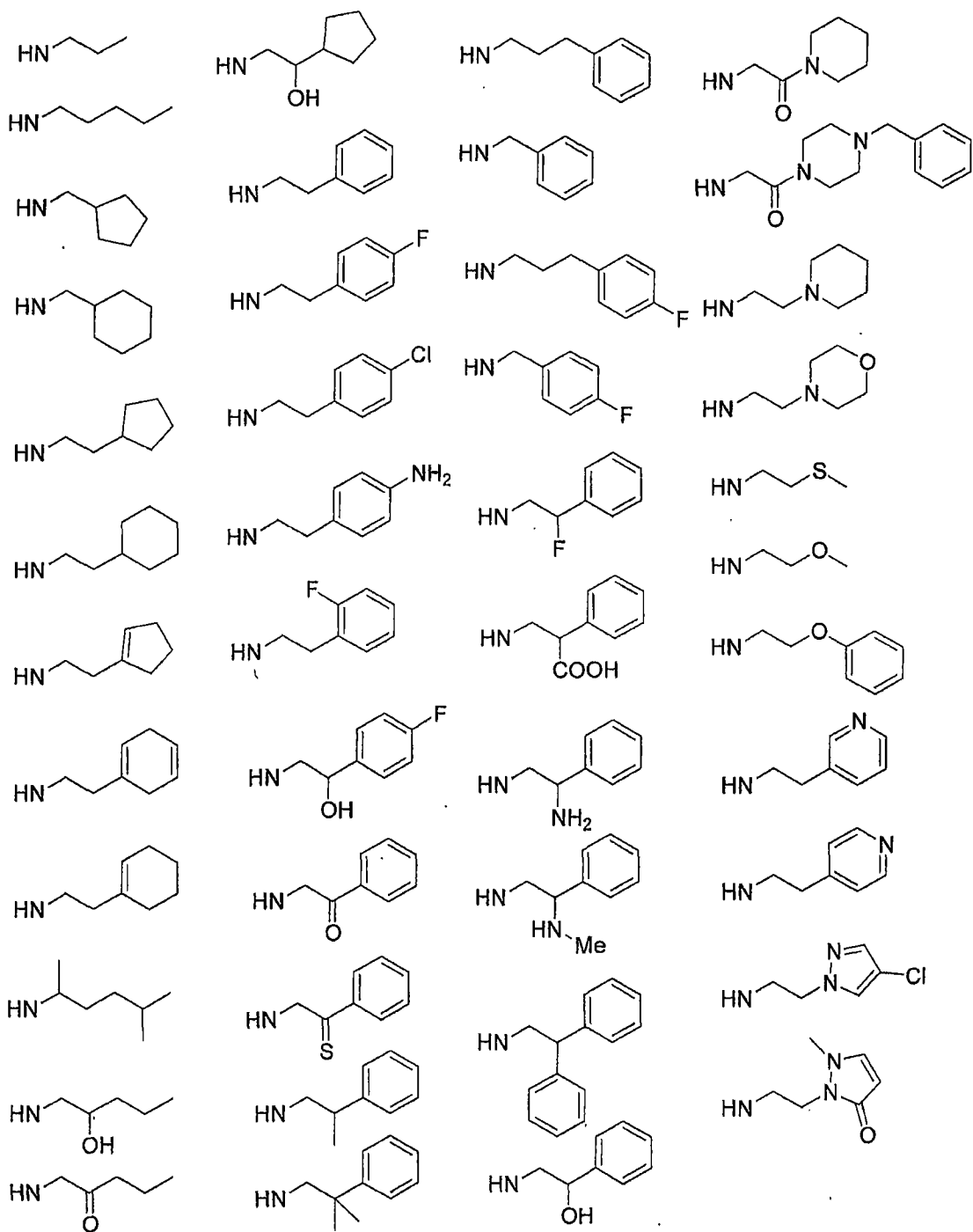


[0644]

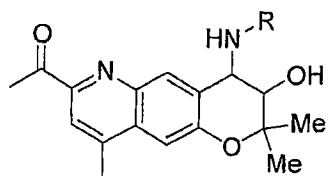


[0645]

HN-R

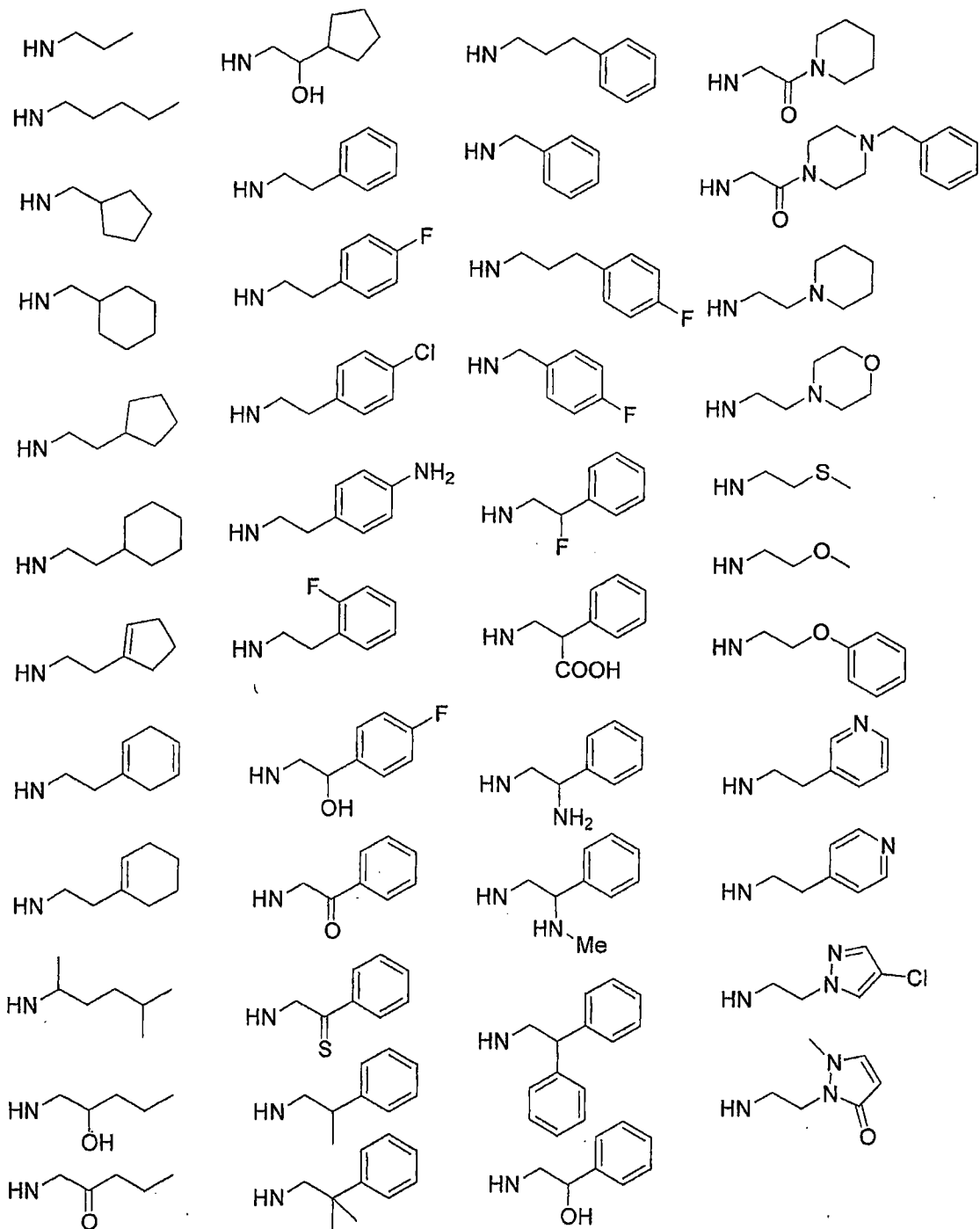


[0646]

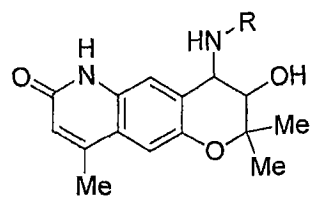


[0647]

HN-R

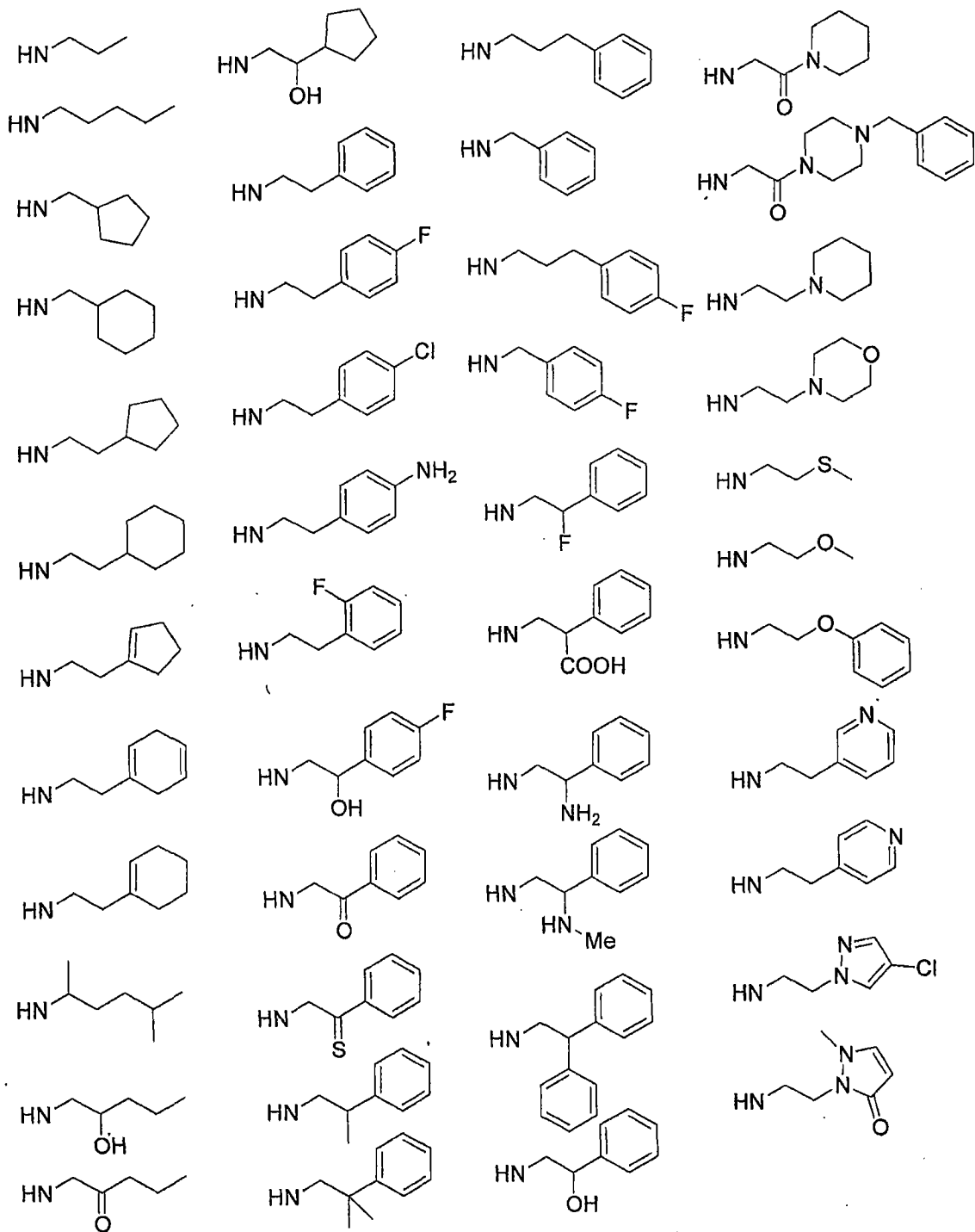


[0648]

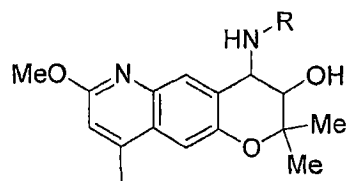


[0649]

HN-R

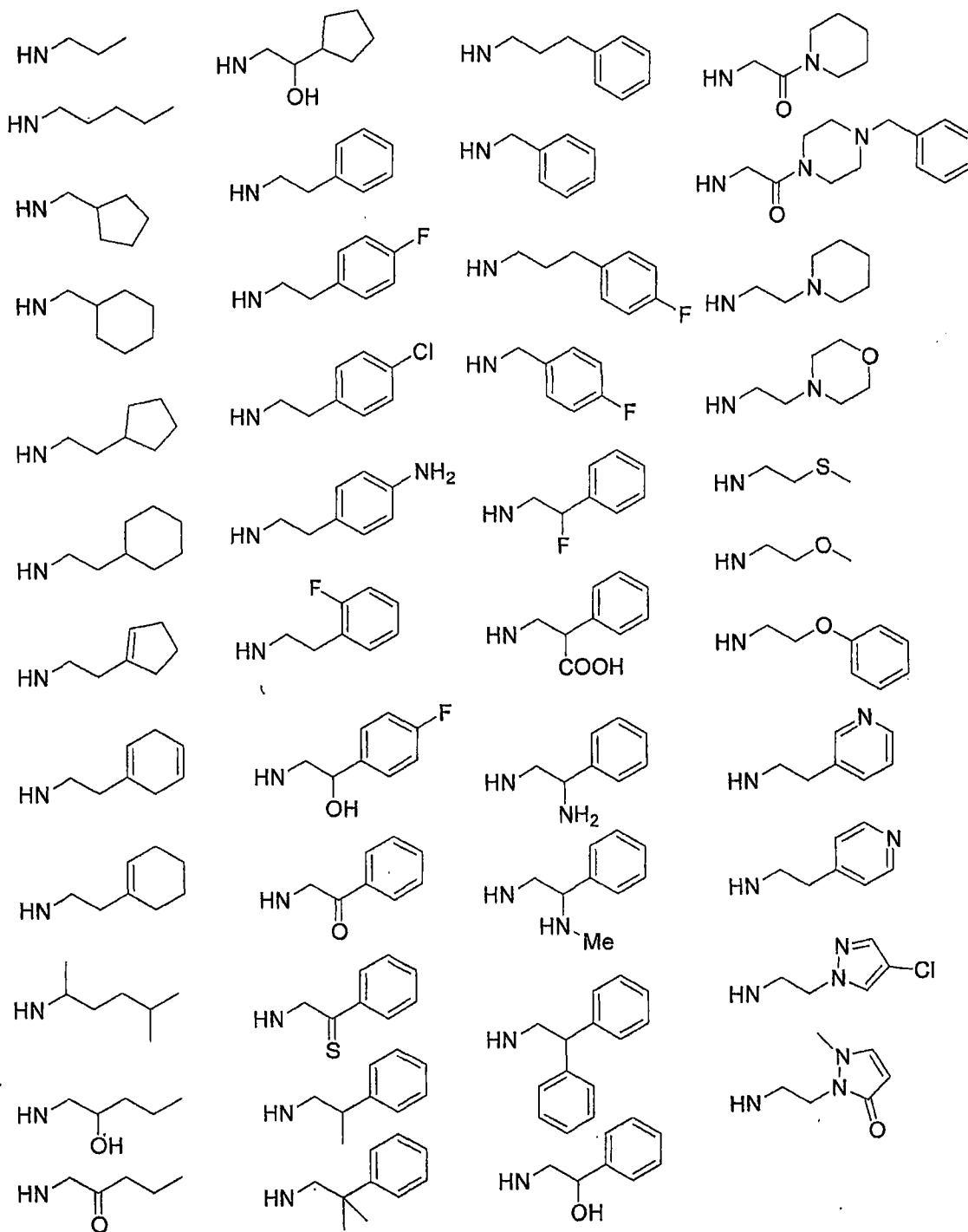


[0650]

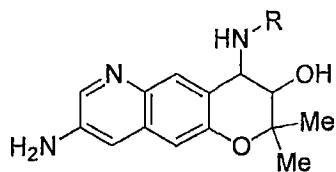


[0651]

HN-R

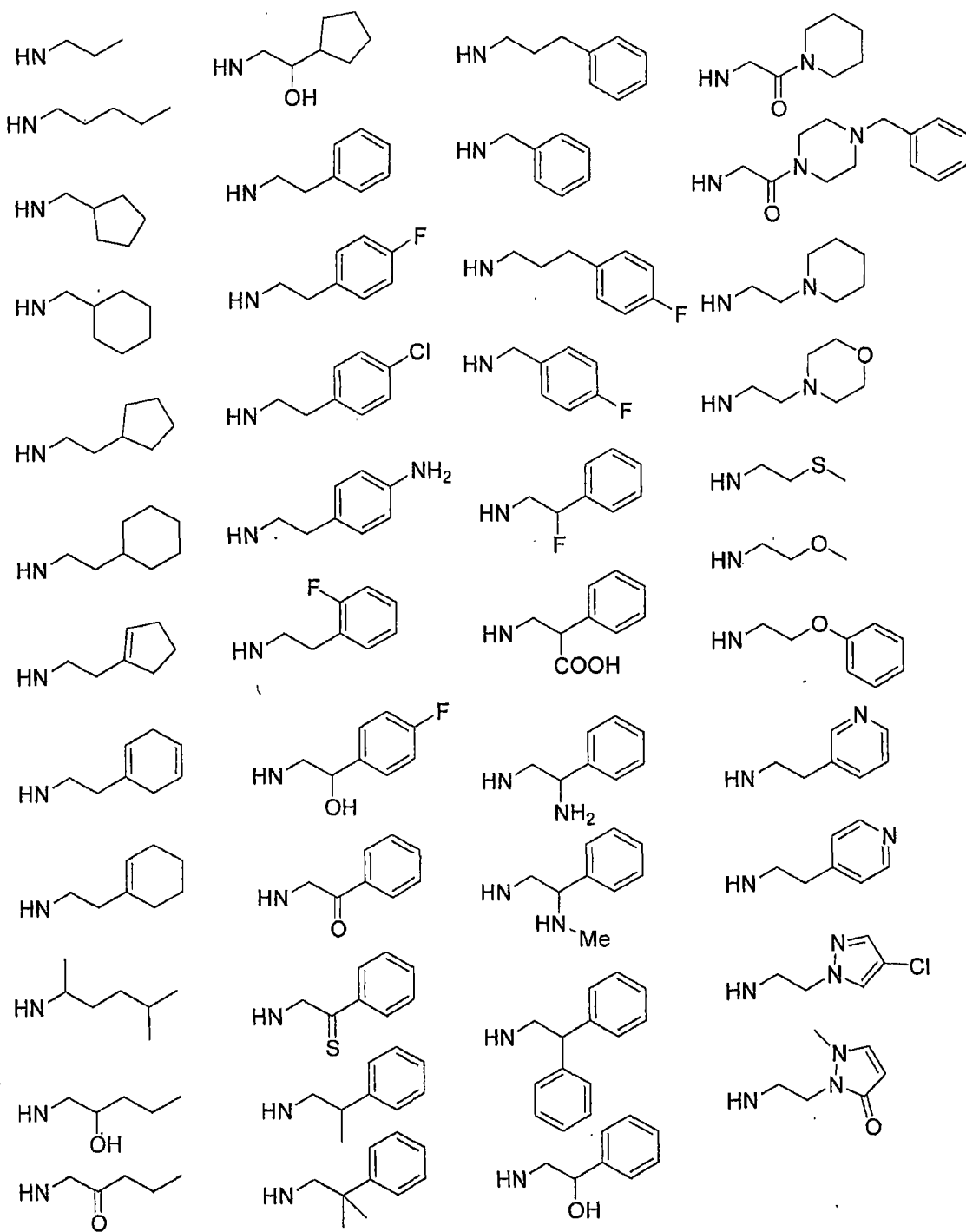


[0652]

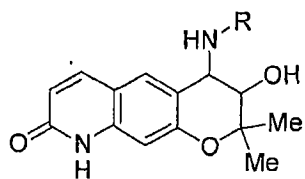


[0653]

HN-R

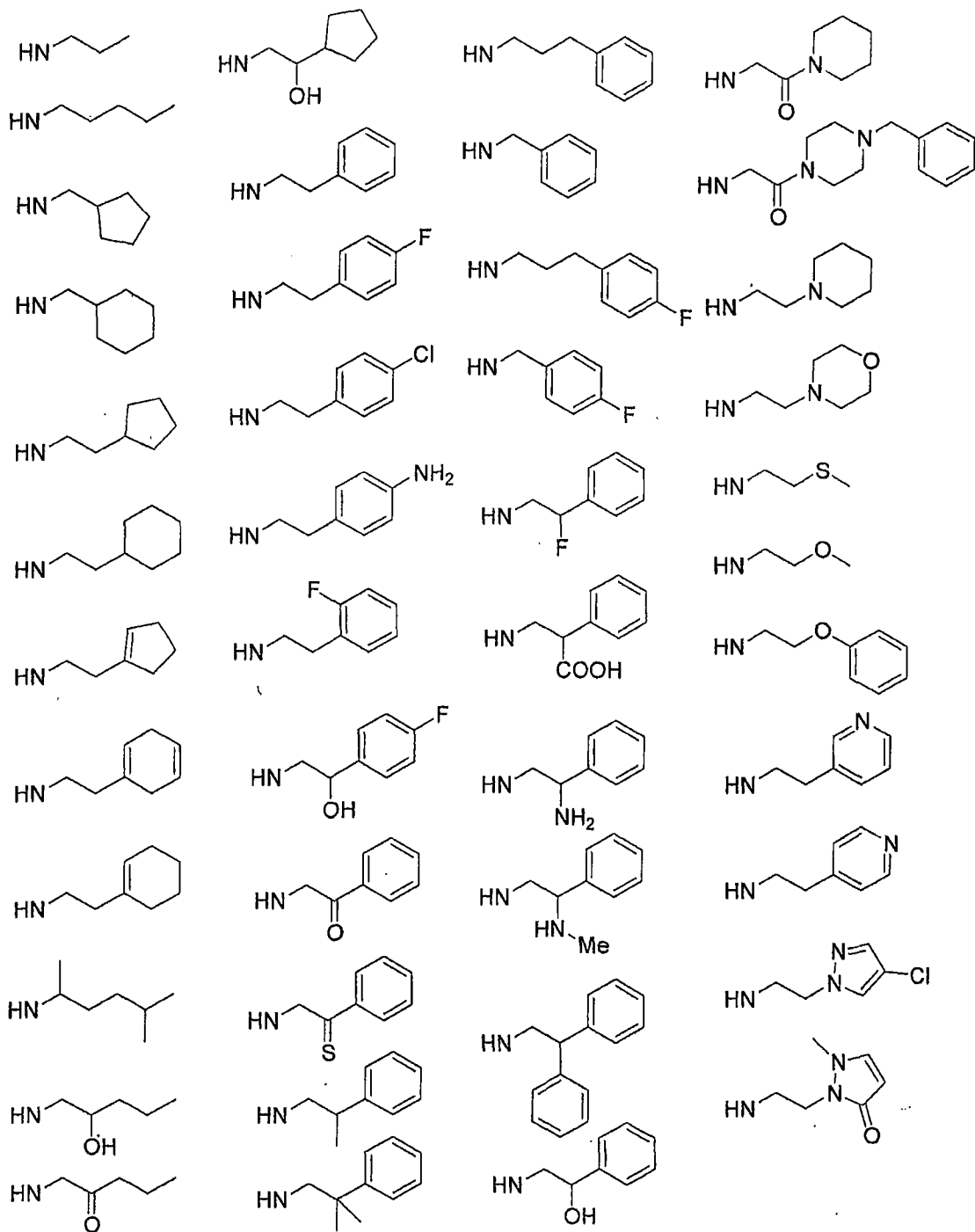


[0654]

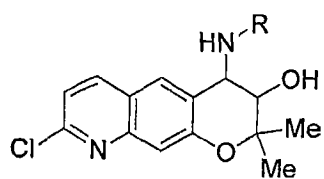


[0655]

HN-R

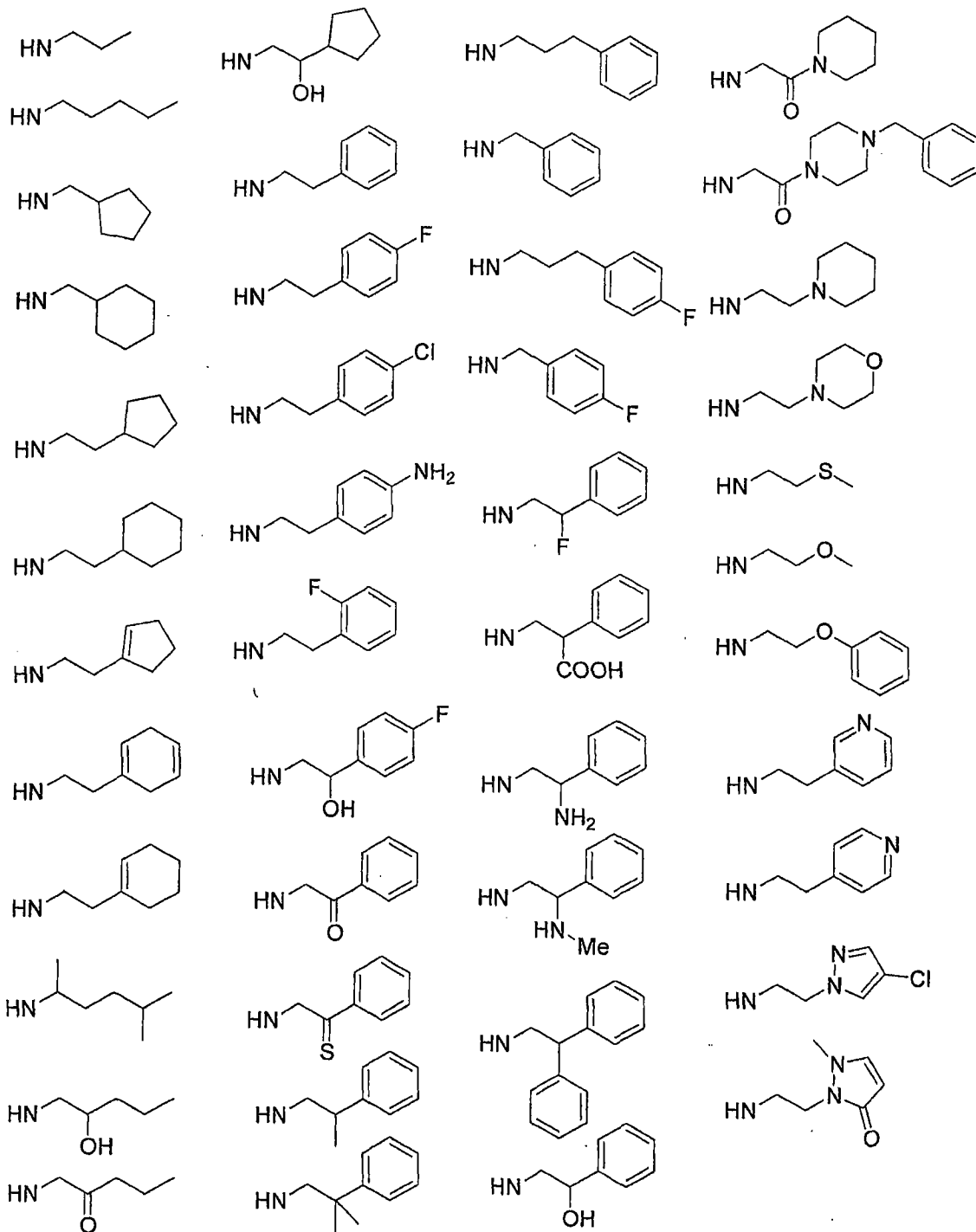


[0656]

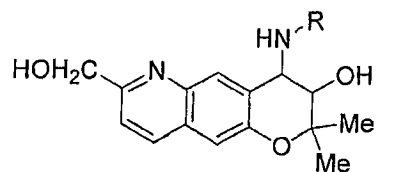


[0657]

HN-R

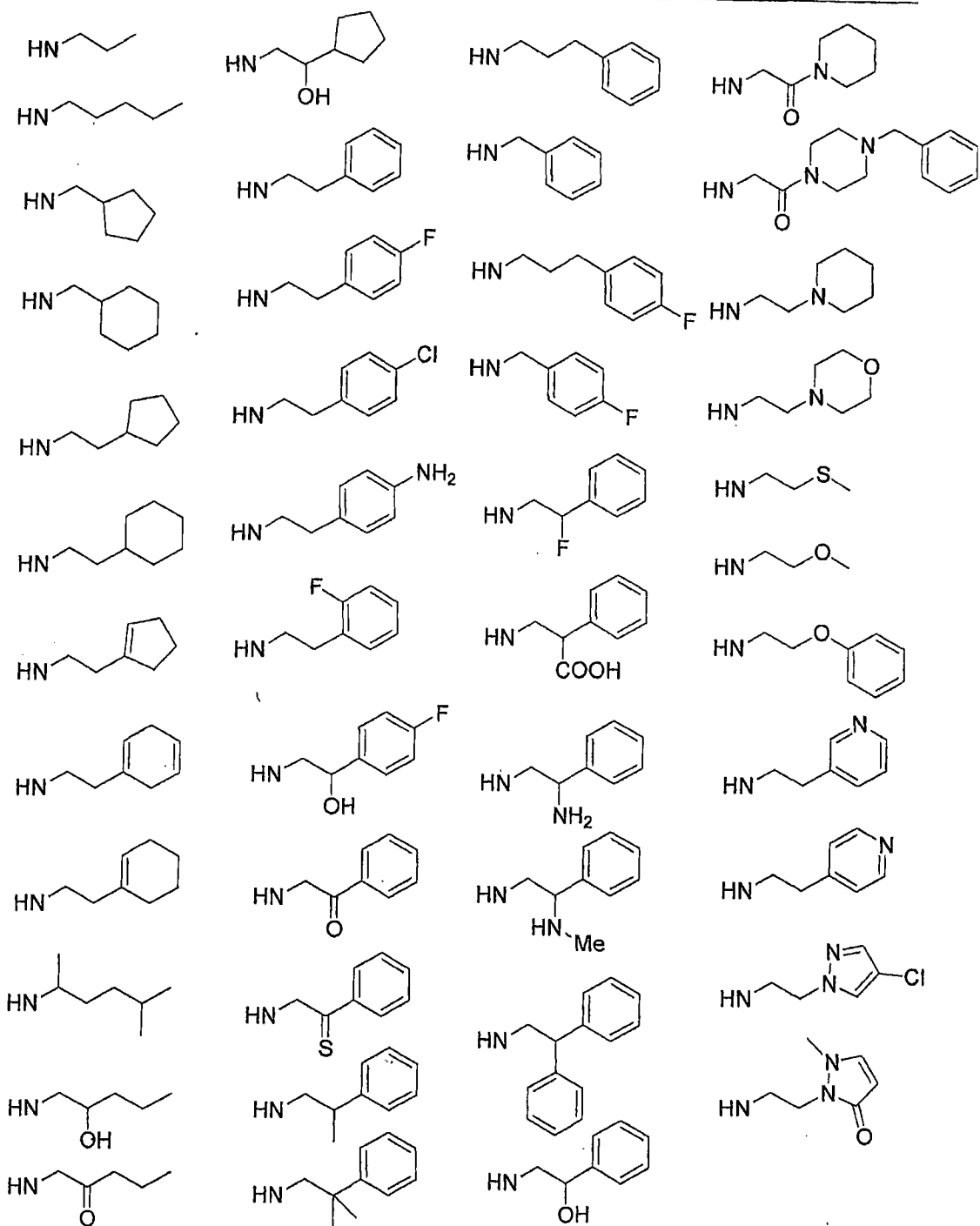


[0658]

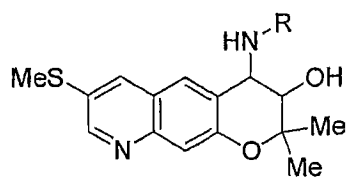


[0659]

HN-R

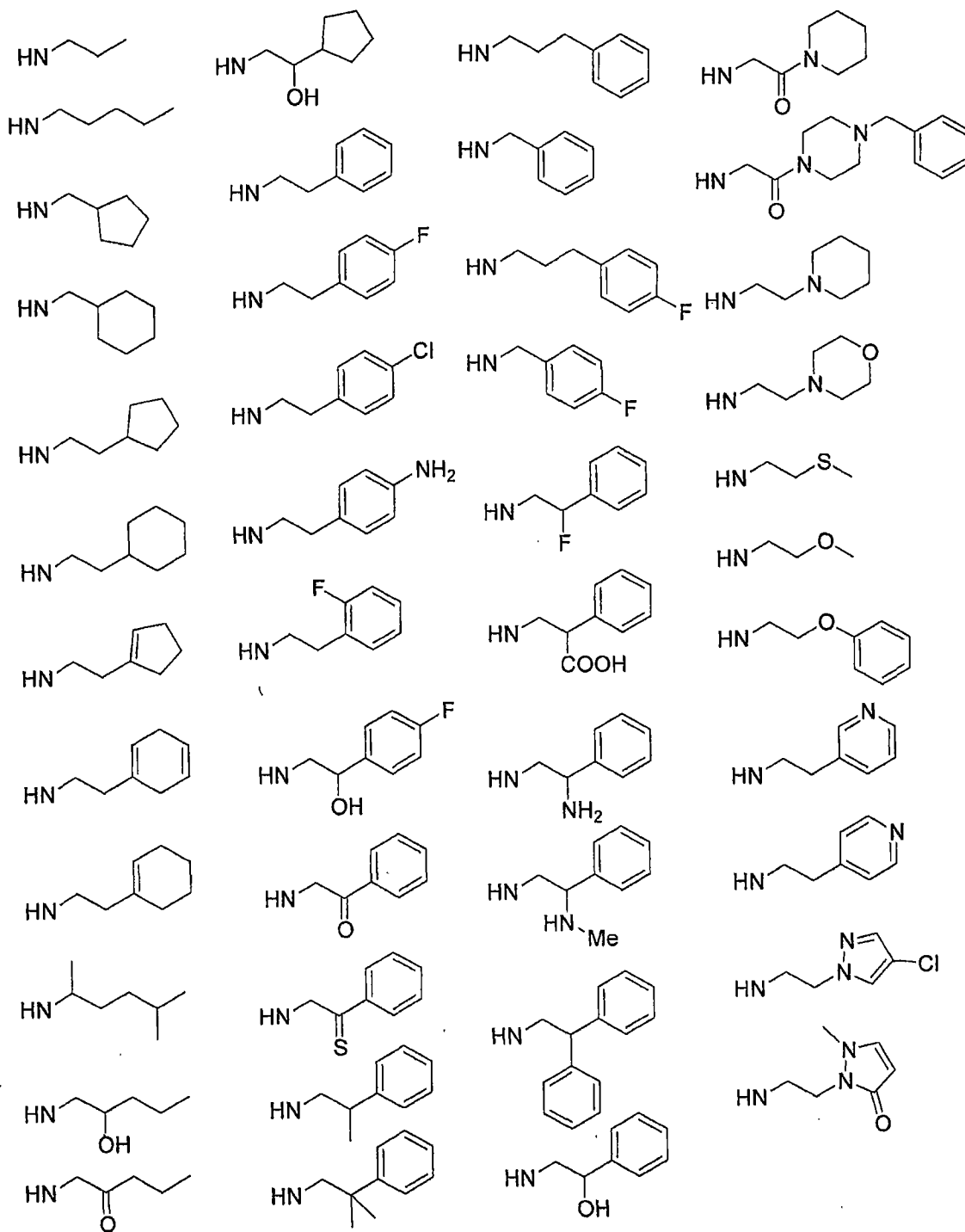


[0660]

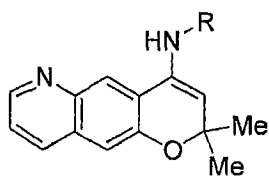


[0661]

HN-R

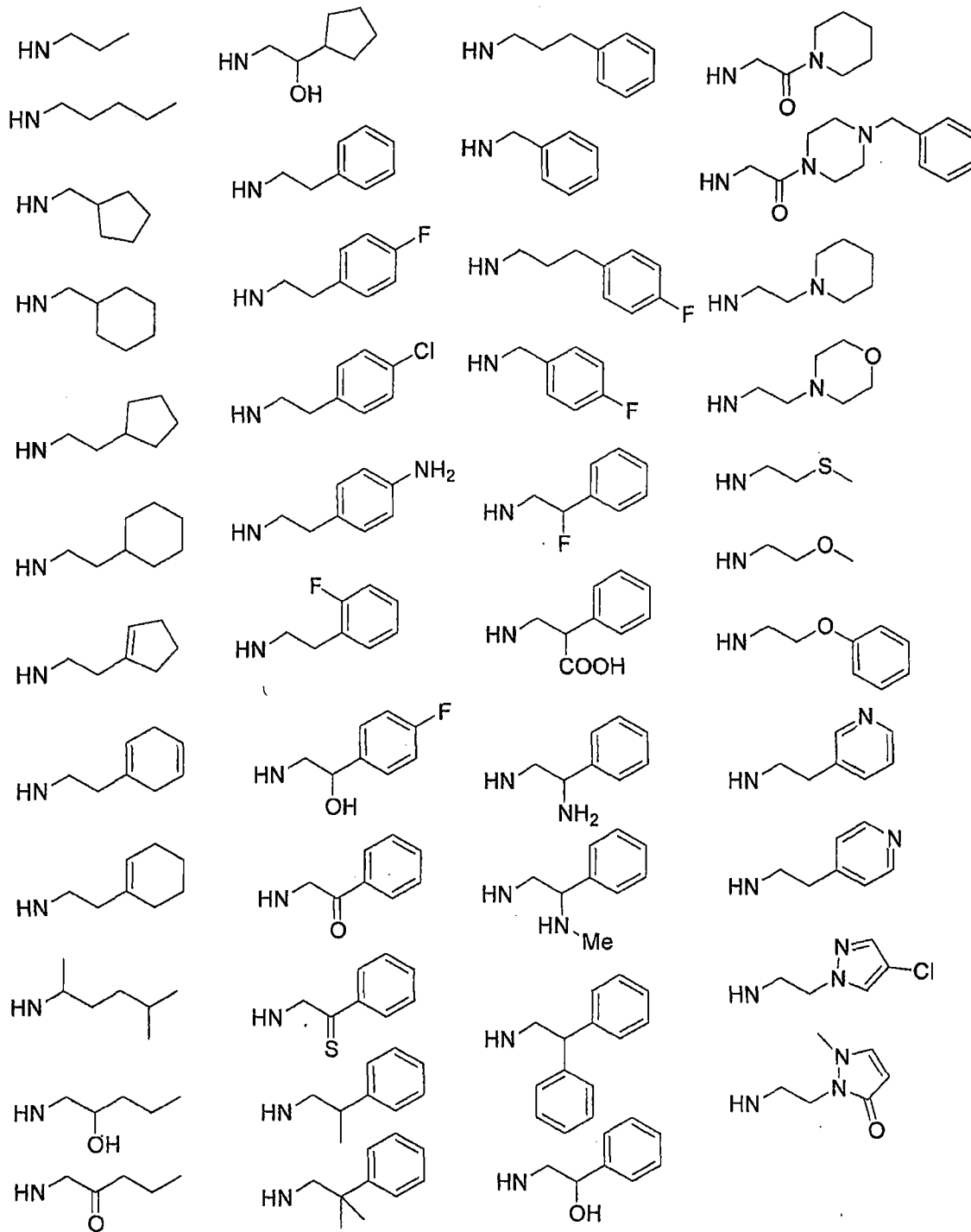


[0662]

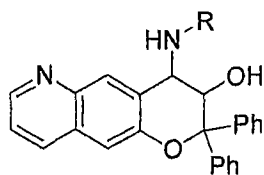


[0663]

HN-R

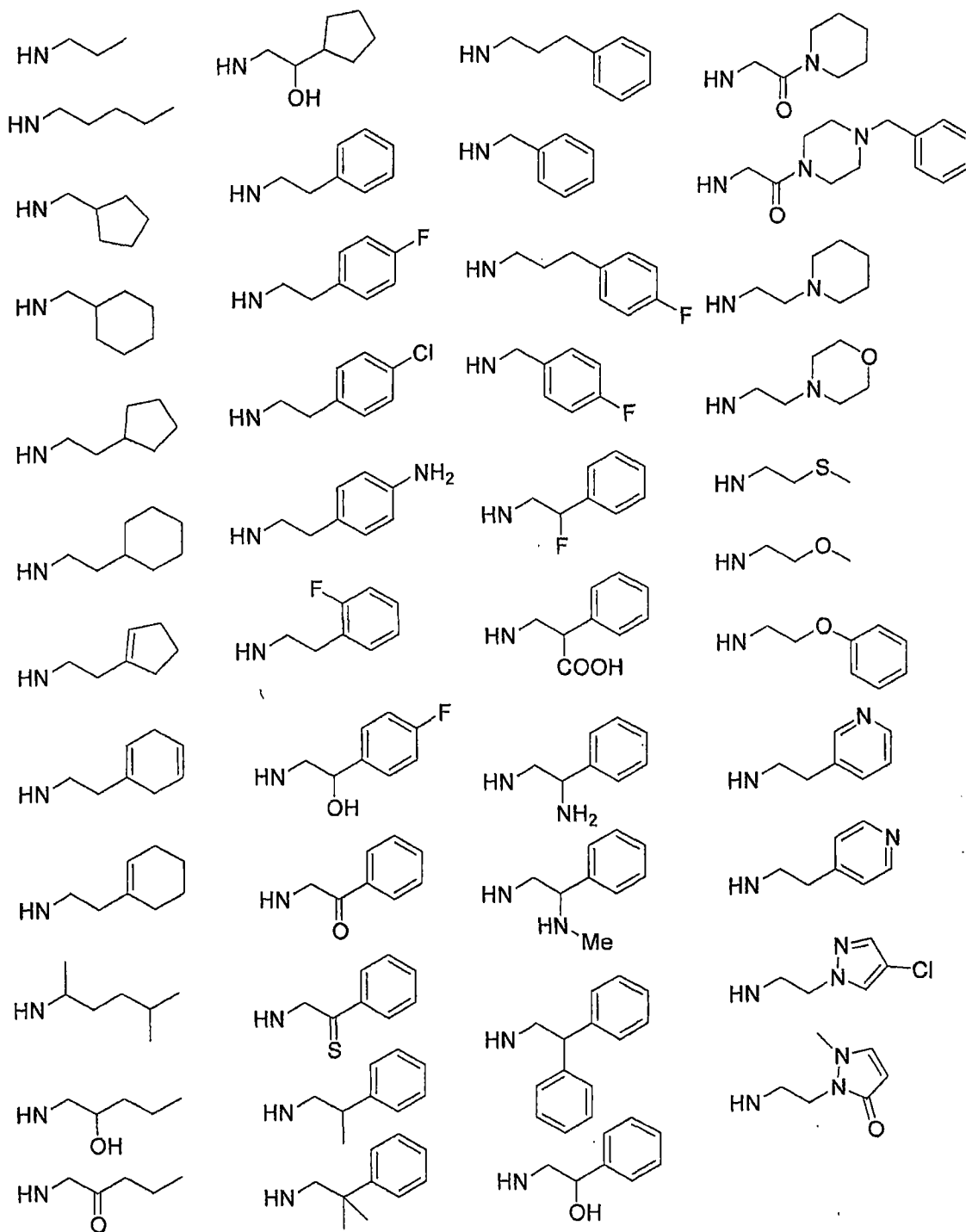


[0664]

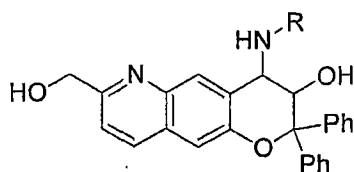


[0665]

HN-R

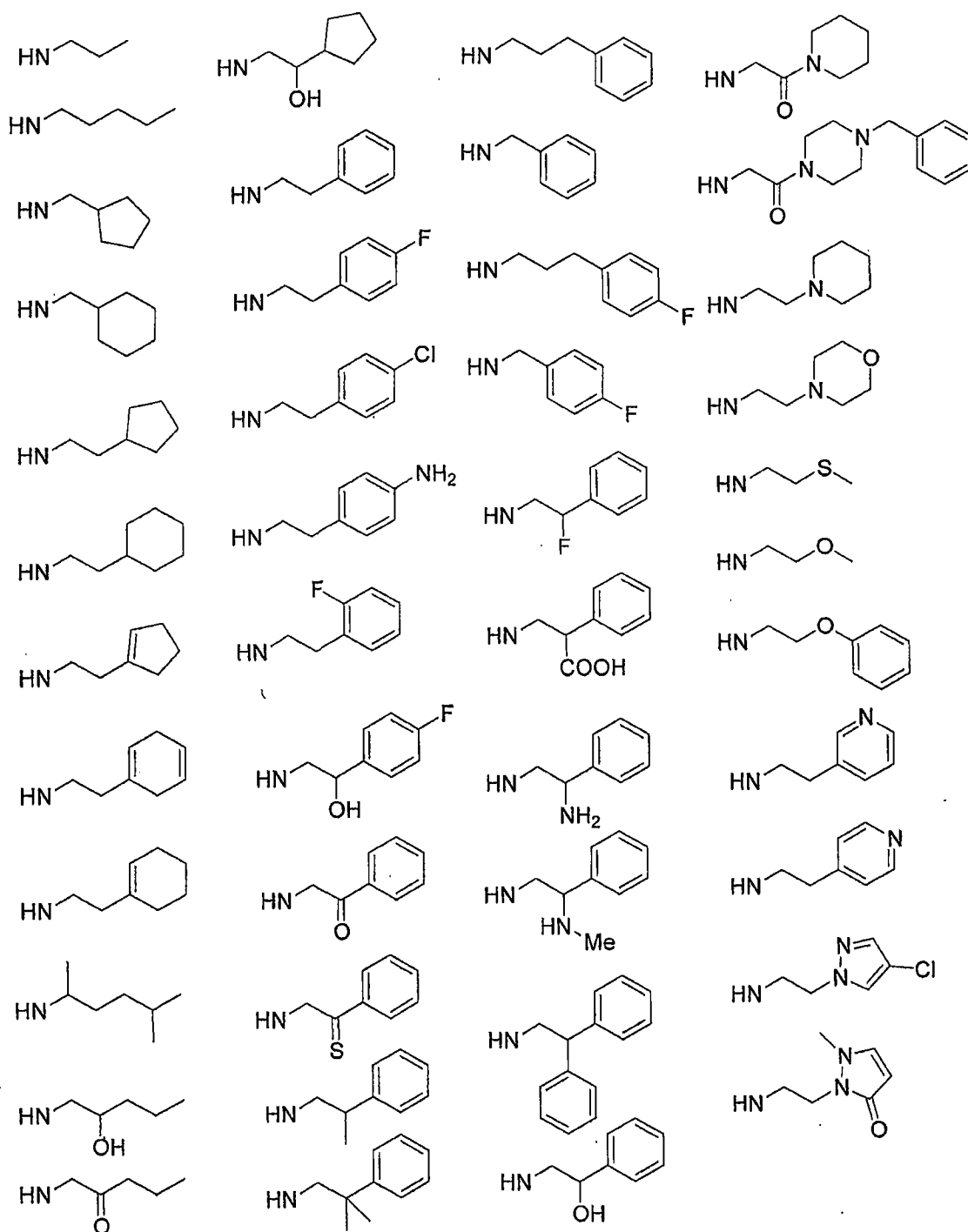


[0666]

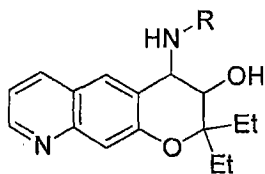


[0667]

HN-R

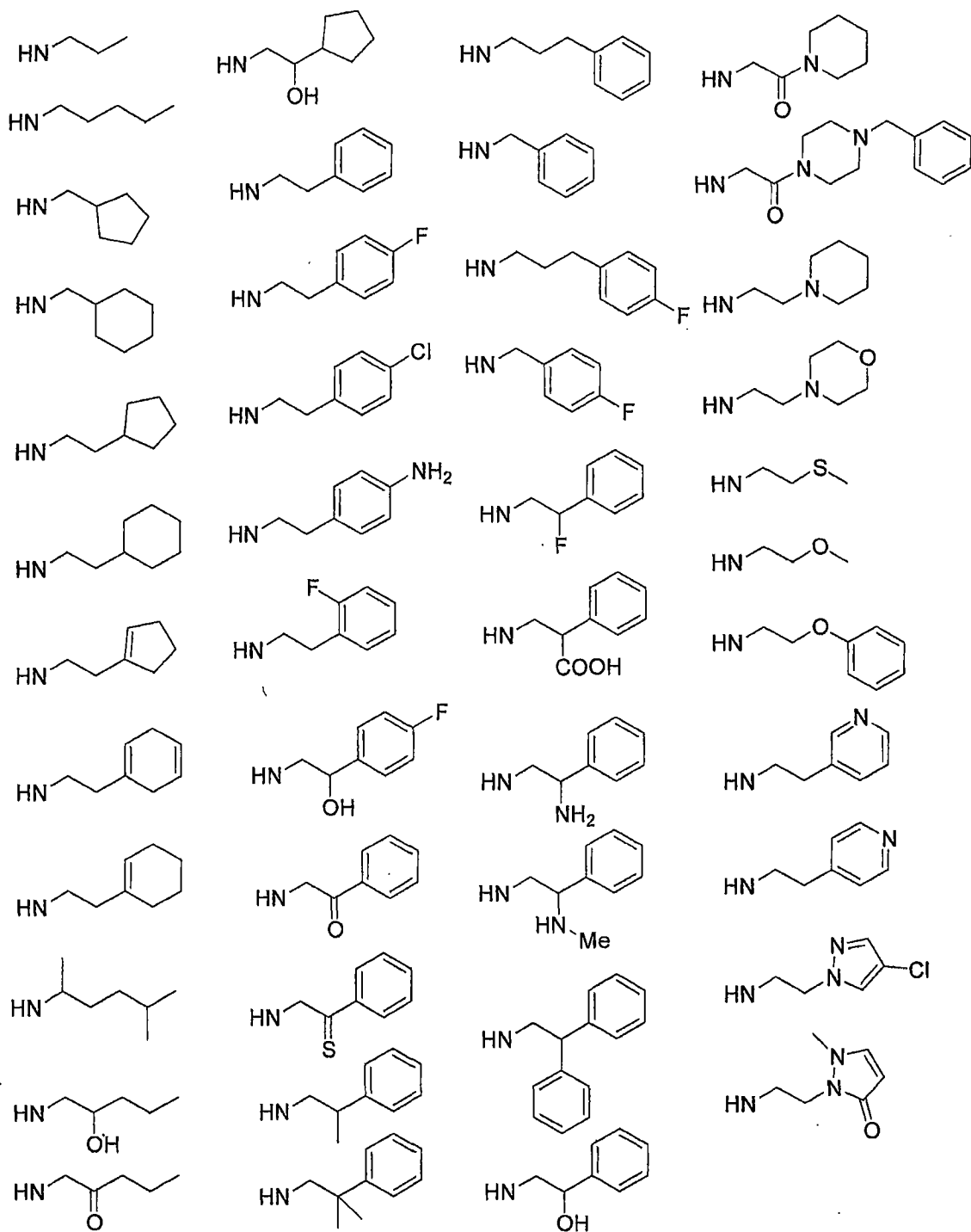


[0668]

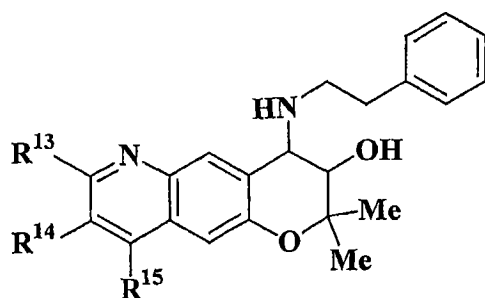


[0669]

HN-R



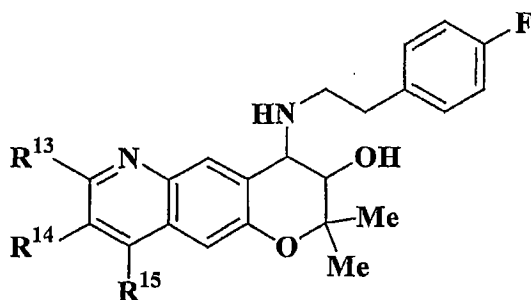
[0670]



[0671]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

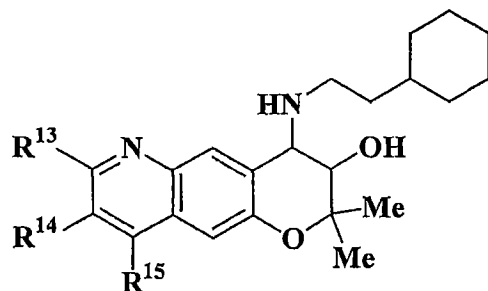
[0672]



[0673]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

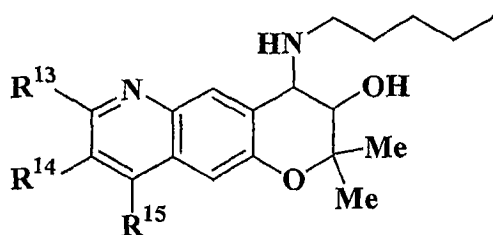
[0674]



[0675]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

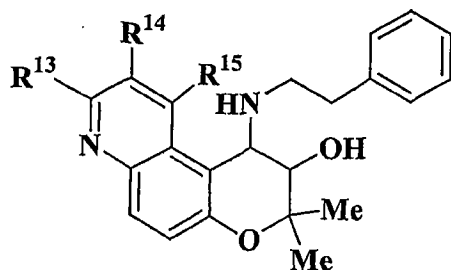
[0676]



[0677]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

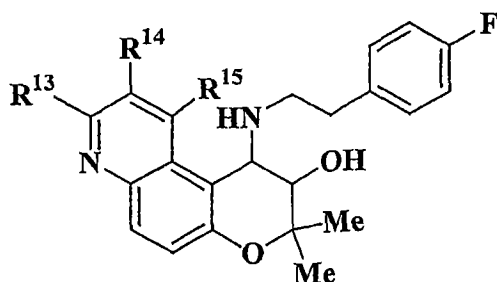
[0678]



[0679]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

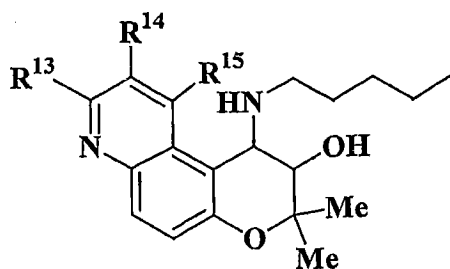
[0680]



[0681]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

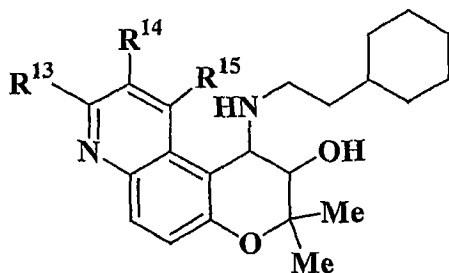
[0682]



[0683]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

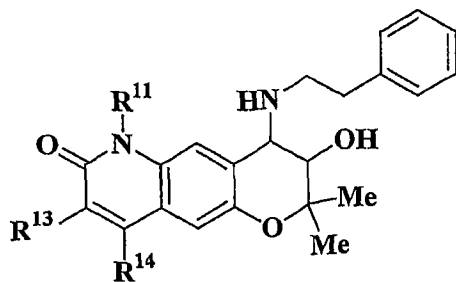
[0684]



[0685]

R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
H	H	Et	NO ₂	H	Et	H	NO ₂	Et
H	H	iPr	CHO	H	iPr	H	CHO	iPr
H	H	nPr	SO ₃ H	H	nPr	H	SO ₃ H	nPr
H	H	nBu	Cl	H	nBu	H	Cl	nBu
H	H	tBu	Br	H	tBu	H	Br	tBu
H	H	Ph	CH ₂ OH	H	Ph	H	CH ₂ OH	Ph
Et	H	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₂ NH ₂	H
iPr	H	H	CH ₂ NHMe	H	H	H	CH ₂ NHMe	H
nPr	H	H	CH ₂ Ph	H	H	H	CH ₂ Ph	H
nBu	H	H	COMe	H	H	H	COMe	H
tBu	H	H	COOH	H	H	H	COOH	H
Ph	H	H	CONH ₂	H	H	H	CONH ₂	H
H	Et	H	CONHMe	Et	H	Et	CONHMe	H
H	iPr	H	CONHMs	iPr	H	iPr	CONHMs	H
H	nPr	H	NHMs	nPr	H	nPr	NHMs	H
H	nBu	H	NHCOMe	nBu	H	nBu	NHCOMe	H
H	tBu	H	NO ₂	tBu	H	tBu	NO ₂	H
H	Ph	H	CHO	Ph	H	Ph	H	SO ₃ H
Cl	Et	H	SO ₃ H	Et	H	Et	H	SO ₂ NHMe
Cl	nPr	H	SO ₂ NHMe	nPr	H	nPr	H	OH
Cl	Ph	H	OH	Ph	H	Ph	H	COMe
Et	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	Cl	COOH
nPr	Cl	H	COOH	Cl	H	Cl	Cl	CONH ₂
Ph	Cl	H	CONH ₂	Cl	H	Cl	Cl	CONHMe
H	Et	Cl	CONHMe	Et	Cl	Et	H	CONHMs
H	nPr	Cl	CONHMs	nPr	Cl	nPr	H	NHMs
H	Ph	Cl	NHMs	Ph	Cl	Ph	H	NO ₂
Me	Me	H	NO ₂	Me	H	Me	H	OH
Et	Et	H	OH	Et	H	Et	H	COMe
nPr	nPr	H	COMe	nPr	H	nPr	H	COOH
Ph	Ph	H	COOH	Ph	H	Ph	H	NO ₂

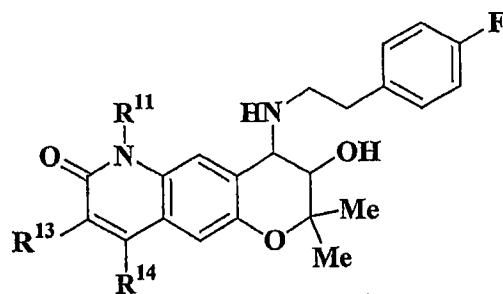
[0686]



[0687]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

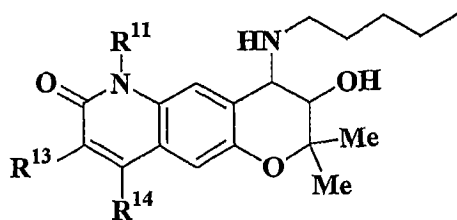
[0688]



[0689]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

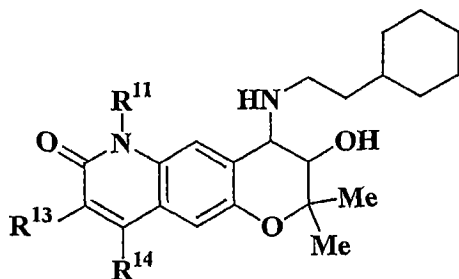
[0690]



[0691]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

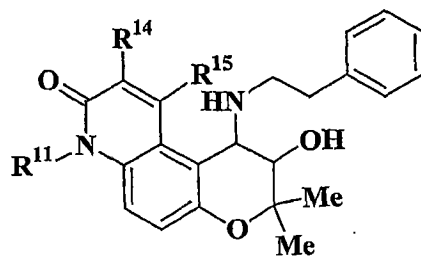
[0692]



[0693]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

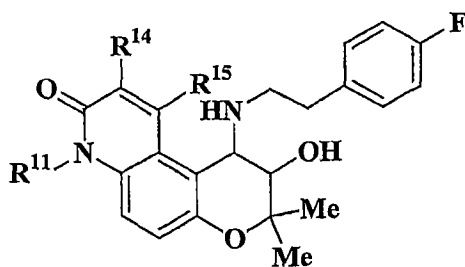
[0694]



[0695]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

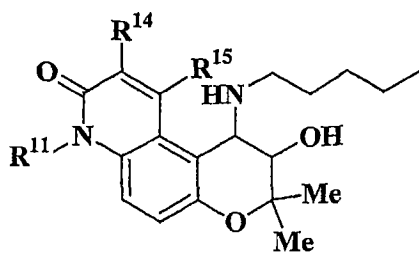
[0696]



[0697]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

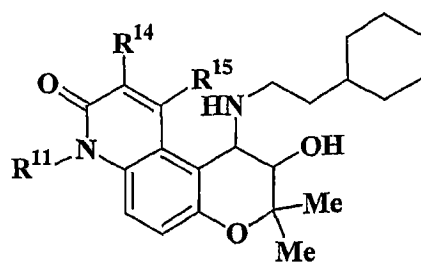
[0698]



[0699]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

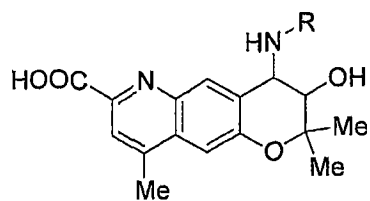
[0700]



[0701]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

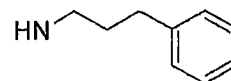
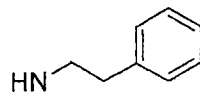
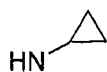
[0702]



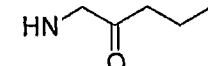
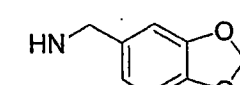
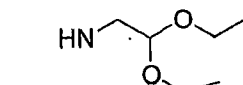
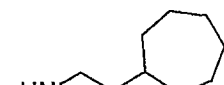
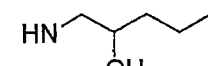
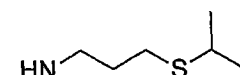
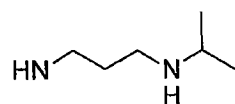
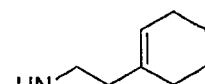
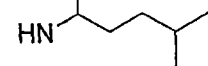
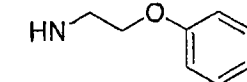
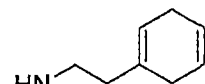
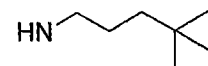
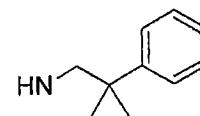
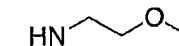
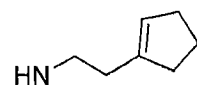
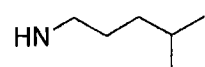
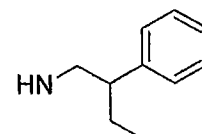
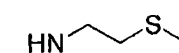
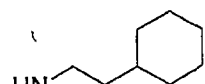
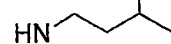
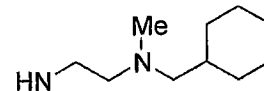
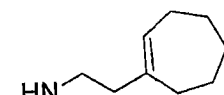
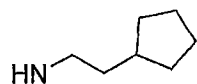
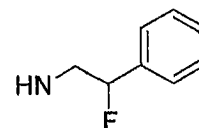
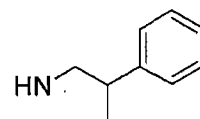
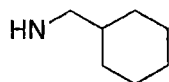
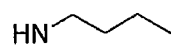
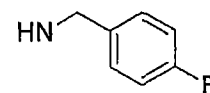
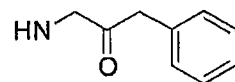
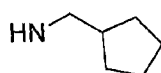
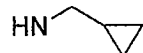
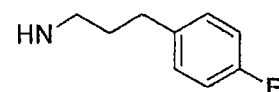
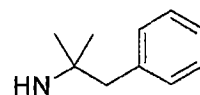
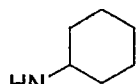
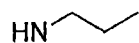
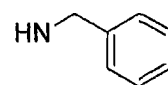
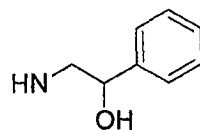
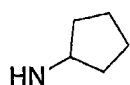
[0703]

HN-R

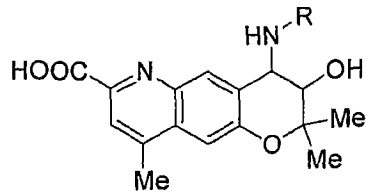
HN-Me



HN-Et

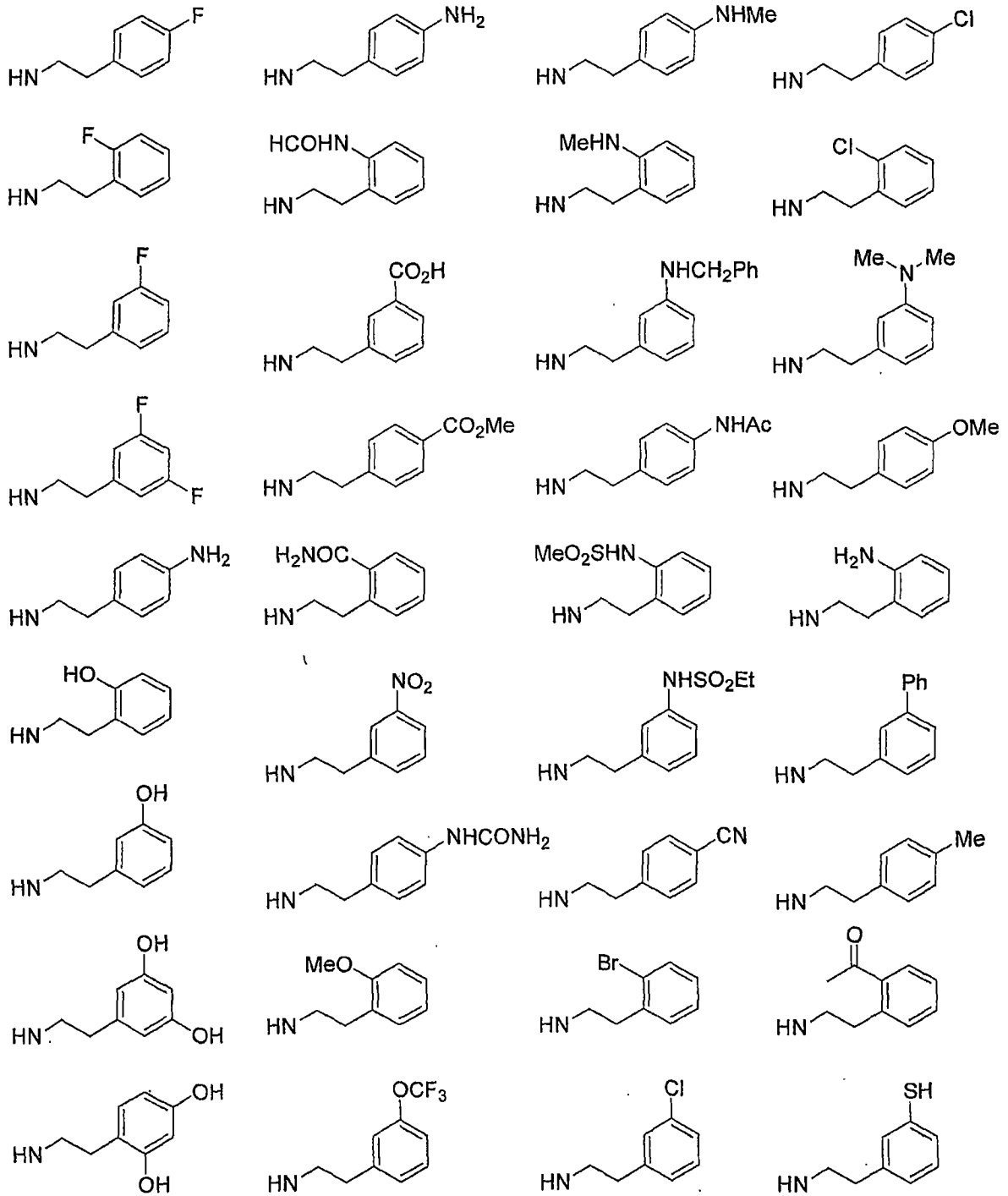


[0704]

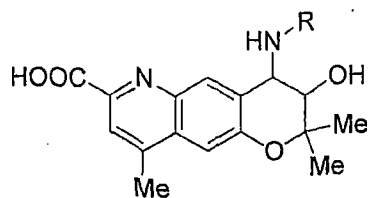


[0705]

HN-R

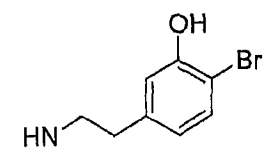
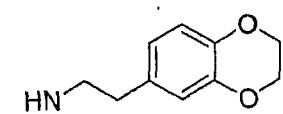
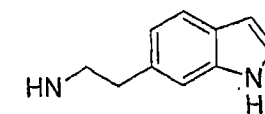
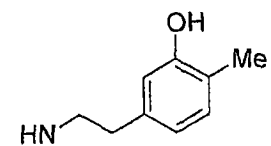
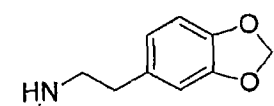
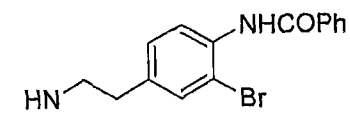
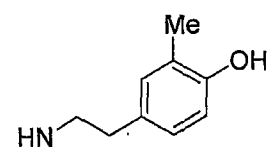
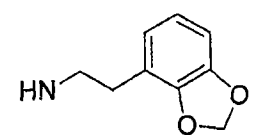
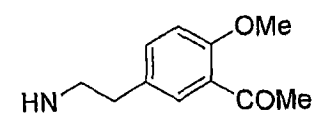
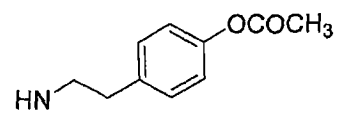
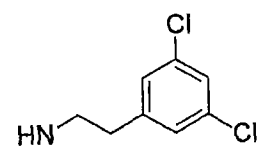
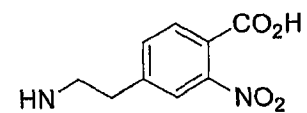
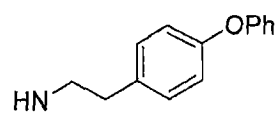
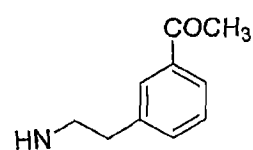
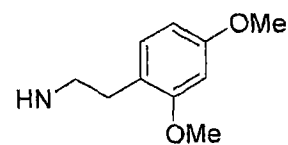
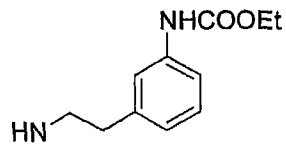
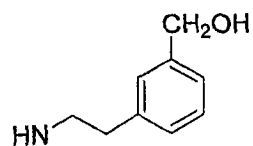
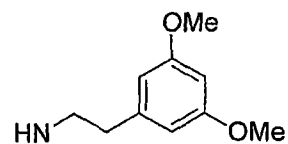
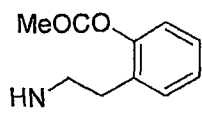
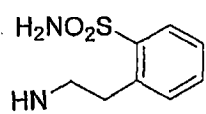
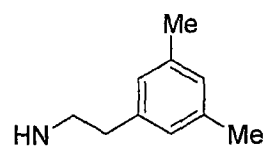
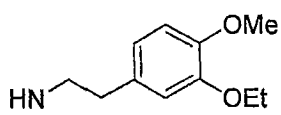
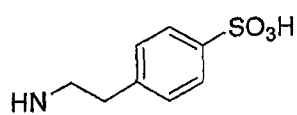


[0706]

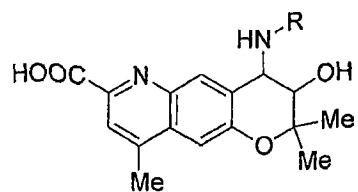


[0707]

HN-R

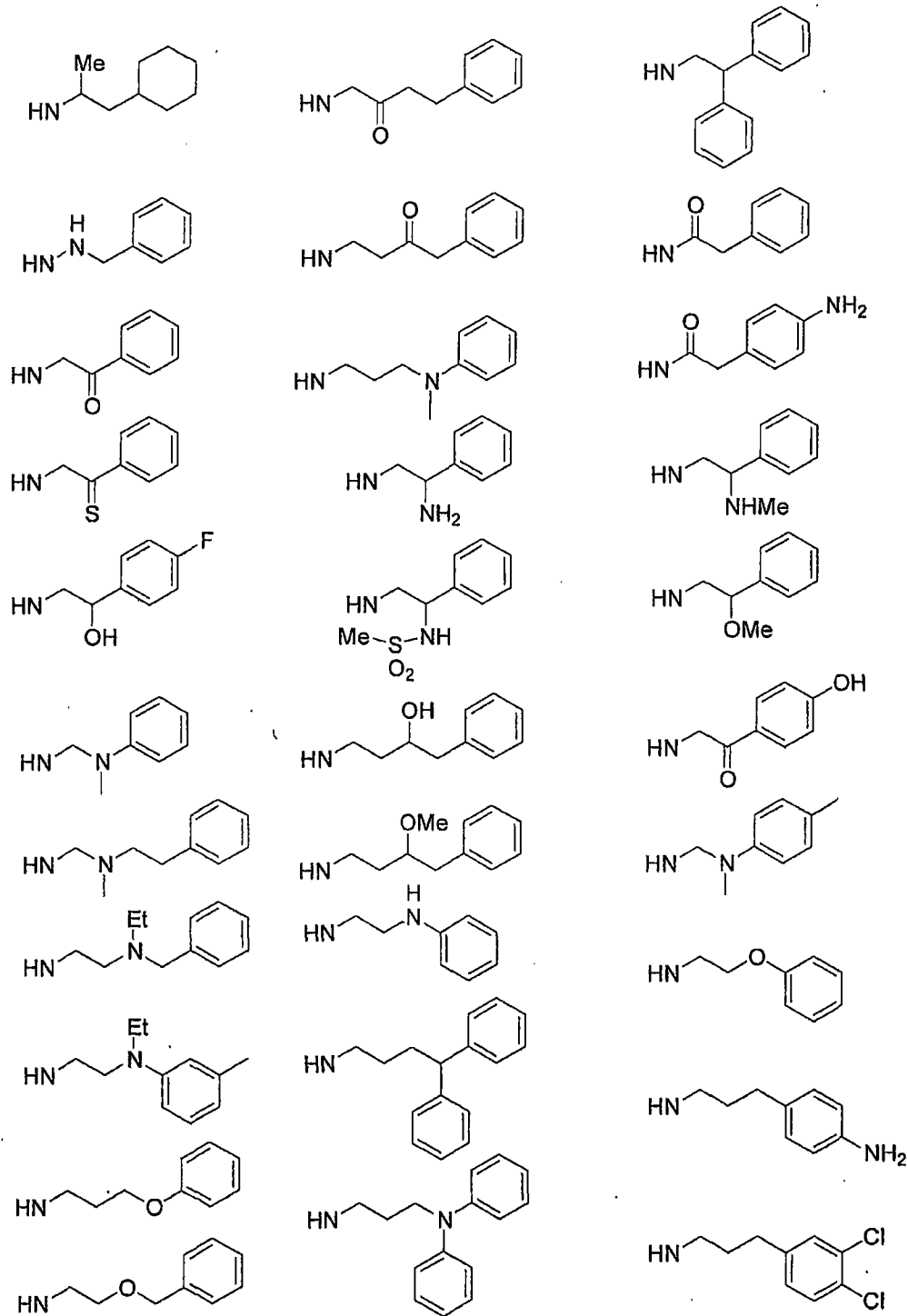


[0708]

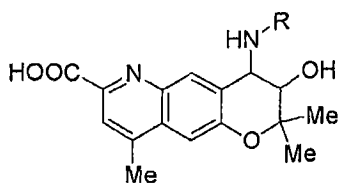


[0709]

HN-R

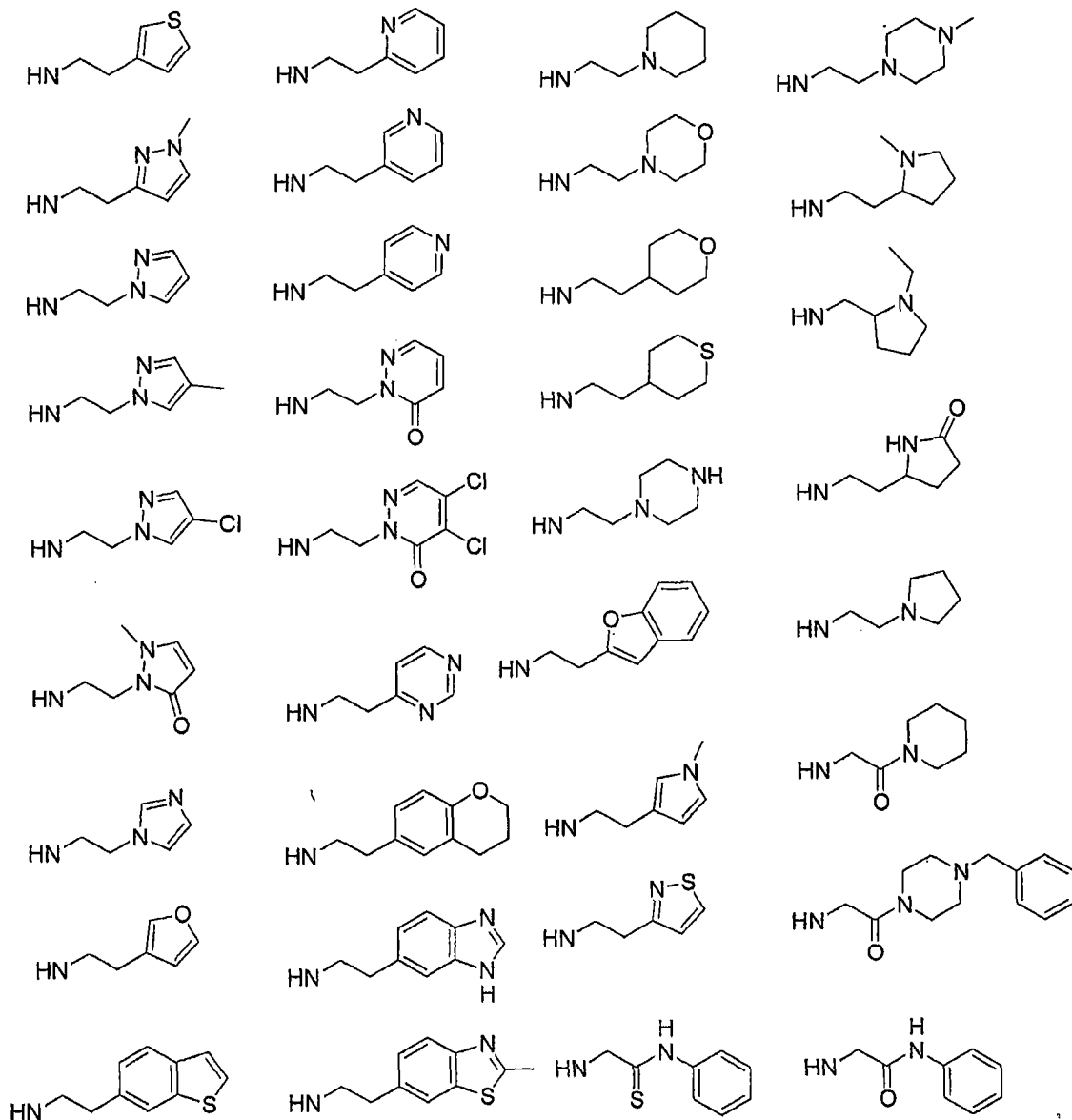


[0710]

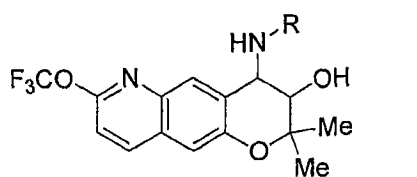


[0711]

HN-R

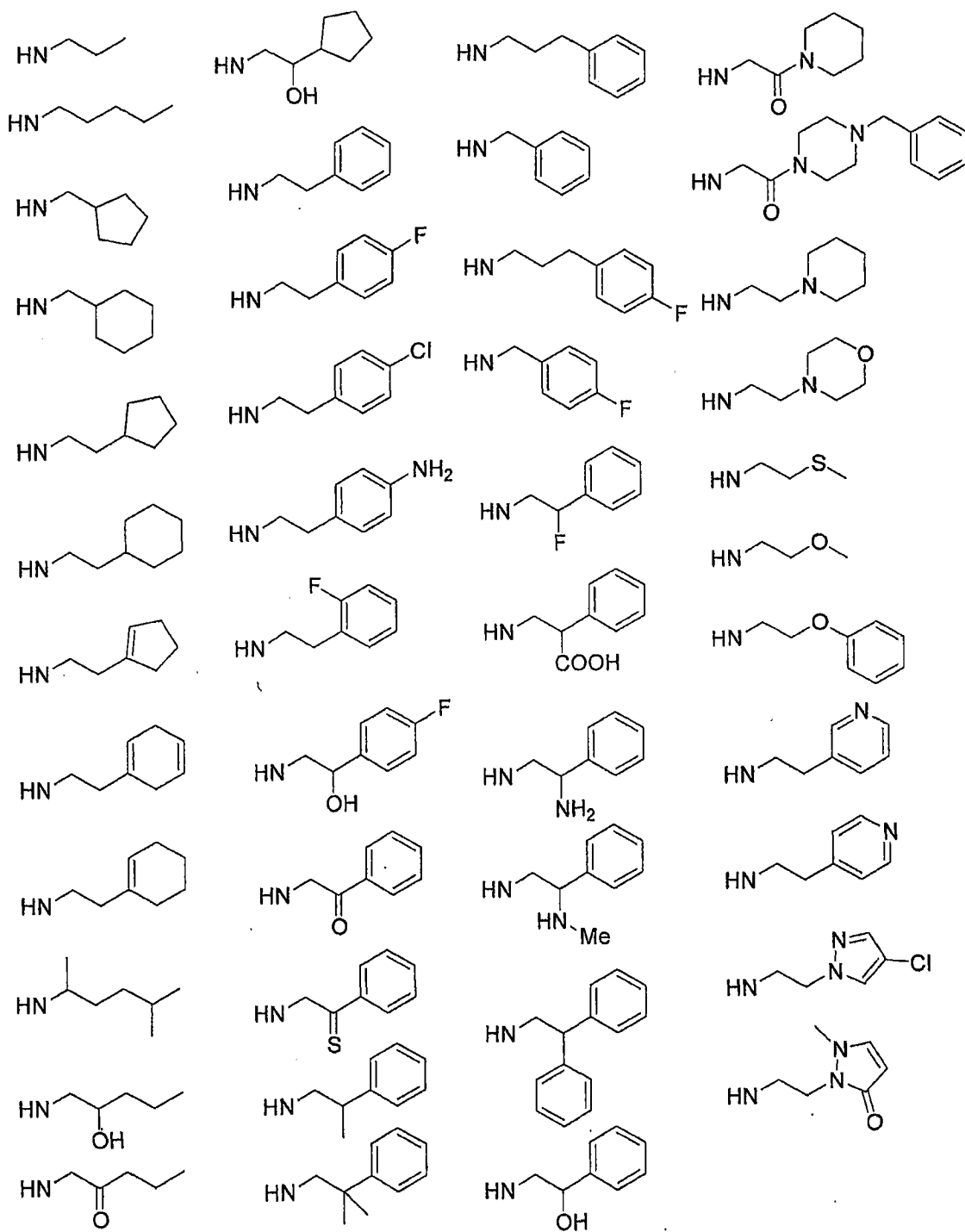


[0712]

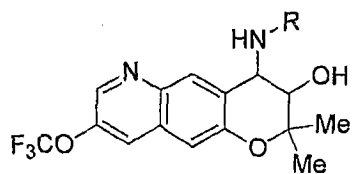


[0713]

HN-R

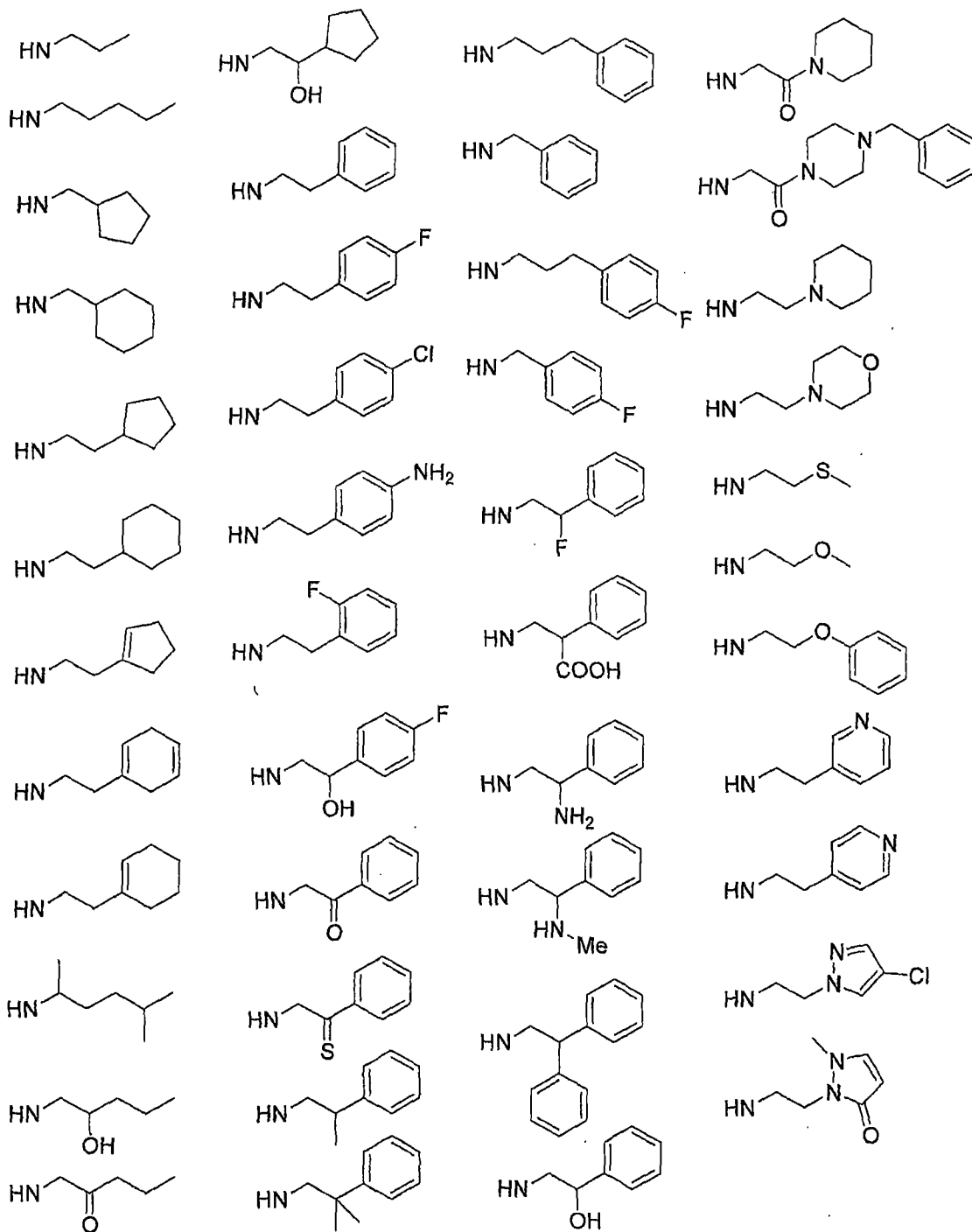


[0714]

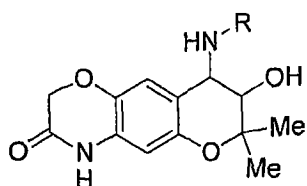


[0715]

HN-R

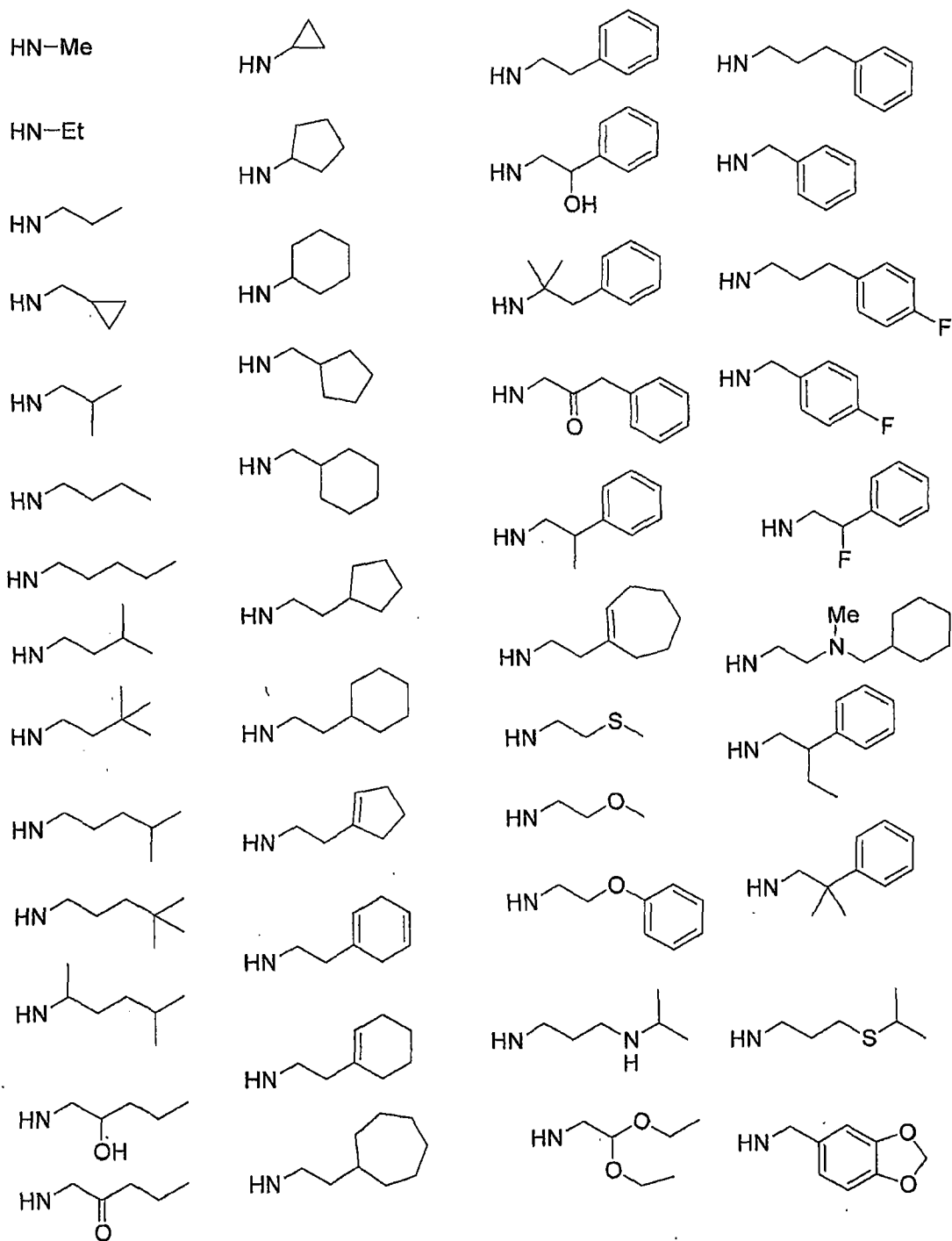


[0716]

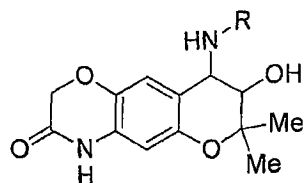


[0717]

HN-R

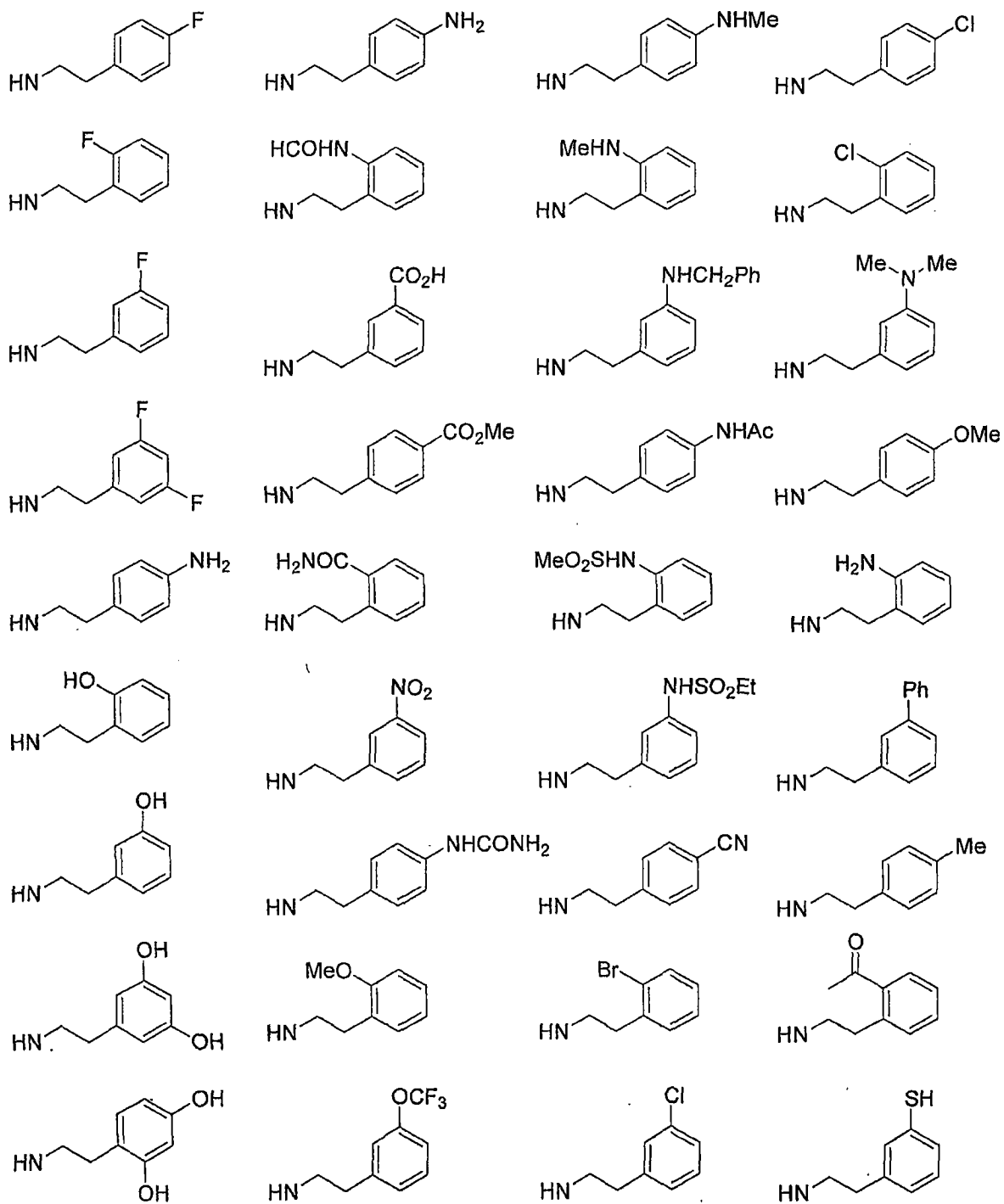


[0718]

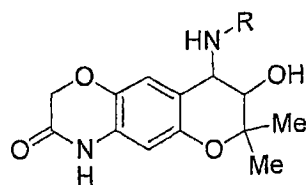


[0719]

HN-R

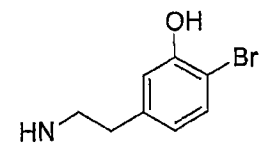
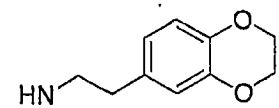
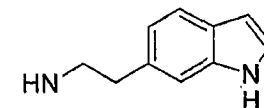
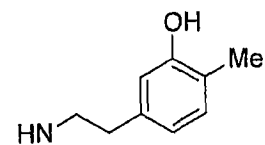
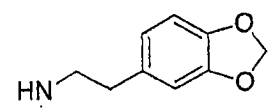
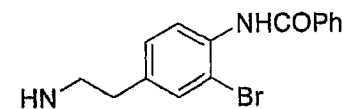
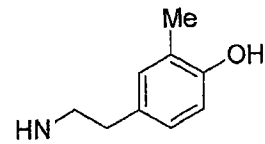
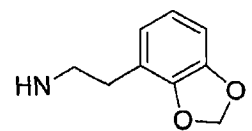
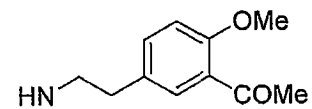
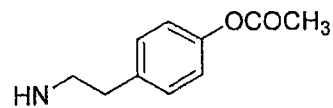
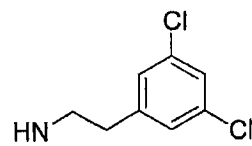
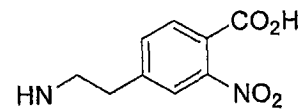
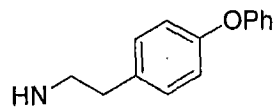
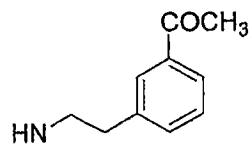
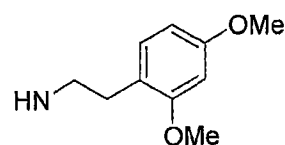
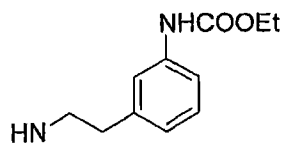
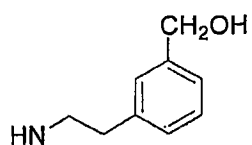
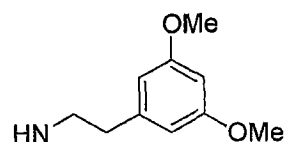
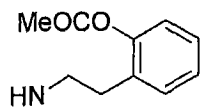
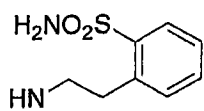
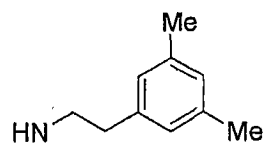
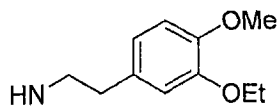
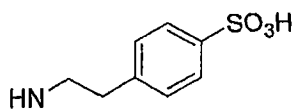


[0720]

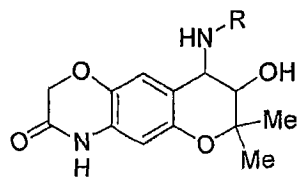


[0721]

HN-R

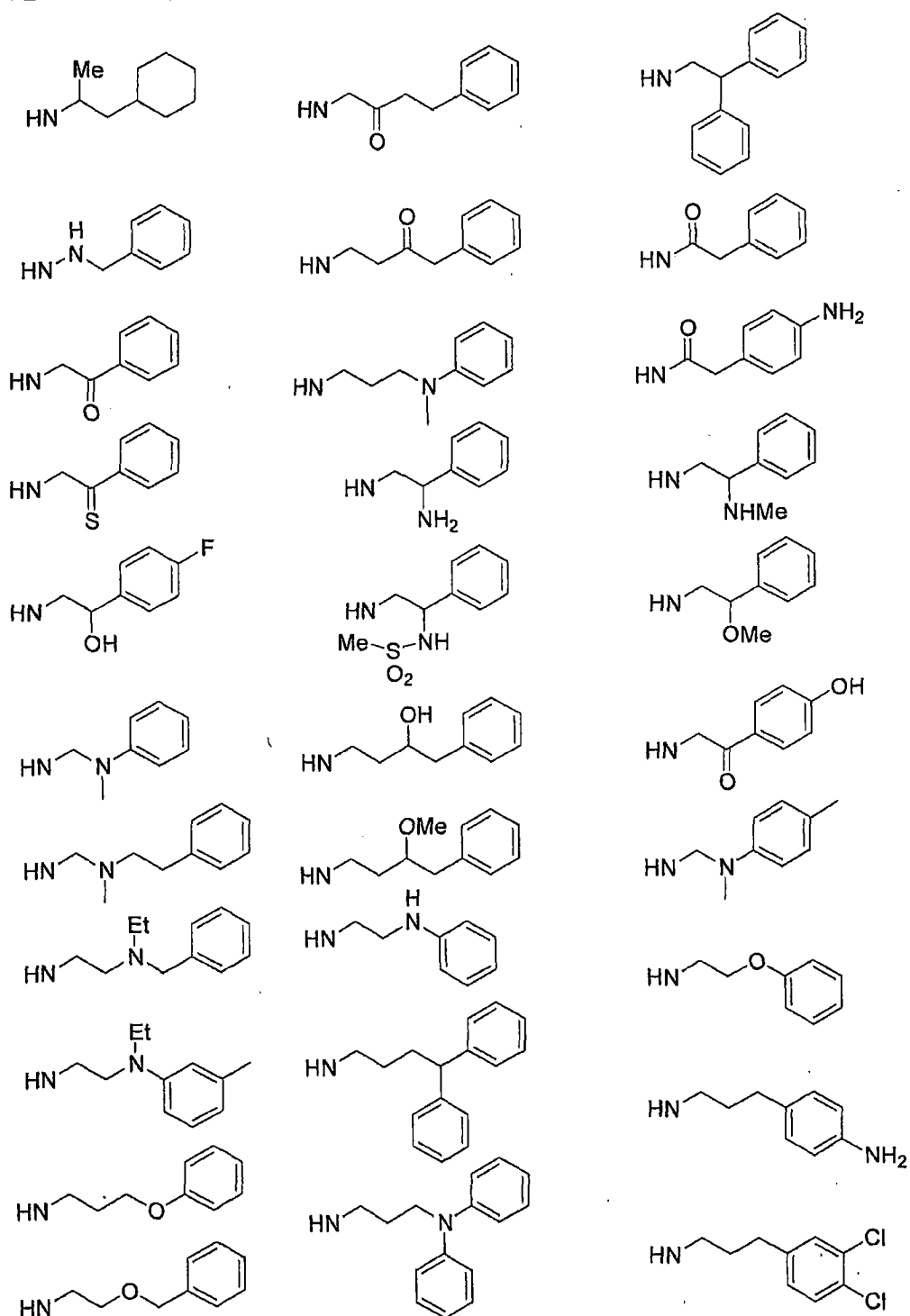


[0722]

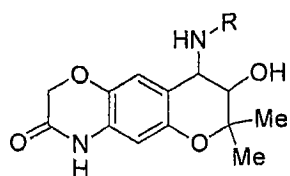


[0723]

HN-R

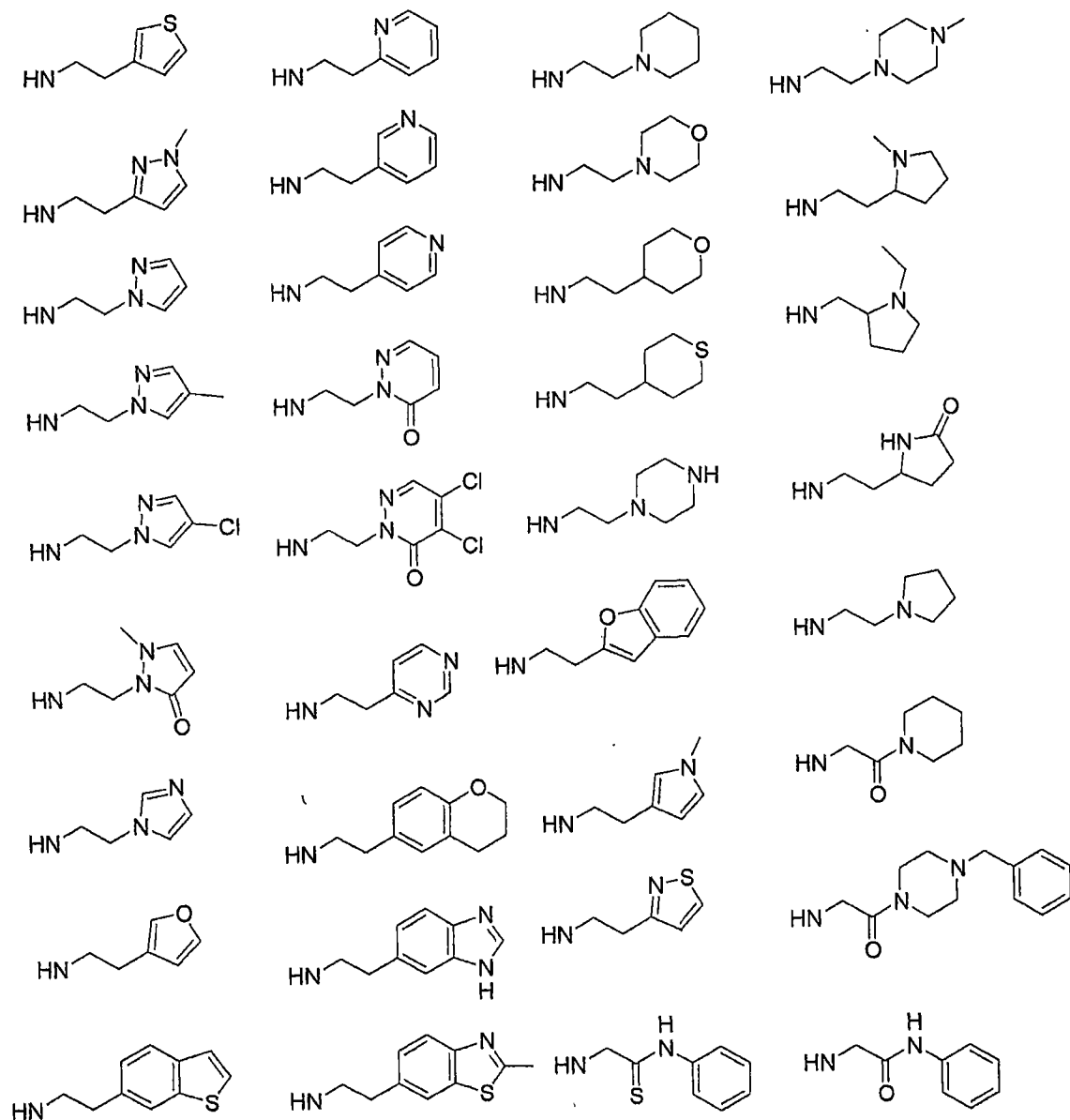


[0724]

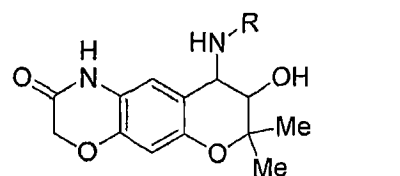


[0725]

HN-R

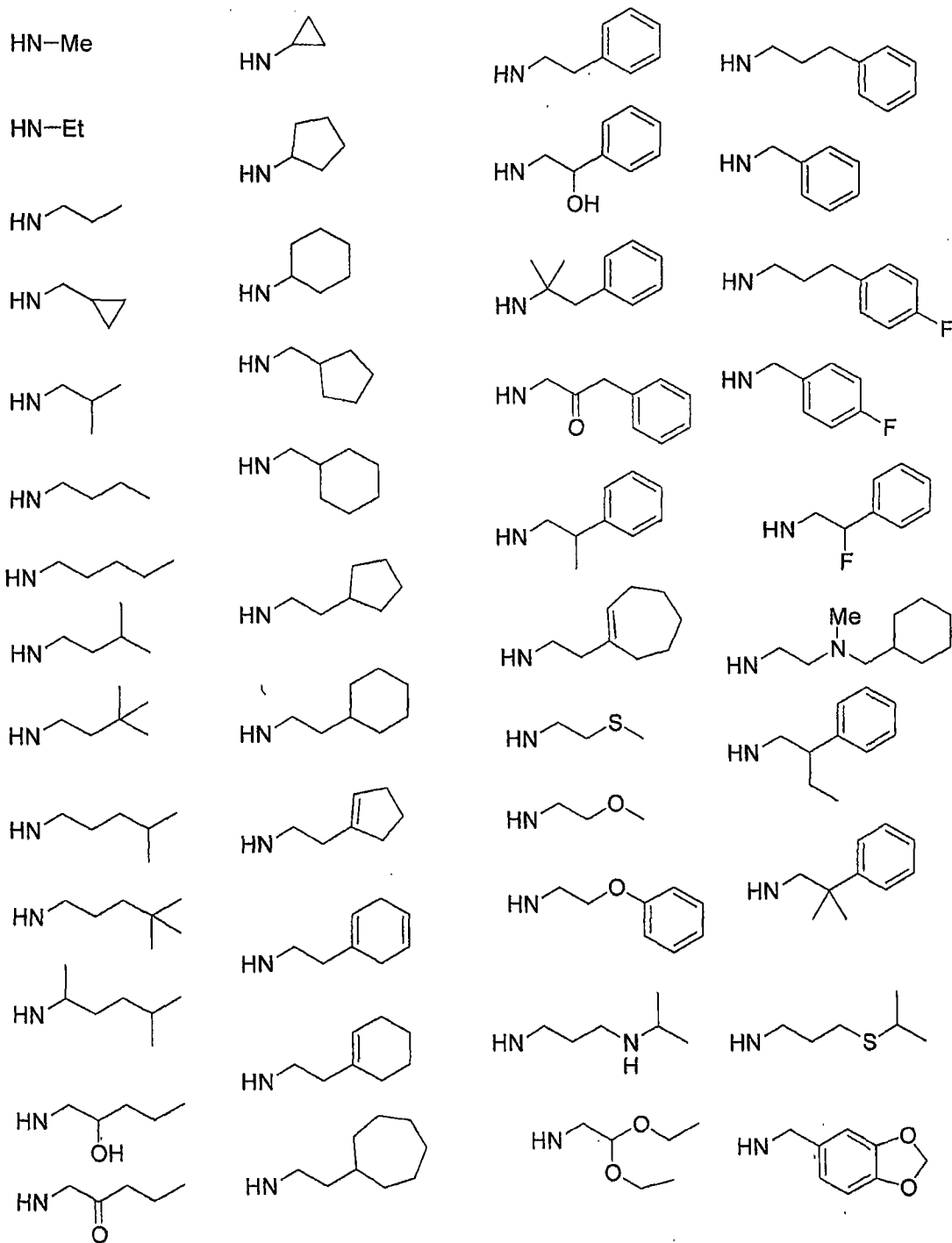


[0726]

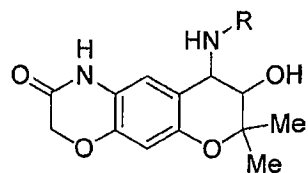


[0727]

HN-R

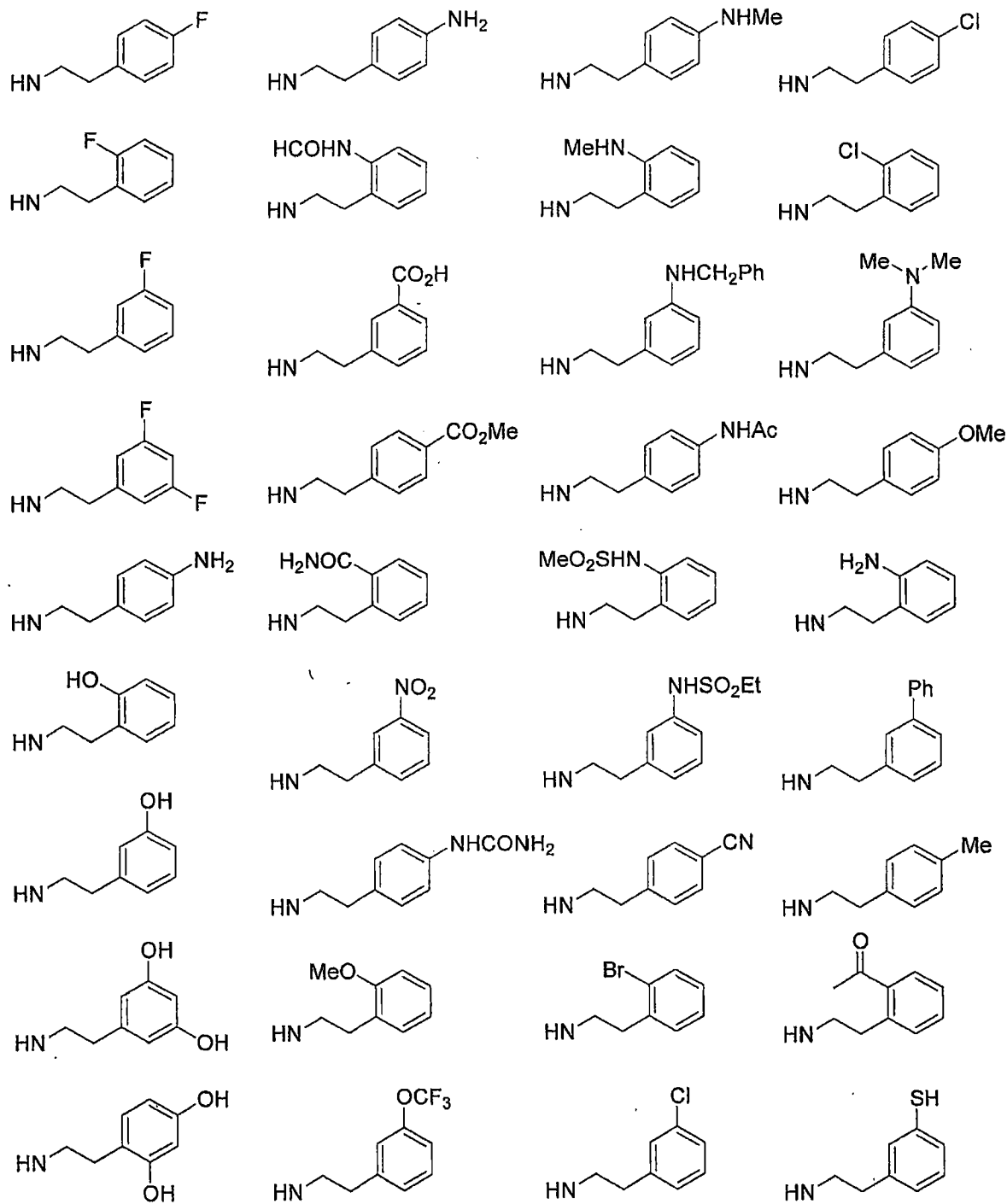


[0728]

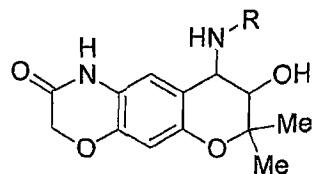


[0729]

HN-R

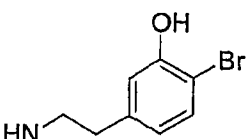
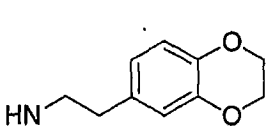
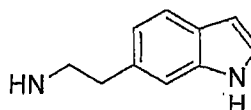
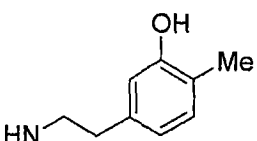
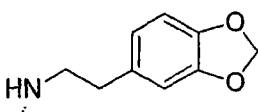
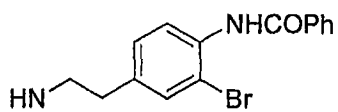
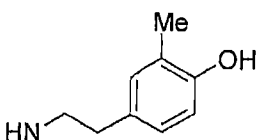
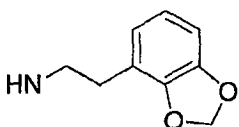
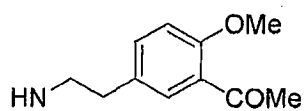
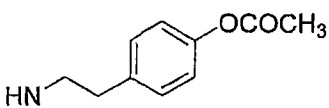
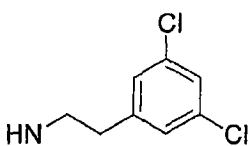
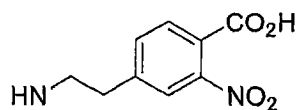
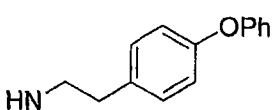
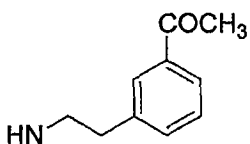
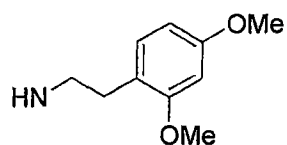
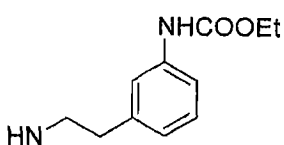
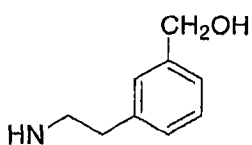
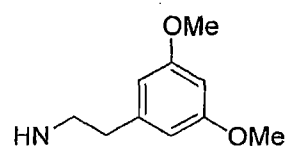
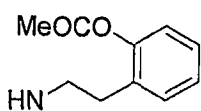
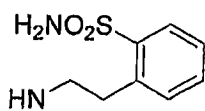
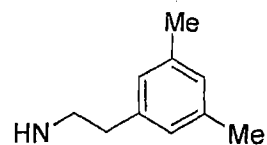
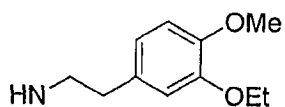
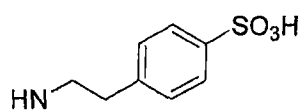


[0730]

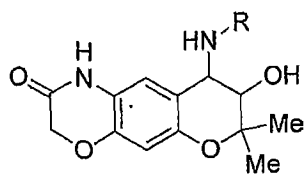


[0731]

HN-R

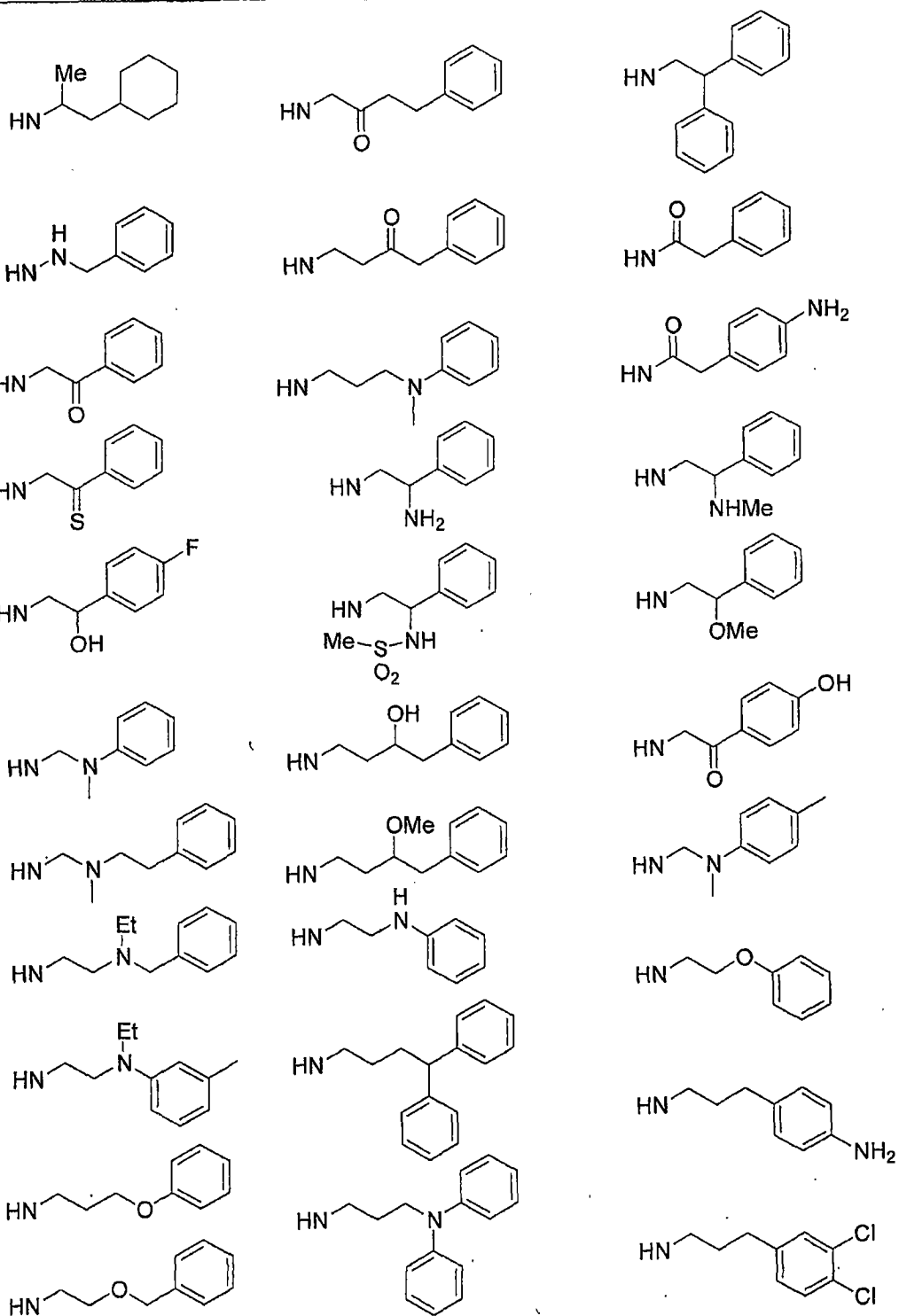


[0732]

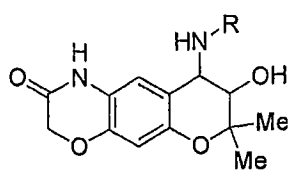


[0733]

HN-R

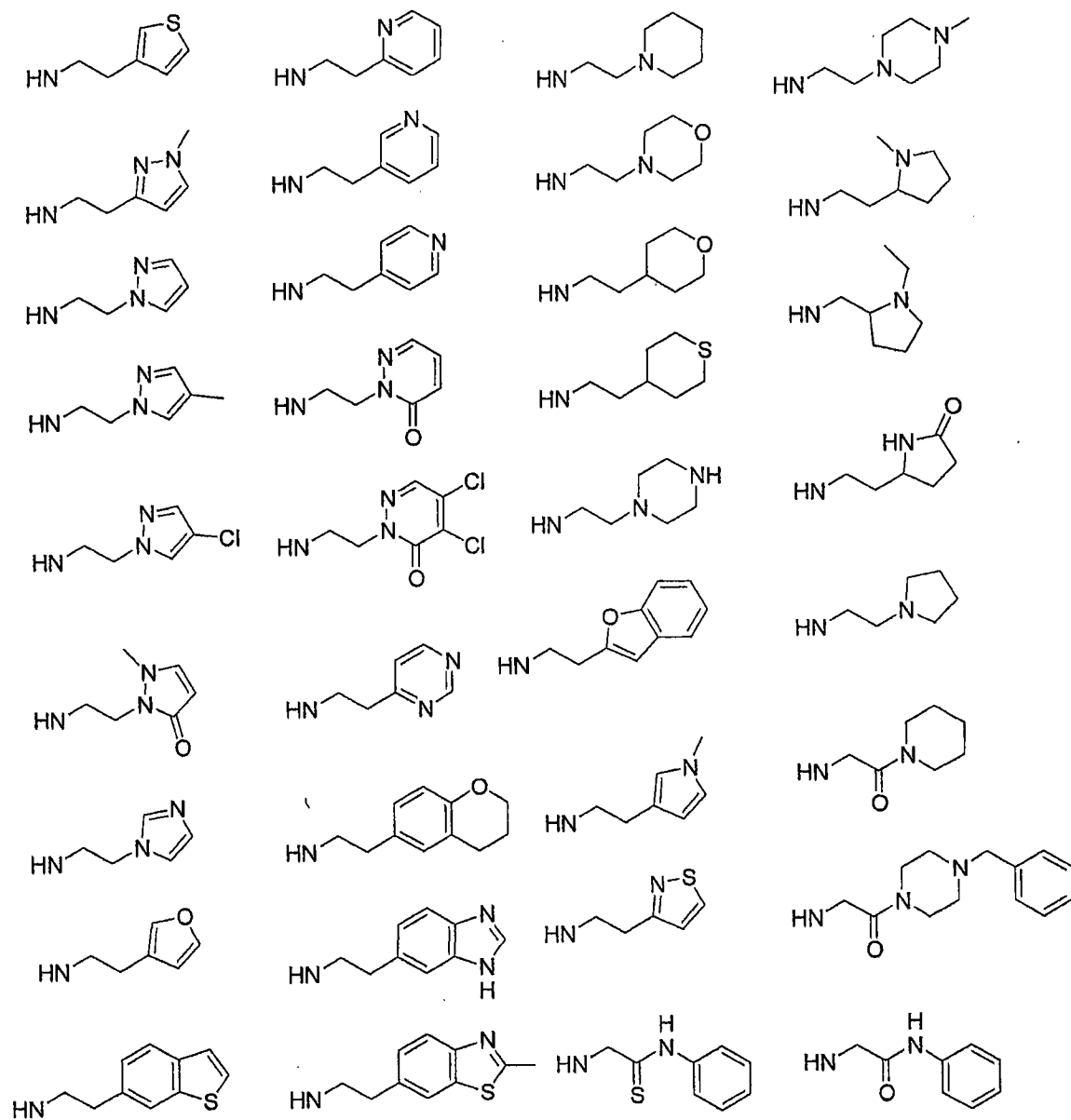


[0734]

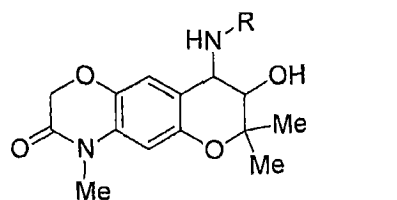


[0735]

HN-R

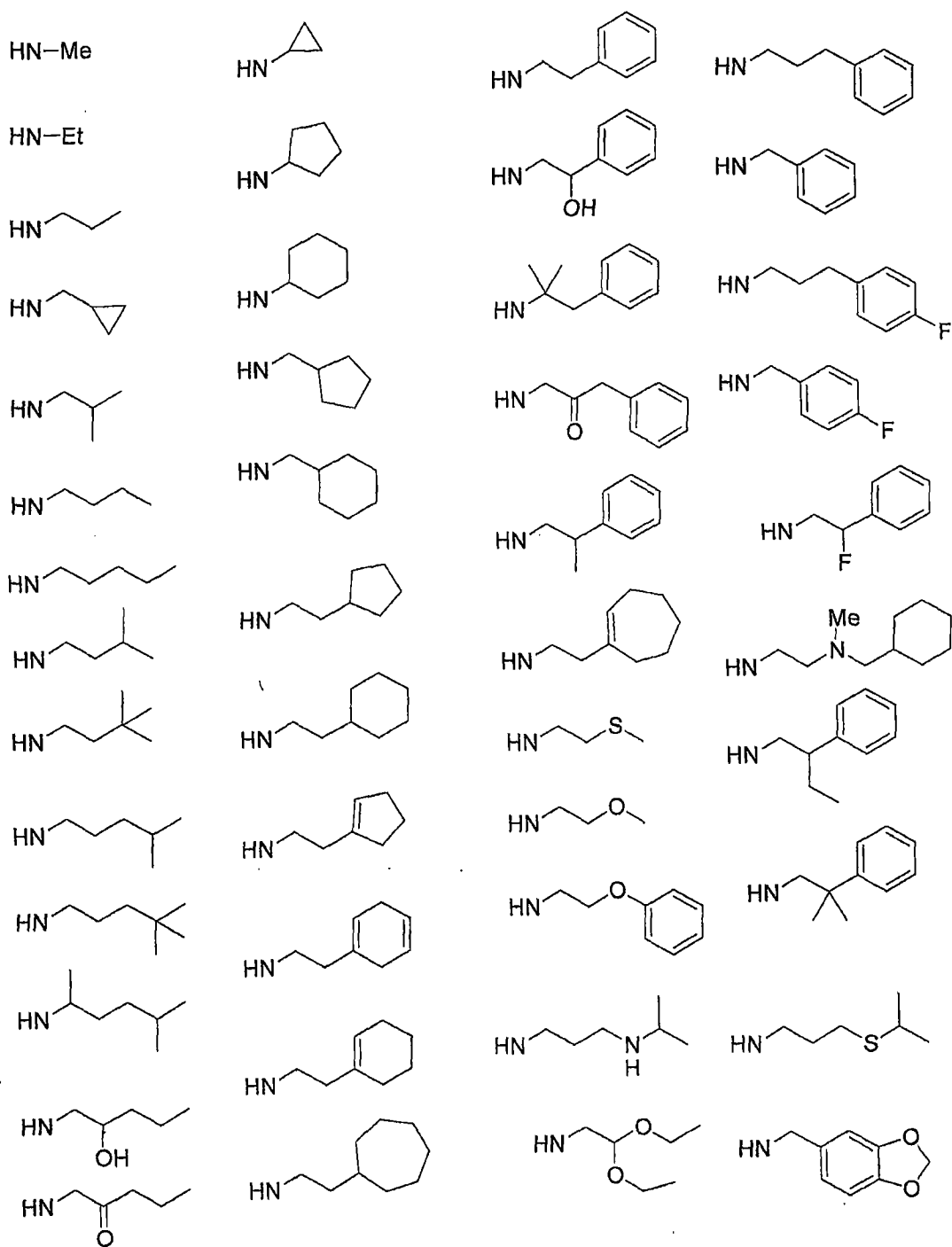


[0736]

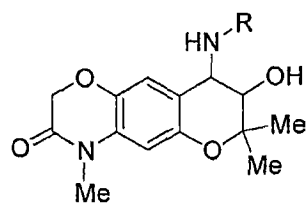


[0737]

HN-R

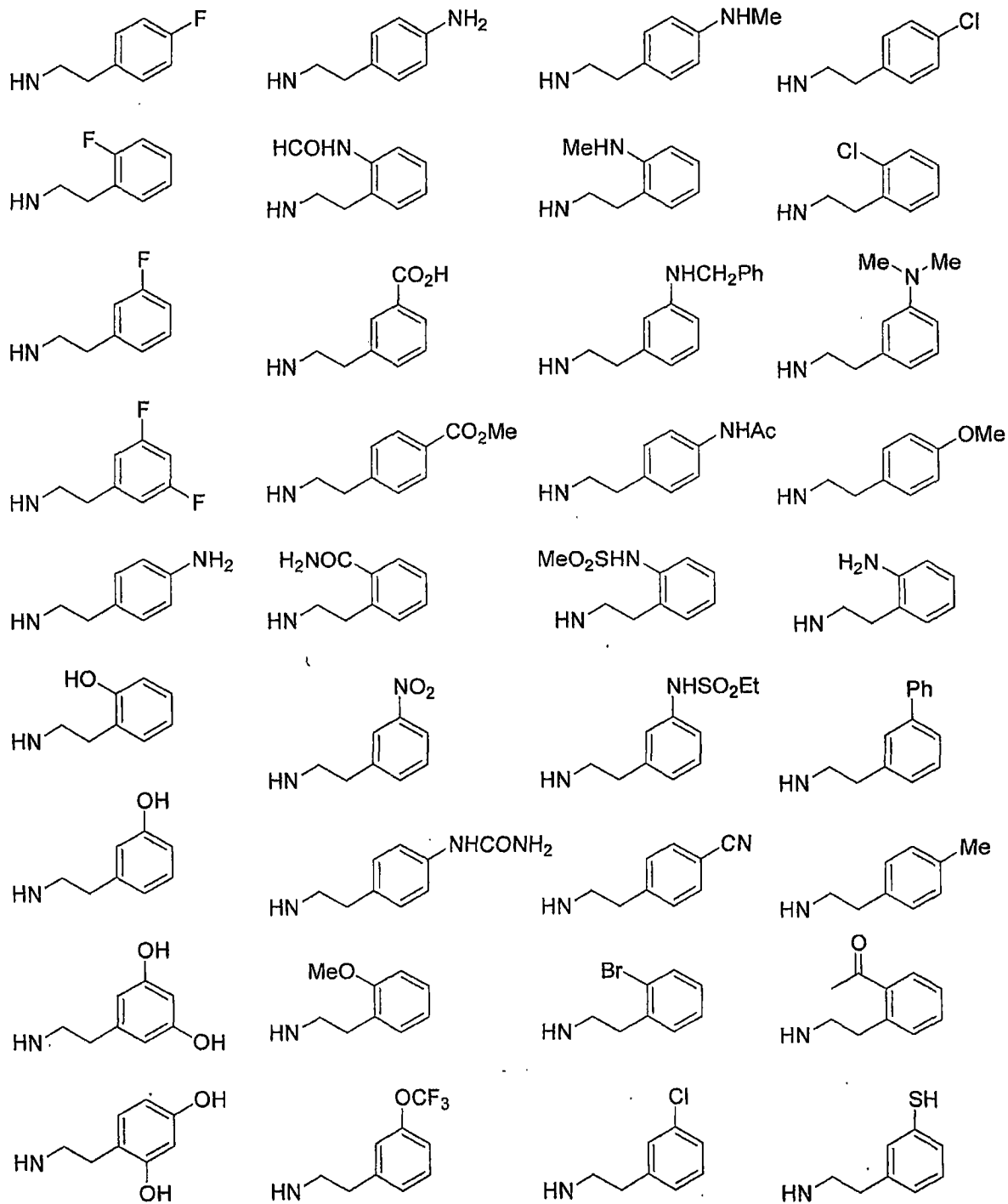


[0738]

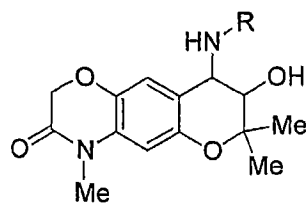


[0739]

HN-R

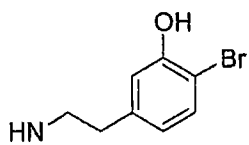
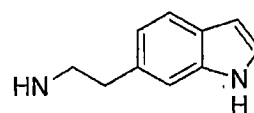
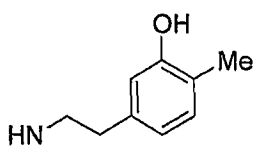
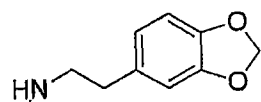
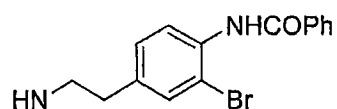
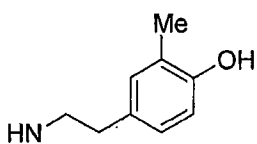
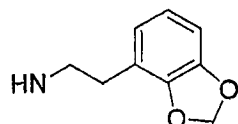
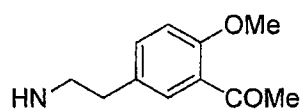
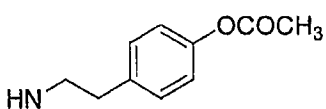
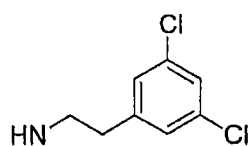
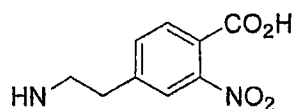
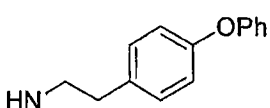
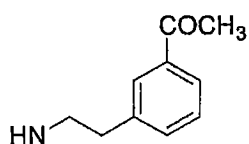
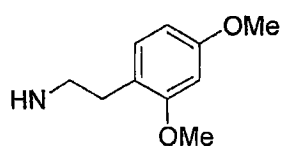
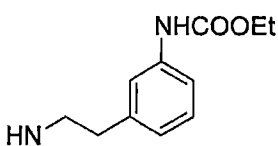
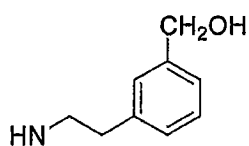
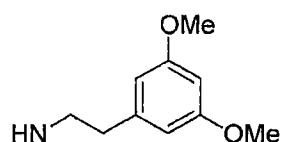
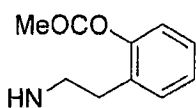
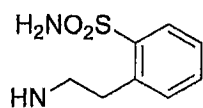
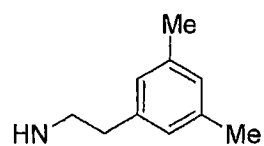
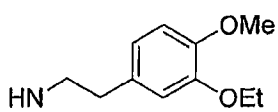
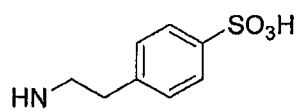


[0740]

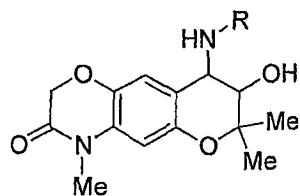


[0741]

HN-R

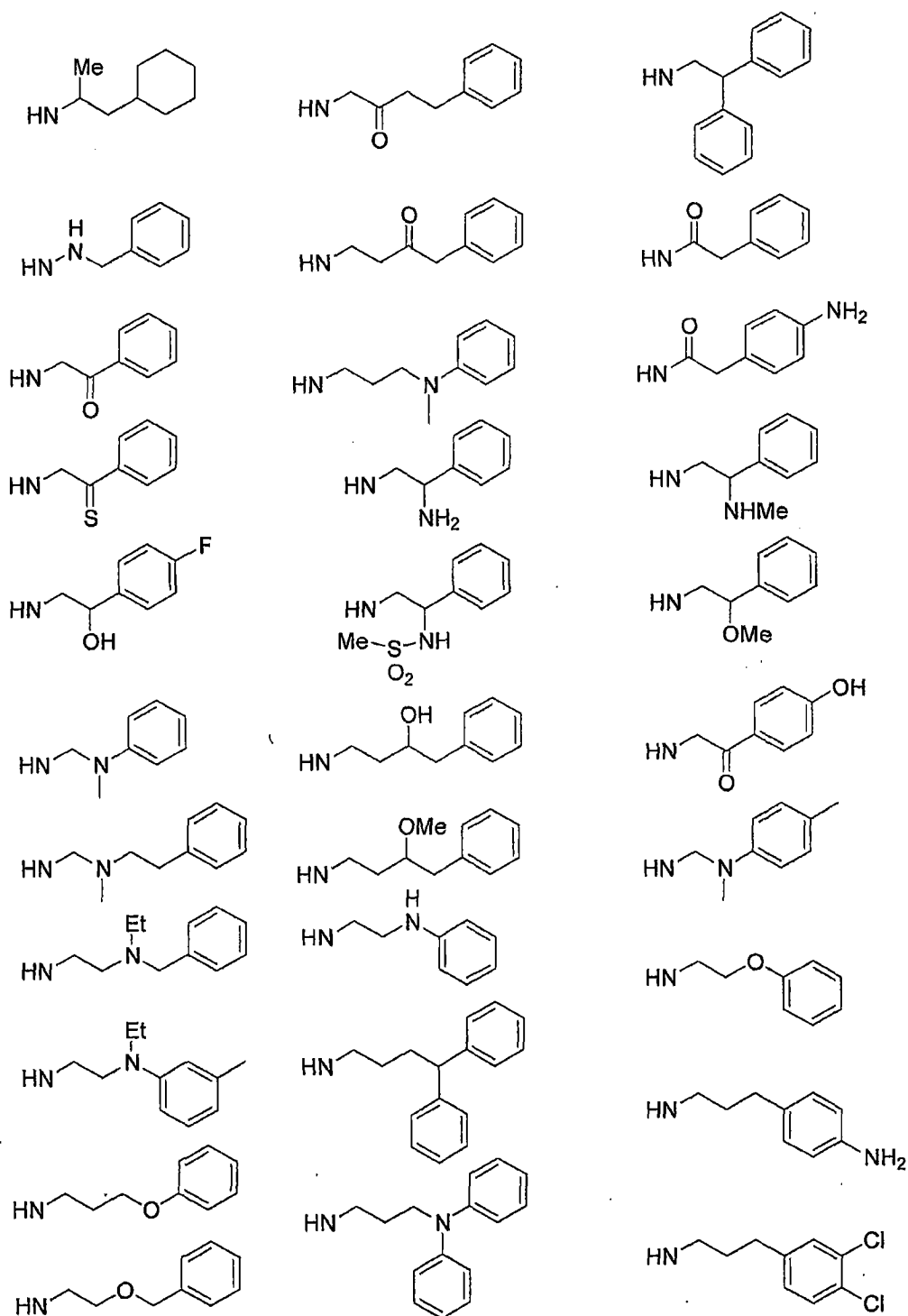


[0742]

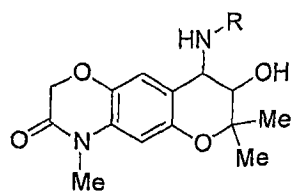


[0743]

HN-R

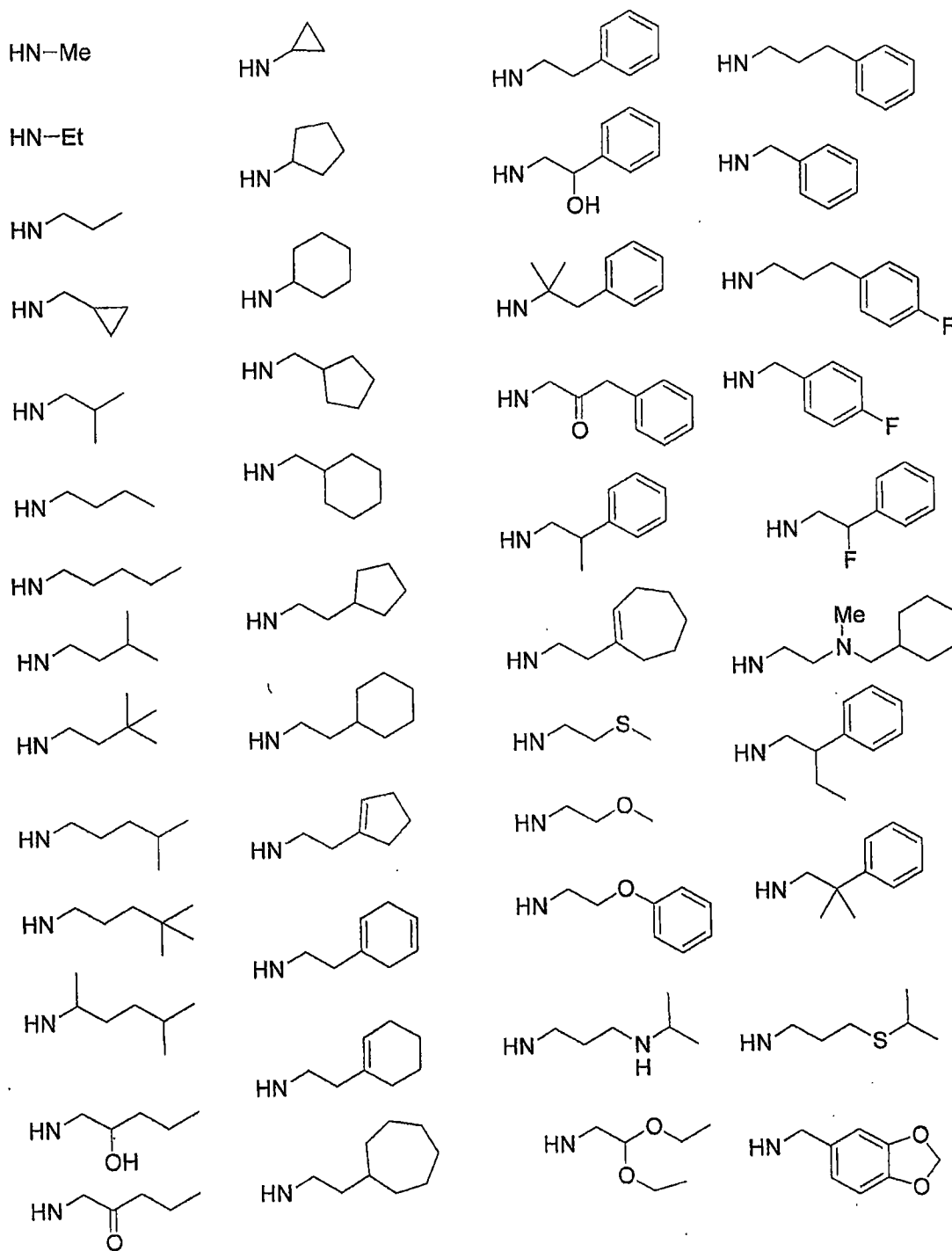


[0744]

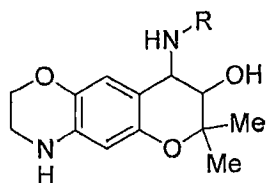


[0745]

HN-R

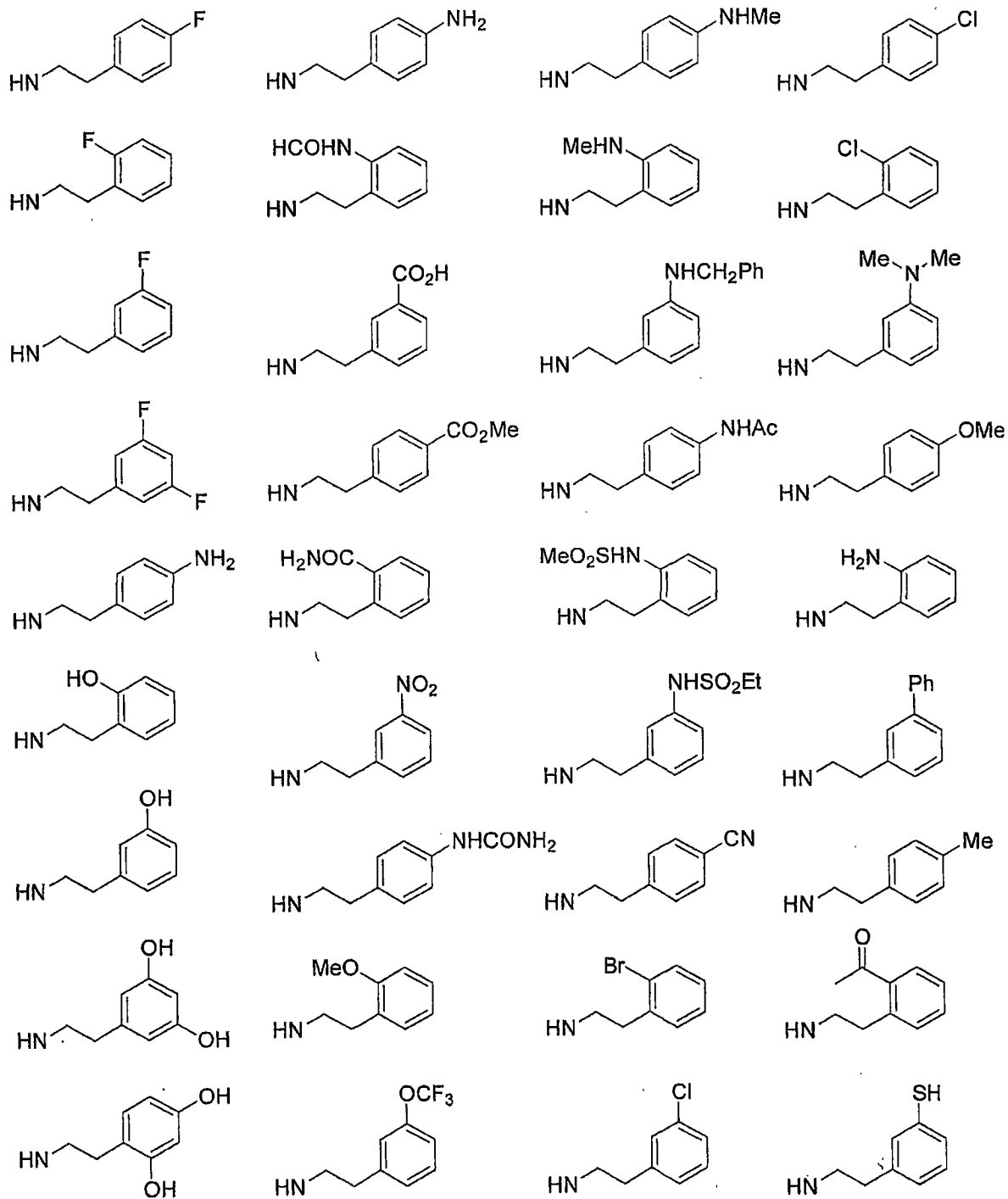


[0748]

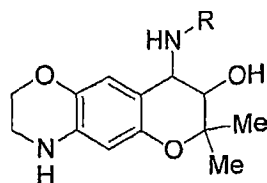


[0749]

HN-R

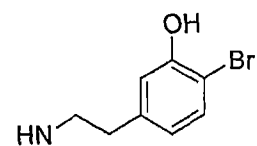
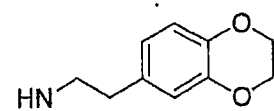
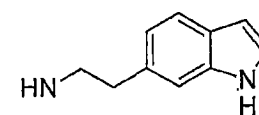
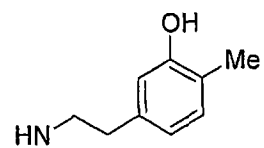
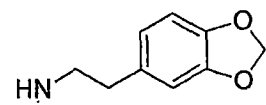
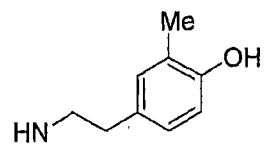
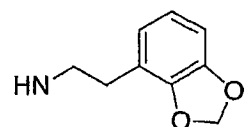
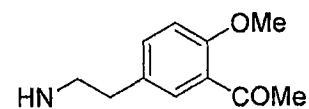
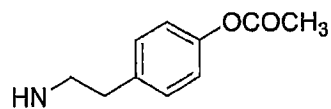
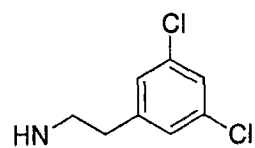
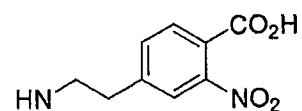
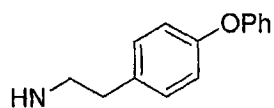
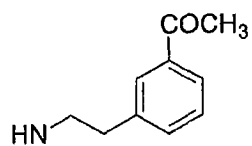
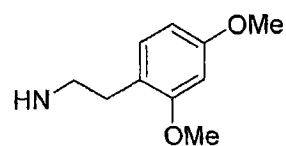
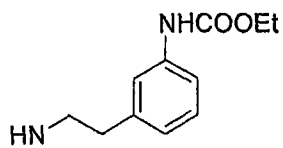
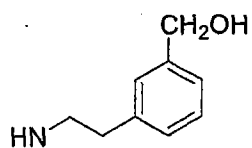
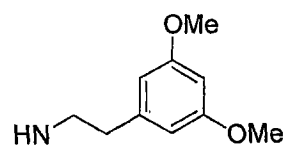
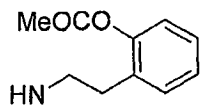
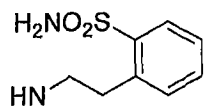
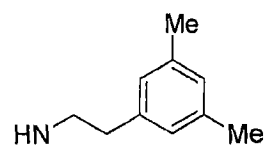
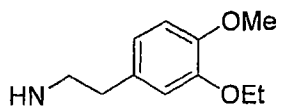
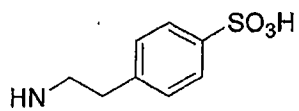


[0750]

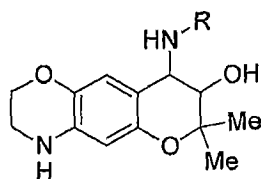


[0751]

HN-R

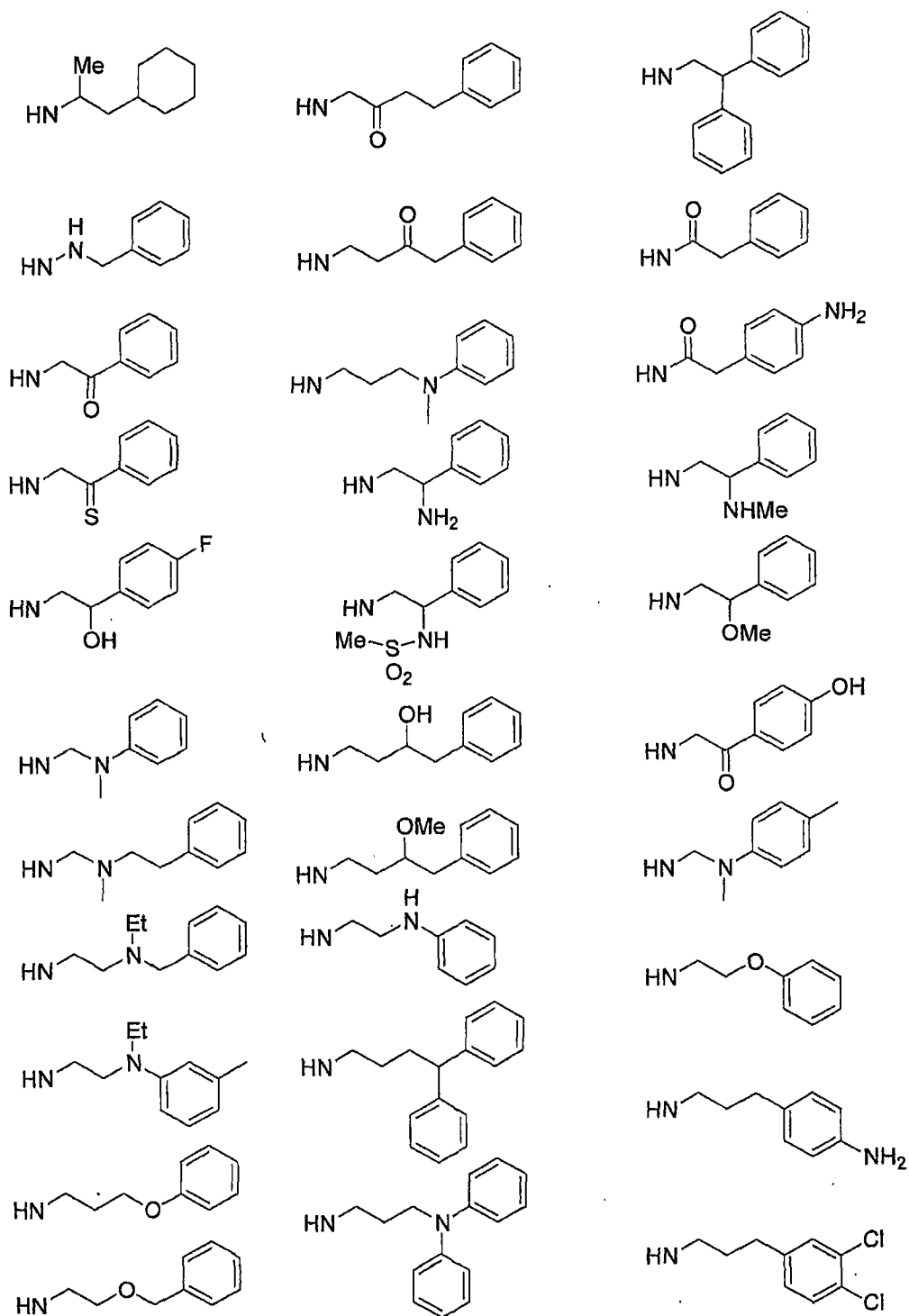


[0752]

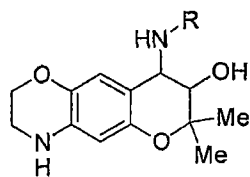


[0753]

HN-R

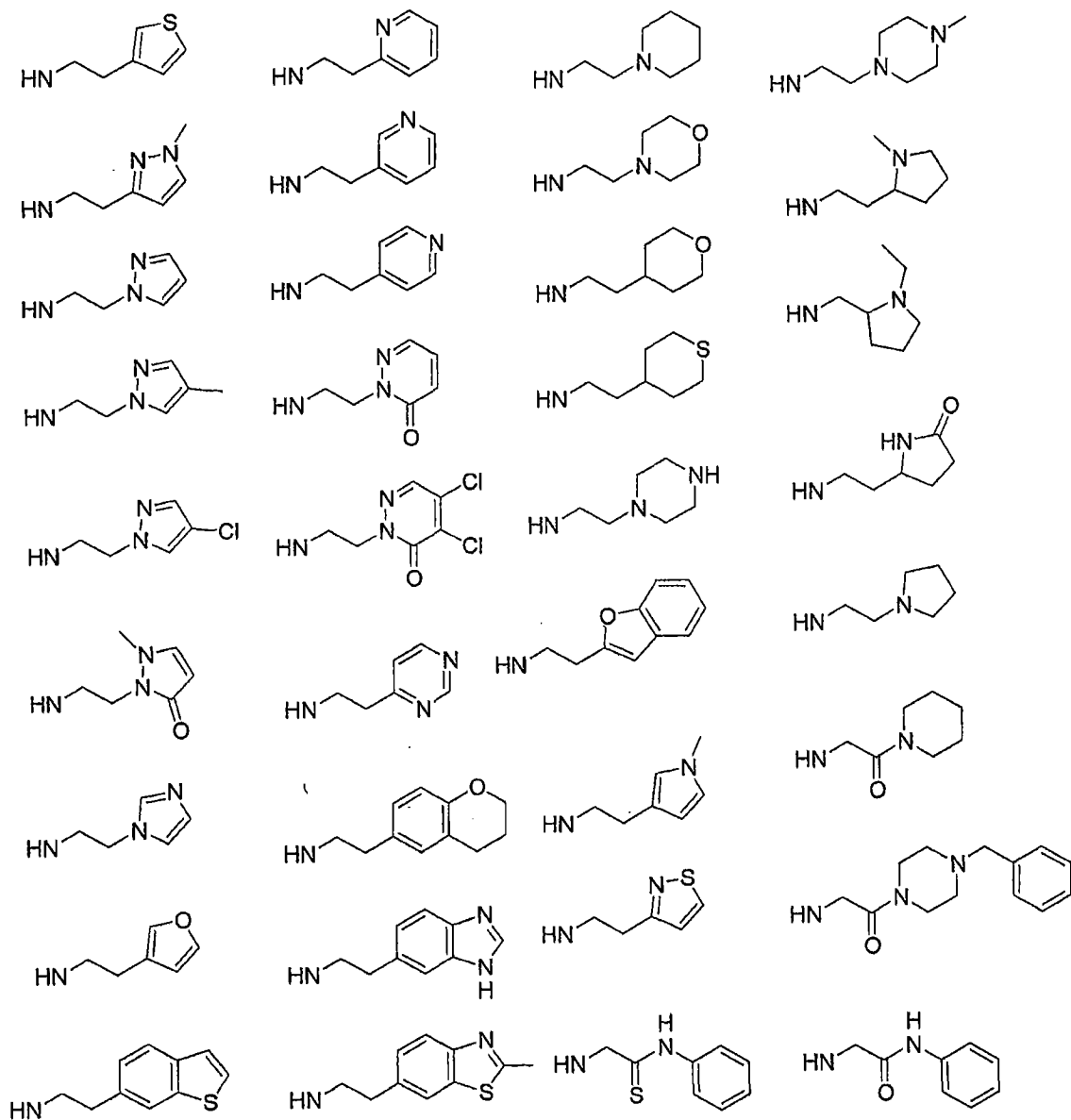


[0754]

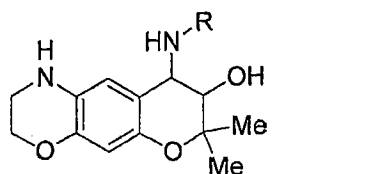


[0755]

HN-R

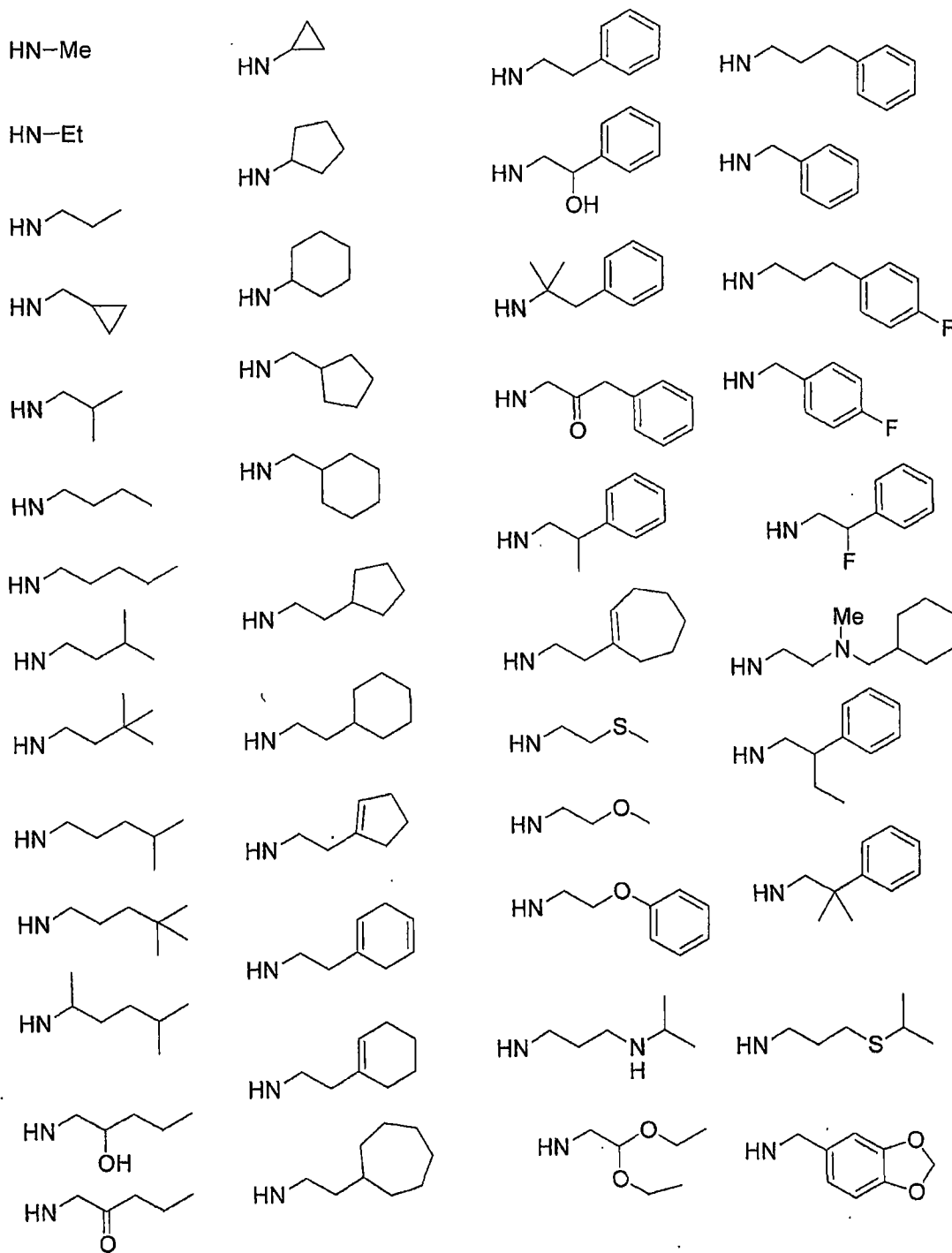


[0756]

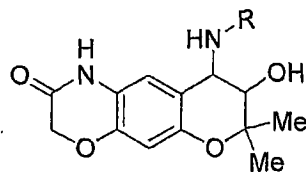


[0757]

HN-R

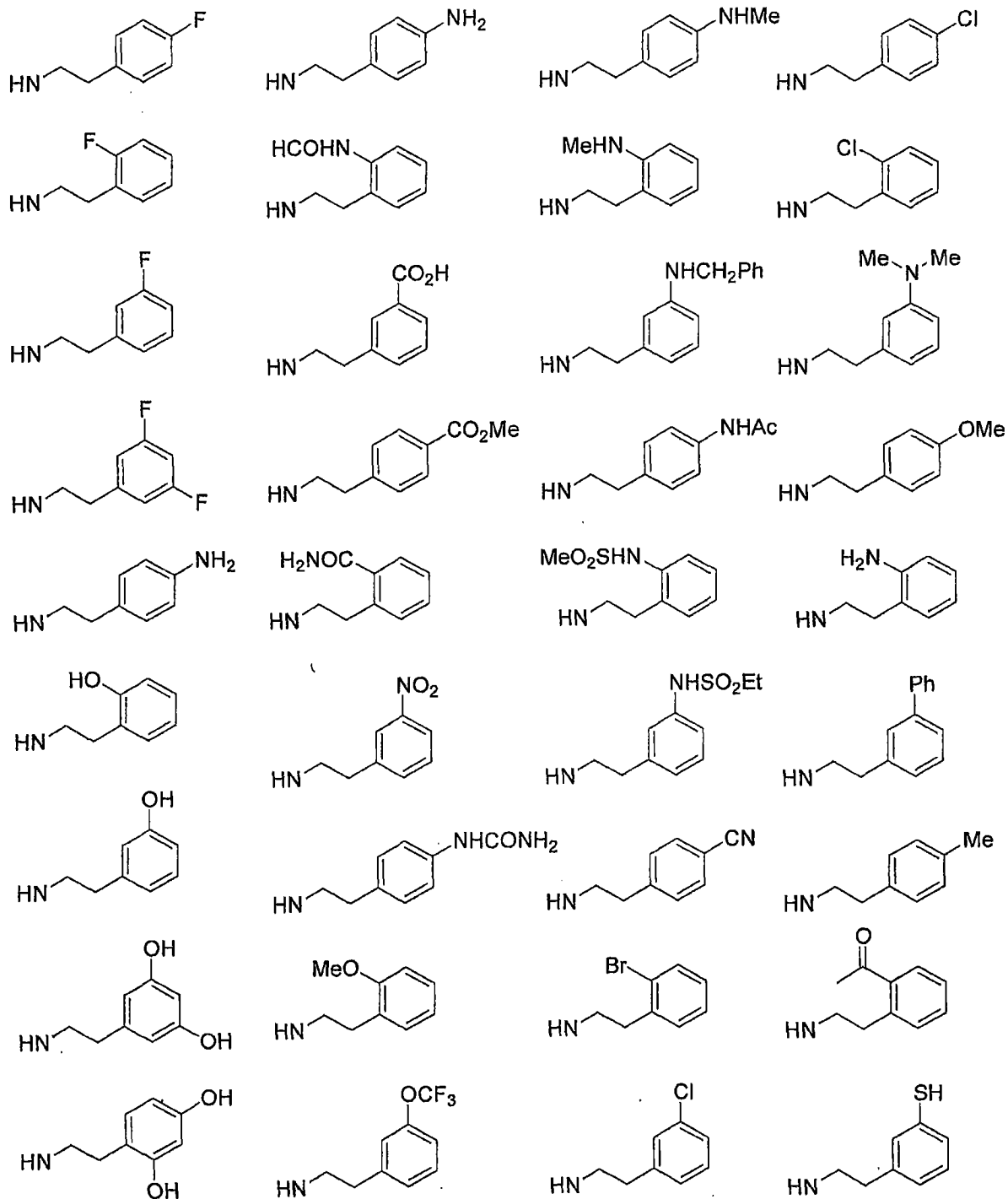


[0758]

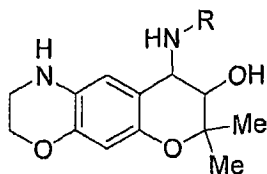


[0759]

HN-R

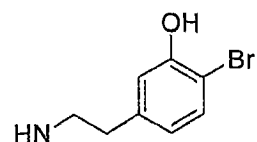
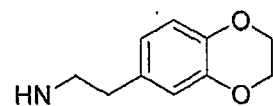
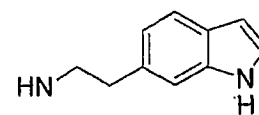
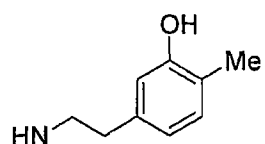
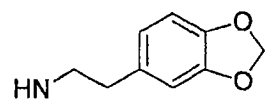
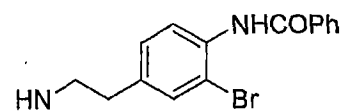
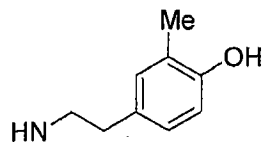
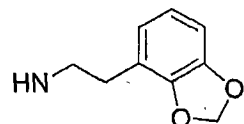
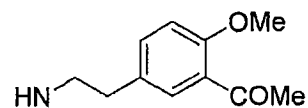
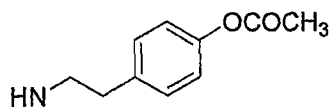
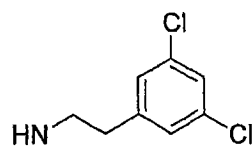
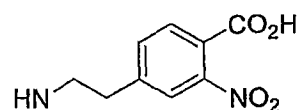
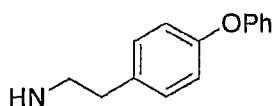
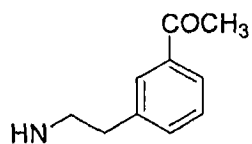
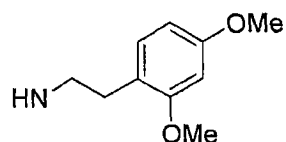
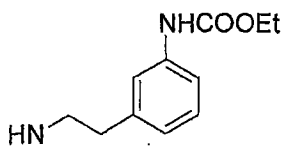
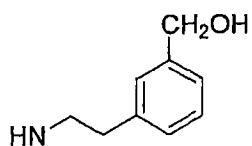
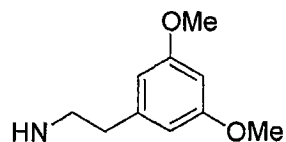
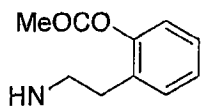
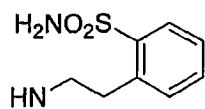
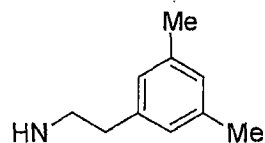
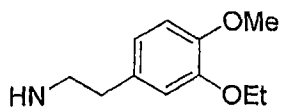
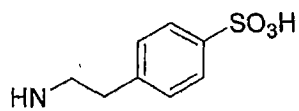


[0760]

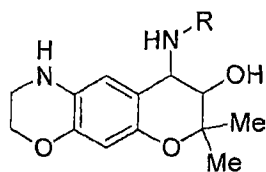


[0761]

HN-R

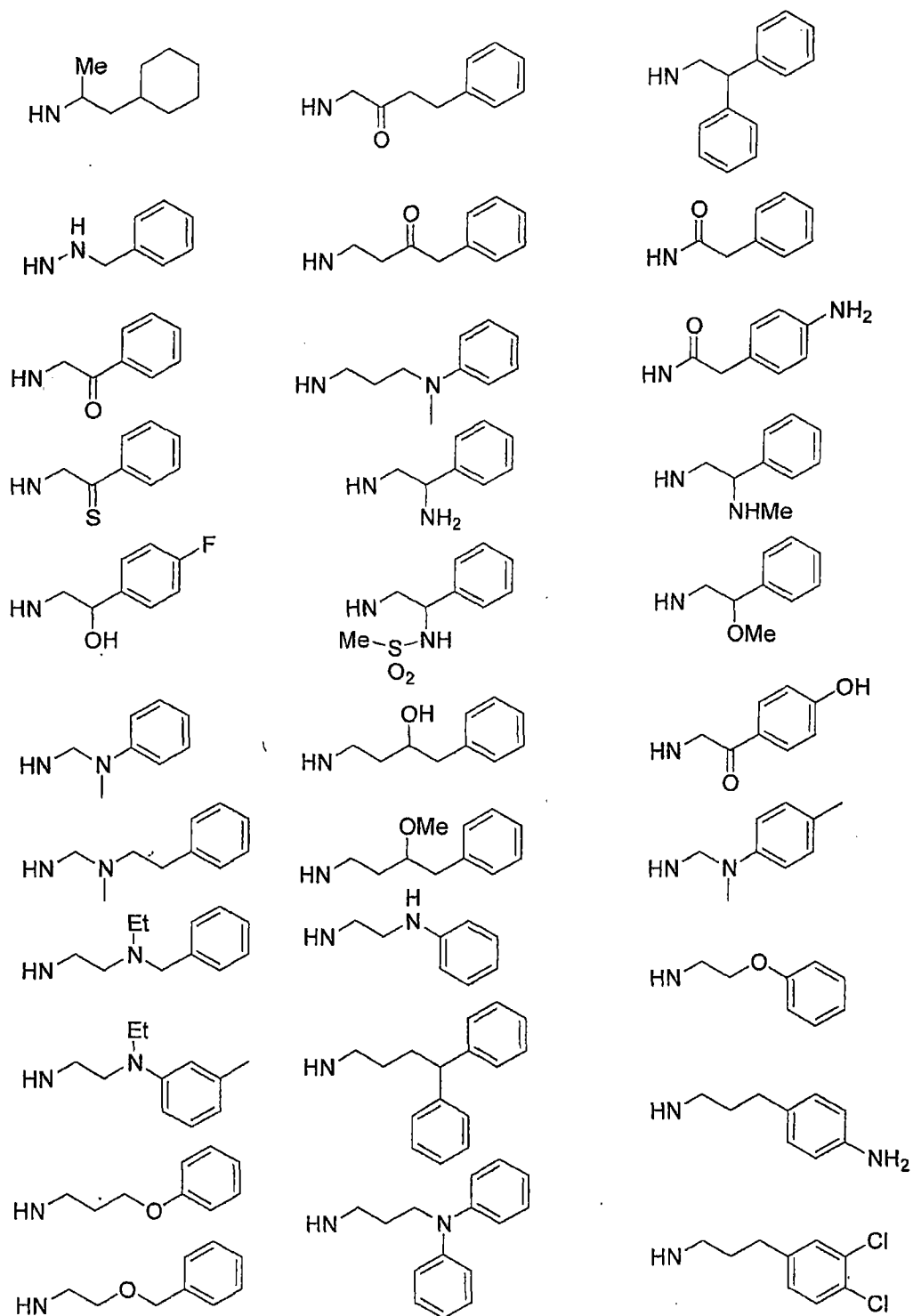


[0762]

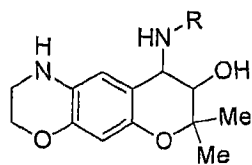


[0763]

HN-R

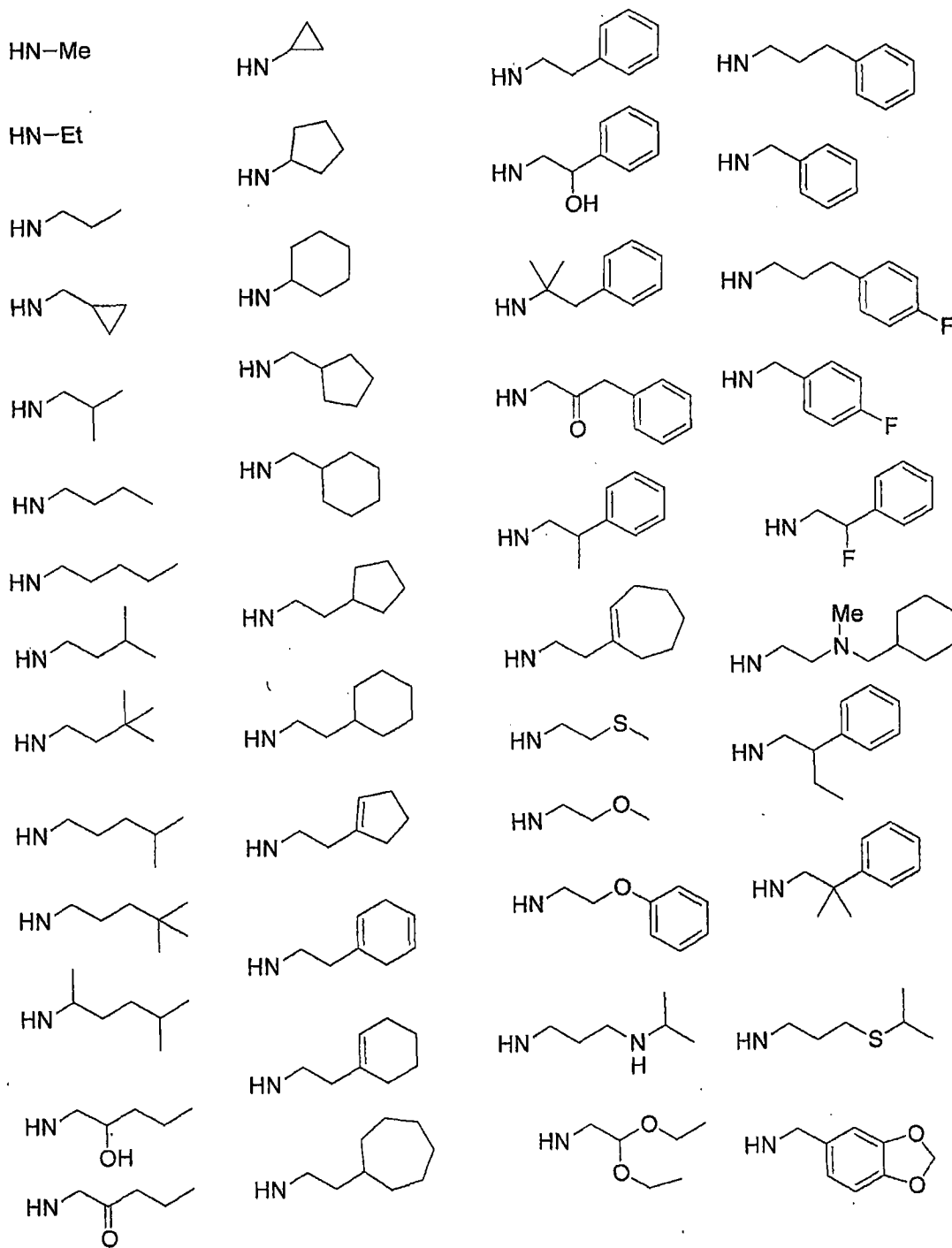


[0764]

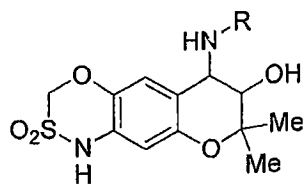


[0765]

HN-R

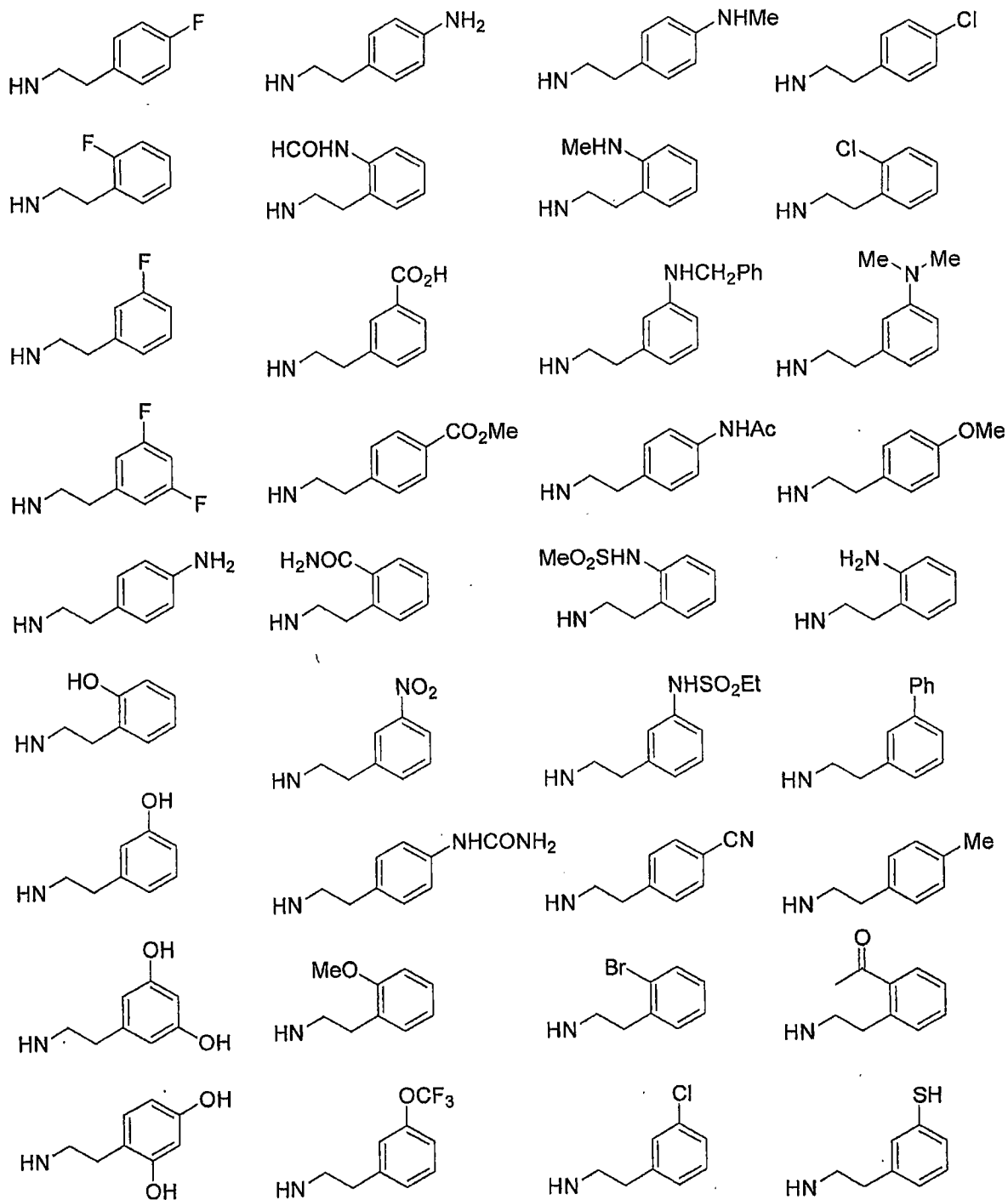


[0768]

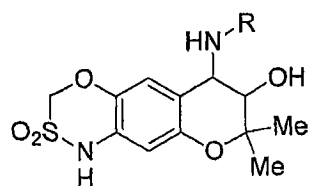


[0769]

HN-R

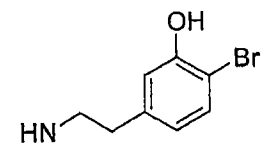
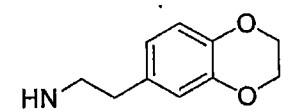
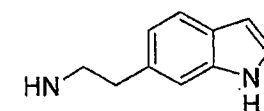
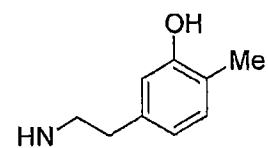
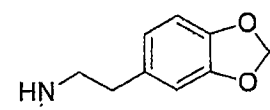
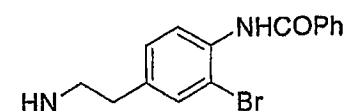
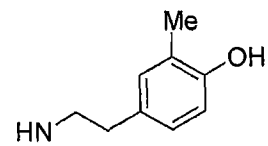
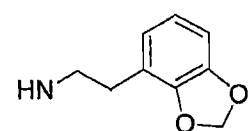
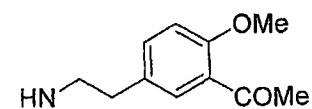
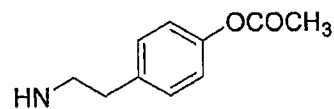
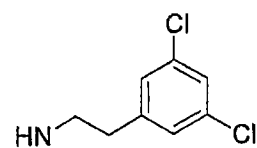
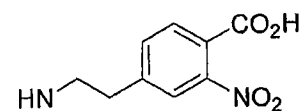
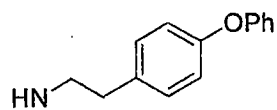
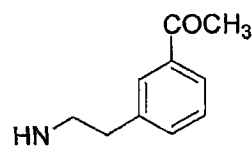
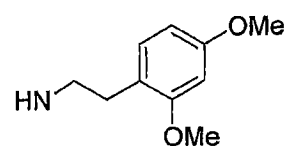
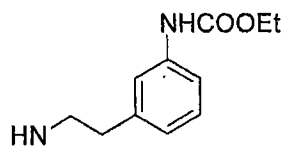
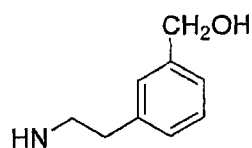
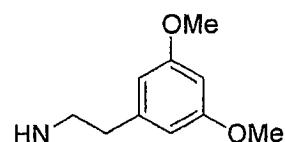
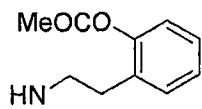
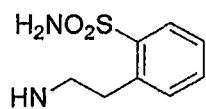
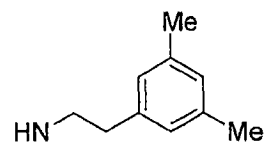
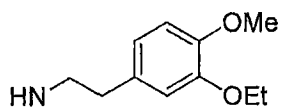
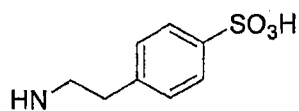


[0770]

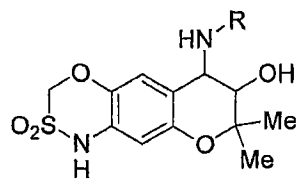


[0771]

HN-R

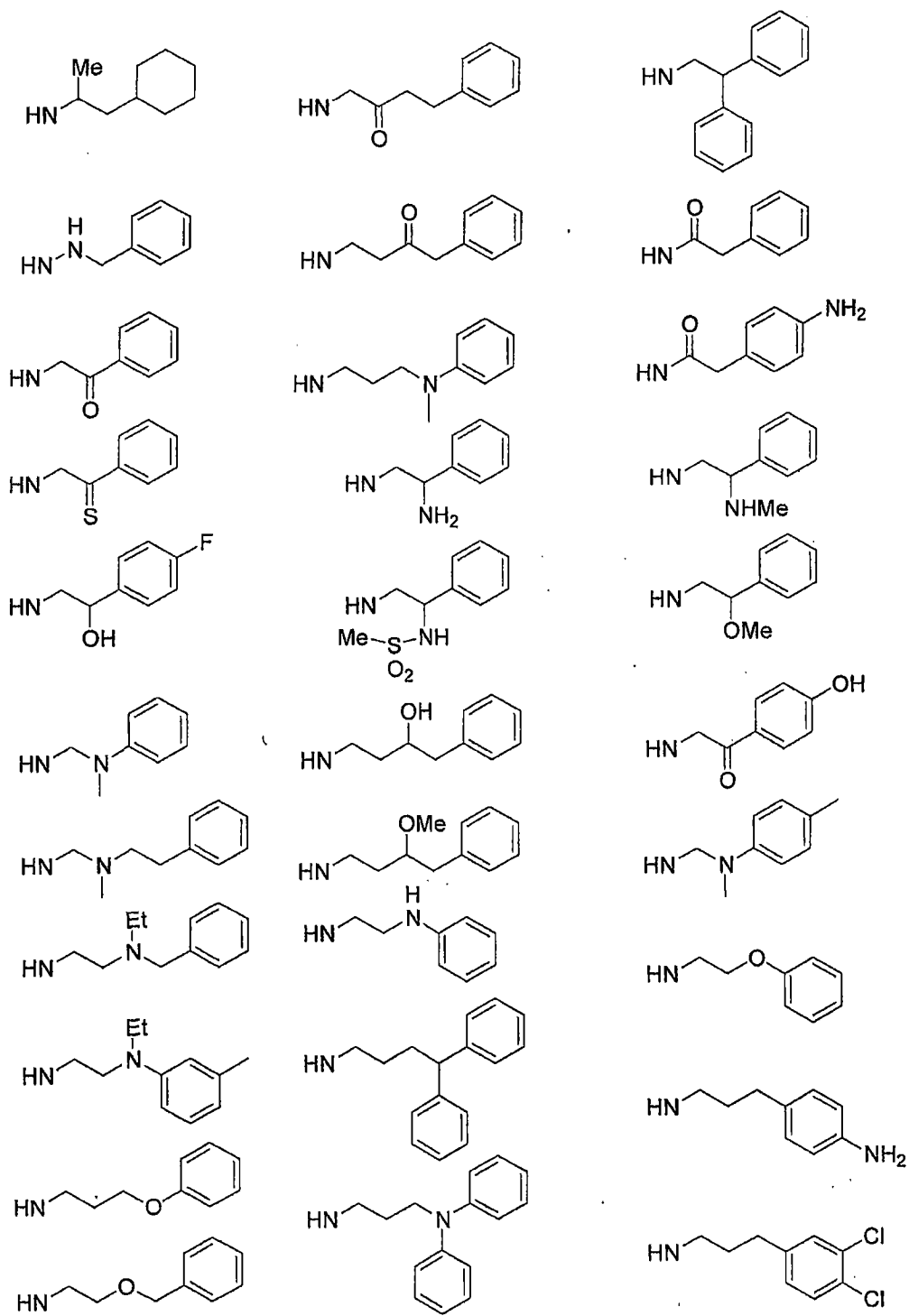


[0772]

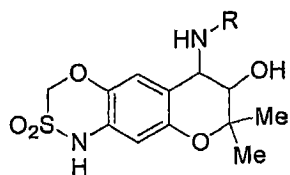


[0773]

HN-R

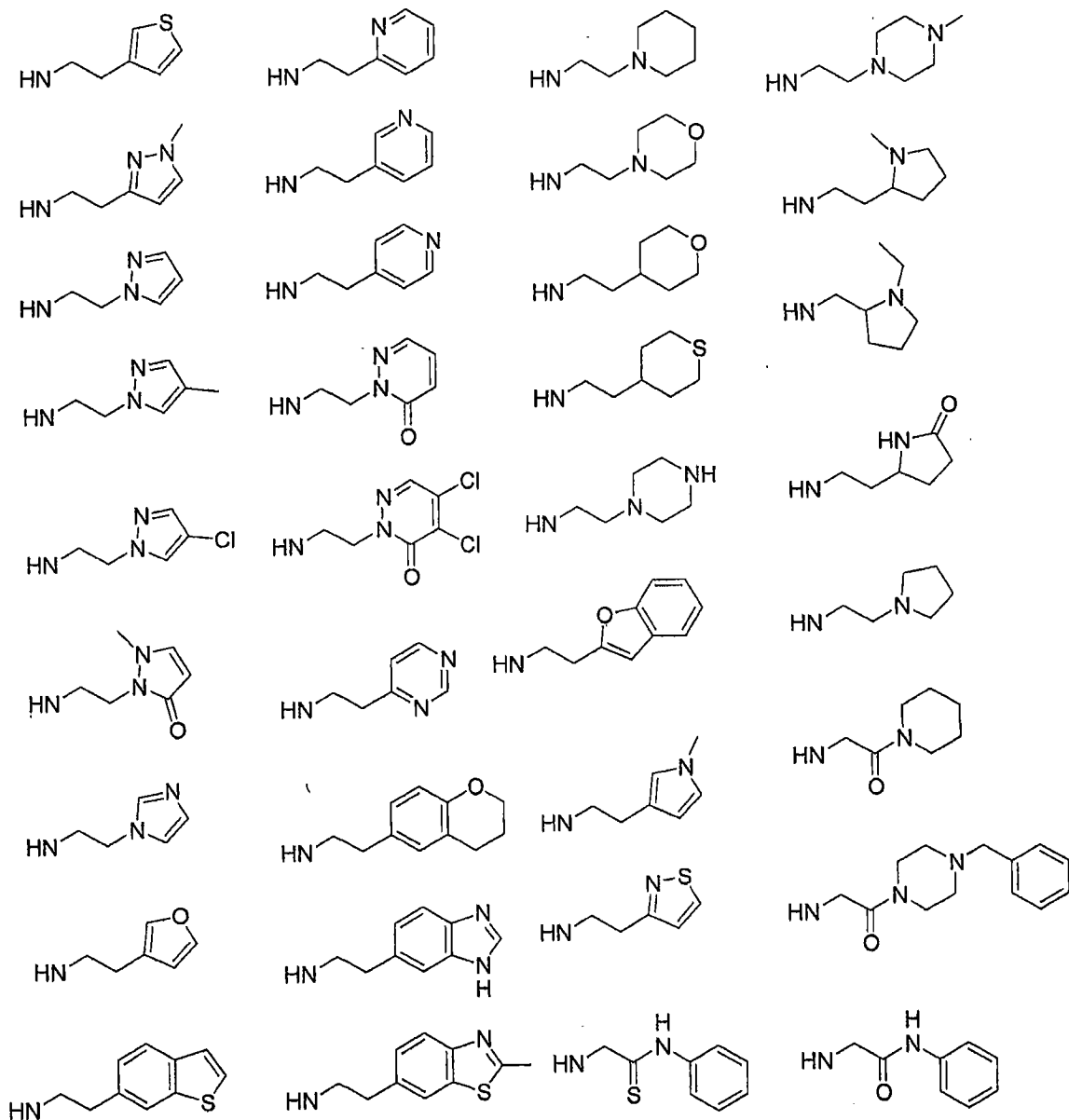


[0774]

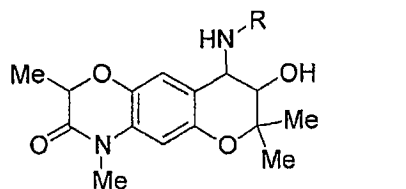


[0775]

HN-R

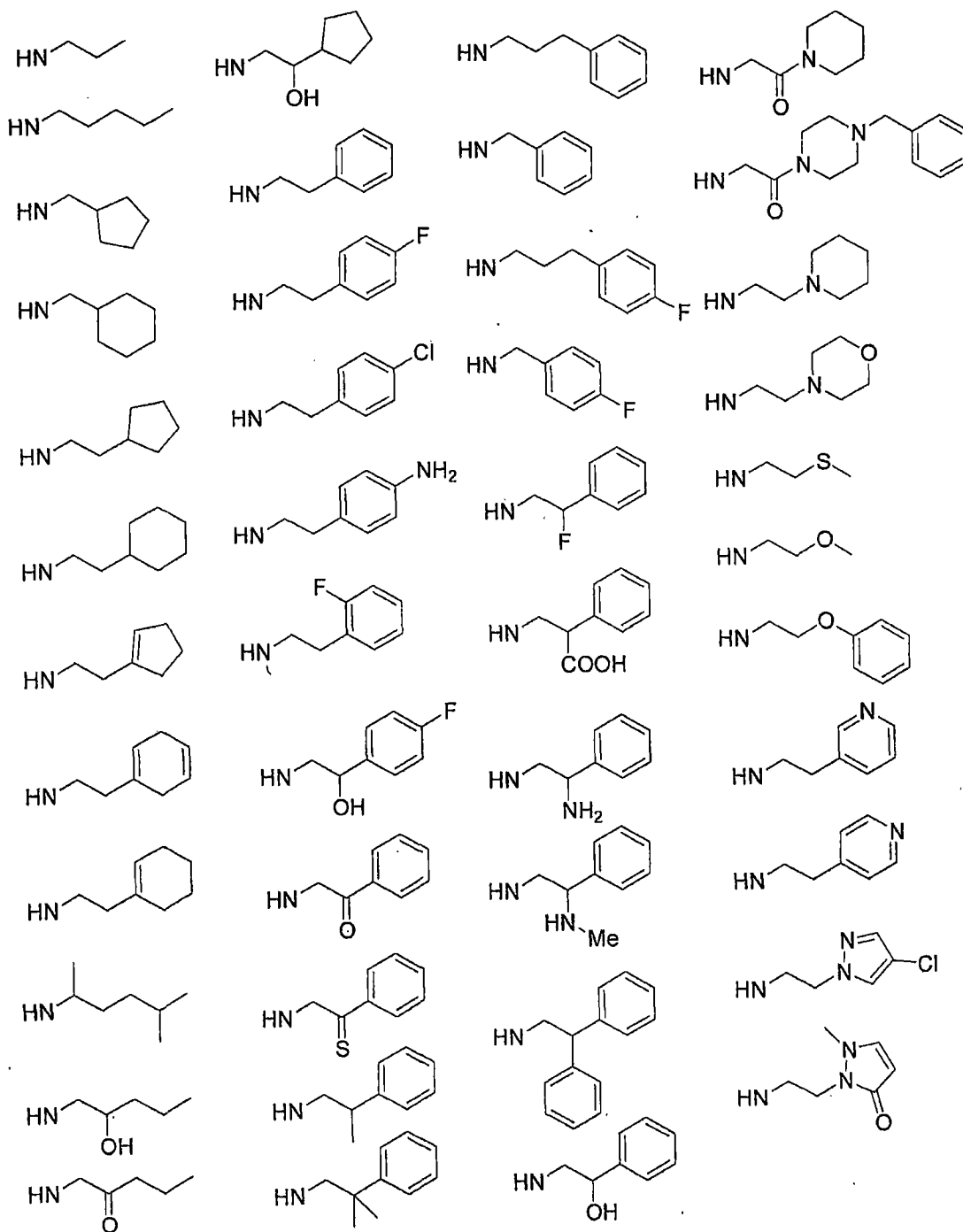


[0776]

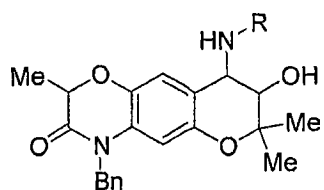


[0777]

HN-R

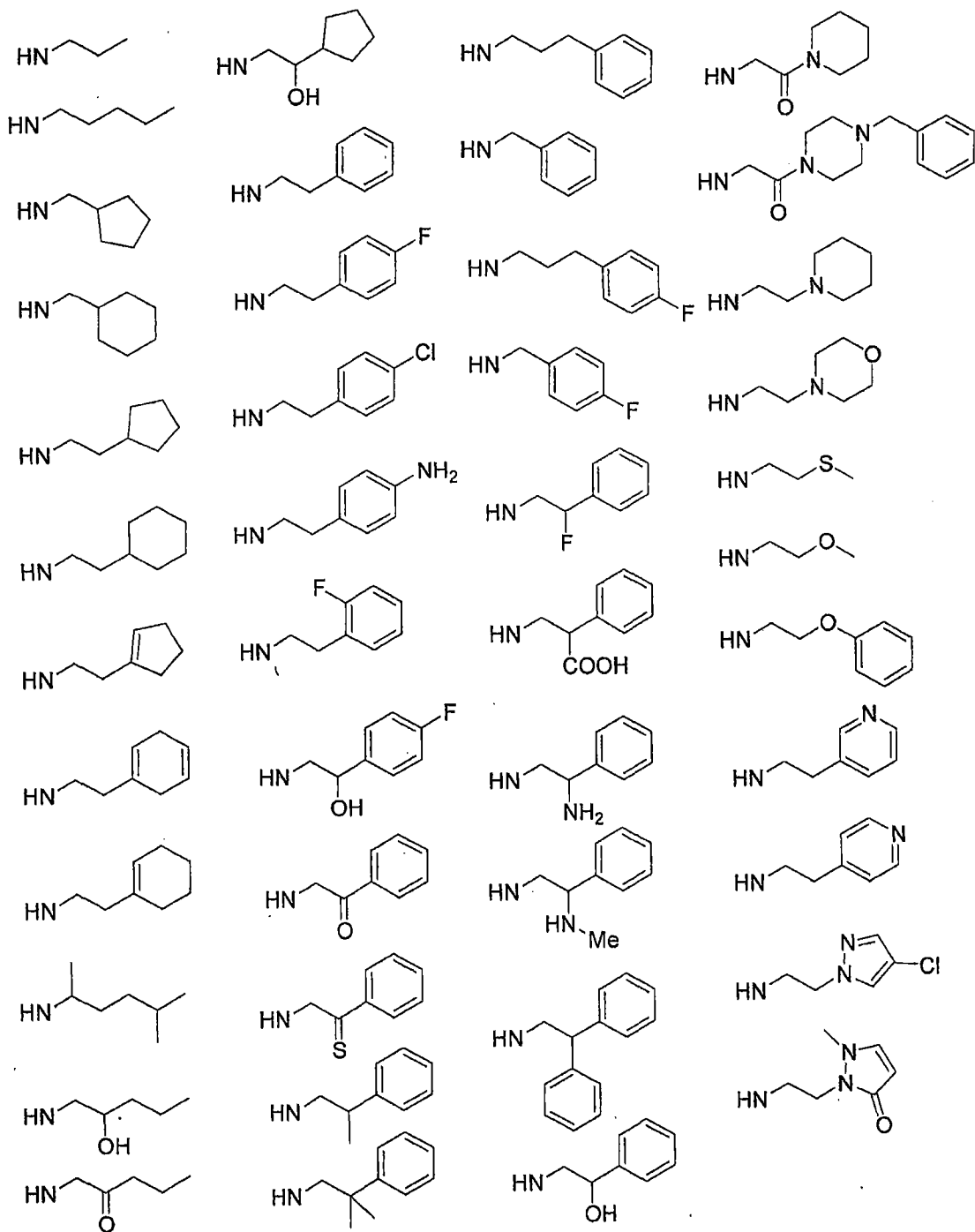


[0778]

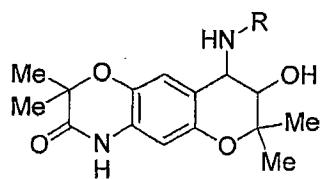


[0779]

HN-R

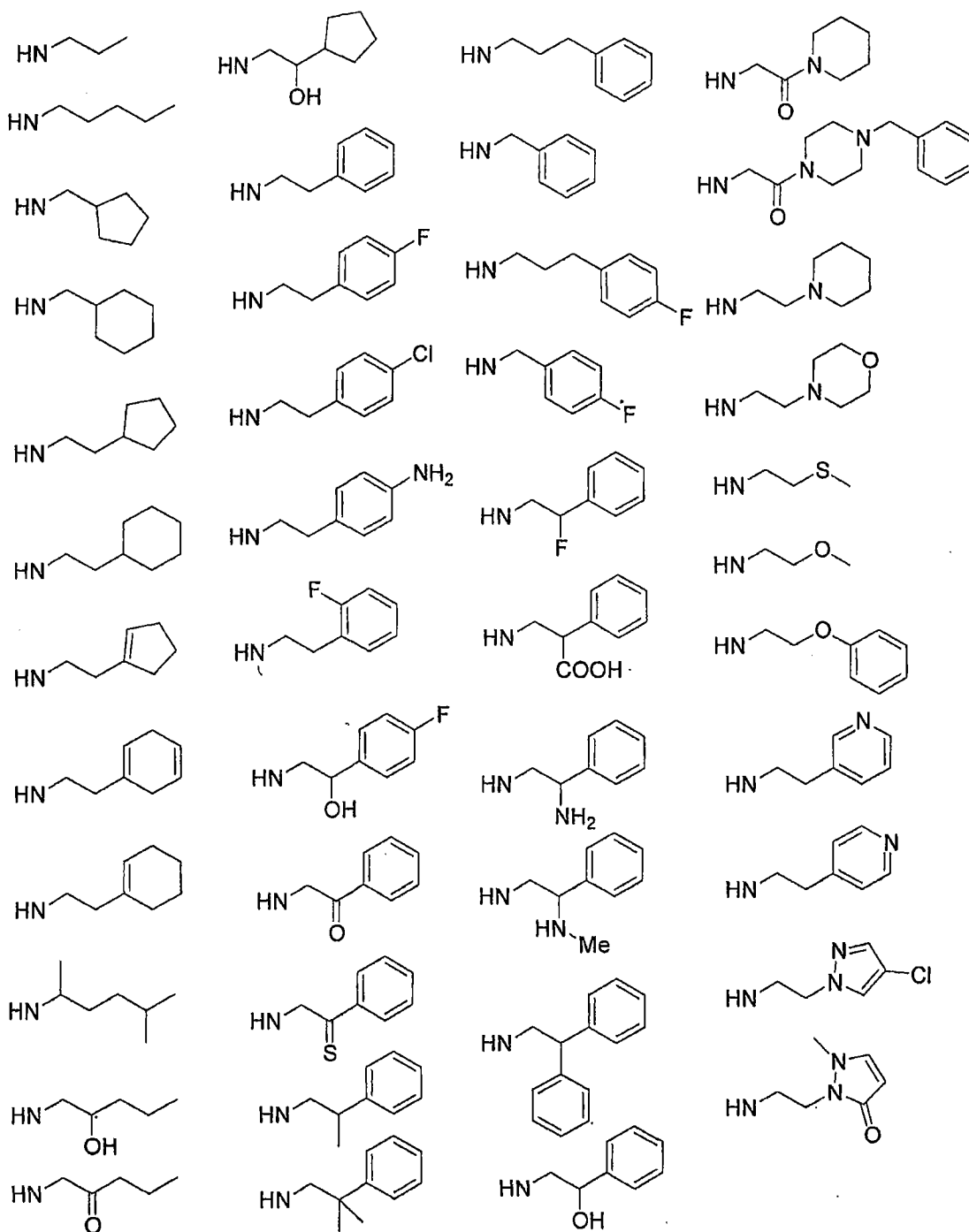


[0780]

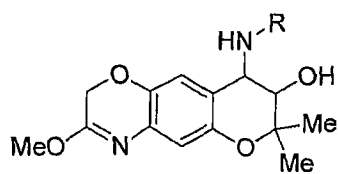


[0781]

HN-R

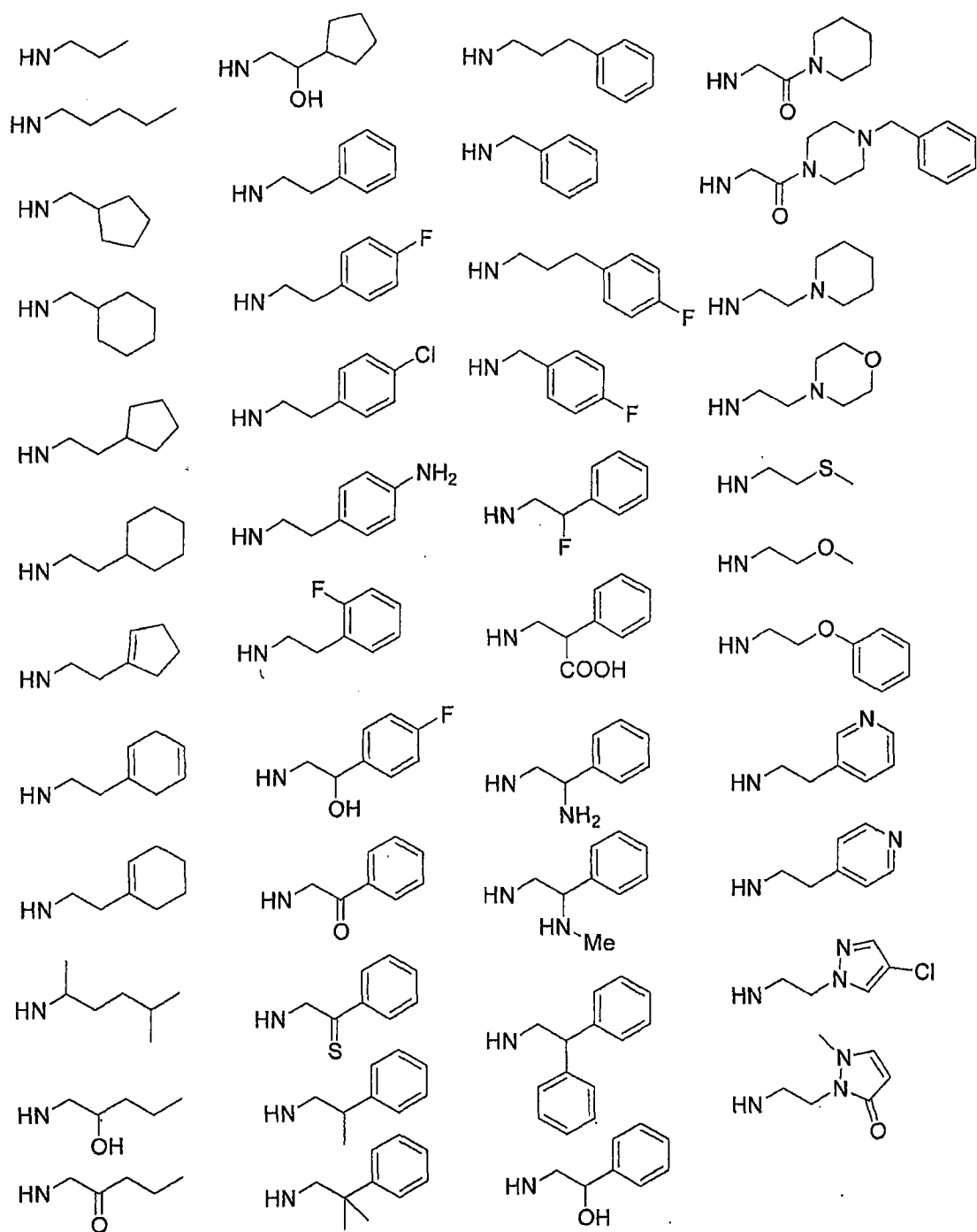


[0782]

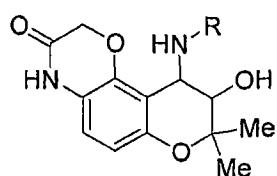


[0783]

HN-R

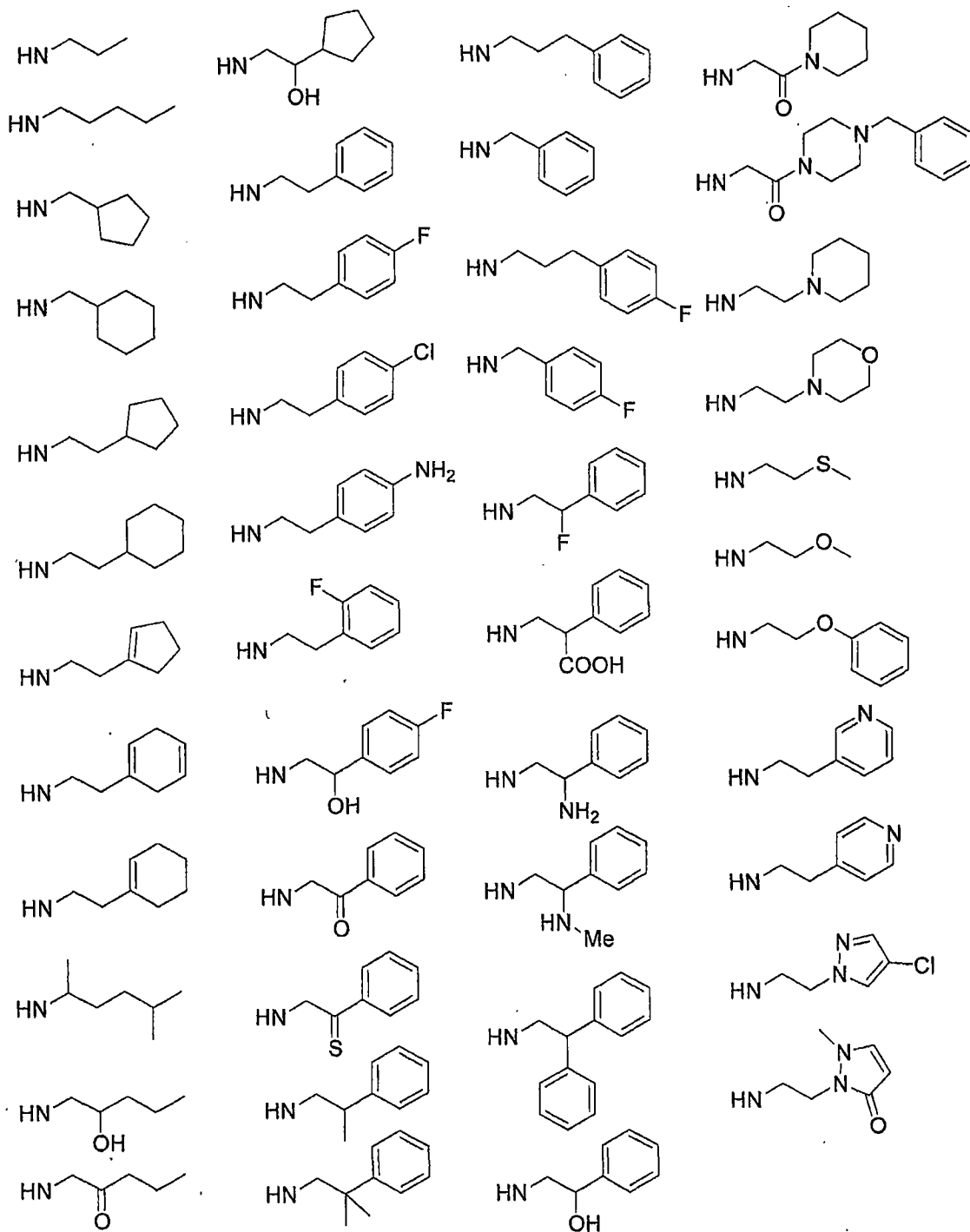


[0784]

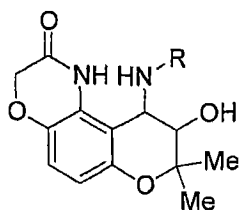


[0785]

HN-R

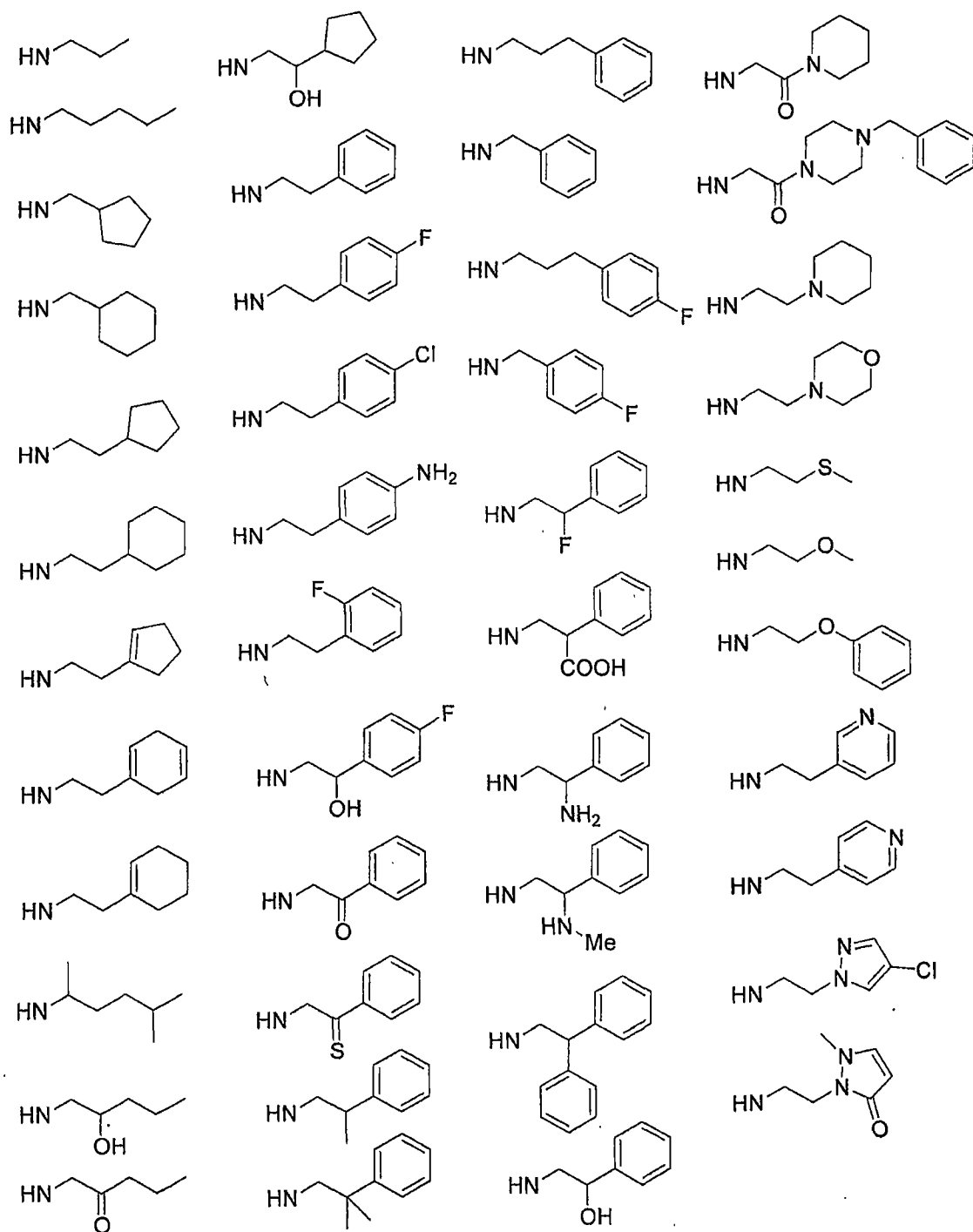


[0786]

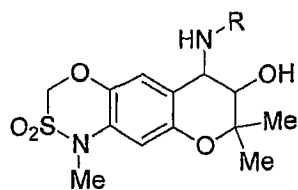


[0787]

HN-R

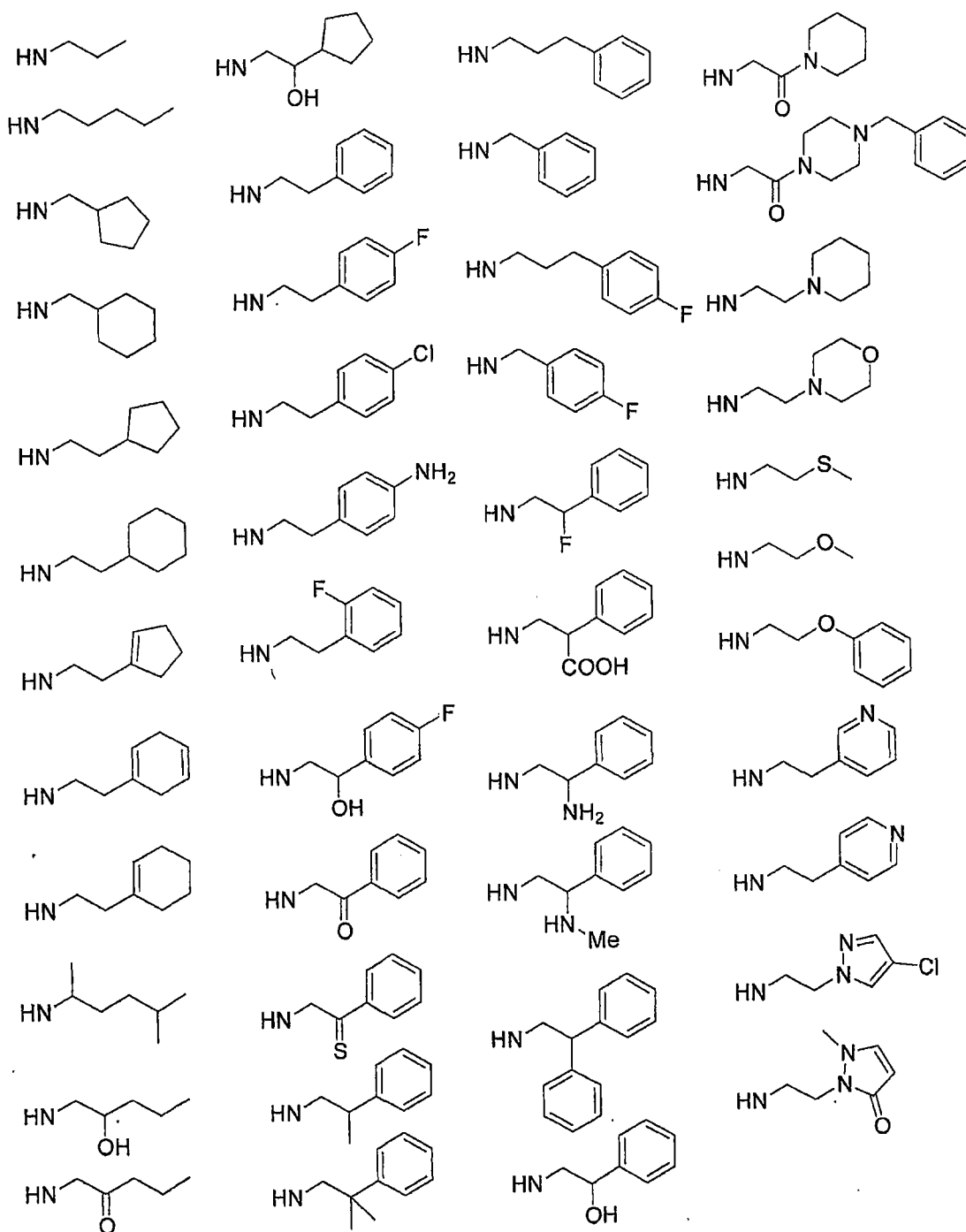


[0788]

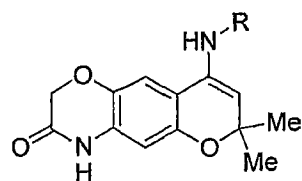


[0789]

HN-R

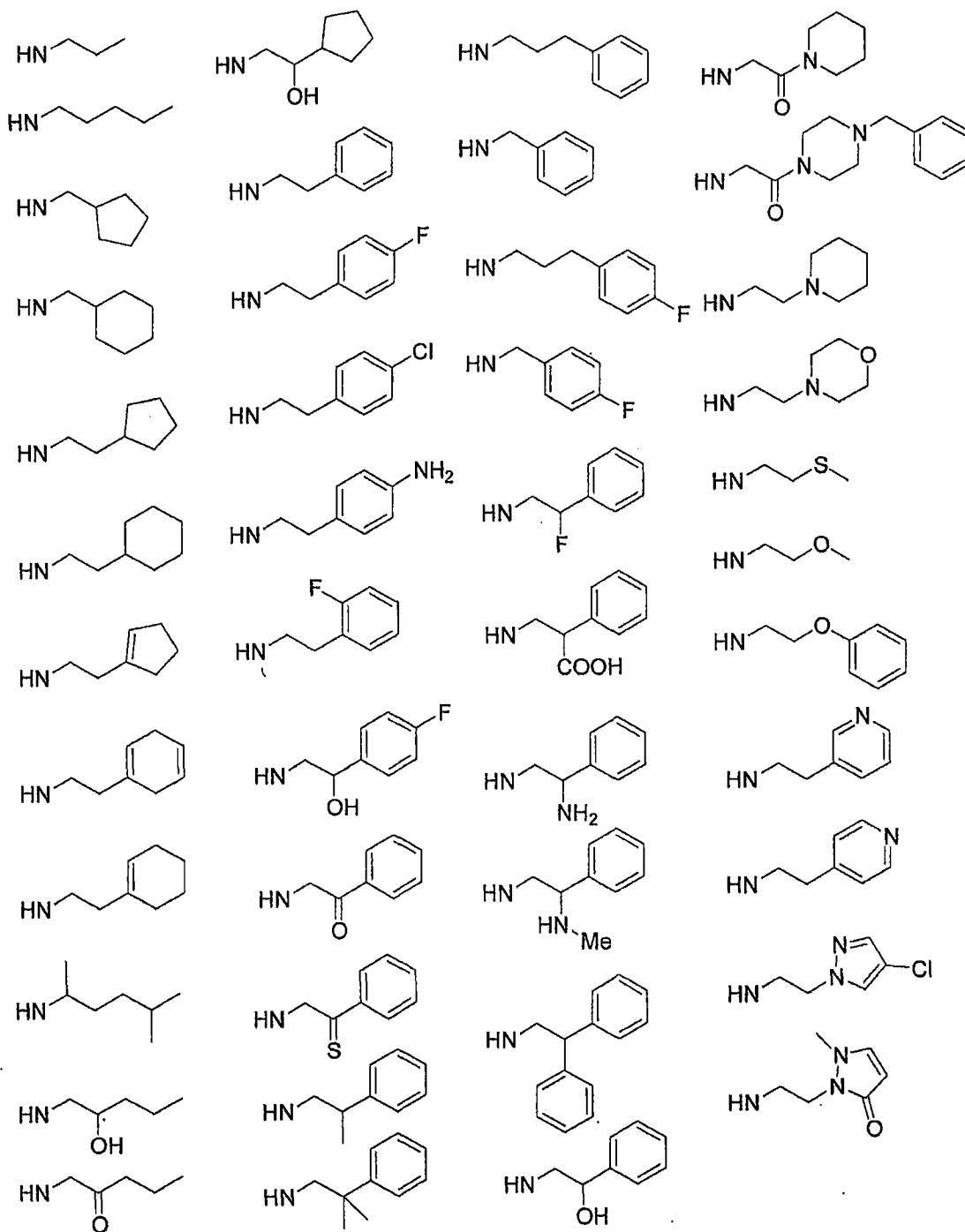


[0790]

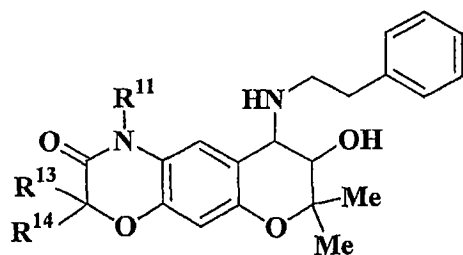


[0791]

HN-R



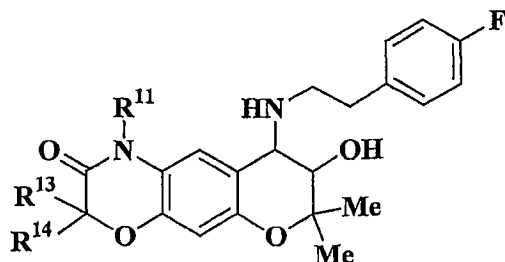
[0792]



[0793]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

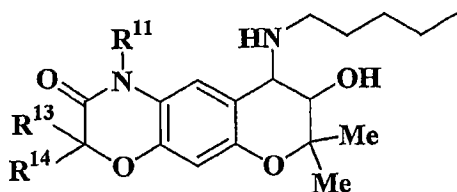
[0794]



[0795]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

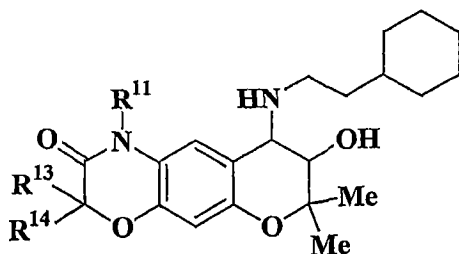
[0796]



[0797]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

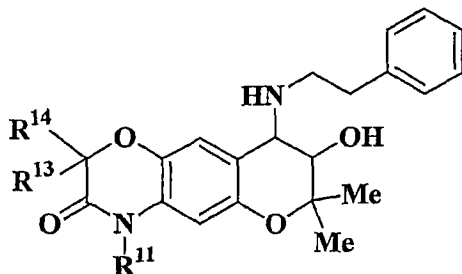
[0798]



[0799]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

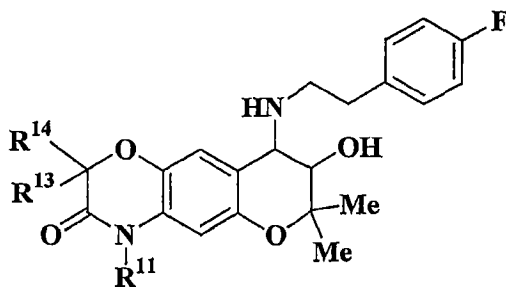
[0800]



[0801]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

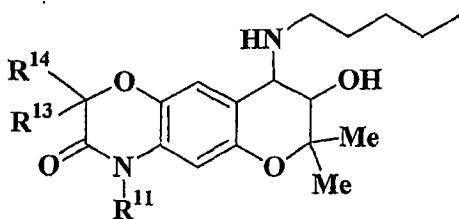
[0802]



[0803]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

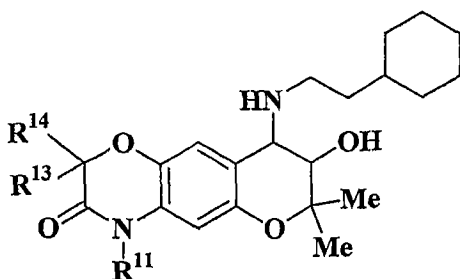
[0804]



[0805]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

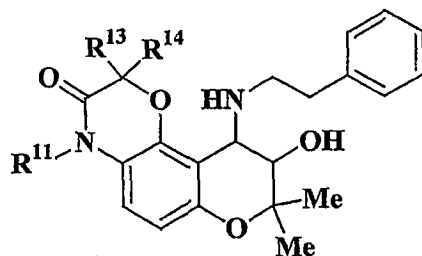
[0806]



[0807]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

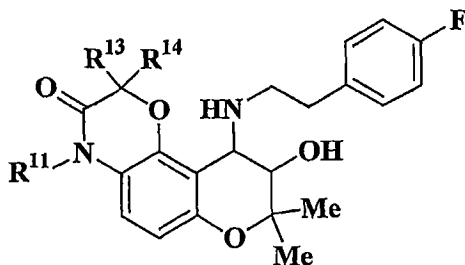
[0808]



[0809]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

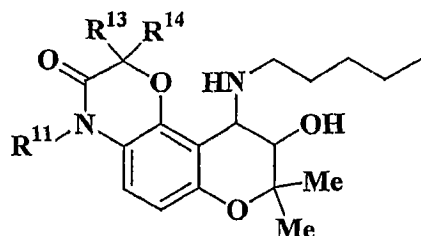
[0810]



[0811]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

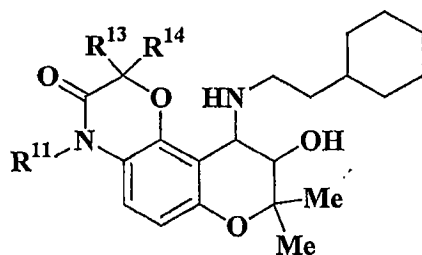
[0812]



[0813]

R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

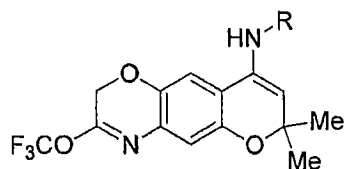
[0814]



[0815]

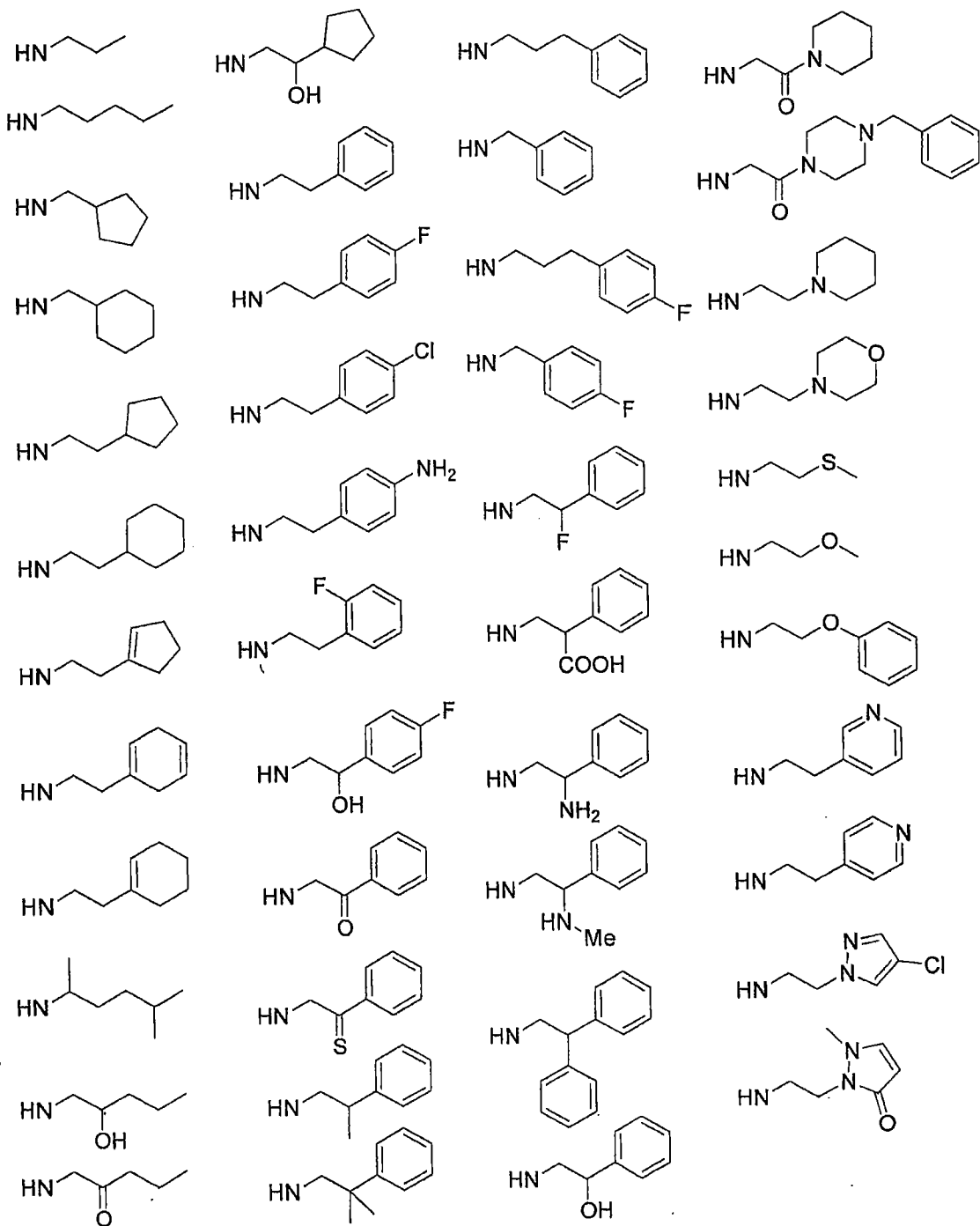
R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴	R ¹¹	R ¹³	R ¹⁴
H	H	Et	H	NO ₂	H	H	H	NO ₂
H	H	iPr	H	CHO	H	H	H	CHO
H	H	nPr	H	SO ₃ H	H	H	H	SO ₃ H
H	H	nBu	H	Cl	H	H	H	Cl
H	H	tBu	H	Br	H	H	H	Br
Me	H	Ph	Me	CH ₂ OH	H	Me	H	CH ₂ OH
Me	Et	Ph	Me	CH ₂ NH ₂	H	Me	H	CH ₂ NH ₂
Me	iPr	H	Me	CH ₂ NHMe	H	Me	H	CH ₂ NHMe
Me	nPr	H	Me	CH ₂ Ph	H	Me	H	CH ₂ Ph
Me	nBu	H	Me	COMe	H	Me	H	COMe
Me	tBu	H	Me	COOH	H	Me	H	COOH
Et	Ph	H	Et	CONH ₂	H	Et	H	CONH ₂
Et	H	Et	Et	CONHMe	Et	Et	Et	CONHMe
Et	H	iPr	Et	CONHMs	iPr	Et	iPr	CONHMs
iPr	H	nPr	iPr	NHMs	nPr	iPr	nPr	NHMs
nPr	H	nBu	nPr	NHCOMe	nBu	nPr	nBu	NHCOMe
nBu	H	tBu	nBu	NO ₂	tBu	nBu	tBu	NO ₂
tBu	H	Ph	tBu	CHO	Ph	tBu	Ph	H
Ph	Cl	Et	Ph	SO ₃ H	Et	Ph	Et	H
CH ₂ OH	Cl	nPr	CH ₂ OH	SO ₂ NHMe	nPr	CH ₂ OH	nPr	H
CH ₂ OH	Cl	Ph	CH ₂ OH	OH	Ph	CH ₂ OH	Ph	H
CH ₂ OMe	Et	Cl	CH ₂ OMe	COMe	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ OMe	nPr	Cl	CH ₂ OMe	COOH	Cl	CH ₂ OMe	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	Ph	Cl	CH ₂ NH ₂	CONH ₂	Cl	CH ₂ NH ₂	Cl	Cl
CH ₂ NH ₂	H	Et	CH ₂ NH ₂	CONHMe	Et	CH ₂ NH ₂	Et	H
CH ₂ NH ₂	H	nPr	CH ₂ NH ₂	CONHMs	nPr	CH ₂ NH ₂	nPr	H
CH ₂ NH ₂	H	Ph	CH ₂ NH ₂	NHMs	Ph	CH ₂ NH ₂	Ph	H
CH ₂ NHMe	Me	Me	CH ₂ NHMe	NO ₂	Me	CH ₂ NHMe	Me	H
CH ₂ Ph	Et	Et	CH ₂ Ph	OH	Et	CH ₂ Ph	Et	H
CH ₂ Ph	nPr	nPr	CH ₂ Ph	COMe	nPr	CH ₂ Ph	nPr	H
CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	COOH	Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H

[0816]



[0817]

HN-R



[0818] 本发明的化合物在 3- 位和 4- 位上具有不对称碳原子, 因此存在基于不对称碳原子的旋光异构体, 并且旋光物质与外消旋体一样也可用于本发明的应用。此外, 还可包括基于 3- 位和 4- 位的构型的顺式 - 和反式 - 异构体, 但优选反式 - 异构体。

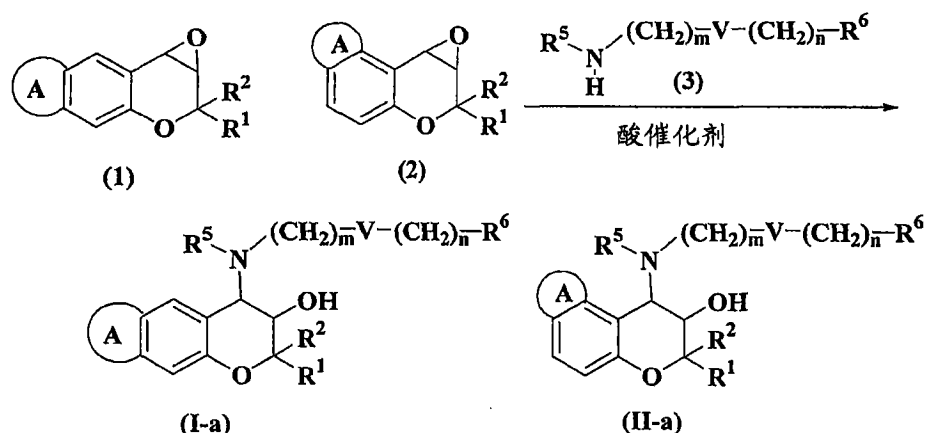
[0819] 此外, 当该化合物可形成盐时, 其可药用盐也可用作活性成分。

[0820] 可药用盐的例子是例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、乳酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、葡萄糖酸盐、水杨酸盐等。

[0821] 优选盐酸盐、马来酸盐和甲磺酸盐。

[0822] 式 (I-a) 或 (II-a) 化合物 (其中的 R^4 是氢原子且 R^3 是羟基的式 (I) 或 (II) 的化合物) 可通过将式 (1) 或 (2) 的化合物与式 (3) 化合物在惰性溶剂中按照以下所示的方案反应来得到。

[0823]



[0824] 作为用于式 (1) 或 (2) 的化合物与式 (3) 化合物的反应的溶剂,可提到以下溶剂。

[0825] 可以提到亚砷型溶剂例如二甲基亚砷;酰胺型溶剂例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;醚型溶剂例如二乙醚、二甲氧基乙烷、四氢呋喃或二噁烷;卤素型溶剂例如二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷;腈型溶剂例如乙腈和丙腈;芳烃型溶剂例如苯和甲苯;烃型溶剂例如己烷和庚烷、酯型溶剂例如乙酸乙酯;醇型溶剂例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇和乙二醇;和水。此外,反应还可以在不存在任何溶剂的条件下进行。优选醚型溶剂、腈型溶剂和醇型溶剂。

[0826] 反应温度通常是 -80°C 至反应溶剂的回流温度,优选 -10°C 至 100°C 。

[0827] 对于化合物 (3)/化合物 (1) 或 (2),反应物质的摩尔比率是 0.5-4.0,优选 1.0-2.0。

[0828] 在反应中可使用酸催化剂。

[0829] 所用的酸催化剂包括无机酸例如盐酸和硫酸、路易斯酸例如氯化铝、四氯化钛、三氟化硼二乙基醚配合物、高氯酸、高氯酸锂、溴化锂和三氟甲磺酸锂。

[0830] 优选的酸催化剂是溴化锂和高氯酸锂。

[0831] 式 (I) 或 (II) 化合物中的旋光化合物的合成可利用外消旋体的光学拆分法 (日本专利公开号平 3-141286、US5097037 和 EP409165) 得到。

[0832] 此外,式 (1) 或 (2) 化合物的合成还可利用以下合成方法得到:

[0833] - 苯并吡喃环的一般合成方法

[0834] 苯并吡喃环可按照已知方法合成 (记载于 J. M. Evans 等人, J. Med. Chem. 1984, 27, 1127; J. Med. Chem. 1986, 29, 2194; J. T. North 等人, J. Org. Chem. 1995, 60, 3397; 以及日本专利公开号昭 56-57785、昭 56-57786、昭 58-188880、平 2-141、平 10-87650 和平 11-209366 等);

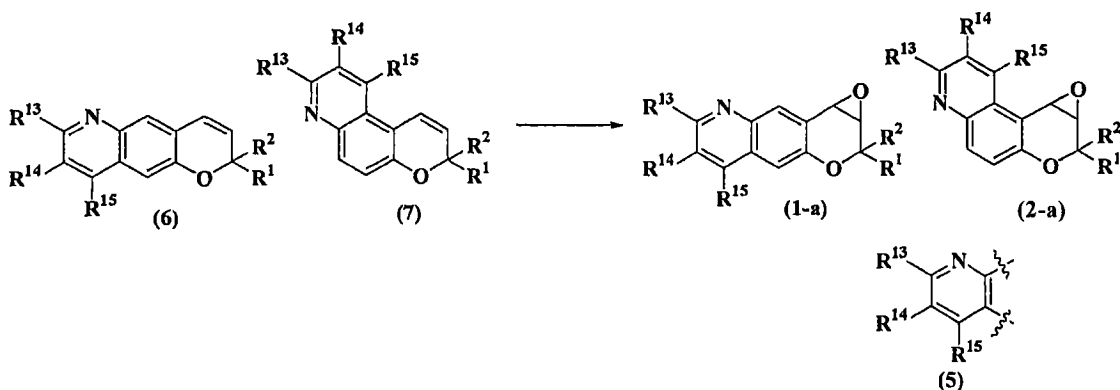
[0835] - 吲哚或羟基吲哚

[0836] T. Sakamoto 等人, Heterocycles, 1986, 24, 31,

[0837] M. Belley 等人, Synthesis, 2001, 222,

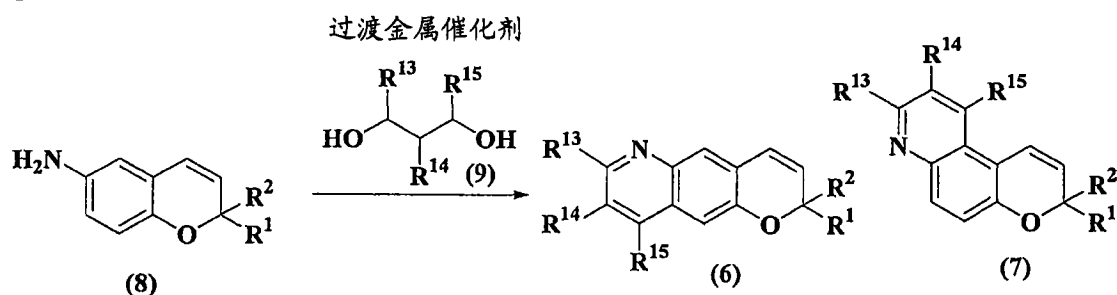
[0838] A. D. Cross 等人, J. Chem. Soc., 1961, 2714;

- [0839] - 咪唑啉酮
- [0840] J. Kitteringham 等人, *Synthetic Commun.*, 2000, 30, 1937 ;
- [0841] - 喹啉
- [0842] S. Imor 等人, *Synthetic Commun.*, 1996, 26, 2197,
- [0843] Y. Kitahara 等人, *Tetrahedron*, 1997, 53, 6001,
- [0844] A. G. Osborne 等人, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 181,
- [0845] R. T. Shuman 等人, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 738,
- [0846] T. Sakamoto 等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, 29, 2485,
- [0847] Y. Tsuji 等人, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 1673,
- [0848] Z. Song 等人, *J. Heterocyclic Chem.*, 1993, 30, 17 ;
- [0849] - 喹啉酮
- [0850] M. R. Sabol 等人, *Synthetic Commun.*, 2000, 30, 427,
- [0851] Z-Y. Yang 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 4505,
- [0852] H-B Sun 等人, *Synthesis*, 1997, 1249,
- [0853] A. Guiotto 等人, *J. Heterocyclic Chem.* 1989, 26, 917,
- [0854] K. Konno 等人, *Heterocycles* 1986, 24, 2169,
- [0855] E. Fernandez 等人, *Synthesis* 1995, 1362 ;
- [0856] - 苯并噻唑或三唑
- [0857] N. B. Ambati 等人, *Synthetic Commun.*, 1997, 27, 1487,
- [0858] D. E. Burton. 等人, *J. Chem. Soc (C)*. 1968, 1268 ;
- [0859] - 喹喔啉或喹喔啉酮
- [0860] J. H. Liu 等人, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 3395,
- [0861] J. J. Li 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 4507,
- [0862] Y. Ahmed 等人, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, 60, 1145 ;
- [0863] - Benzoaxadinone
- [0864] G. H. Jones 等人, *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 295,
- [0865] J. L. Wright 等人, *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 3408,
- [0866] M. Kluge 等人, *J. Heterocyclic Chem.*, 1995, 32, 395。
- [0867] 式 (1-a) 或 (2-a) 化合物 (其中 A 是式 (5) 的基团, R⁴ 是氢原子且 R³ 是羟基的式 (I) 或 (II) 化合物) 可以从式 (6) 或 (7) 的化合物按照已知方法 (记载于 J. M. Evans 等人, *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1127 ; *J. Med. Chem.* 1986, 29, 2194 ; J. T. North 等人, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3397 以及日本专利公开号昭 56-57785、昭 56-57786、昭 58-188880、平 2-141、平 10-87650 和平 11-209366 等的方法) 得到。
- [0868]



[0869] 式 (6) 或 (7) 的化合物可通过将化合物 (8) 与化合物 (9) 反应来得到 (参见 Y. Tsuji 等人, J. Org. Chem., 1987, 52, 1673)。

[0870]



[0871] 作为用于式 (8) 化合物与式 (9) 化合物反应的溶剂,可提到以下溶剂。

[0872] 可以提到亚砜型溶剂例如二甲基亚砜;酰胺型溶剂例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;醚型溶剂例如二乙醚、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二噁烷或二乙二醇二甲基醚;卤素型溶剂例如二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷;腈型溶剂例如乙腈和丙腈;芳烃型溶剂例如苯和甲苯;烃型溶剂例如己烷和庚烷;酯型溶剂例如乙酸乙酯;醇型溶剂例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇和乙二醇;和水。此外,反应还可以在不存在任何溶剂的条件下进行。优选醚型溶剂、腈型溶剂和醇型溶剂。

[0873] 反应温度通常是 -80℃ 至反应溶剂的回流温度,优选 -10℃ 至 200℃。

[0874] 对于化合物 (8) / 化合物 (9), 反应物质的摩尔比率是 0.1-4.0, 优选 0.5-2.0。

[0875] 可在反应中使用过渡金属催化剂和配体。

[0876] 所用的过渡金属催化剂包括氯化钪、二氯三(三苯基膦)钪、二溴三(三苯基膦)钪、二氢化四(三苯基膦)钪、(η^4 -环辛二烯)(η^6 -环辛三烯)钪、二氯三羰基钪二聚体、十二羰基三钪、(η^5 -五甲基环戊二烯基)氯(η^4 -环辛三烯)钪、乙酸钪、氯化钪、二氯二(三苯基膦)钪、四三苯基膦钪、二(二亚苄基丙酮)钪、氯化铈、氯化三(三苯基膦)铈、氢化羰基三三苯基膦铈、氢化三(三苯基膦)铈、二- μ -氯四羰基二铈、氯羰基二(三苯基膦)铈、(η^5 -五甲基环戊二烯基)二氯化铈二聚体、四三苯基膦铈、八羰基二铈、(η^5 -环戊二烯基)二羰基铈等。

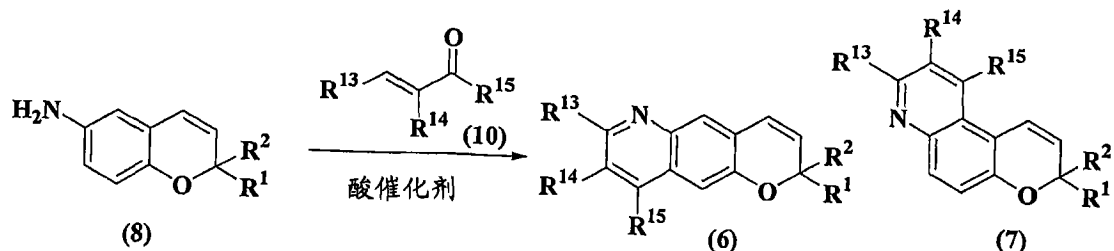
[0877] 优选氯化钪。

[0878] 配体包括单齿膦配体例如三甲基膦、三乙基膦、三正丙基膦、三异丙基膦、三正丁基膦、三叔丁基膦、三环己基膦、三苯基膦和三(邻甲苯基)膦,双齿膦配体例如 1,2-二联苯基膦乙烷、1,3-二联苯基膦丙烷、1,4-二联苯基膦丁烷和 1,2-二乙基膦乙烷,亚磷酸酯配体例如亚磷酸三乙酯、亚磷酸三丁酯、亚磷酸三苯酯和亚磷酸三(邻甲苯基)酯。

[0879] 优选三苯基膦、三正丁基膦和三叔丁基膦。

[0880] 式 (6) 或 (7) 的化合物还可通过将化合物 (8) 与化合物 (10) 在酸催化剂的存在下反应来得到 (参见 Y. Kitahara 等人, Tetrahedron Lett., 1997, 53, 6001, Z. Song 等人, J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 17)。

[0881]



[0882] 作为用于式 (8) 化合物与式 (10) 化合物的反应的溶剂,可提到以下溶剂。

[0883] 可以提到亚砷型溶剂例如二甲基亚砷;酰胺型溶剂例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;醚型溶剂例如二乙醚、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、二噁烷和二乙二醇二甲基醚;卤素型溶剂例如二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷;腈型溶剂例如乙腈和丙腈;芳烃型溶剂例如苯和甲苯;烃型溶剂例如己烷和庚烷;酯型溶剂例如乙酸乙酯;醇型溶剂例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇和乙二醇;有机酸型溶剂例如乙酸和三氟乙酸;和水。此外,反应还可以在不存在任何溶剂的条件下进行。优选醚型溶剂、腈型溶剂、醇型溶剂和有机酸型溶剂。

[0884] 所用的酸催化剂包括无机酸例如盐酸、硫酸、硝酸和磷酸盐,有机磺酸例如甲磺酸和对甲苯磺酸,路易斯酸例如氯化铝、四氯化钛、三氟化硼二乙基醚配合物、高氯酸、氯化锌、溴化锌、碘化锌、氯化铁(III)、氯化亚铁(II)、氯化亚铜(I)和氯化铜(II)。优选盐酸和氯化锌。

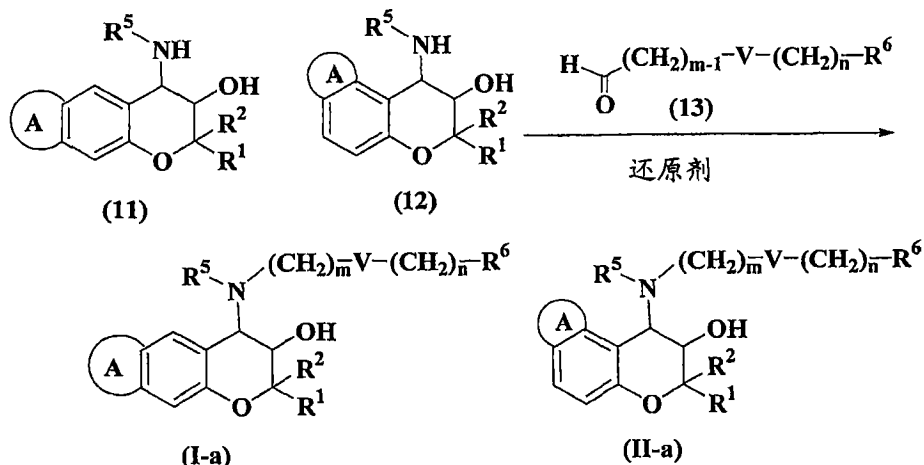
[0885] 反应温度通常是 -80°C 至反应溶剂的回流温度,优选 -10°C 至 200°C 。

[0886] 对于化合物(10)/化合物(8),反应物质的摩尔比率是1-10,优选1-3。

[0887] 此外,式(1)或(2)化合物中的旋光化合物的合成还可利用不对称合成法来实现(PCT日文译文专利公开号平5-507645、日本专利公开号平5-301878和平7-285983、欧洲专利公开号535377和US5420314)。

[0888] 式(I-a)或(II-a)化合物(其中 R^4 是氢原子且 R^3 是羟基的式(I)或(II)的化合物)可通过将式(11)或(12)化合物和式(13)化合物在惰性溶剂中按照以下所示的方案进行还原氨基化反应来得到。

[0889]

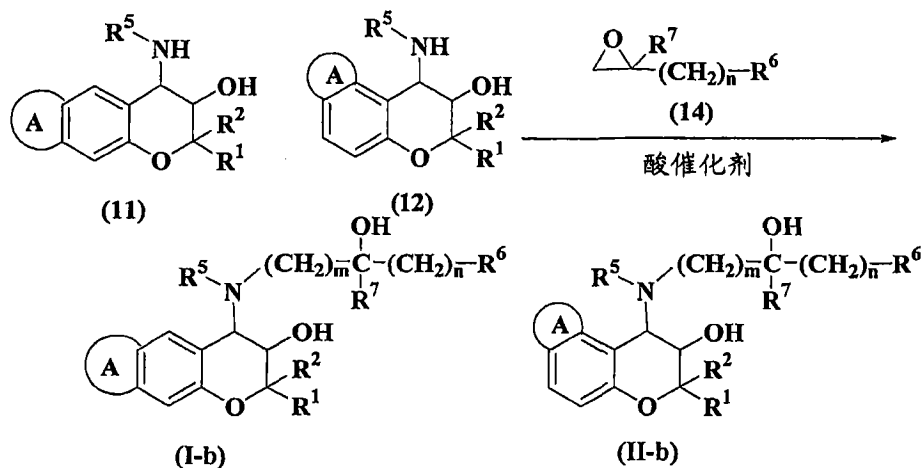


[0890] 作为用于式 (11) 或 (12) 化合物与式 (13) 化合物的反应的溶剂,可提到以下溶剂。

[0891] 可以提到亚砷型溶剂例如二甲基亚砷;酰胺型溶剂例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;醚型溶剂例如二乙醚、二甲氧基乙烷、四氢呋喃和二噁烷;卤素型溶剂例如二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷;腈型溶剂例如乙腈和丙腈;芳烃型溶剂例如苯和甲苯;烃型溶剂例如己烷和庚烷;酯型溶剂例如乙酸乙酯;醇型溶剂例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇和乙二醇;和水。此外,反应还可以在不存在任何溶剂的条件下进行。优选醚型溶剂和醇型溶剂。

[0892] 式 (I-b) 或 (II-b) 化合物(其中 R^4 是氢原子且 R^3 是羟基, m 是 1, V 是 CR^7OH 的式 (I) 或 (II) 化合物)可通过将式 (11) 或 (12) 化合物与式 (14) 化合物在惰性溶剂中按照以下所示的方案进行反应来得到。

[0893]



[0894] 作为用于式 (11) 或 (12) 化合物与式 (14) 化合物的反应的溶剂,可提到以下溶剂。

[0895] 可提到亚砷型溶剂例如二甲基亚砷;酰胺型溶剂例如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺;醚型溶剂例如二乙醚、二甲氧基乙烷、四氢呋喃和二噁烷;卤素型溶剂例如二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷;腈型溶剂例如乙腈和丙腈;芳烃型溶剂例如苯和甲苯;烃型溶剂例如己烷和庚烷;酯型溶剂例如乙酸乙酯;醇型溶剂例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇和乙二醇;和水。此外,反应还可以在不存在任何溶剂的条件下进行。优选醚型溶剂、腈型溶剂和醇型溶剂。

[0896] 反应温度通常是 -80°C 至反应溶剂的回流温度, 优选 -10°C 至 100°C 。

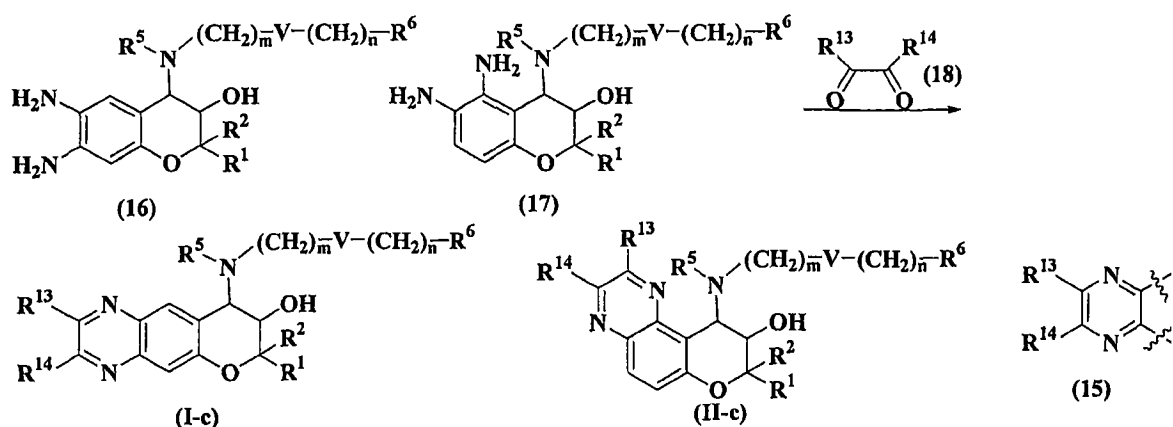
[0897] 对于化合物 (14)/ 化合物 (11) 或 (12), 反应物质的摩尔比率是 0.5-4.0, 优选 1.0-2.0。

[0898] 所用的酸催化剂包括无机酸例如盐酸和硫酸, 路易斯酸例如氯化铝、四氯化钛、三氟化硼二乙基醚配合物、高氯酸、高氯酸锂、溴化锂和三氟甲磺酸镱。

[0899] 优选的催化剂是溴化锂和高氯酸锂。

[0900] 式 (I-c) 或 (II-c) 化合物 (其中 R^4 是氢原子, R^3 是羟基且 A 是式 (15) 的基团的式 (I) 或 (II) 化合物) 还可通过将式 (16) 或 (17) 化合物与式 (18) 化合物在惰性溶剂中按照以下所示的方案反应来得到。

[0901]



[0902] 作为用于式 (16) 或 (17) 化合物与式 (18) 化合物的反应的溶剂, 可提到以下溶剂。

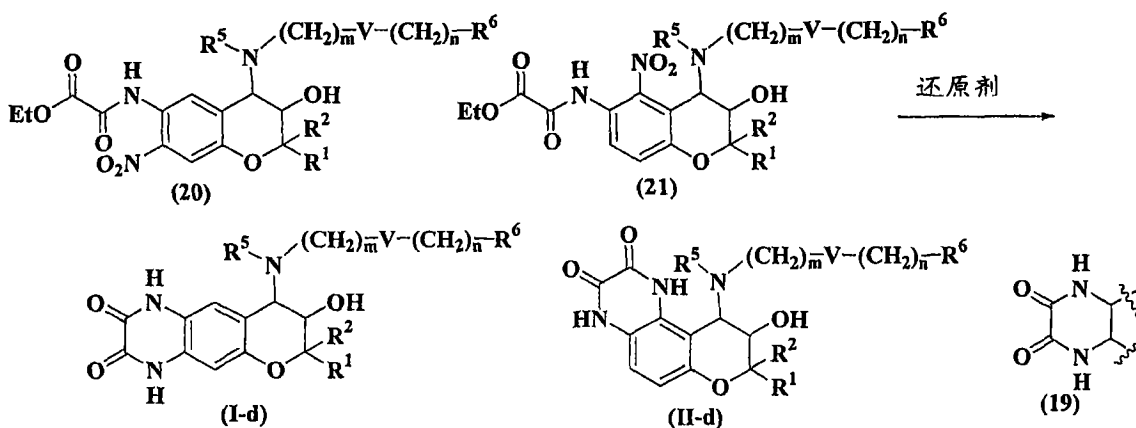
[0903] 亚砷型溶剂例如二甲基亚砷; 酰胺型溶剂例如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺; 醚型溶剂例如二乙醚、二甲氧基乙烷、四氢呋喃和二噁烷; 卤素型溶剂例如二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷; 腈型溶剂例如乙腈和丙腈; 芳烃型溶剂例如苯和甲苯; 烃型溶剂例如己烷和庚烷; 酯型溶剂例如乙酸乙酯; 醇型溶剂例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇和乙二醇; 和水。此外, 反应还可以在不存在任何溶剂的条件下进行。优选醇型溶剂。

[0904] 反应温度通常是 -80°C 至反应溶剂的回流温度, 优选 -10°C 至 50°C 。

[0905] 对于化合物 (18)/ 化合物 (16) 或 (17), 反应物质的摩尔比率是 0.5-4.0, 优选 0.8-2.0。

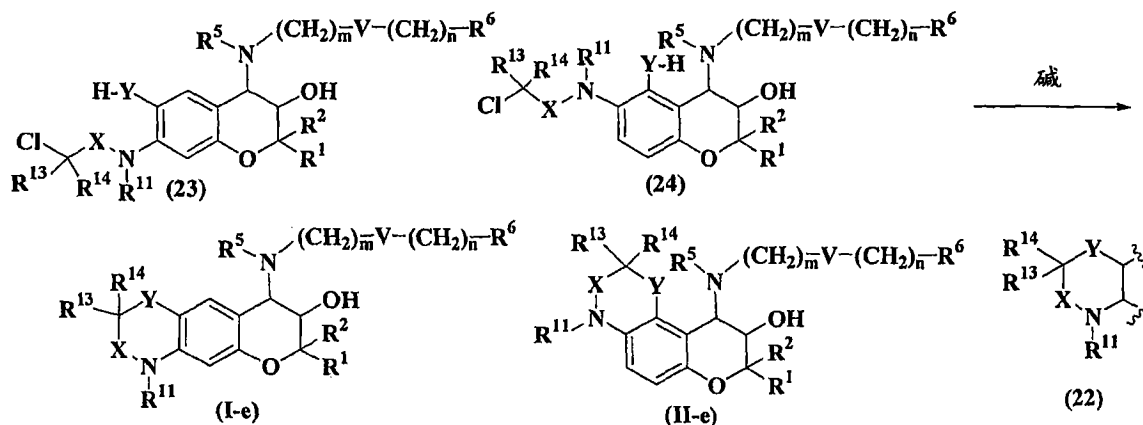
[0906] 式 (I-d) 或 (II-d) 化合物 (其中 R^4 是氢原子, R^3 是羟基且 A 是式 (19) 的基团的式 (I) 或 (II) 化合物) 还可通过将式 (20) 或 (21) 化合物在惰性溶剂中按照以下所示的方案进行还原反应来得到。

[0907]



[0908] 式 (I-e) 或 (II-e) 化合物 (其中 R^4 是氢原子, R^3 是羟基且 A 是式 (22) 的基团 (X 是 SO_2 或 CO 且 Y 是 S 或 O) 的式 (I) 或 (II) 化合物) 还可通过将式 (23) 或 (24) 化合物在惰性溶剂中于碱性条件下按照以下所示的方案进行环闭合反应来得到。

[0909]



[0910] 未包括在式 (I-a 至 I-e) 和 (II-a 至 II-e) 化合物内的式 (I) 或 (II) 化合物, 即其中的 R^3 和 R^4 一起形成键、或者 R^4 是氢原子且 R^3 是 C_{1-6} 烷基羰基氧基的式 (I) 或 (II) 的化合物可通过类似于日本专利公开号昭 52-91866 和平 10-87650 所述的制备方法来制得。

[0911] 如上所述, 本发明的发明人发现式 (I) 或 (II) 化合物对不应期具有较强的延长作用。对不应期的延长作用是抗心律失常作用的机制之一, 也是判定其对临床心律失常的有效性的重要指标。以延长不应期作用作为主要作用机制的传统抗心律失常药物 (例如根据 Vaughan Williams 的抗心律失常药物分类属于第 III 类的右旋索他洛尔) 由于在延长不应期的同时延长了心室肌的动作电位, 从而具有诱发高度危险性心律失常的治疗性问题, 这种高度危险的心律失常例如尖端扭转型心律失常等会导致猝死, 因此成为以心房肌为主的心律失常 (例如室上性心动过速、心房扑动和心房纤颤等) 的治疗难题。

[0912] 为了解决所述难题, 本发明的发明人对选择性地对心房肌而非心室肌具有延长不应期作用的化合物进行了研究, 结果发现式 (I) 或 (II) 的化合物选择性地对心房肌具有延长不应期的作用, 而对心室肌的不应期和动作电位没有任何影响。本发明的发明人的发现与现有技术之间的差别在于: 为这些化合物组提供了选择性延长心房肌不应期的作用, 这可以通过如下事实所证实, 即, 这些化合物对离体心室肌动作电位持续时间无影响, 对麻醉动物心电图的 QT 波也没有影响。由此可见, 本发明的化合物不显示诱发心室肌心律失常的作用, 因此, 与现有技术相比可有助于更安全地用于以心房肌为主的心律失常。这些技术知

识在以下应用中会有所帮助:作为与突发性、慢性、术前、术中或术后房性心律失常有关的抗心房纤颤药物、抗心房扑动药物和抗房性心动过速药物,用于治疗或预防应用;预防由房性心律失常导致的栓塞的发生;预防由房性心律失常或心动过速导致的室性心律失常或心动过速的发生;以及由于预防了可导致室性心律失常或心动过速的房性心律失常或心动过速从而可避免危及生命的预后的发生。

[0913] 本发明提供了以对这些治疗有效的量含有式 (I) 或 (II) 化合物的药物组合物或兽医用药物组合物。

[0914] 关于本发明化合物的给药形式,可以提到非肠道给药形式诸如注射(皮下、静脉内、肌内和腹膜内注射)、软膏剂、栓剂、气雾剂等和口服给药形式诸如片剂、胶囊、颗粒剂、丸剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂、混悬剂等。

[0915] 以上所述的药物或兽医用药物组合物中本发明化合物的含量约为 0.01-99.5%,优选约 0.1-30%,按照组合物的总重计。

[0916] 除了本发明的化合物或含有该化合物的组分之外,还可含有其它药物或兽医用药物活性化合物。

[0917] 此外,这些组合物可含有多种本发明的化合物。

[0918] 用于临床给药的本发明化合物的量可根据患者的年龄、体重、敏感性、症状情况而变化,但成人的临床施用有效量通常为每天约 0.003 至 1.5g,优选每天 0.01 至 0.6g。但必要时也可以使用超出以上所述范围的剂量。

[0919] 按照常规的制药方法对本发明的化合物进行配制以用于给药。

[0920] 也就是说,用于口服给药的片剂、胶囊、颗粒剂和丸剂通过使用赋形剂诸如蔗糖、乳糖、葡萄糖、淀粉和甘露醇;粘合剂诸如羟丙基纤维素、糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄耆胶、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂如淀粉、羧甲基纤维素或其钙盐、微晶纤维素和聚乙二醇;润滑剂(lubricant)如滑石粉、硬脂酸镁或硬脂酸钙和二氧化硅;润滑剂(lubricating agent)如月桂酸钠和甘油等进行制备。

[0921] 注射液、溶液、乳剂、混悬液、糖浆剂和气雾剂通过利用活性成分的溶剂诸如水、乙醇、异丙醇、丙二醇、1,3-丁二醇和聚乙二醇;表面活性剂诸如脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、氢化蓖麻油的聚氧乙烯醚和卵磷脂;助悬剂如羧甲基钠盐、纤维素衍生物如甲基纤维素等、天然橡胶如阿拉伯胶和黄耆胶等;防腐剂和防腐对羟基苯甲酸酯、苯扎氯铵和山梨酸盐等来制备。

[0922] 对于可经皮吸收的药物制剂软膏剂而言,可使用例如白凡士林、液体石蜡、高级醇、聚乙二醇软膏、亲水性软膏、水凝胶类基质等。

[0923] 栓剂利用例如可可脂、聚乙二醇、羊毛脂、脂肪酸甘油三酯、椰子油、聚山梨醇酯等进行制备。

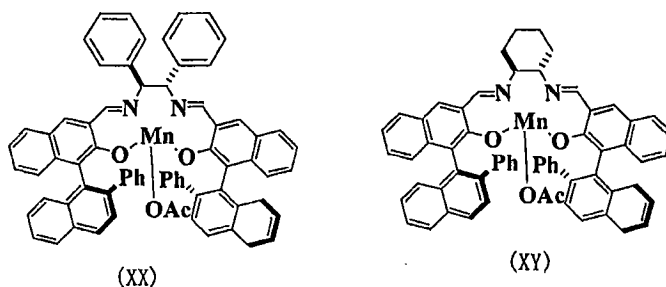
[0924] 实施例

[0925] 通过以下实施例详细地解释本发明,但本发明不限于这些实施例。

[0926] [合成实施例]

[0927] 此外,Ph,Ph salen 锰配合物 (XX) 和 Cyc,Ph salen 锰配合物 (XY) 是指下式的旋光化合物,其可按照类似于日本专利公开号平 7-285983 所述的方法来合成。

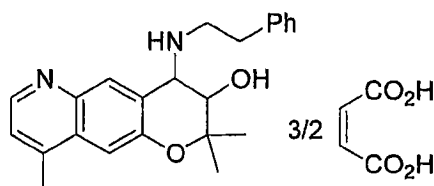
[0928]



[0929] 合成实施例 1

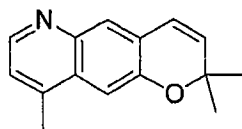
[0930] (±)-反式-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 3/2 马来酸盐

[0931]



[0932] 2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

[0933]



[0934] 向 6-氨基-2,2-二甲基色烯 (10.1g, 57.7mmol) 的乙醇 (500mL) 溶液中在室温下加入甲基乙烯基酮 (33.0mL, 404mmol)、间硝基苯磺酸 (21.1g, 104mmol)、氯化锌 (1.97g, 14.4mmol) 和 35% 盐酸 (24mL, 289mmol), 然后将形成的混合物在 110°C 下搅拌 5 小时。反应完成后, 蒸出乙醇, 加入水, 将形成的溶液用碳酸氢钠中和, 用乙酸乙酯萃取, 将形成的有机相用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过中压柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 3/1) 得到目标产物 (收率 : 38%)。

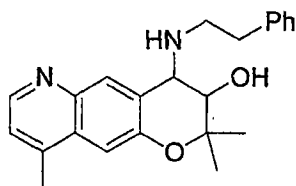
[0935] 棕色无定形产物

[0936] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.51 (s, 6H), 2.59 (d, $J = 0.6\text{Hz}$, 3H), 5.90 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H)。

[0937] $\text{MS}(\text{ESI}^+) m/z$; 226 $[\text{M}+1]^+$

[0938] (±)-反式-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[0939]



[0940] 向 2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (530mg, 2.35mmol) 的二甲基亚砜 (8mL) 溶液中于室温下加入 N-溴琥珀酰亚胺 (920mg, 5.17mmol) 和水 (1.6mL), 然后将形

成的混合物在室温下搅拌 3 小时。反应完成后,将水加入到反应溶液中,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将碳酸氢钠水溶液加入到水相中并将形成的溶液进一步用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用无水硫酸镁干燥,然后蒸出溶剂得到(±)-反式-3-溴-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-4-醇的粗产物。在室温下向其中加入 1,4-二噁烷(30mL)和 1mol/L 氢氧化钠水溶液(5.64mL),然后将形成的溶液在室温下搅拌 2.5 小时。反应完成后,将水加入到反应溶液中,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸镁干燥,然后蒸出溶剂得到 3,4-环氧-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉的粗产物。向残余物中于室温下加入 1,4-二噁烷(3.2mL)、高氯酸锂(250mg,2.35mmol)和 2-苯基乙基胺(0.35mL,2.82mmol),然后将形成的混合物在 75℃下搅拌 5 小时。反应完成后,将碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将有机相用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤,并且用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后,将残余物通过柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=1/1)得到目标产物(3步,收率:26%)。

[0941] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$; 1.26(s,3H), 1.55(s,3H), 2.59(s,3H), 2.83(t, J = 6.8Hz, 2H), 2.96-3.12(m, 3H), 3.60(d, J = 10.5Hz, 1H), 3.88(dd, J = 1.1Hz, 10.5Hz, 1H), 7.13(d, J = 4.2Hz, 1H), 7.18-7.32(m, 6H), 7.98(d, J = 1.1Hz, 1H), 8.60(d, J = 4.4Hz, 1H)。

[0942] MS(ESI⁺)m/z ;363[M+1]⁺。

[0943] 向(±)-反式-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇(219mg,0.60mmol)的乙酸乙酯(3mL)溶液中滴加马来酸(77mg,0.66mmol)的乙酸乙酯(1mL)溶液,将形成的反应溶液冷却至 0℃,向其中加入己烷(10mL),然后滤出沉淀出的固体,得到(±)-反式-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 3/2 马来酸盐(收率:72%)。

[0944] 黄色结晶

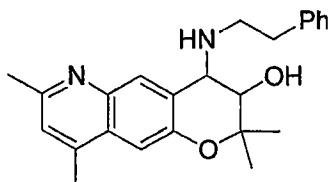
[0945] mp :172-174℃ (分解)

[0946] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$; 1.17(s,3H), 1.50(s,3H), 2.59(s,3H), 2.94-3.37(m, 4H), 4.10(dd, J = 6.1Hz, 9.4Hz, 1H), 4.72(d, J = 9.4Hz, 1H), 6.09(s,3H), 6.33(d, J = 6.1Hz, 1H), 7.23-7.35(m, 6H), 7.42(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.66(d, J = 4.1Hz, 1H)。

[0947] 合成实施例 2

[0948] (±)-反式-2,2,7,9-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

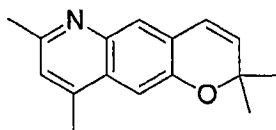
[0949]



[0950] 该化合物按照合成实施例 1 的方法合成。

[0951] 2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

[0952]



[0953] (收率 :59%)

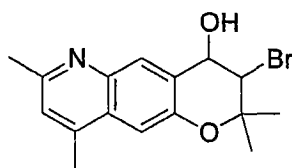
[0954] 黑棕色油状产物

[0955] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.49 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 5.86 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.60 (s, 1H)。

[0956] MS (ESI^+) m/z ;240 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0957] (±)-反式-3-溴-2,2,7,9-四甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-4-醇

[0958]



[0959] (收率 :82%)

[0960] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;1.47 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.28 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.14 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)

[0961] MS (ESI^+) m/z ;336, 338 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0962] (±)-反式-2,2,7,9-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 (收率 :17%)

[0963] 白色结晶

[0964] mp :144-147°C

[0965] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;1.25 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.90 (brs, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.19 (brs, 1H), 3.58 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.17-7.31 (m, 6H), 7.91 (s, 1H)

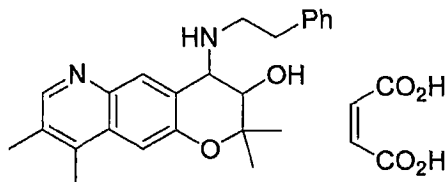
[0966] MS (ESI^+) m/z ;377 $[\text{M}+1]^+$

[0967] MS (ESI^-) m/z ;421 $[\text{M}+45]^+$ (HCOOH 加合物)

[0968] 合成实施例 3

[0969] (±)-反式-2,2,8,9-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

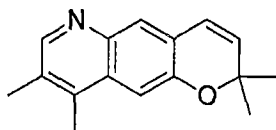
[0970]



[0971] 该化合物按照合成实施例 1 的方法合成。

[0972] 2,2,8,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

[0973]

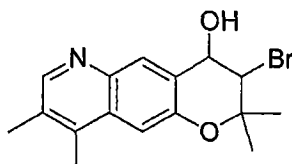


[0974] (收率 :50%)

[0975] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.50 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 5.87 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)

[0976] MS (ESI^+) m/z ; 240 $[\text{M}+1]^+$.

[0977] (±)-反式-3-溴-2,2,7,9-四甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-4-醇
[0978]



[0979] (收率 :65%)

[0980] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.48 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.80 (brs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.28 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)。

[0981] MS (ESI^+) m/z ; 336, 338 $[\text{M}+1]^+$

[0982] (±)-反式-2,2,8,9-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[0983] (收率 :4%)

[0984] 白色结晶

[0985] mp :199-203°C

[0986] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.17 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.89-3.40 (m, 4H), 4.07 (dd, $J = 5.5\text{Hz}, 9.4\text{Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.28 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)。

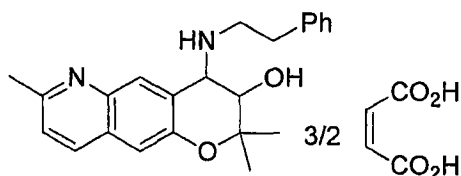
[0987] MS (ESI^+) m/z ; 377 $[\text{M}+1]^+$

[0988] MS (ESI^-) m/z ; 421 $[\text{M}+45]^+$ (HCOOH 加合物)

[0989] 合成实施例 4

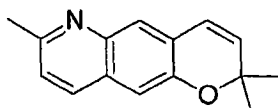
[0990] (±)-反式-2,2,7-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 3/2 马来酸盐

[0991]



[0992] 2,2,7-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

[0993]



[0994] 向 6-氨基-2,2-二甲基色烯 (1.00g, 5.71mmol) 中于室温下加入 35% 盐酸 (1.43mL, 17.1mmol)、四氯对苯醌 (1.40g, 5.71mmol) 和正丁醇 (1.3mL), 然后将温度升至 120°C。加入巴豆醛 (0.567mL, 6.84mmol) 的正丁醇 (0.52mL) 溶液, 然后将形成的混合物在 120°C 下搅拌 20 分钟。加入氯化锌 (0.777g, 5.71mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液, 然后将形成的混合物在 120°C 下搅拌 20 分钟。反应完成后, 加入碳酸氢钠水溶液, 然后将形成的溶液用乙酸乙酯萃取并用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过柱色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯 = 2/1), 用乙酸乙酯重结晶得到目标产物 (收率: 22%)。

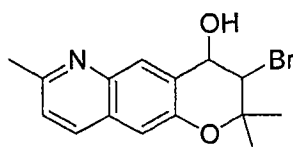
[0995] 灰色固体

[0996] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.48 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 5.87 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H)。

[0997] $\text{MS}(\text{ESI}^+) m/z$; 226 $[\text{M}+1]^+$

[0998] $\text{MS}(\text{ESI}^-) m/z$; 225 $[\text{M}]^+$ 。

[0999] (±)-反式-3-溴-2,2,7-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-4-醇
[1000]



[1001] 该化合物按照合成实施例 1 的方法合成。

[1002] (收率: 24%)

[1003] (±)-反式-2,2,7-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 3/2 马来酸盐

[1004] (收率: 12%)

[1005] 白色结晶

[1006] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.15 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.70-3.38 (m, 4H), 4.09 (dd, $J = 5.8\text{Hz}, 9.4\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 6.08 (s, 3H), 6.29 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.35 (m, 6H), 7.40 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H)。

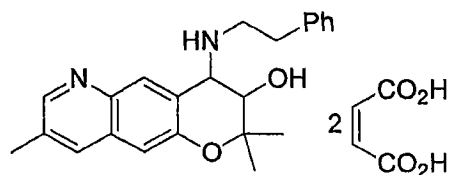
[1007] $\text{MS}(\text{ESI}^+) m/z$; 363 $[\text{M}+1]^+$

[1008] $\text{MS}(\text{ESI}^-) m/z$; 407 $[\text{M}+45]^+$ (HCOOH 加合物)

[1009] 合成实施例 5

[1010] (±)-反式-2,2,8-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 2 马来酸盐

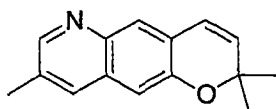
[1011]



[1012] 该化合物按照合成实施例 4 的方法合成。

[1013] 2,2,8-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

[1014]



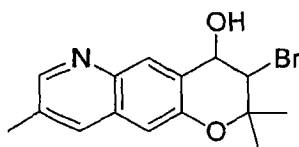
[1015] (收率:17%)

[1016] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.48 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 5.87 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H)

[1017] MS (ESI^+) m/z ; 226 $[\text{M}+1]^+$

[1018] (±)-反式-3-溴-2,2,8-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-4-醇

[1019]



[1020] (收率:54%)

[1021] MS (ESI^+) m/z ; 322, 324 $[\text{M}+1]^+$

[1022] (±)-反式-2,2,8-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 2 马来酸盐

[1023] (收率:20%)

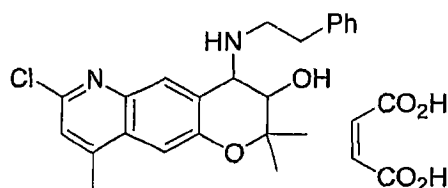
[1024] 白色结晶

[1025] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.15 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.97-3.39 (m, 4H), 4.09 (dd, $J = 6.1\text{Hz}, 9.4\text{Hz}$, 1H), 4.71 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 4H), 6.32 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H), 7.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.67 (s, 1H)。

[1026] 合成实施例 6

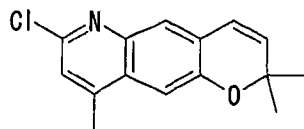
[1027] (±)-反式-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1028]



[1029] 向 2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (1.56g, 6.92mmol) 的氯仿 (15.6mL) 溶液中于室温下滴加间氯过苯甲酸 (2.61g, 15.2mmol) 的氯仿 (6.4mL)-甲醇 (1.6mL) 溶液, 然后将形成的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。反应完成后, 将反应溶液用硫代硫酸钠水溶液萃取, 将得到的有机相用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将氯仿 (33mL)、对甲苯磺酰氯 (1.32g, 6.92mmol) 和碳酸钾 (0.954g, 6.92mmol) 于室温下加入到残余物中, 然后将形成的混合物在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完成后, 将水加入到反应溶液中并用氯仿进行萃取。将形成的有机相用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过柱色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯 = 2/1) 得到目标产物 (收率:67%)。

[1030]



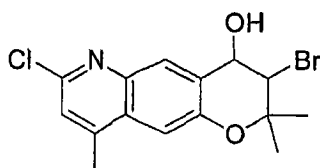
[1031] 浅黄色固体

[1032] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.42 (s, 6H), 2.48 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 3H), 5.83 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H)。

[1033] MS (ESI^+) m/z ; 260 $[\text{M}+1]^+$

[1034] (±)-反式-3-溴-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-4-醇

[1035]



[1036] 以下目标化合物按照合成实施例 1 的方法合成。

[1037] (收率:44%)

[1038] MS (ESI^+) m/z ; 356, 358 $[\text{M}+1]^+$

[1039] (±)-反式-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1040] (收率:58%)

[1041] 白色结晶

[1042] mp : 221-226°C (分解)

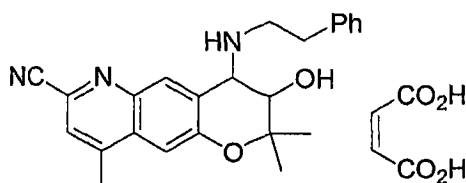
[1043] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.17 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.93-3.32 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.28 (brs, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.43 (s, 2H), 8.32 (s, 1H)。

[1044] MS (ESI^+) m/z ; 397 $[\text{M}+1]^+$ [1045] MS (ESI^-) m/z ; 441 $[\text{M}+45]^+$ (HCOOH 加合物)

[1046] 合成实施例 7

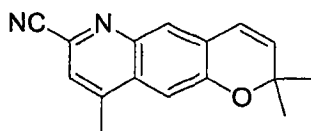
[1047] (±)-反式-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈 1 马来酸盐

[1048]



[1049] 2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈

[1050]



[1051] 向 2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (4.36g, 19.3mmol) 的氯仿 (43.6mL) 溶液中于室温下滴加间氯过苯甲酸 (7.35g, 42.6mmol) 的氯仿 (17.4mL)-甲醇 (4.36mL) 溶液,然后将形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后,将反应溶液用硫代硫酸钠水溶液萃取,将形成的有机相用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后,将乙腈 (19.3mL)、三甲基甲硅烷基氰化物 (7.27mL, 57.9mmol) 和三乙基胺 (5.38mL, 38.6mmol) 于室温下加入到残余物中,然后将形成的溶液在 70℃ 下搅拌 3.5 小时。反应完成后,将碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中并用氯仿进行萃取,用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后,将残余物通过柱色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯=2/1) 得到目标产物 (收率:55%)。

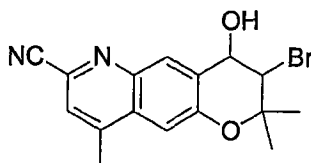
[1052] 浅黄色固体

[1053] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.52 (s, 6H), 2.62 (d, $J = 0.6\text{Hz}$, 3H), 5.97 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)。

[1054] MS (ESI^+) m/z ; 251 [$\text{M}+1$] $^+$

[1055] (±)-反式-3-溴-4-羟基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈

[1056]



[1057] 以下目标化合物按照合成实施例 1 的方法合成。

[1058] (收率:36%)

[1059] MS (ESI^+) m/z ; 349 [$\text{M}+1$] $^+$

[1060] (±)-反式-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈 1 马来酸盐

[1061] 白色结晶

[1062] mp : 218-220℃ (分解)

[1063] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.20 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.96-3.33 (m, 4H), 4.04-4.06 (m, 1H), 4.64 (brs, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.29 (brs, 1H), 7.25-7.31 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H)

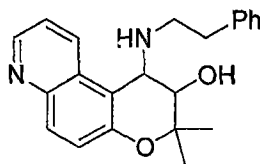
[1064] MS (ESI^+) m/z ; 388 [$\text{M}+1$] $^+$

[1065] MS (ESI^-) m/z ; 432 [$\text{M}+45$] $^+$ (HCOOH 加合物)

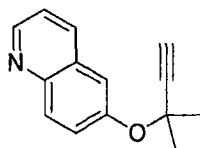
[1066] 合成实施例 8

[1067] (±)-反式-3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-2-醇

[1068]



[1069] 6-[(1,1-二甲基-2-丙炔基)氧基]喹啉
[1070]



[1071] 将 2-甲基-3-丁炔-2-醇 (2.45mL, 25.1mmol) 和 1,8-二氮杂二环-[5.4.0]-7-十一碳烯 (4.25mL, 28.4mmol) 的乙腈 (15.5mL) 溶液在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后滴加三氟乙酸酐 (3.55mL, 25.1mmol)。将形成的混合物于 0℃ 下滴加到 6-羟基喹啉 (2.43g, 16.7mmol)、氯化亚铜 (I) (8.3mg, 0.0835mmol)、乙腈 (15.5mL) 和 1,8-二氮杂二环-[5.4.0]-7-十一碳烯 (4.25mL, 28.4mmol) 的混合溶液中, 然后在 0℃ 下搅拌 3 小时。将形成的溶液用 1mol/L HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 将得到的有机相用碳酸氢钠水溶液中和, 用乙酸乙酯萃取并用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过柱色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯 = 1/1 至 1/3) 得到目标产物。

[1072] 浅黄色固体

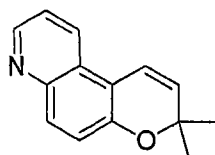
[1073] mp :65-67℃

[1074] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.86(s, 6H), 2.70(s, 1H), 7.69-7.71(2H), 7.80(s, 1H), 8.33(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 8.45(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 9.01(brs, 1H)

[1075] MS(EI)m/z ;211 [M] $^+$

[1076] 3,3-二甲基-3H-吡喃并[3,2-f]喹啉

[1077]



[1078] 将 6-[(1,1-二甲基-2-丙炔基)氧基]喹啉 (16.7mmol) 的 1,2-二氯苯 (10mL) 溶液在 180℃ 下搅拌 1 小时。反应完成后, 蒸出溶剂, 将残余物用己烷-乙酸乙酯重结晶得到目标化合物 (2 步, 定量)。

[1079] 绿色结晶

[1080] mp :104-107℃

[1081] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.54(s, 6H), 5.89(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.73(brs, 1H), 8.31(d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 8.74(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 9.03(brs, 1H)

[1082] MS(EI)m/z ;211 [M] $^+$

[1083] (±)-反式-3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-2-醇

[1084] 以下目标化合物按照合成实施例 1 的方法合成。

[1085] mp:180-182°C

[1086] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;1.32 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.63 (brs, 1H), 2.43 (brs, 1H), 2.69-2.84 (m, 3H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.09 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.29 (m, 6H), 7.86 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 8.71 (dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 4.1Hz, 1H)

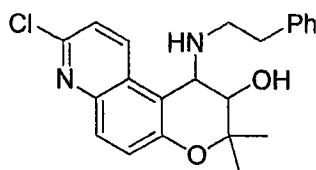
[1087] MS (ESI^+) m/z ;349 [$\text{M}+1$] $^+$

[1088] MS (ESI^-) m/z ;393 [$\text{M}+45$] $^+$ (HCOOH 加合物)

[1089] 合成实施例 9

[1090] (±)-反式-8-氯-3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-2-醇

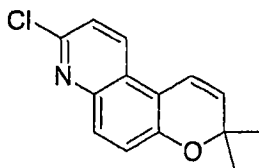
[1091]



[1092] 利用 3,3-二甲基-3H-吡喃并[3,2-f]喹啉,按照类似于合成实施例 6 的方法合成目标化合物。

[1093] 8-氯-3,3-二甲基-3H-吡喃并[3,2-f]喹啉

[1094]



[1095] (收率:82%)

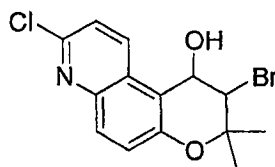
[1096] 红棕色油状产物

[1097] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;1.49 (s, 6H), 5.77 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H)

[1098] MS (ESI^+) m/z ;246 [$\text{M}+1$] $^+$

[1099] (±)-反式-2-溴-8-氯-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-1-醇

[1100]



[1101] (收率:45%)

[1102] (±)-反式-8-氯-3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-2-醇

[1103] (收率:60%)

[1104] 白色结晶

[1105] mp :141-143°C

[1106] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$;1.28 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.64 (brs, 2H), 2.65-2.78 (m, 3H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.30 (m, 7H), 7.98 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H)

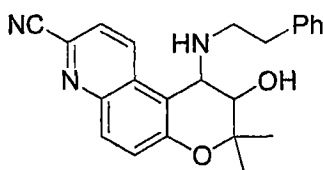
[1107] MS(ESI^+) m/z ;383[M+1] $^+$

[1108] MS(ESI^-) m/z ;427[M+45] $^+$ (HCOOH 加合物)

[1109] 合成实施例 10

[1110] (±)-反式-2-羟基-3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-8-甲腈

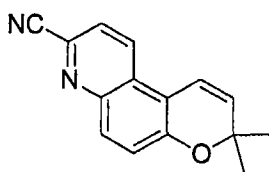
[1111]



[1112] 利用 3,3-二甲基-3H-吡喃并[3,2-f]喹啉,按照类似于合成实施例 7 的方法合成目标化合物。

[1113] 3,3-二甲基-3H-吡喃并[3,2-f]喹啉-8-甲腈

[1114]



[1115] (收率:定量)

[1116] 黄色固体

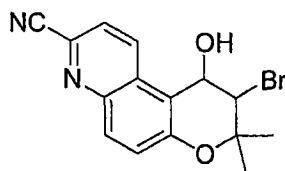
[1117] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$;1.52 (s, 6H), 5.80 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H)

[1118] MS(ESI^+) m/z ;237[M+1] $^+$

[1119] MS(ESI^-) m/z ;235[M-1] $^+$

[1120] (±)-反式-2-溴-1-羟基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-8-甲腈

[1121]



[1122] (收率:49%)

[1123] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$;1.50 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.72 (d, $J = 4.1\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 5.43 (dd, $J = 3.9\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H)

[1124] MS(ESI⁺)m/z ;333, 335 [M+1]⁺

[1125] MS(ESI⁻)m/z ;379 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1126] (±)-反式-2-羟基-3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-8-甲腈

[1127] (收率:72%)

[1128] 白色结晶

[1129] mp :93-96°C

[1130] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ;1.30 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.60 (brs, 3H), 2.13 (brs, 1H), 2.66-2.79 (m, 3H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.87 (d, J = 5.8Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.1Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.3Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.30 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.1Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.5Hz, 1H)

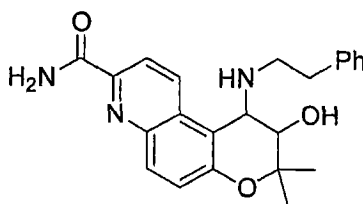
[1131] MS(ESI⁺)m/z ;374 [M+1]⁺

[1132] MS(ESI⁻)m/z ;418 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1133] 合成实施例 11

[1134] (±)-反式-2-羟基-3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-8-甲酰胺

[1135]



[1136] 向(±)-反式-2-羟基-3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-8-甲腈(400mg, 1.07mmol)的叔丁醇(40mL)溶液中于室温下加入氢氧化钾(800mg, 14.3mmol),然后将形成的混合物在90°C下搅拌2小时。反应完成后,将氯化钠水溶液加入到反应溶液中,用乙酸乙酯萃取,然后将形成的有机相用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后,将残余物通过柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=1/1),用己烷-乙酸乙酯重结晶得到目标产物(收率:54%)。

[1137] 白色结晶

[1138] mp :197-199°C

[1139] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ;1.32 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.71 (brs, 2H), 2.29 (brs, 1H), 2.69-2.76 (m, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 3.86 (brs, 1H), 4.13 (d, J = 5.8Hz, 1H), 5.62 (brs, 1H), 7.10 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 4H), 7.89 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.98 (brs, 1H), 8.07 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8Hz, 1H)

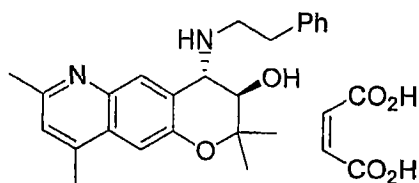
[1140] MS(ESI⁺)m/z ;392 [M+1]⁺

[1141] MS(ESI⁻)m/z ;436 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

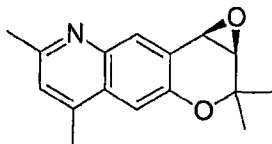
[1142] 合成实施例 12

[1143] (3R^{*}, 4S^{*})-2,2,7,9-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1144]



[1145] (3R*,4R*)-3,4-环氧-2,2,7,9-四甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉
[1146]



[1147] 向 2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (4.64g, 19.4mmol) 的乙酸乙酯 (70mL) 溶液中于室温下加入 N-甲基咪唑 (0.303mL, 3.88mmol) 和 Ph, Phsalen 锰配合物 (XX) (201mg, 0.194mmol) 并滴加次氯酸钠水溶液 (25.6g, 1.513mol/kg, 38.8mmol), 然后将形成的混合物搅拌 1 小时。在水浴中, 补加次氯酸钠水溶液 (25.6g, 1.513mol/kg, 38.8mmol), 然后将形成的混合物在水浴中搅拌 1 小时。反应完成后, 将硫代硫酸钠水溶液加入到反应溶液中, 将形成的混合物通过硅藻土过滤并萃取。将有机相用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过柱色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯 = 1/3) 得到目标产物 (收率: 68%)。>99.9% ee; CHIRALPAKAD-RH20mM 磷酸盐缓冲液 (pH8.0)/乙腈 = 60/40, 保留时间: 5.7 分钟。

[1148] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.30 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.14 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)

[1149] MS (ESI^+) m/z ; 256 $[\text{M}+1]^+$

[1150] (3R*,4S*)-2,2,7,9-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1151] 向 (3R*,4R*)-3,4-环氧-2,2,7,9-四甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (0.80g, 3.14mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.6mL) 溶液中于室温下加入高氯酸锂 (334mg, 3.14mmol) 和 2-苯基乙基胺 (0.473mL, 3.77mmol), 然后将形成的混合物在 70°C 下搅拌 1 小时。反应完成后, 将碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中并用乙酸乙酯萃取, 将形成的有机相用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过柱色谱纯化 (乙酸乙酯)。蒸出溶剂后, 补加乙酸乙酯 (2mL) 并滴加马来酸 (376mg, 3.23mmol) 的乙酸乙酯 (8mL) 溶液。将形成的固体沉淀过滤得到目标产物 (收率: 86%)。

[1152] 白色结晶

[1153] mp: 215-219°C (分解)

[1154] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.16 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.93-3.39 (m, 4H), 4.07 (dd, $J = 6.4\text{Hz}, 9.4\text{Hz}$, 1H), 4.64 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.27 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.26 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H)

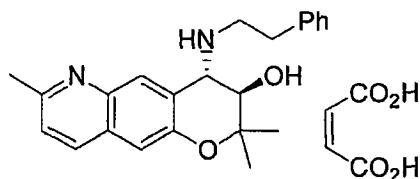
[1155] MS (ESI^+) m/z ; 377 $[\text{M}+1]^+$

[1156] MS (ESI^-) m/z ; 421 $[\text{M}+45]^+$ (HCOOH 加合物)

[1157] 合成实施例 13

[1158] (3R*,4S*)-2,2,7-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

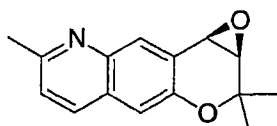
[1159]



[1160] 该化合物按照合成实施例 12 的方法合成。

[1161] (3R*,4R*)-3,4-环氧-2,2,7-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

[1162]



[1163] 99.3% ee; CHIRALPAKAD-RH20mM 磷酸盐缓冲液 (pH8.0)/乙腈 = 60/40, 保留时间: 6.2 分钟。

[1164] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.15 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H)

[1165] MS (ESI^+) m/z : 242 [$\text{M}+1$] $^+$

[1166] (3R*,4S*)-2,2,7-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1167] 白色结晶

[1168] mp: 214-217°C (分解)

[1169] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.93-3.14 (m, 4H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.61 (brs, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.23 (brs, 1H), 7.23-7.39 (m, 7H), 8.09 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H)

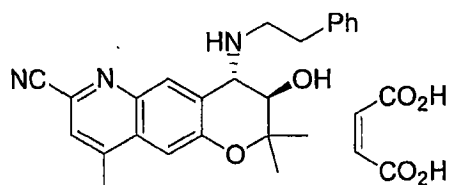
[1170] MS (ESI^+) m/z : 363 [$\text{M}+1$] $^+$

[1171] MS (ESI^-) m/z : 407 [$\text{M}+45$] $^+$ (HCOOH 加合物)

[1172] 合成实施例 14

[1173] (3R*,4S*)-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈 1 马来酸盐

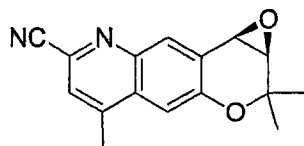
[1174]



[1175] 该化合物按照合成实施例 12 的方法合成。

[1176] (3R*,4R*)-3,4-环氧-3-羟基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈

[1177]



[1178] (收率:33%)

[1179] 99.1% ee; CHIRALCEL OJ-R 乙腈/甲醇/0.01M氯化钠水溶液 = 1/3/3, 保留时间: 18.6 分钟。

[1180] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.33 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 4.1\text{Hz}$, 1H), 4.17 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H)

[1181] MS (ESI^+) m/z ; 267 [$\text{M}+1$] $^+$

[1182] MS (ESI^-) m/z ; 265 [$\text{M}-1$] $^-$

[1183] (3R*, 4S*)-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈 1 马来酸盐

[1184] (收率:23%)

[1185] 浅棕色结晶

[1186] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.20 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.98-3.33 (m, 4H), 4.09 (m, 1H), 4.71 (brs, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.33 (brs, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.51 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)

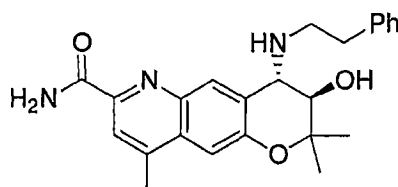
[1187] MS (ESI^+) m/z ; 388 [$\text{M}+1$] $^+$

[1188] MS (ESI^-) m/z ; 432 [$\text{M}+45$] $^-$ (HCOOH 加合物)

[1189] 合成实施例 15

[1190] (3R*, 4S*)-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲酰胺

[1191]



[1192] 该化合物从 (3R*, 4S*)-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈按照类似于合成实施例 11 的方法合成

[1193] (收率:9%)。

[1194] 白色结晶

[1195] mp: 168-169°C

[1196] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.26 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.83 (brs, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.90-3.16 (m, 4H), 3.66 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.95 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 5.61 (brs, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.85 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H)

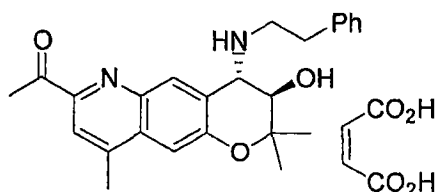
[1197] MS (ESI^+) m/z ; 406 [$\text{M}+1$] $^+$

[1198] MS (ESI^-) m/z ; 450 [$\text{M}+45$] $^-$ (HCOOH 加合物)

[1199] 合成实施例 16

[1200] (3R*, 4S*)-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二

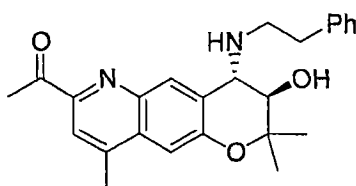
氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基}乙酮 1 马来酸盐
[1201]



[1202] 该化合物按照合成实施例 12 的方法合成。

[1203] (3R*,4S*)-{3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基}乙酮

[1204]



[1205] 向 (3R*,4S*)-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈 (120mg, 0.309mmol) 的苯 (1.6mL)-二乙醚 (1.4mL) 溶液中于 0-5°C 下滴加 3.0M 甲基溴化镁的二乙醚 (0.30mL) 溶液, 然后将形成的混合物搅拌 2 小时。在 0-5°C 下滴加 3.0M 甲基溴化镁的二乙醚 (0.50mL) 溶液, 然后将形成的混合物继续搅拌 30 分钟。反应完成后, 加入氯化铵水溶液并将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将形成的有机相用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过柱色谱纯化得到目标产物 (收率: 25%)。

[1206] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$; 1.19 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.77-3.06 (m, 5H), 3.55 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dd, $J = 1.4\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.29 (m, 6H), 7.78 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H)

[1207] MS (ESI⁺) m/z ; 405 [M+1]⁺

[1208] (3R*,4S*)-{3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基}乙酮 1 马来酸盐

[1209] 向 (3R*,4S*)-{3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基}乙酮 (31.3mg, 0.077mmol) 的乙酸乙酯 (2mL) 溶液中滴加马来酸 (10.0mg, 0.086mmol) 的乙酸乙酯 (2mL) 溶液, 然后将沉淀析出的固体过滤得到目标产物 (收率: 80%)。

[1210] 白色结晶

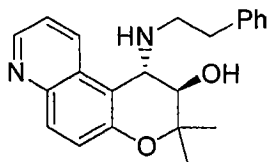
[1211] mp : 230-234°C (分解)

[1212] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$; 1.18 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.98-3.34 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.66 (brs, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.29 (brs, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)

[1213] 合成实施例 17

[1214] (1S*,2R*)-3,3-二甲基-1-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-吡喃并[3,2-f]喹啉-2-醇

[1215]



[1216] 该化合物按照合成实施例 12 的方法合成。

[1217] (收率 :2 步,4%)

[1218] 白色结晶

[1219] mp :170-171°C

[1220] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.31 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.61 (brs, 6H), 2.71-2.84 (m, 3H), 2.91-2.97 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.11 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J = 7.98\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.25 (m, 5H), 7.90 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.73 (dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 4.1Hz, 1H)

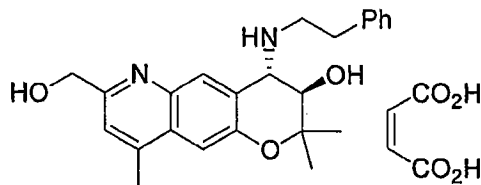
[1221] MS (ESI^+) m/z ; 349 [$\text{M}+1$] $^+$ [1222] MS (ESI^-) m/z ; 393 [$\text{M}+45$] $^+$ (HCOOH 加合物)

[1223] 环氧形式, 97.1% ee ; CHIRALCEL OJ-R 乙腈 / 甲醇 / 0.01M 氯化钠水溶液 = 1/3/3, 保留时间 :7.0 分钟。

[1224] 合成实施例 18

[1225] (3R*, 4S*)-7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

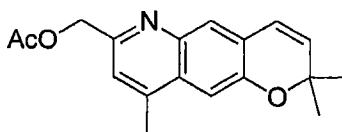
[1226]



[1227] 该化合物按照合成实施例 12 的方法合成。

[1228] (2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基)-甲基乙酸酯

[1229]



[1230] 向 2,2,7,9-四甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (3.0g, 12.5mmol) 的氯仿 (30.0mL) 溶液中于室温下滴加间氯过苯甲酸 (4.76g, 27.6mmol) 的氯仿 (12mL)-甲醇 (3mL) 溶液, 然后将形成的混合物在室温下搅拌 30 分钟。反应完成后, 将硫代硫酸钠水溶液加入到反应溶液中并进行萃取。将形成的有机相用碳酸氢钠和氯化钠水溶液洗涤, 并且用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将乙酸酐 (12mL) 加入到残余物中, 然后将形成的混合物在 150°C 下搅拌 1 小时。反应完成后, 蒸出乙酸酐, 将残余物用碳酸钠水溶液中和, 用氯仿萃取, 然后将形成的有机相用氯化钠水溶液洗涤, 并且用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过中压柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 2/1) 得到目标产物 (收率 :64%)。

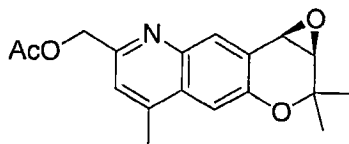
[1231] 黑色油状产物

[1232] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.50 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 5.90 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.70 (s, 1H)

[1233] MS (ESI⁺) m/z ; 298 [M+1]⁺

[1234] (3R^{*}, 4R^{*})-(3,4-环氧-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基)-甲基乙酸酯

[1235]

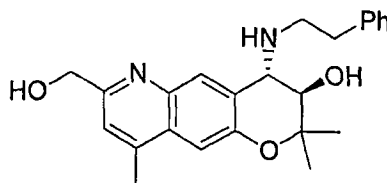


[1236] >99.9% ee ; CHIRALPAKAD-RH20mM 磷酸盐缓冲液 (pH8.0) / 乙腈 = 60/40, 保留时间 : 5.4 分钟。

[1237] MS (ESI⁺) m/z ; 314 [M+1]⁺

[1238] (3R^{*}, 4S^{*})-7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1239]



[1240] 向 (3R^{*}, 4R^{*})-(3,4-环氧-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基)-甲基乙酸酯 (403mg, 1.29mmol) 的 1,4-二噁烷 (1mL) 溶液中于室温下加入高氯酸锂 (137mg, 1.29mmol) 和 2-苯基乙基胺 (0.195mL, 1.55mmol), 然后将形成的混合物在 70°C 下搅拌 1.5 小时。反应完成后, 将碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中并用乙酸乙酯萃取。将形成的有机相用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 并且用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过中压柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1) 得到目标产物 (收率 : 32%)。

[1241] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.24 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.87-3.08 (m, 5H), 3.63 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.23-7.36 (m, 6H), 7.75 (s, 1H)

[1242] MS (ESI⁺) m/z ; 393 [M+1]⁺

[1243] MS (ESI⁻) m/z ; 437 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1244] (3R^{*}, 4S^{*})-7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1245] 向 (3R^{*}, 4S^{*})-7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 (157mg, 0.407mmol) 的乙酸乙酯 (4mL) 溶液中滴加马来酸 (52mg, 0.448mmol) 的乙酸乙酯 (2mL) 溶液, 然后将沉淀出的固体过滤得到目标化合物 (收率 : 80%)。

[1246] 浅黄色结晶

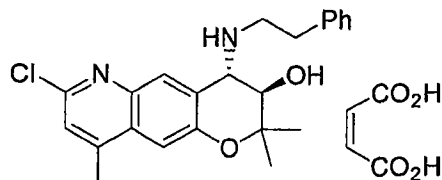
[1247] mp : 216-221°C

[1248] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ; 1.17 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.98-3.40 (m, 4H), 4.06-4.11 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 4.66-4.69 (3H), 5.50 (brs, 1H), 6.06 (s, 2H), 6.30 (brs, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)

[1249] 合成实施例 19

[1250] (3R*, 4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

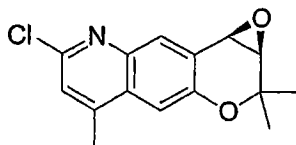
[1251]



[1252] 该化合物按照合成实施例 12 的方法合成。

[1253] (3R*, 4R*)-7-氯-3,4-环氧-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

[1254]



[1255] (收率:78%)

[1256] 97.1% ee; CHIRALCEL OJ-R 乙腈/甲醇/0.01M 氯化钠水溶液 = 1/3/3, 保留时间: 18.9 分钟。

[1257] 黄色无定形产物

[1258] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.28 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.59 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 3H), 3.60 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.13 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.02 (s, 1H)

[1259] MS (ESI^+) m/z ; 276 $[\text{M}+1]^+$

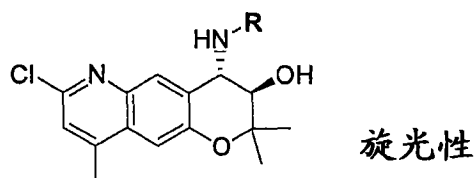
[1260] (3R*, 4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1261] (2步, 收率:34%)

[1262] 合成实施例 20-49

[1263] 合成实施例 20-49 按照类似于合成实施例 19 的方法进行。

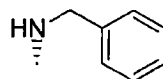
[1264]



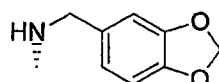
化合物序号



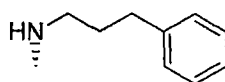
合成实施例 20



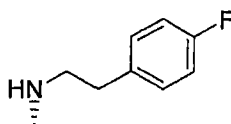
合成实施例 21



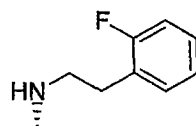
合成实施例 22



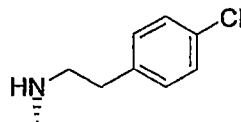
合成实施例 23



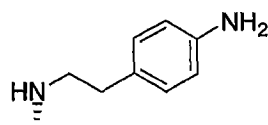
合成实施例 24



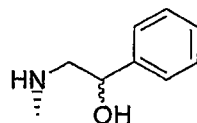
合成实施例 25



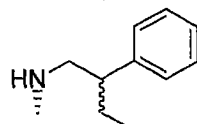
合成实施例 26



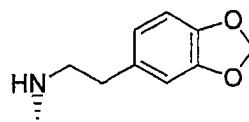
合成实施例 27



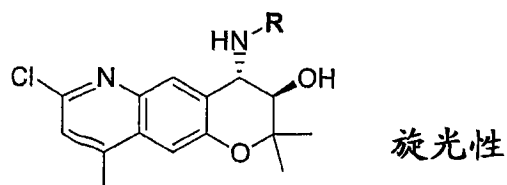
合成实施例 28



合成实施例 29



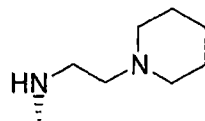
[1265]



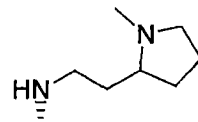
化合物序号



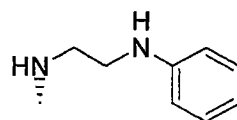
合成实施例 30



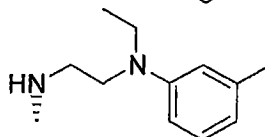
合成实施例 31



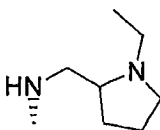
合成实施例 32



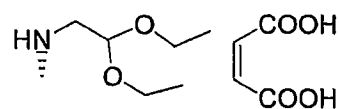
合成实施例 33



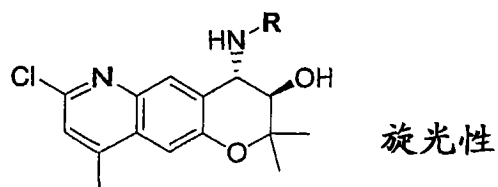
合成实施例 34



合成实施例 35

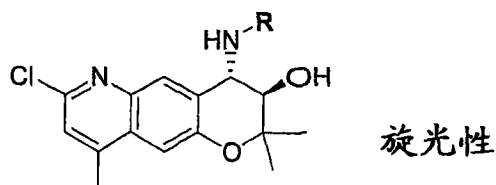


[1266]



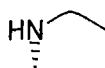
化合物序号	HN^{R}
合成实施例 36	
合成实施例 37	
合成实施例 38	
合成实施例 39	
合成实施例 40	
合成实施例 41	
合成实施例 42	

[1267]

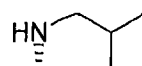


化合物序号

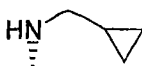
合成实施例 43



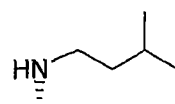
合成实施例 44



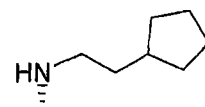
合成实施例 45



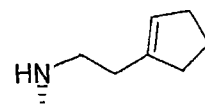
合成实施例 46



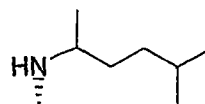
合成实施例 47



合成实施例 48



合成实施例 49



[1268] 合成实施例 20

[1269] (3R*,4S*)-4-(苄基氨基)-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1270] (收率:81%)

[1271] 无色无定形产物

[1272] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.28(s,3H),1.58(s,3H),1.60(brs,1H),2.60(s,3H),3.12(s,1H),3.72(d,J=10.3Hz,1H),3.91(d,J=10.3Hz,1H),3.85-4.00(m,2H),7.17(s,1H),7.30-7.40(m,6H),8.08(s,1H)。

[1273] MS(ESI⁺)m/z ;383[M+1]⁺

[1274] MS(ESI⁻)m/z ;427[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1275] 合成实施例 21

[1276] (3R*,4S*)-4-[(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)甲基]氨基]-7-氯-2,2,

9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1277] (收率:92%)

[1278] 浅黄色无定形产物

[1279] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28(s, 3H), 1.57(s, 3H), 2.59(s, 3H), 3.70(d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 3.82(ABq, $J = 12.8\text{Hz}$, 2H), 3.97(dd, $J = 10.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.96(s, 2H), 6.77(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.82(dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.13(s, 1H), 7.30(s, 1H), 8.04(s, 1H)

[1280] MS(ESI^+) m/z ; 427 $[\text{M}+1]^+$

[1281] 合成实施例 22

[1282] (3R*, 4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(3-苯基丙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1283] (收率:72%)

[1284] 无色无定形产物

[1285] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.2(s, 3H), 1.57(s, 3H), 1.80-1.95(m, 2H), 2.59(s, 3H), 2.65-2.85(m, 5H), 3.24(s, 1H), 3.61(d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.86(d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.20(m, 3H), 7.25-7.35(m, 3H), 7.94(s, 1H)。

[1286] MS(ESI^+) m/z ; 411 $[\text{M}+1]^+$

[1287] MS(ESI^-) m/z ; 455 $[\text{M}+45]^+$ (HCOOH 加合物)

[1288] 合成实施例 23

[1289] (3R*, 4S*)-7-氯-4-[[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1290] (收率:96%)

[1291] 无色无定形产物

[1292] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25(s, 3H), 1.55(s, 3H), 1.57(brs, 1H), 2.58(s, 3H), 2.80(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.90-3.10(m, 3H), 3.58(d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.86(d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 6.95-7.05(m, 2H), 7.15-7.20(m, 3H), 7.26(s, 1H), 7.89(s, 1H)。

[1293] MS(ESI^+) m/z ; 415 $[\text{M}+1]^+$

[1294] 合成实施例 24

[1295] (3R*, 4S*)-7-氯-4-[[2-(2-氟苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 (收率:79%)

[1296] 无色无定形产物

[1297] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25(s, 3H), 1.54(s, 3H), 1.61(brs, 1H), 2.57(s, 3H), 2.86(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.95-3.10(m, 3H), 3.56(d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.85(d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.25(m, 6H), 7.90(s, 1H)。

[1298] MS(ESI^+) m/z ; 415 $[\text{M}+1]^+$

[1299] 合成实施例 25

[1300] (3R*, 4S*)-7-氯-4-[[2-(4-氯苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1301] (收率:78%)

- [1302] 无色无定形产物
- [1303] 合成实施例 26
- [1304] (3R*,4S*)-4-[[2-(4-氨基苯基)乙基]氨基]-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇
- [1305] (收率:40%)
- [1306] 无色无定形产物
- [1307] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23(s, 3H), 1.55(s, 3H), 1.58(brs, 3H), 2.57(s, 3H), 2.71(t, J = 7.4Hz, 2H), 2.85-3.05(m, 2H), 3.11(brs, 1H), 3.57(d, J = 10.4Hz, 1H), 3.84(d, J = 10.4Hz, 1H), 6.65(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.01(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.81(s, 1H)。
- [1308] MS(ESI⁺)m/z ;412[M+1]⁺
- [1309] MS(ESI⁻)m/z ;456[M+45]⁺(HCOOH 加合物)
- [1310] 合成实施例 27
- [1311] (3R*,4S*)-7-氯-4-[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇
- [1312] (收率:72%)
- [1313] 无色无定形产物
- [1314] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27(s, 1.5H), 1.28(s, 1.5H), 1.56(s, 3H), 1.77(brs, 2H), 2.57(s, 3H), 2.85-3.15(m, 2H), 3.68(d, J = 10.2Hz, 1H), 3.75(d, J = 10.2Hz, 1H), 4.75-4.85(m, 1H), 7.25(s, 1H), 7.27-7.40(s, 6H), 7.99(s, 0.5H), 8.00(s, 0.5H)。
- [1315] MS(ESI⁺)m/z ;413[M+1]⁺
- [1316] MS(ESI⁻)m/z ;457[M+45]⁺(HCOOH 加合物)
- [1317] 合成实施例 28
- [1318] (3R*,4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基丁基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇
- [1319] (收率:50%)
- [1320] 浅棕色无定形产物
- [1321] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.86(t, J = 7.3Hz, 3H), 1.20(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.51-1.71(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.57-2.64(m, 1H), 2.86(dd, J = 11.6, 9.1Hz, 1H), 2.86(dd, J = 11.6, 5.2Hz, 1H), 3.55(d, J = 10.2Hz, 1H), 3.74(d, J = 10.2Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.20-7.32(m, 4H), 7.35-7.41(m, 2H), 7.74(s, 1H)
- [1322] MS(ESI⁺)m/z ;425[M+1]⁺
- [1323] 合成实施例 29
- [1324] (3R*,4S*)-4-[[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)乙基]氨基]-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇
- [1325] (收率:62%)
- [1326] 浅棕色无定形产物
- [1327] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(s, 3H), 1.56(s, 3H), 1.66(br, 1H), 2.57(s, 3H), 2.74(t, J = 6.9Hz, 2H), 2.89-3.00(m, 2H), 3.1(br, 1H), 3.60(d, J = 10.4Hz, 1H), 3.86(d, J =

10. 4Hz, 1H), 5. 95 (ABq, 2H), 6. 66-6. 77 (m, 3H), 7. 15 (s, 1H), 7. 26 (s, 1H), 7. 83 (s, 1H)

[1328] MS (ESI⁺) m/z ;441 [M+1]⁺

[1329] 合成实施例 30

[1330] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(1-哌啶基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1331] (收率:61%)

[1332] 浅黄色无定形产物

[1333] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (s, 3H), 1. 58 (s, 3H), 1. 60 (brs, 2H), 1. 50-1. 70 (m, 6H), 2. 30-2. 60 (m, 6H), 2. 58 (s, 3H), 3. 06 (t, J = 5. 8Hz, 2H), 3. 54 (d, J = 10. 4Hz, 1H), 3. 80 (d, J = 10. 4Hz, 1H), 7. 13 (s, 1H), 7. 23 (s, 1H), 8. 06 (s, 1H)。

[1334] MS (ESI⁺) m/z ;404 [M+1]⁺

[1335] MS (ESI⁻) m/z ;448 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1336] 合成实施例 31

[1337] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(1-甲基-2-吡咯烷基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1338] (收率:55%)

[1339] 无色无定形产物

[1340] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (s, 3H), 1. 58 (s, 3H), 1. 49-2. 00 (m, 8H), 2. 10-2. 25 (m, 2H), 2. 34 (s, 1. 5H), 2. 35 (s, 1. 5H), 2. 58 (s, 3H), 2. 65-2. 85 (m, 2H), 3. 00-3. 15 (m, 1H), 3. 62 (d, J = 10. 4Hz, 0. 5H), 3. 70 (d, J = 10. 4Hz, 0. 5H), 3. 85 (d, J = 10. 4Hz, 0. 5H), 3. 88 (d, J = 10. 4Hz, 0. 5H), 7. 15 (s, 1H), 7. 27 (s, 1H), 7. 96 (s, 1H)。

[1341] MS (ESI⁺) m/z ;404 [M+1]⁺

[1342] MS (ESI⁻) m/z ;448 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1343] 合成实施例 32

[1344] (3R^{*}, 4S^{*})-4-[(2-苯氨基乙基)氨基]-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1345] (收率:78%)

[1346] 浅黄色无定形产物

[1347] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 27 (s, 3H), 1. 56 (s, 3H), 1. 77 (brs, 3H), 2. 58 (s, 3H), 2. 95-3. 10 (m, 2H), 3. 30 (t, J = 5. 5Hz, 2H), 3. 64 (d, J = 10. 2Hz, 1H), 3. 93 (d, J = 10. 2Hz, 1H), 6. 65-6. 80 (m, 3H), 7. 15-7. 20 (m, 3H), 7. 28 (s, 1H), 7. 98 (s, 1H)。

[1348] MS (ESI⁺) m/z ;412 [M+1]⁺

[1349] MS (ESI⁻) m/z ;456 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1350] 合成实施例 33

[1351] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-4-([2-[乙基(3-甲基苯基)氨基]乙基]氨基)-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1352] (收率:90%)

[1353] 浅黄色无定形产物

[1354] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 23 (t, J = 6. 9Hz, 3H), 1. 26 (s, 3H), 1. 55 (s, 3H), 1. 62 (brs,

1H), 2.27(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.80-3.00(m, 2H), 3.30-3.50(m, 5H), 3.61(d, J = 10.1Hz, 1H), 3.91(d, J = 10.1Hz, 1H), 6.60-6.70(m, 4H), 7.05-7.15(m, 2H), 7.96(s, 1H)。

[1355] MS(ESI⁺)m/z ;454[M+1]⁺

[1356] MS(ESI⁻)m/z ;498[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1357] 合成实施例 34

[1358] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(1-乙基-(R)-2-吡咯烷基)甲基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1359] (收率:93%)

[1360] 浅黄色无定形产物

[1361] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.27(s, 1H), 1.32(t, J = 7.1Hz, 2H), 1.56(s, 3H), 1.95-2.12(br, 4H), 2.56(s, 3H), 2.71-2.81(br, 2H), 2.98-3.37(m, 4H), 3.64-4.01(m, 5H), 7.12(s, 1H), 7.22(s, 1H), 8.01(s, 1H)

[1362] MS(ESI⁺)m/z ;405[M+1]⁺

[1363] MS(ESI⁻)m/z ;448[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1364] 合成实施例 35

[1365] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-4-[(2,2-二乙氧基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1366] (收率:88%)

[1367] 白色固体

[1368] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.23-1.30(m, 9H), 1.57(s, 3H), 2.64(s, 3H), 3.50-3.85(m, 4H), 4.02(d, J = 10.2Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.49(s, 1H), 8.13(s, 1H)

[1369] 游离形式

[1370] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2,2-二乙氧基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1371] 浅黄色无定形产物

[1372] MS(ESI⁺)m/z ;410[M+1]⁺

[1373] MS(ESI⁻)m/z ;453[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1374] 合成实施例 36

[1375] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(3-噻吩基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1376] (收率:57%)

[1377] 浅黄色无定形产物

[1378] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.24(s, 3H), 1.55(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.84(t, J = 6.8Hz, 2H), 2.90-3.09(m, 2H), 3.60(d, J = 10.5Hz, 1H), 3.86(d, J = 10.5Hz, 1H), 6.94-7.01(m, 2H), 7.13(s, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.89(s, 1H)

[1379] MS(ESI⁺)m/z ;404[M+1]⁺

[1380] MS(ESI⁻)m/z ;447[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1381] 合成实施例 37

[1382] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[2-(1-吡啶基乙基)氨基]-3,4-二

氢 -2H- 吡喃并 [2,3-g] 喹啉 -3- 醇

[1383] (收率 :59%)

[1384] 浅黄色无定形产物

[1385] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.86 (brs, 1H), 2.57 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.32 (m, 2H), 5.00 (brs, 1H), 6.32 (dd, $J = 1.7, 3.4\text{Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H)

[1386] MS (ESI⁺) m/z ;387 [M+1]⁺

[1387] 合成实施例 38

[1388] (3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -2,2,9- 三甲基 -4- {[2-(4- 甲基吡唑 -1- 基) 乙基] 氨基} -3,4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2,3-g] 喹啉 -3- 醇

[1389] (收率 :70%)

[1390] 无色无定形产物

[1391] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.00 (brs, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.16-3.31 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.30 (m, 2H), 5.20 (brs, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)

[1392] MS (ESI⁺) m/z ;401 [M+1]⁺

[1393] 合成实施例 39

[1394] (3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -4- {[2-(4- 氯吡唑 -1- 基) 乙基] 氨基} -2,2,9- 三甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2,3-g] 喹啉 -3- 醇

[1395] (收率 :89%)

[1396] 浅黄色无定形产物

[1397] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.84 (brs, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 4.16-4.29 (m, 2H), 4.51 (brs, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)

[1398] MS (ESI⁺) m/z ;421 [M+1]⁺

[1399] 合成实施例 40

[1400] (3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -2,2,9- 三甲基 -4- {[2-(2- 吡啶基) 乙基] 氨基} -3,4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2,3-g] 喹啉 -3- 醇

[1401] (收率 :83%)

[1402] 黄色无定形产物

[1403] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.82 (brs, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.92-3.12 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.74 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.64-7.70 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H)

[1404] MS (ESI⁺) m/z ;398 [M+1]⁺

[1405] 合成实施例 41

[1406] (3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -2,2,9- 三甲基 -4- {[2-(3- 吡啶基) 乙基] 氨基} -3,4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2,3-g] 喹啉 -3- 醇

[1407] (收率 :61%)

[1408] 棕色无定形产物

[1409] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.73 (brs, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.92-3.07 (m, 2H), 3.23 (brs, 1H), 3.61 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.47-8.48 (m, 2H)

[1410] MS (ESI^+) m/z ; 398 $[\text{M}+1]^+$

[1411] 合成实施例 42

[1412] (3R*, 4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-4-{[2-(4-吡啶基)乙基]氨基}-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1413] (收率:47%)

[1414] 浅棕色无定形产物

[1415] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.89 (brs, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.94-3.11 (m, 2H), 3.60 (brs, 1H), 3.63 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H)

[1416] MS (ESI^+) m/z ; 398 $[\text{M}+1]^+$

[1417] 合成实施例 43

[1418] (3R*, 4S*)-7-氯-4-乙基氨基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1419] (收率:95%)

[1420] 浅黄色无定形产物

[1421] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.68-2.91 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H)。

[1422] MS (ESI^+) m/z ; 321 $[\text{M}+1]^+$

[1423] 合成实施例 44

[1424] (3R*, 4S*)-7-氯-4-异丁基氨基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1425] (收率:96%)

[1426] 浅棕色无定形产物

[1427] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-0.98 (m, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.36 (brs, 1H), 3.63 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J = 10.2, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)

[1428] MS (ESI^+) m/z ; 239 $[\text{M}+1]^+$

[1429] 合成实施例 45

[1430] (3R*, 4S*)-7-氯-4-[(环丙基甲基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1431] (收率:85%)

[1432] 浅棕色无定形产物

[1433] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.13-0.20(m, 2H), 0.48-0.54(m, 2H), 0.95-1.01(m, 1H), 1.29(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.8(brs, 1H), 2.53(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.70(m, 1H), 3.63(d, J = 10.4Hz, 1H), 3.91(d, J = 10.4Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.90(s, 1H)

[1434] MS(ESI⁺)m/z ;347[M+1]⁺

[1435] 合成实施例 46

[1436] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-4-异戊基氨基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1437] (收率:64%)

[1438] 浅黄色无定形产物

[1439] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.90(d, 6H), 1.29(s, 3H), 1.39-1.46(m, 2H), 1.58(s, 3H), 1.62-1.74(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.64-2.85(m, 2H), 3.64(d, J = 10.4Hz; 1H), 3.87(d, J = 10.4Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.93(s, 1H)

[1440] MS(ESI⁺)m/z ;363[M+1]⁺

[1441] 合成实施例 47

[1442] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-4-[2-(环戊基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1443] (收率:78%)

[1444] 浅黄色固体

[1445] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.08-1.11(m, 2H), 1.29(s, 3H), 1.49-1.62(m, 6H), 1.54(s, 3H), 1.71-1.83(m, 3H), 2.58(s, 3H), 2.67-2.82(m, 2H), 3.63(d, J = 10.4Hz, 1H), 3.86(d, J = 10.4Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.93(s, 1H)

[1446] MS(ESI⁺)m/z ;389[M+1]⁺

[1447] 合成实施例 48

[1448] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-4-{[2-(1-环戊烯基)乙基]氨基}-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1449] (收率:70%)

[1450] 浅棕色无定形产物

[1451] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.28(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.86-1.94(m, 2H), 2.22-2.34(m, 7H), 2.58(s, 3H), 2.79-2.96(m, 2H), 3.63(d, J = 10.5Hz, 1H), 3.87(dd, J = 10.5, 1.2Hz, 1H), 5.44(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.92(s, 1H)

[1452] MS(ESI⁺)m/z ;387[M+1]⁺

[1453] 合成实施例 49

[1454] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(5-甲基己烷-2-基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1455] (收率:83%)

[1456] 浅黄色无定形产物

[1457] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.91(dd, J = 6.6Hz, 9.6Hz, 6H), 1.13-1.34(m, 9H), 1.56(s, 6H), 2.57(s, 3H), 3.22-3.44(m, 2H), 3.80-3.85(brs, 1H), 7.14(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.96-7.98(brs, 1H)

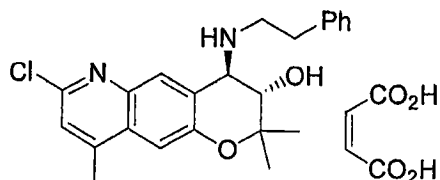
[1458] MS(ESI⁺)m/z ;392[M+2]⁺

[1459] MS(ESI⁻)m/z ;435[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1460] 合成实施例 50

[1461] (3S^{*},4R^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

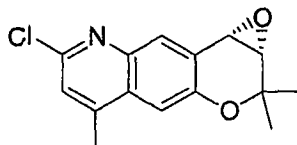
[1462]



[1463] 该化合物通过利用 Ph, Ph salen 锰配合物 (XX) 的对映体 (以下称作 ent-Ph, Ph salen 锰配合物) 来合成。

[1464] (3S^{*},4S^{*})-7-氯-3,4-环氧-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

[1465]



[1466] 向 7-氯-2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (200mg, 0.77mmol) 的乙酸乙酯 (3.0mL) 溶液中于室温下加入 N-甲基咪唑 (0.012mL, 0.154mmol) 和 ent-Ph, Ph salen 锰配合物 (8.0mg, 0.0077mmol) 并滴加次氯酸钠水溶液 (1.0g, 1.513mol/kg, 1.54mmol), 然后将形成的混合物搅拌 40 分钟。滴加次氯酸钠水溶液 (1.0g, 1.513mol/kg, 1.54mmol), 然后将形成的混合物在室温下继续搅拌 30 分钟。反应完成后, 将硫代硫酸钠水溶液加入到反应溶液中, 将形成的溶液通过硅藻土过滤并萃取。将有机相用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 10/1) 得到 (3S^{*},4S^{*})-7-氯-3,4-环氧-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (收率: 94%)。

[1467] >99.9% ee ;CHIRALCEL 0J-R 乙腈 / 甲醇 / 0.01M 氯化钠水溶液 = 1/3/3, 保留时间: 44.3 分钟。

[1468] (3S^{*},4R^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1469] 向 (3S^{*},4S^{*})-7-氯-3,4-环氧-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (199mg, 0.72mmol) 的 1,4-二噁烷 (0.4mL) 溶液中于室温下加入高氯酸锂 (77.0mg, 0.72mmol) 和 2-苯基乙基胺 (0.11mL, 0.87mmol), 然后将形成的混合物在 70°C 下搅拌 3 小时。反应完成后, 将碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中并用乙酸乙酯萃取。然后将形成的有机相用氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过中压柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 3/1)。蒸出溶剂后, 补加乙酸乙酯 (2mL) 并滴加马来酸 (50.3mg, 0.43mmol) 的乙酸乙酯 (2mL) 溶液。将沉淀出的固体过滤得到 (3S^{*},4R^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

(收率 :41%)。

[1470] 白色结晶

[1471] mp :240-242°C

[1472] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) :1. 18 (s, 3H), 1. 50 (s, 3H), 2. 60 (s, 3H), 2. 97-3. 32 (m, 4H), 4. 04-4. 09 (m, 1H), 4. 65 (d, $J = 9. 6\text{Hz}$, 1H), 6. 05 (s, 2H), 6. 29 (brs, 1H), 7. 23-7. 35 (m, 5H), 7. 44 (s, 2H), 8. 32 (s, 1H)

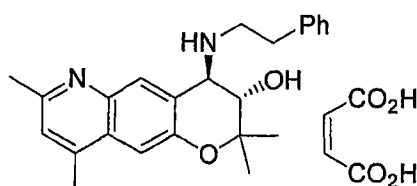
[1473] MS (ESI^+) m/z ;397 [$\text{M}+1$] $^+$

[1474] MS (ESI^-) m/z ;441 [$\text{M}+45$] $^+$ (HCOOH 加合物)

[1475] 合成实施例 51

[1476] (3S^* , 4R^*)-2,2,7,9-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并 [2,3-g] 喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1477]



[1478] 该化合物按照合成实施例 50 的方法合成。

[1479] (2-步骤, 收率 :25%)

[1480] 环氧化物 99.1% ee CHIRALPAK AD-RH20mM 磷酸盐缓冲液 (pH8.0) / 乙腈 = 60/40, 保留时间 :10.3 分钟。

[1481] 白色结晶

[1482] mp :215-216°C (分解)

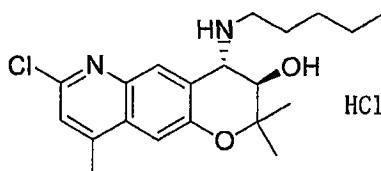
[1483] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ;1. 16 (s, 3H), 1. 49 (s, 3H), 2. 55 (s, 3H), 2. 58 (s, 3H), 2. 97-3. 32 (m, 4H), 4. 02-4. 04 (m, 1H), 4. 62 (brs, 1H), 6. 04 (s, 2H), 6. 25 (brs, 1H), 7. 24-7. 36 (m, 7H), 8. 31 (s, 1H)

[1484] MS (ESI^+) m/z ;377 [$\text{M}+1$] $^+$

[1485] 合成实施例 52

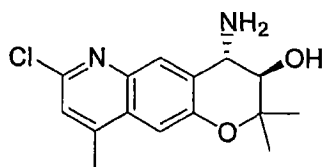
[1486] (3R^* , 4S^*)-7-氯-2,2,9-三甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并 [2,3-g] 喹啉-3-醇盐酸盐

[1487]



[1488] (3R^* , 4S^*)-4-氨基-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并 [2,3-g] 喹啉-3-醇

[1489]



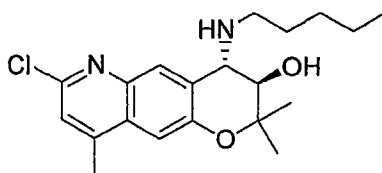
[1490] 向 (3R*,4R*)-7-氯-3,4-环氧-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (2.0g, 7.25mmol) 的乙醇 (20mL) 溶液中加入氨水 (10mL), 然后将形成的混合物在密封试管中于 90°C 下搅拌 3 小时, 反应完成后, 将反应溶液浓缩, 向其中加入乙酸乙酯, 将形成的溶液用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。将得到的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 1/2) 得到目标产物 (收率 :86%)。

[1491] 白色结晶

[1492] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.30 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.67 (brs, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.28 (brs, 1H), 3.45 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.4Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。

[1493] (3R*,4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1494]



[1495] 向 (3R*,4S*)-4-氨基-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 (60mg, 0.205mmol) 的甲醇 (1.2mL) 溶液中加入丁醛 (35mg, 0.041mmol), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 20 分钟。向其中加入氰基硼氢化钠 (52mg, 0.82mmol), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后, 向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液并将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。将得到的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 3/1) 得到目标产物 (收率 :41%)。

[1496] 无色无定形产物

[1497] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.90 (t, J = 6.9Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.20-1.45 (m, 4H), 1.55-1.70 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.60-2.82 (m, 2H), 3.63 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.4Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)。

[1498] MS (ESI⁺) m/z ; 363 [M+1]⁺

[1499] MS (ESI⁻) m/z ; 407 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1500] (3R*,4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

[1501] 向 (3R*,4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 (28mg, 0.77mmol) 的乙醚 (560 μL) 溶液中滴加 4M 氯化氢的乙醚溶液 (56 μL), 然后将形成的混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟。滤出固体产物, 用乙醚洗涤并干燥得到目标产物 (收率 :88%)。

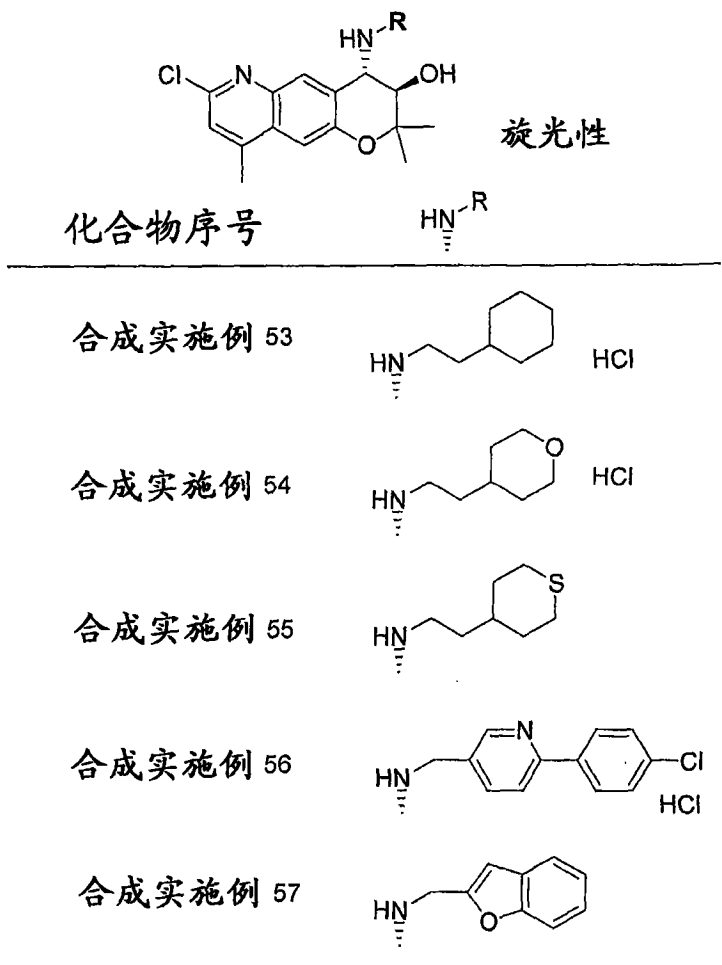
[1502] 无色结晶

[1503] mp : 291-294°C (分解)

[1504] 合成实施例 53-57

[1505] 合成实施例 53-57 的化合物按照合成实施例 52 的方法合成。

[1506]



[1507] 合成实施例 53

[1508] (3R*,4S*)-7-氯-4-[(2-环己基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

[1509] 游离形式

[1510] (3R*,4S*)-7-氯-4-[(2-环己基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1511] (收率:31%)

[1512] 无色无定形产物

[1513] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :0.90-1.00(m,2H),1.05-1.25(m,6H),1.29(s,3H),1.58(s,3H)1.60-1.70(m,7H),2.58(s,3H),2.75-2.85(m,2H),3.63(d,J=10.4Hz,1H),3.86(d,J=10.4Hz,1H),7.15(s,1H),7.27(s,1H),7.93(s,1H)。

[1514] 盐酸盐

[1515] (3R*,4S*)-7-氯-4-[(2-环己基乙基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

[1516] (收率:76%)

[1517] 无色结晶

- [1518] mp :294-295°C (分解)
- [1519] MS(ESI⁺)m/z ;403[M+1]⁺
- [1520] MS(ESI⁻)m/z ;447[M+45]⁺(HCOOH 加合物)
- [1521] 合成实施例 54
- [1522] (3R^{*},4S^{*})-7-氯-4-[[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐
- [1523] 游离形式
- [1524] (3R^{*},4S^{*})-7-氯-4-[[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇
- [1525] (收率:65%)
- [1526] 无色无定形产物
- [1527] ¹H-NMR(CDC1₃) δ :1.29(s,3H),1.20-1.40(m,4H),1.58(s,3H),1.50-1.80(m,4H),2.59(s,3H),2.65-2.90(s,2H),3.20-3.40(m,3H),3.64(d,J=10.4Hz,1H),3.70-3.75(m,1H),3.85(d,J=10.4Hz,1H),3.80-4.00(m,3H),7.16(s,1H),7.28(s,1H),7.92(s,1H)。
- [1528] MS(ESI⁺)m/z ;405[M+1]⁺
- [1529] MS(ESI⁻)m/z ;449[M+45]⁺(HCOOH 加合物)
- [1530] 盐酸盐
- [1531] (3R^{*},4S^{*})-7-氯-4-[[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐
- [1532] (收率:72%)
- [1533] 无色结晶
- [1534] mp :318-320°C (分解)
- [1535] 合成实施例 55
- [1536] (3R^{*},4S^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(4-噻烷基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇
- [1537] (收率:63%)
- [1538] 无色无定形产物
- [1539] ¹H-NMR(CDC1₃) δ :1.28(s,3H),1.40-1.60(m,5H),1.56(s,1H),1.90-2.00(m,2H),2.59(s,3H),2.50-2.85(m,6H),3.23(s,1H),3.63(d,J=10.4Hz,1H),3.87(d,J=10.4Hz,1H),7.16(s,1H),7.28(s,1H),7.91(s,1H)。
- [1540] MS(ESI⁺)m/z ;421[M+1]⁺
- [1541] MS(ESI⁻)m/z ;465[M+45]⁺(HCOOH 加合物)
- [1542] 合成实施例 56
- [1543] (3R^{*},4S^{*})-7-氯-4-([6-(4-氯苯基)-3-吡啶基]甲基)氨基)-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐
- [1544] 游离形式
- [1545] (3R^{*},4S^{*})-7-氯-4-([6-(4-氯苯基)-3-吡啶基]甲基)氨基)-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇
- [1546] (收率:16%)

[1547] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.60 (brs, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 3.75-4.10 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H)。

[1548] MS (ESI^+) m/z ; 494 $[\text{M}+1]^+$

[1549] MS (ESI^-) m/z ; 538 $[\text{M}+45]^+$ (HCOOH 加合物)

[1550] 盐酸盐

[1551] (3R*, 4S*)-7-氯-4-([6-(4-氯苯基)-3-吡啶基]甲基)氨基)-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

[1552] (收率: 67%)

[1553] 浅黄色固体

[1554] 合成实施例 57

[1555] (3R*, 4S*)-4-[(2-苯并咪唑基甲基)氨基]-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1556] (收率: 74%)

[1557] 无色无定形产物

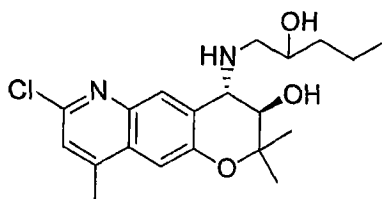
[1558] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.0 (br), 2.59 (s, 3H), 3.35 (br, 1H), 3.75 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J = 10.2, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H)

[1559] MS (ESI^+) m/z ; 423 $[\text{M}+1]^+$

[1560] 合成实施例 58

[1561] (3R*, 4S*)-7-氯-4-[(2-羟基戊基)氨基]-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1562]



[1563] 在氮气流下, 将 1,2-环氧戊烷 (71 μL , 0.682mmol) 于室温下加入到 (3R*, 4S*)-4-氨基-7-氯-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 (100mg, 0.343mmol) 和高氯酸锂 (36mg, 0.343mmol) 的二噁烷 (0.50mL) 溶液中, 然后将形成的混合物在 70°C 下搅拌 25 小时。反应完成后, 向其中加入乙酸乙酯, 将形成的反应溶液用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥并浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1) 得到目标产物 (收率: 59%)。

[1564] 浅黄色无定形产物

[1565] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.30-1.50 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.91 (brs, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.99 (s, 0.5H), 8.00 (s,

0.5H)。

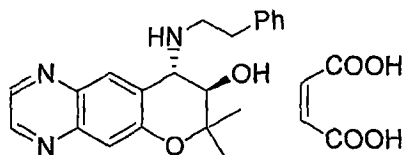
[1566] MS(ESI⁺)m/z ;379[M+1]⁺

[1567] MS(ESI⁻)m/z ;423[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1568] 合成实施例 59

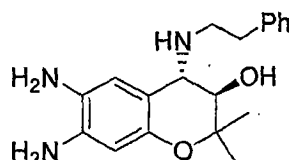
[1569] (3R^{*},4S^{*})-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1570]



[1571] (3R^{*},4S^{*})-6,7-二氨基-3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(2-苯基乙基氨基)-2H-1-苯并吡喃-3-醇

[1572]



[1573] 在氢气流及 1atm 下,将 (3R^{*},4S^{*})-6-氨基-3,4-二氢-2,2-二甲基-7-硝基-4-(2-苯基乙基氨基)-2H-苯并吡喃-3-醇 (10.0g,28.0mmol) 和 5% 钨碳 (AER 型,1g) 的乙醇 (200mL) 溶液在室温下搅拌 6 小时。反应完成后,将反应溶液通过硅藻土过滤。浓缩得到目标产物 (收率:98%)。

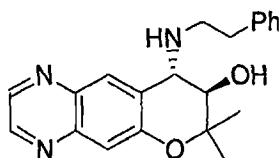
[1574] 黑色无定形产物

[1575] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.13(s,3H),1.43(s,3H),2.60-3.00(m,4H),2.5-3.5(br,6H),3.47(d,J = 9.6Hz,1H),3.51(d,J = 9.6Hz,1H),6.12(s,1H),6.14(s,1H),7.15-7.50(m,5H)

[1576] MS(ESI)m/z ;400[M+1]⁺,327(bp)。

[1577] (3R^{*},4S^{*})-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1578]



[1579] 向 (3R^{*},4S^{*})-6,7-二氨基-3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(2-苯基乙基氨基)-2H-苯并吡喃-3-醇 (1.5g,4.58mmol) 的乙醇 (30mL) 溶液中加入 40% 乙二醛水溶液 (997mg,6.87mmol),然后将形成的混合物在室温下搅拌 30 分钟。反应完成后,向其中加入乙酸乙酯,将形成的溶液用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤,然后用硫酸镁干燥并浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1) 得到目标产物 (收率:74%)。

[1580] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :1.26(s,3H),1.56(s,3H),1.60(brs,1H),2.86(t,J = 6.9Hz,

1H), 2.90-3.10 (m, 3H), 3.62 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.4Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.7Hz, 1H)。

[1581] MS(ESI⁺) m/z ;350 [M+1]⁺

[1582] MS(ESI⁻) m/z ;349 [M-1]⁺

[1583] (3R^{*}, 4S^{*})-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1584] 向 (3R^{*}, 4S^{*})-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 (1.18g, 3.38mmol) 的乙酸乙酯 (22mL) 溶液中于室温下加入马来酸 (471mg, 4.06mmol), 然后将形成的混合物搅拌 10 分钟。反应完成后, 滤出固体产物, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥得到目标产物 (收率: 61%)。

[1585] 浅灰色结晶

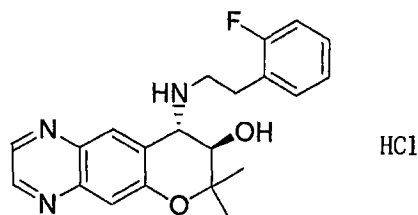
[1586] mp :176-179°C (分解)

[1587] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :1.20 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.90-3.70 (m, 6H), 4.00-4.15 (m, 1H), 4.71 (d, J = 9.1Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 6.34 (brs, 1H), 7.15-7.45 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)。

[1588] 合成实施例 60

[1589] (3R^{*}, 4S^{*})-4-[[2-(2-氟苯基)乙基]氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

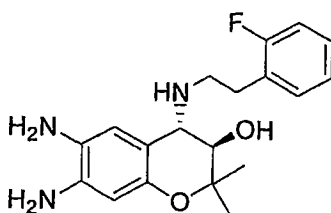
[1590]



[1591] 合成实施例 60 按照类似于合成实施例 59 的方法进行。

[1592] (3R^{*}, 4S^{*})-6,7-二氨基-4-[[2-(2-氟苯基)乙基]氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-苯并吡喃-3-醇

[1593]



[1594] (收率: 87%)

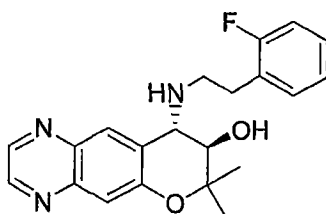
[1595] 黑色无定形产物

[1596] MS(ESI⁺) m/z ;346 [M+1]⁺

[1597] MS(ESI⁻) m/z ;380 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1598] (3R^{*}, 4S^{*})-4-[[2-(2-氟苯基)乙基]氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1599]



[1600] (收率:25%)

[1601] 灰色无定形产物

[1602] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.74 (brs, 2H), 2.85-3.15 (m, 4H), 3.61 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.15-7.35 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H)。

[1603] MS (ESI^+) m/z ; 368 $[\text{M}+1]^+$

[1604] MS (ESI^-) m/z ; 412 $[\text{M}+45]^+$ (HCOOH 加合物)

[1605] (3R*,4S*)-4-([2-(2-氟苯基)乙基]氨基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

[1606] (收率:95%)

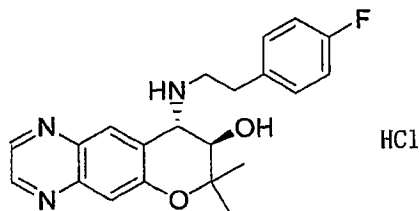
[1607] 无色结晶

[1608] mp: 265-268°C (分解)

[1609] 合成实施例 61

[1610] (3R*,4S*)-4-([2-(4-氟苯基)乙基]氨基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

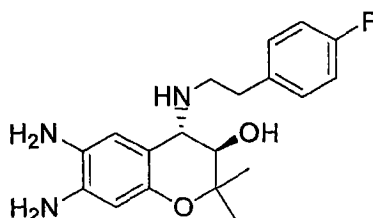
[1611]



[1612] 合成实施例 61 按照类似于合成实施例 59 的方法进行。

[1613] (3R*,4S*)-6,7-二氨基-4-([2-(4-氟苯基)乙基]氨基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-醇

[1614]



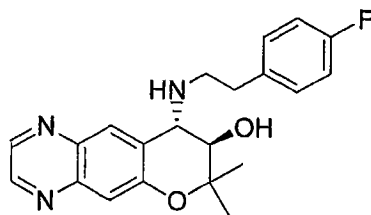
[1615] (收率:87%)

[1616] 色无定形产物

[1617] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.90 (brs, 4H), 2.75-3.00 (m, 6H), 3.50-3.70 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.02 (t, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.17 (t, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H)。

[1618] (3R*,4S*)-4-{[2-(4-氟苯基)乙基]氨基}-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1619]



[1620] (收率:23%)

[1621] 粉红色油状产物

[1622] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.69 (brs, 2H), 2.83 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.90-3.10 (m, 4H), 3.64 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.73 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H)。

[1623] (3R*,4S*)-4-{[2-(4-氟苯基)乙基]氨基}-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

[1624] (收率:95%)

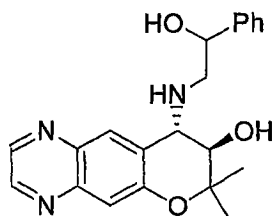
[1625] 棕色结晶

[1626] mp:191-197°C (分解)

[1627] 合成实施例 62

[1628] (3R*,4S*)-4-[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

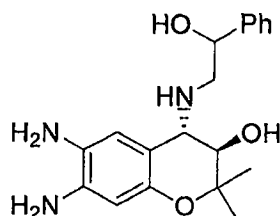
[1629]



[1630] 合成实施例 62 按照类似于合成实施例 59 的方法进行。

[1631] 3R*,4S*)-6,7-二氨基-4-[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-醇

[1632]



[1633] (收率:92%)

[1634] 不能分离的两种非对映体

[1635] 色无定形产物

[1636] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:1.16 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.31 (brs, 7H), 2.70-3.05 (m, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.53 (s, 0.5H), 6.58 (s, 0.5H), 7.20-7.40 (s, 5H)。

[1637] (3R*, 4S*)-4-[(2-羟基-2-苯基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1638] (收率:66%)

[1639] 不能分离的两种非对映体

[1640] 灰色无定形产物

[1641] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:1.30 (s, 3H), 1.58 (s, 1.5H), 1.59 (s, 1.5H), 1.70 (brs, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 6H), 8.10 (s, 0.5H), 8.12 (s, 0.5H), 8.64 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.73 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H)。

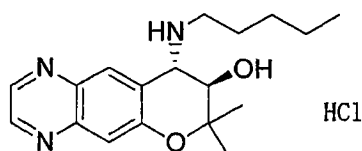
[1642] MS(ESI⁺) m/z ;366 [M+1]⁺

[1643] MS(ESI⁻) m/z ;410 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1644] 合成实施例 63

[1645] (3R*, 4S*)-2,2-二甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

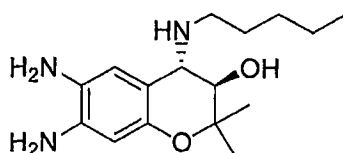
[1646]



[1647] 合成实施例 63 按照类似于合成实施例 59 的方法进行。

[1648] (3R*, 4S*)-6,7-二氨基-2,2-二甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-1-苯并吡喃-3-醇

[1649]



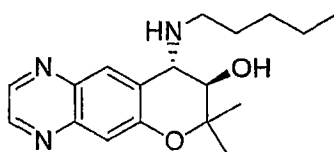
[1650] (收率:98%)

[1651] 棕色无定形产物

[1652] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:0.80-0.90 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.30-1.50 (m, 5H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 4H), 3.30-3.60 (m, 4H), 3.90 (brs, 2H), 4.34 (brs, 2H), 4.93 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H)。

[1653] (3R*, 4S*)-2,2-二甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1654]



[1655] (收率 :36%)

[1656] 橙色无定形产物

[1657] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.90(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.32(s, 3H), 1.20-1.40(m, 3H), 1.60-1.70(m, 3H), 1.61(s, 3H), 1.81(brs, 2H), 2.60-2.90(m, 2H), 3.68(d, J = 10.2Hz, 1H), 3.93(d, J = 10.2Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.66(d, J = 1.9Hz, 1H), 8.74(d, J = 1.9Hz, 1H)。

[1658] (3R*, 4S*)-2,2-二甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

[1659] (收率 :96%)

[1660] 浅黄色结晶

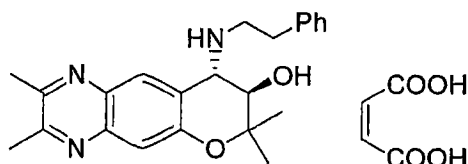
[1661] mp :209-212°C (分解)

[1662] MS(ESI⁺)m/z ;316[M+1]⁺

[1663] 合成实施例 64

[1664] (3R*, 4S*)-2,2,7,8-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

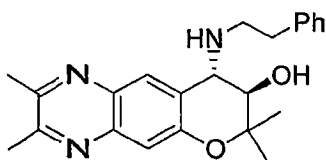
[1665]



[1666] 合成实施例 64 按照类似于合成实施例 59 的方法进行。

[1667] (3R*, 4S*)-2,2,7,8-四甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1668]



[1669] (收率 :80%)

[1670] 白色无定形产物

[1671] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.24(s, 3H), 1.54(s, 3H), 2.68(s, 6H), 2.84(t, J = 6.9Hz, 2H), 2.90-3.10(m, 4H), 3.59(d, J = 10.2Hz, 1H), 3.86(d, J = 10.2Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 6H), 7.82(s, 1H)。

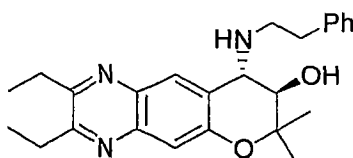
[1672] MS(ESI⁺)m/z ;378[M+1]⁺

[1673] MS(ESI⁻)m/z ;380[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1674] 合成实施例 65

[1675] (3R*, 4S*)-7,8-二乙基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1676]



[1677] 合成实施例 65 按照类似于合成实施例 59 的方法进行。

[1678] (收率 :79%)

[1679] 白色固体

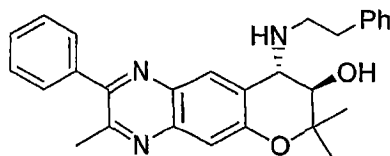
[1680] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1. 23 (s, 3H), 1. 39 (q, $J = 6. 6\text{Hz}$, 6H), 1. 54 (s, 3H), 2. 80-2. 90 (m, 2H), 2. 95-3. 10 (m, 10H), 3. 60 (d, $J = 10. 4\text{Hz}$, 1H), 3. 85 (d, $J = 10. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 20-7. 40 (m, 6H), 7. 81 (s, 1H)。

[1681] MS (ESI^+) m/z ;406 [$\text{M}+1$] $^+$

[1682] 合成实施例 66

[1683] (3R*, 4S*)-2,2,8-三甲基-7-苯基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹喔啉-3-醇

[1684]



[1685] 合成实施例 66 按照类似于合成实施例 59 的方法进行。

[1686] (收率 :33%, 低极性成分)

[1687] 白色无定形产物

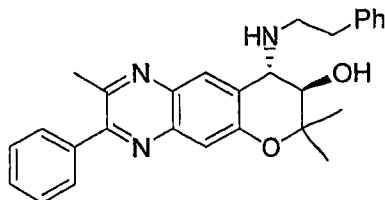
[1688] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1. 27 (s, 3H), 1. 57 (s, 3H), 1. 66 (brs. 2H), 2. 72 (s, 3H), 2. 83 (t, $J = 6. 9\text{Hz}$, 2H), 2. 90-3. 15 (m, 4H), 3. 61 (d, $J = 10. 2\text{Hz}$, 1H), 3. 88 (d, $J = 10. 2\text{Hz}$, 1H), 7. 15-7. 35 (m, 5H), 7. 36 (s, 1H), 7. 50-7. 60 (m, 3H), 7. 60-7. 70 (m, 2H), 7. 97 (s, 1H)。

[1689] MS (ESI^+) m/z ;440 [$\text{M}+1$] $^+$

[1690] 合成实施例 67

[1691] (3R*, 4S*)-2,2,7-三甲基-8-苯基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹喔啉-3-醇

[1692]



[1693] 合成实施例 67 按照类似于合成实施例 59 的方法进行。

[1694] (收率 :29%, 高极性成分)

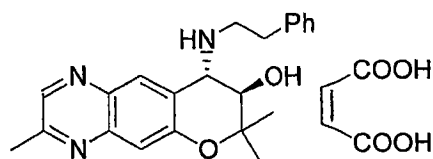
[1695] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1. 26 (s, 3H), 1. 55 (s, 3H), 2. 72 (s, 3H), 2. 86 (t, $J = 6. 9\text{Hz}$, 2H), 2. 95-3. 12 (m, 4H), 3. 62 (d, $J = 10. 2\text{Hz}$, 1H), 3. 91 (d, $J = 10. 2\text{Hz}$, 1H), 7. 20-7. 35 (m, 5H), 7. 42 (s, 1H), 7. 45-7. 55 (m, 3H), 7. 60-7. 70 (m, 2H), 7. 90 (s, 1H)。

[1696] MS (ESI^+) m/z ;440 [$\text{M}+1$] $^+$

[1697] 合成实施例 68

[1698] (3R*,4S*)-2,2,8-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

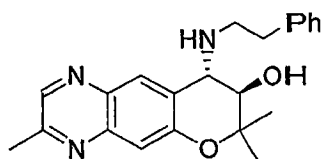
[1699]



[1700] 合成实施例 68 按照类似于合成实施例 59 的方法进行。

[1701] (3R*,4S*)-2,2,8-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1702]



[1703] (收率:52%)

[1704] 白色无定形产物

[1705] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25(s, 3H), 1.55(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.84(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.90-3.10(m, 4H), 3.61(d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.87(d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.40(m, 6H), 7.89(s, 1H), 8.54(s, 1H)。

[1706] (3R*,4S*)-2,2,8-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

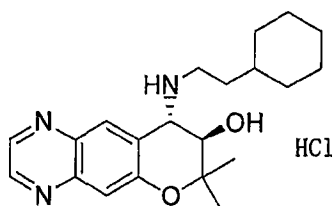
[1707] 无色结晶

[1708] mp:189-192°C (分解)

[1709] 合成实施例 69

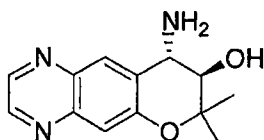
[1710] (3R*,4S*)-4-[(2-环己基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

[1711]



[1712] (3R*,4S*)-4-氨基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1713]



[1714] 向 (3R*,4S*)-4,6,7-三氨基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-醇 (280mg, 1.25mmol) 的乙醇 (5.6mL) 溶液中加入 40% 乙二醛水溶液 (226mg, 1.56mmol), 然后

将形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后,向其中加入 1mol/L 盐酸,将形成的溶液用乙酸乙酯洗涤,将形成的水相用 1mol/L 氢氧化钠水溶液调节至 pH14。然后将形成的溶液用乙酸乙酯萃取,用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化(乙酸乙酯/甲醇=10/1)得到目标产物(收率:35%)。

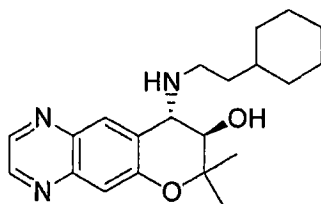
[1715] 浅棕色无定形产物

[1716] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(s, 3H), 1.58(s, 3H), 2.17(brs, 3H), 3.49(d, $J = 10.7\text{Hz}$, 1H), 3.92(d, $J = 10.7\text{Hz}$, 1H), 7.41(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.72(s, 1H)。

[1717] MS(ESI⁺) m/z : 246[M+1]⁺

[1718] (3R*, 4S*)-4-[(2-环己基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1719]



[1720] 向 (3R*, 4S*)-4-氨基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇(100mg, 0.408mmol) 的甲醇(2mL) 溶液中加入环己基甲醛(103mg, 0.816mmol), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 20 分钟。向其中加入氰基硼氢化钠(51mg, 0.816mmol), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后,向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取,用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将得到的混合物通过硅胶柱纯化(己烷/乙酸乙酯=2/1)得到目标产物(收率:48%)。

[1721] 黄色油状产物

[1722] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.80-1.00(m, 2H), 1.10-1.40(m, 4H), 1.31(s, 3H), 1.44(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 1.60(s, 3H), 1.65-1.80(m, 6H), 2.65-2.90(m, 2H), 3.68(d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.93(d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.44(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.67(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.73(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H)。

[1723] (3R*, 4S*)-4-[(2-环己基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

[1724] (收率:89%)

[1725] 黄色结晶

[1726] mp: 258-259°C (分解)

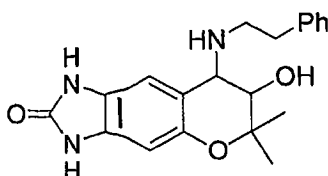
[1727] MS(ESI⁺) m/z : 356[M+1]⁺

[1728] MS(ESI⁻) m/z : 400[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1729] 合成实施例 70

[1730] (±)-反式-3-羟基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3,4,6-四氢-吡喃并[2,3-f]苯并咪唑-7-酮

[1731]



[1732] 向(±)-反式-6,7-二氨基-2,2-二甲基-4-(2-苯基乙基氨基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-醇(500mg, 1.53mmol)的二噁烷(7mL)溶液中加入4mol/L氯化氢/二噁烷溶液(0.38mL),然后将形成的混合物在室温下搅拌15分钟。然后向其中加入氯甲酸苯酯(0.21mL, 1.53mmol)和三乙基胺(0.21mL, 1.53mmol),然后将形成的混合物在室温下搅拌1小时。向其中补加三乙基胺(0.63mL, 4.58mmol),然后将形成的混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,向其中加入1mol/L盐酸,由此调节至pH7-8。随后将形成的反应溶液用乙酸乙酯萃取,用饱和氯化钠水溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥并浓缩。将得到的混合物通过硅胶柱纯化(甲醇/氯仿=1/20)得到目标产物(收率:40%)。

[1733] 黄色无定形产物

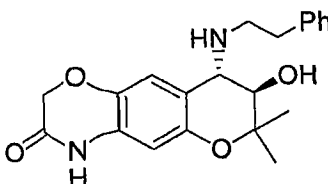
[1734] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.15(s, 3H), 1.30-1.41(br, 1H), 1.45(s, 3H), 2.71-3.96(m, 4H), 3.51(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.67(d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.51(s, 1H), 7.12-7.48(m, 7H), 7.76(s, 1H)

[1735] MS(ESI⁺) m/z ; 354[M+1]⁺

[1736] 合成实施例 71

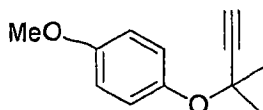
[1737] (7R*, 8S*)-7-羟基-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-3-酮

[1738]



[1739] 4-(1,1-二甲基-2-丙炔基氧基)苯甲醚

[1740]

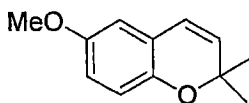


[1741] 向4-甲氧基苯酚(15.0g, 121mmol)的乙腈(75mL)溶液中于冰冷却下加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳烯(23.9g, 157mmol),然后将形成的混合物在0℃下搅拌30分钟(溶液1)。向2-甲基-3-丁炔-2-醇(11.7g, 139mmol)的乙腈(75mL)溶液中于冰冷却下加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳烯(23.9g, 157mmol),将形成的混合物在0℃下搅拌30分钟,然后加入三氟乙酸酐(25.4g, 121mmol)并将形成的混合物在0℃下搅拌30分钟(溶液2)。将氯化亚铜(I)加入到溶液1中,然后在15分钟内向其中滴加溶液2。滴加完成后,将温度升至室温并将混合物搅拌过夜。反应完成后,将氯化铵水溶液加入到反应溶液中并减压蒸出溶剂。将1mol/L盐酸水溶液加入到残余物中,将形成的混合物用乙酸乙酯萃取,将有机相用1mol/L盐酸水溶液洗涤1次,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤2次,用饱和氯化钠溶液洗涤1次。然后将有机相用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后,将残余物直接用于随后

的反应。

[1742] 6-甲氧基-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃

[1743]



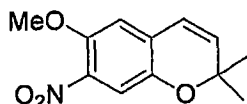
[1744] 将4-(1,1-二甲基-2-丙炔基氧基)苯甲醚的1,2-二氯苯(50mL)溶液在190℃下搅拌2小时。反应完成后,减压蒸出溶剂。将残余物通过柱色谱纯化(己烷/氯仿=3/1)得到目标产物,为红色油状物质(2步,收率:61%)。

[1745] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.41 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 5.64 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.64-6.73 (m, 2H)

[1746] LC/MS (ESI⁺) m/z : 191 [$M^+ + 1$]

[1747] 6-甲氧基-2,2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃

[1748]



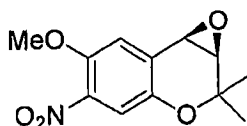
[1749] 将含有6-甲氧基-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃(3.1g, 16.4mmol)的乙酸(6.2mL)和乙酸酐(6.2mL)的混合溶液用冰冷却,滴加硝酸(1.37mL, 18.0mmol),然后将混合物在0℃下搅拌1小时。反应完成后,将1mol/L氢氧化钠水溶液加入到反应溶液中,将形成的溶液用乙酸乙酯(150mL)萃取。将有机相用1mol/L氢氧化钠水溶液洗涤2次,用饱和氯化钠溶液洗涤1次。然后将有机相用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后,将残余物通过柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=6/1)得到黄色结晶状目标产物(收率:79%)。

[1750] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 5.85 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.34 (s, 1H)

[1751] LC/MS (ESI⁺) m/z : 236 [$M^+ + 1$]

[1752] (3R^{*}, 4R^{*})-3,4-环氧-6-甲氧基-2,2-二甲基-7-硝基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

[1753]



[1754] 向含有6-甲氧基-2,2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃(10.0g, 42.5mmol)的乙腈溶液(300mL)中于室温下加入N-甲基咪唑(0.678mL, 8.50mmol)、Ph, Ph salen 锰配合物(XX)(880mg, 0.850mmol)和亚碘酰苯(18.7mg, 85.0mmol),然后将混合物搅拌2小时。反应完成后,将硫代硫酸钠水溶液加入到反应溶液中,将形成的溶液通过硅藻土过滤。将形成的滤液用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和氯化钠溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后,将残余物通过柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1)得到黄色结晶状目标产物(收率:75%, 光学纯度:99.7% ee)。

[1755] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)。

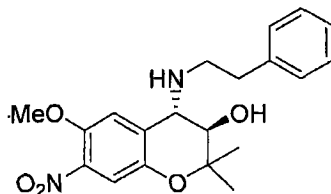
[1756] MS(EI)m/z :251[M⁺]

[1757] HPLC :18.6 分钟 (对映体 24.1 分钟)

[1758] HPLC 条件 :Chiralcel OJ-RH, MeCN/MeOH/0.01M NaCl 水溶液 = 1/3/5, 1.0mL/min, 40°C, 256nm

[1759] (3R^{*}, 4S^{*})-6-甲氧基-2,2-二甲基-7-硝基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-醇

[1760]



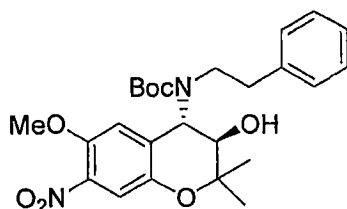
[1761] 向 (3R^{*}, 4R^{*})-3,4-环氧-6-甲氧基-2,2-二甲基-7-硝基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (2.50g, 9.95mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液中于室温下加入高氯酸锂 (1.06g, 9.95mmol) 和 2-苯基乙基胺 (1.50mL, 11.9mmol), 然后将该混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。反应完成后, 将饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 6/4) 得到橙色无定形物质状目标产物 (定量收率)。

[1762] ¹H-NMR(CDC1₃) δ :1.15 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.73-2.95 (m, 4H), 3.60 (d, J = 10.0Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.0Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 6H)

[1763] MS(EI)m/z :372[M⁺]

[1764] 叔丁基 (2-苯基乙基) (3R^{*}, 4S^{*})-3-羟基-6-甲氧基-2,2-二甲基-7-硝基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基氨基甲酸酯

[1765]

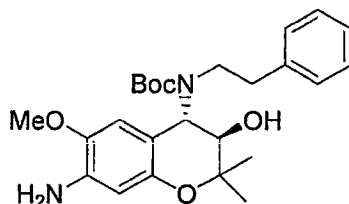


[1766] 向 (3R^{*}, 4S^{*})-6-甲氧基-2,2-二甲基-7-硝基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-醇 (407mg, 1.09mmol) 和碳酸二叔丁酯 (477mg, 2.19mmol) 的四氢呋喃 (6.0mL) 溶液中于 0°C 下加入三乙基胺 (305mL, 2.19mmol), 然后将该混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 将饱和碳酸钠水溶液加入到反应溶液中, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将有机相用 1mol/L 盐酸水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 4/1) 得到黄色无定形物质状目标产物 (收率 :88%)。

[1767] MS(EI)m/z :473[M⁺+1]

[1768] 叔丁基 (2-苯基乙基) (3R^{*}, 4S^{*})-7-氨基-3-羟基-6-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基氨基甲酸酯

[1769]



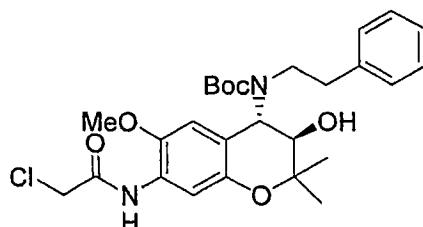
[1770] 将叔丁基 (2-苯基乙基) (3R*,4S*)-3-羟基-6-甲氧基-2,2-二甲基-7-硝基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基氨基甲酸酯 (1.32g, 2.80mmol) 和 5% 钯碳 (132mg) 的甲醇 (26mL) 溶液在氢气氛及室温下搅拌过夜。反应完成后, 将反应溶液通过硅藻土过滤。蒸出溶剂后, 将残余物通过柱色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯=4/1) 得到目标产物 (收率: 94%)。

[1771] 无色固体

[1772] LC/MS (ESI⁺) m/z : 443 [M⁺+1]

[1773] 叔丁基 (2-苯基乙基) (3R*,4S*)-[7-(2-氯乙酰基氨基)-3-羟基-6-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基] 氨基甲酸酯

[1774]

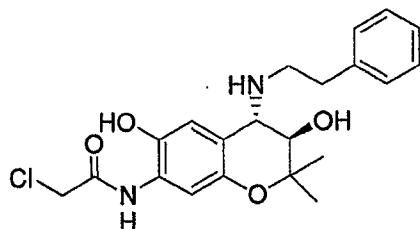


[1775] 向叔丁基 (2-苯基乙基) (3R*,4S*)-7-氨基-3-羟基-6-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基氨基甲酸酯 (270mg, 0.61mmol) 的四氢呋喃溶液中于室温下加入三乙基胺 (128 μL, 0.92mmol) 和氯乙酰氯 (73 μL, 0.92mmol), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 2.5 小时。反应完成后, 向反应溶液中加入乙醇 (1mL) 和饱和氯化铵水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷/乙酸乙酯=5/1) 得到目标产物 (收率: 91%)。

[1776] 无色油状产物

[1777] 2-氯-N-[(3R*,4S*)-3,6-二羟基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基]-乙酰胺

[1778]



[1779] 向叔丁基 (2-苯基乙基) (3R*,4S*)-[7-(2-氯乙酰基氨基)-3-羟基-6-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基氨基甲酸酯 (251mg, 0.48mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中于 0°C 下加入三氯化硼 (1M 的二氯甲烷溶液, 2.42mL, 2.42mmol), 然后将形成的混合物搅拌 2 小时。反应完成后, 向其中加入水, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将形成的混合物通过硅

胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 2/1) 得到目标产物 (收率 :70%)。

[1780] 浅粉色无定形产物

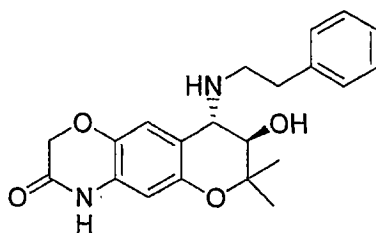
[1781] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.33(s,3H),1.44(s,3H),2.75-3.00(m,4H),3.50(d,J = 9.6Hz,1H),3.60(d,J = 9.6Hz,1H),4.23(s,2H),6.58(s,1H),6.83(s,1H),7.20-7.35(m,5H),8.47(s,1H)。

[1782] MS(ESI⁺)m/z :405[M+1]⁺

[1783] MS(ESI⁻)m/z :403[M-1]⁺

[1784] (7R^{*},8S^{*})-7-羟基-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-3-酮

[1785]



[1786] 向 2-氯-N-[(3R^{*},4S^{*})-3,6-二羟基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基]-乙酰胺 (120mg,0.30mmol) 的甲醇 (1.2mL) 溶液中于室温下加入氢氧化钠水溶液 (1mol/L,1.5mL),然后将形成的混合物搅拌 4 小时。反应完成后,向其中加入饱和氯化铵水溶液,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取,用饱和氢氧化钠水溶液 (1mol/L) 和饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1) 得到目标产物 (收率 :72%)

[1787] 无色固体

[1788] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.14(s,3H),1.44(s,3H),2.75-3.00(m,4H),3.47(d,J = 9.9Hz,1H),3.56(d,J = 9.9Hz,1H),4.50(d,J = 15.4Hz,1H),4.55(d,J = 15.4Hz,1H),6.27(s,1H),6.68(s,1H),7.20-7.35(m,5H),7.74(s,1H)。

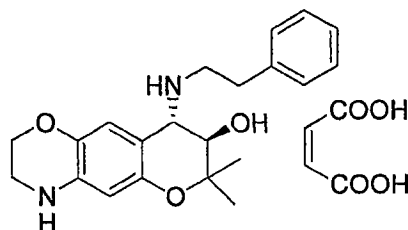
[1789] MS(ESI⁺)m/z :369[M+1]⁺

[1790] MS(ESI⁻)m/z :367[M-1]⁺

[1791] 合成实施例 72

[1792] (7R^{*},8S^{*})-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3,4,6,7,8-六氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-7-醇马来酸盐

[1793]



[1794] 向 (7R^{*},8S^{*})-7-羟基-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-3-酮 (42mg,0.11mmol) 的四氢呋喃 (1.2mL) 溶液中于室温下加入氯化铝锂 (1M 的四氢呋喃溶液,570 μL ,0.57mmol),然后将形成的混合物在 90 $^{\circ}\text{C}$ 下

搅拌 1.5 小时。反应完成后,向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取,用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩。将马来酸 (13mg, 0.11mmol) 和己烷 (1mL) 于室温下加入到所形成的混合物的乙酸乙酯 (600 μ L) 溶液中,然后将形成的混合物在室温下搅拌 15 分钟。将形成的结晶滤出得到目标产物 (收率:60%)。

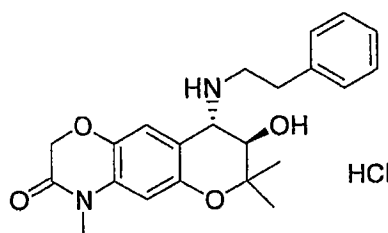
[1795] 浅棕色固体

[1796] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.85-3.30 (m, 6H), 3.80-3.85 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H)。

[1797] 合成实施例 73

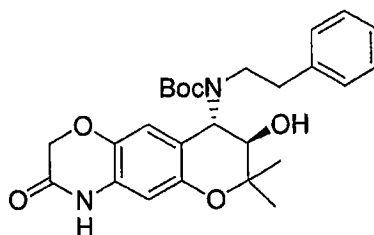
[1798] (7R*, 8S*)-7-羟基-4,6,6-三甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒎-3-酮盐酸盐

[1799]



[1800] 叔丁基 (2-苯基乙基) (7R*, 8S*)-[7-羟基-6,6-二甲基-3-氧代-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒎-8-基]氨基甲酸酯

[1801]



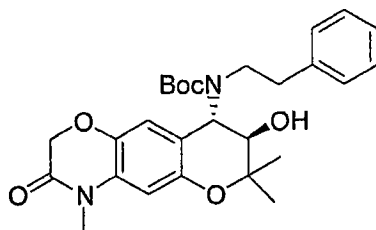
[1802] 向 (7R*, 8S*)-7-羟基-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒎-3-酮 (150mg, 0.41mmol) 的四氢呋喃 (3mL) 溶液中于室温下加入三乙基胺 (85 μ L, 0.61mmol) 和碳酸二叔丁酯 (178mg, 0.81mmol), 然后将形成的混合物在 90 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1.5 小时。反应完成后,向其中加入饱和氯化铵水溶液,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取,用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷/乙酸乙酯=3/1) 得到目标产物 (收率:85%)。

[1803] MS (ESI $^+$) m/z : 469 [M+1] $^+$

[1804] MS (ESI $^-$) m/z : 467 [M-1] $^+$

[1805] 叔丁基 (2-苯基乙基) (7R*, 8S*)-[7-羟基-4,6,6-三甲基-3-氧代-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒎-8-基]氨基甲酸酯

[1806]



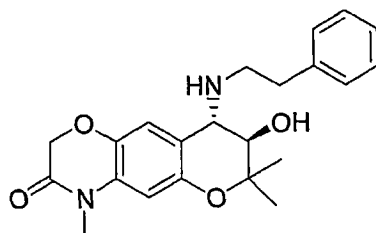
[1807] 向叔丁基 (2-苯基乙基) (7R^{*}, 8S^{*})-[7-羟基-6,6-二甲基-3-氧代-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-8-基]氨基甲酸酯 (106mg, 0.23mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中于室温下加入碳酸钾 (79mg, 0.57mmol) 和甲烷碘 (28 μL, 0.46mmol), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 4 小时。反应完成后, 向其中加入饱和氯化铵水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 2/1) 得到目标产物 (收率 : 100%)。

[1808] MS (ESI⁺) m/z : 505 [M+23]⁺ (Na 加合物)

[1809] MS (ESI⁻) m/z : 527 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1810] (7R^{*}, 8S^{*})-7-羟基-4,6,6-三甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-3-酮

[1811]



[1812] 向叔丁基 (2-苯基乙基) (7R^{*}, 8S^{*})-[7-羟基-4,6,6-三甲基-3-氧代-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-8-基]氨基甲酸酯 (115mg, 0.24mmol) 的乙醚 (2.2mL) 溶液中于室温下加入 4mol/L 氯化氢-二噁烷 (500 μL), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 5 小时, 然后在 50°C 下搅拌 30 分钟。反应完成后, 向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 1/2) 得到目标产物 (收率 : 76%)。

[1813] 无色油状产物

[1814] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.49 (d, J = 9.9Hz, 1H), 3.58 (d, J = 9.9Hz, 1H), 4.52 (d, J = 15.1Hz, 1H), 4.58 (d, J = 15.1Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H)。

[1815] MS (ESI⁺) m/z : 383 [M+1]⁺

[1816] MS (ESI⁻) m/z : 427 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[1817] (7R^{*}, 8S^{*})-7-羟基-4,6,6-三甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-3-酮盐酸盐

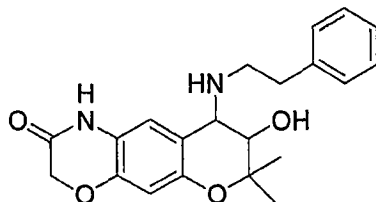
[1818] 向 (7R^{*}, 8S^{*})-7-羟基-4,6,6-三甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-4,6,7,8-四氢-1,5-二氧杂-4-氮杂-蒽-3-酮 (65mg, 0.17mmol) 的乙醚 (2.2mL) 溶液中于室温下加入 4mol/L 氯化氢-乙烯 (200 μL), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 10 分钟。反应完成后, 将形成的结晶滤出得到目标产物 (收率 : 93%)。

[1819] 浅粉色固体

[1820] 合成实施例 74

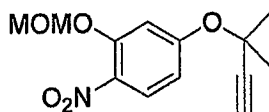
[1821] (±)-反式-7-羟基-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-1,6,7,8-四氢-4,5-二氧杂-1-氮杂-蒎-2-酮

[1822]



[1823] 2-甲氧基甲氧基-4-(1,1-二甲基-2-丙炔基氧基)-1-硝基-苯

[1824]

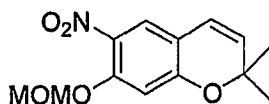


[1825] 向 4-氟-2-硝基苯酚 (1.6g, 10.2mmol) 的四氢呋喃 (32mL) 溶液中于室温下加入氯甲基甲基醚 (1.23g, 15.3mmol) 和二异丙基乙基胺 (2.66mL, 15.3mmol), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后, 向其中加入饱和氯化铵水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将氢化钠 (553mg, 12.3mmol) 和 1-甲基-2-丁炔-1-醇 (1.23mL, 12.7mmol) 于 0°C 下加入到所形成的混合物的二甲基乙酰胺 (17mL) 溶液中, 然后将形成的混合物搅拌 7 小时。反应完成后, 向其中加入饱和氯化铵水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 5/1) 得到目标产物 (收率 :94%)。

[1826] 黄色油状产物

[1827] 7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-6-硝基-2H-1-苯并吡喃

[1828]



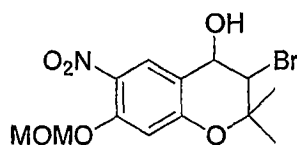
[1829] 将 2-甲氧基甲氧基-4-(1,1-二甲基-2-丙炔基氧基)-1-硝基-苯 (2.1g, 7.92mmol) 的二氯苯 (21mL) 溶液在 200°C 下搅拌 0.5 小时。反应完成后, 将形成的混合物浓缩, 通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 5/1)。由此得到目标产物和区域异构体的混合物 (1 : 1) (收率 :77%)。

[1830] 黄色油状产物

[1831] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (s, 6H), 3.53 (s, 1.5H), 3.58 (s, 1.5H), 5.10 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 0.5H), 5.74 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 0.5H), 6.27 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 0.5H), 6.60-6.70 (m, 1.5H), 7.67 (s, 0.5H), 7.77 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 0.5H)。

[1832] (±)-反式-3-溴-7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-6-硝基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-醇

[1833]

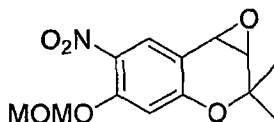


[1834] 向 7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-6-硝基-2H-1-苯并吡喃和区域异构体的混合物 (1.5g, 5.65mmol) 在二甲基亚砜 (17mL) 中的含水溶液中于室温下加入 N-溴琥珀酰亚胺 (1.21g, 6.78mmol), 然后将形成的混合物搅拌 3 小时。反应完成后, 向其中加入饱和氯化铵水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 7/1) 得到目标产物 (收率: 27%)。

[1835] 黄色固体

[1836] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.73 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.52 (s, 3H), 4.08 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 4.88 (dd, $J = 9.4, 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 8.16 (s, 1H)。

[1837] 3,4-环氧-7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-6-硝基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃
[1838]



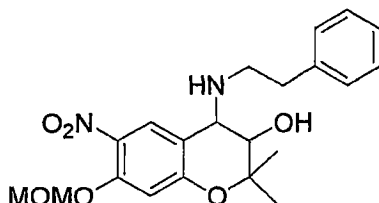
[1839] 向 (±)-反式-3-溴-7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-6-硝基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-醇 (550mg, 1.52mmol) 的二噁烷 (5.5mL) 溶液中于室温下加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液 (1.82mL, 1.82mmol), 然后将形成的混合物搅拌 2 小时。反应完成后, 向其中加入水, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和硫代硫酸钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 4/1) 得到目标产物 (收率: 78%)。

[1840] 黄色油状产物

[1841] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)。

[1842] (±)-反式-7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-6-硝基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-醇

[1843]



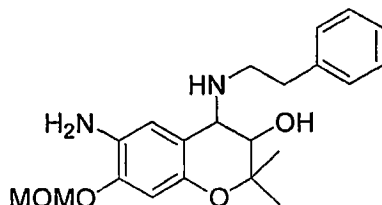
[1844] 向 3,4-环氧-7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-6-硝基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (332mg, 1.18mmol) 的二噁烷 (1.3mL) 溶液中于室温下加入高氯酸锂 (126mg, 1.18mmol) 和 2-苯基乙基胺 (214mg, 1.77mmol), 然后将形成的混合物搅拌 2 小时。反应完成后, 向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 3/1) 得到目标产物 (收率: 73%)。

[1845] 黄色油状产物

[1846] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.19 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), 7.72 (s, 1H)。

[1847] (±)-反式-6-氨基-7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-醇

[1848]

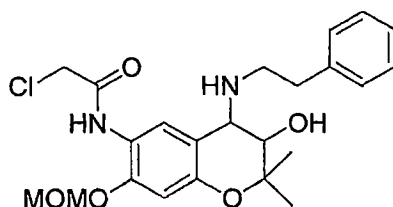


[1849] 向(±)-反式-7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-6-硝基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃(265mg, 0.66mmol)的乙醇(5mL)溶液中于室温下加入5%钯碳(AER型, 13mg),然后将形成的混合物在氢气流下搅拌过夜。反应完成后,将形成的溶液通过硅藻土过滤,浓缩得到目标产物(收率:98%)。

[1850] 棕色油状产物

[1851] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.70-3.05 (m, 8H), 3.51 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H)。
2-氯-N-[(±)-反式-3-羟基-7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基]-乙酰胺

[1852]



[1853] 向反式-6-氨基-7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-醇(242mg, 0.65mmol)的乙酸乙酯-二甲基甲酰胺混合溶液(5mL)中于0°C下加入4M氯化氢-二噁烷溶液(194 μL , 0.78mmol),然后将形成的混合物搅拌5分钟。向其中加入氯乙酰氯(88mg, 0.78mmol),然后将形成的混合物搅拌15分钟。反应完成后,向其中加入乙醇和饱和碳酸氢钠水溶液,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取,用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化(己烷/乙酸乙酯=1/1)得到目标产物(收率:79%)。

[1854] 浅粉色油状产物

[1855] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.17 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.43 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 4.20 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 5H), 8.14 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)。

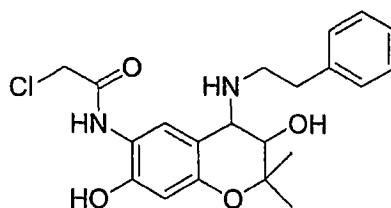
[1856] MS(ESI^+) m/z : 449 $[\text{M}+1]^+$

[1857] MS(ESI^-) m/z : 447 $[\text{M}-1]^+$

[1858] 2-氯-N-[(±)-反式-3,7-二羟基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,

4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基}-乙酰胺

[1859]



[1860] 向 2-氯-N-((±)-反式-3-羟基-7-甲氧基甲氧基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基}-乙酰胺 (228mg, 0.51mmol) 的二氯甲烷 (6mL) 溶液中于 0℃ 下加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液, 2.42mL, 2.42mmol), 然后将形成的混合物搅拌 2 小时。反应完成后, 向其中加入甲醇和饱和碳酸氢钠水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩得到目标产物 (收率: 100%)。

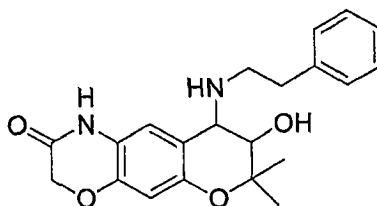
[1861] 无色无定形产物

[1862] MS(ESI⁺) m/z : 405 [M+1]⁺

[1863] MS(ESI⁻) m/z : 403 [M-1]⁻

[1864] (±)-反式-7-羟基-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-1,6,7,8-四氢-4,5-二氧杂-1-氮杂-蒽-2-酮

[1865]



[1866] 向 2-氯-N-((±)-反式-3,7-二羟基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基}-乙酰胺 (187mg, 0.46mmol) 的甲醇 (2mL) 溶液中于室温下加入氢氧化钠水溶液 (1mol/L, 1.8mL), 然后将形成的混合物搅拌 3 小时。反应完成后, 向其中加入饱和氯化铵水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用 1mol/L 氢氧化钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化 (己烷/乙酸乙酯 = 1/3) 得到目标产物 (收率: 61%)。

[1867] 无色油状产物

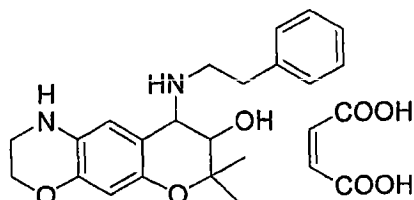
[1868] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.14(s, 3H), 1.45(s, 3H), 2.65-3.00(m, 4H), 3.53(d, J = 9.9Hz, 1H), 3.57(d, J = 9.9Hz, 1H), 4.50(d, J = 15.4Hz, 1H), 4.56(d, J = 15.4Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 6.40(s, 1H), 7.15-7.40(m, 5H)。

[1869] MS(ESI⁺) m/z : 369 [M+1]⁺

[1870] 合成实施例 75

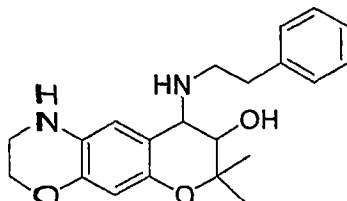
[1871] (±)-反式-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-1,2,3,6,7,8-六氢-4,5-二氧杂-1-氮杂-蒽-7-醇 1 马来酸盐

[1872]



[1873] (±)-反式-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-1,2,3,6,7,8-六氢-4,5-二氧杂-1-氮杂-蒽-7-醇

[1874]



[1875] 向(±)-反式-7-羟基-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-1,6,7,8-四氢-4,5-二氧杂-1-氮杂-蒽-2-酮(67mg, 0.18mmol)中于室温下加入氢化铝锂(1M的四氢呋喃溶液, 910 μL, 0.91mmol), 然后将形成的混合物在 90℃下搅拌 0.5 小时。反应完成后, 向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将形成的混合物通过硅胶柱纯化(乙酸乙酯)得到目标产物(收率: 59%)。

[1876] 无色油状产物

[1877] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13(s, 3H), 1.43(s, 3H), 2.75-3.00(m, 4H), 3.30-3.35(m, 2H), 3.50-3.70(m, 2H), 4.15-4.25(m, 2H), 6.12(s, 1H), 6.25(s, 1H), 7.20-7.35(m, 5H)。

[1878] MS(ESI⁺) m/z: 355[M+1]⁺

[1879] MS(ESI⁻) m/z: 389[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1880] (±)-反式-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-1,2,3,6,7,8-六氢-4,5-二氧杂-1-氮杂-蒽-7-醇 1 马来酸盐

[1881] 向(±)-反式-6,6-二甲基-8-[(2-苯基乙基)氨基]-1,2,3,6,7,8-六氢-4,5-二氧杂-1-氮杂-蒽-7-醇的乙酸乙酯(800 μL)溶液中于室温下加入马来酸(14mg, 0.12mmol), 然后将形成的混合物搅拌 10 分钟。向其中加入己烷(1mL)并将形成的混合物在 0℃下搅拌 30 分钟。将形成的结晶滤出得到目标产物(收率: 73%)。

[1882] 浅灰色结晶

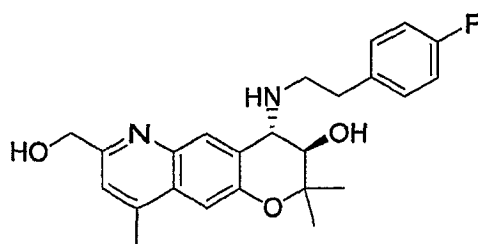
[1883] mp: 162-162℃(分解)

[1884] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.04(s, 3H), 1.36(s, 3H), 2.85-3.30(m, 6H), 3.80-3.85(m, 1H), 4.11(d, J = 4.2Hz, 2H), 4.15-4.20(m, 1H), 6.05(s, 2H), 6.18(s, 1H), 6.76(s, 1H), 7.20-7.40(m, 5H)。

[1885] 合成实施例 76

[1886] (3R*, 4S*)-4-[[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]-7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1887]



[1888] 该化合物按照合成实施例 18 的方法合成。(收率:42%)。

[1889] 白色结晶

[1890] mp :147-152°C

[1891] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ;1.26 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.84-2.86 (m, 2H), 2.92-3.09 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.83 (s, 2H), 6.99-7.05 (m, 3H), 7.12-7.23 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H)

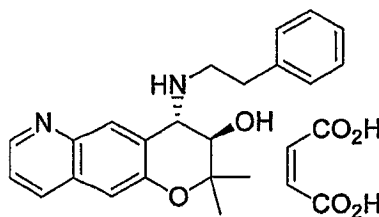
[1892] MS (ESI^+) m/z ;411 [$\text{M}+1$] $^+$

[1893] MS (ESI^-) m/z ;455 [$\text{M}+45$] $^+$ (HCOOH 加合物)

[1894] 合成实施例 77

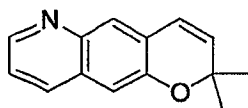
[1895] (3R^{*}, 4S^{*})-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1896]



[1897] 2,2-二甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

[1898]



[1899] 在氮气氛下,向 6-氨基-2,2-二甲基色烯 (3.88g, 22.1mmol) 和三氯化钪 (55.0mg, 0.265mmol) 的二乙二醇二甲基醚 (8mL) 溶液中于室温下加入 1,3-丙二醇 (0.639mL, 8.84mmol) 和三正丁基磷 (0.132mL, 0.530mmol), 然后将形成的混合物在 180°C 下搅拌 5 小时。反应完成后,通过 florisil 柱除去钪配合物并蒸出溶剂。将残余物通过中压柱色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯=5/1) 得到目标产物 (收率:59%)。

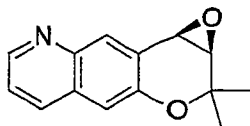
[1900] 灰色无定形产物

[1901] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ;1.49 (s, 6H), 5.91 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.1\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H)

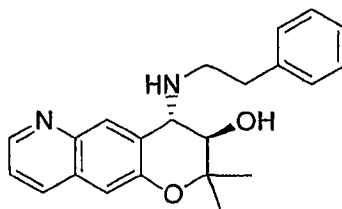
[1902] MS (ESI^+) m/z ;212 [$\text{M}+1$] $^+$

[1903] (3R^{*}, 4R^{*})-3,4-环氧-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉

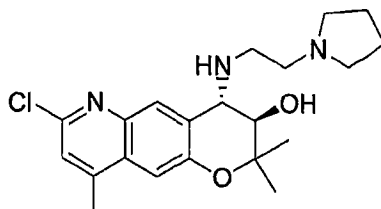
[1904]



- [1905] 该化合物按照合成实施例 12 的方法合成。
- [1906] (收率 :65%)
- [1907] CHIRALPAK AD-RH20mM 磷酸盐缓冲液 (pH8.0)/ 乙腈 = 60/40, 保留时间 :7.3 分钟。
- [1908] 棕色固体
- [1909] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 1.30 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.18 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5\text{Hz}$, 4.4Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.79 (dd, $J = 4.1\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H)
- [1910] MS (ESI⁺) m/z ; 228 [M+1]⁺
- [1911] (3R^{*}, 4S^{*})-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇
- [1912]



- [1913] (收率 :58%)
- [1914] MS (ESI⁺) m/z ; 349 [M+1]⁺
- [1915] MS (ESI⁻) m/z ; 393 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)
- [1916] (3R^{*}, 4S^{*})-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐
- [1917] (收率 :79%)
- [1918] 白色结晶
- [1919] mp :187-192°C (分解)
- [1920] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$; 1.16 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.32 (brs, 1H), 7.23-7.39 (m, 6H), 7.49 (dd, $J = 8.3\text{Hz}$, 4.1Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H)。
- [1921] 合成实施例 78
- [1922] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(1-吡咯烷基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇
- [1923]



[1924] 该化合物按照合成实施例 19 的方法合成。

[1925] (收率 :30%)

[1926] 橙色无定形产物

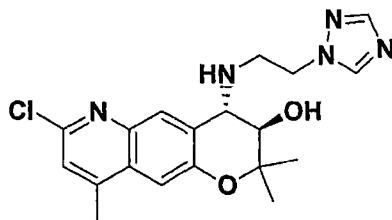
[1927] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.05-2.15 (br, 2H), 2.49 (s, 3H), 3.09-3.32 (m, 10H), 4.60-5.20 (br, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)。

[1928] MS (ESI+) m/z ; 390 [M+1]⁺

[1929] 合成实施例 79

[1930] (3R*, 4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-4-[[2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基]氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1931]



[1932] 该化合物按照合成实施例 19 的方法合成。

[1933] (收率 :32%)

[1934] 浅黄色固体

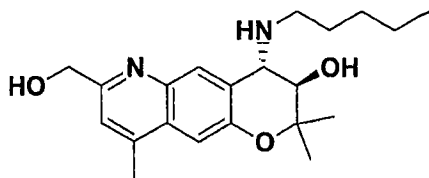
[1935] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.00 (br), 2.58 (s, 3H), 3.23-3.35 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.38 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.18 (s, 1H)。

[1936] MS (ESI+) m/z ; 388 [M+1]⁺

[1937] 合成实施例 80

[1938] (3R*, 4S*)-7-羟基甲基-2,2,9-三甲基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1939]



[1940] 该化合物按照合成实施例 18 的方法合成。

[1941] (收率 :38%)

[1942] 浅黄色结晶

[1943] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88-0.93 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.33-1.37 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.66-2.84 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J = 10.5\text{Hz}$,

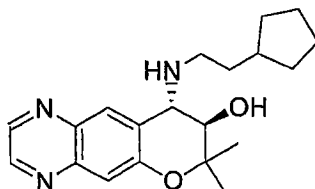
1H), 4.83 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)

[1944] MS (ESI⁺) m/z ; 359 [M+1]⁺

[1945] 合成实施例 81

[1946] (3R^{*}, 4S^{*})-4-[(2-环戊基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

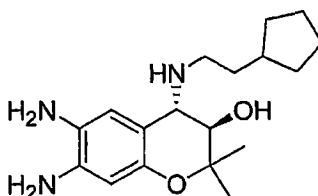
[1947]



[1948] 该化合物按照合成实施例 59 的方法合成。

[1949] (3R^{*}, 4S^{*})-6,7-二氨基-4-[(2-环戊基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-3-醇

[1950]



[1951] 黑色无定形产物

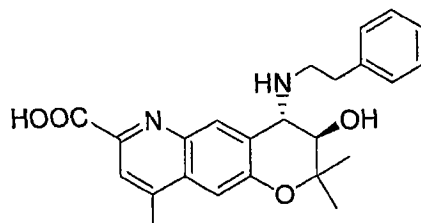
[1952] (3R^{*}, 4S^{*})-4-[(2-环戊基乙基)氨基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1953] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.50-1.90 (m, 9H), 1.59 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 2H), 3.37 (brs, 1H), 3.68 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.4Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.7Hz, 1H)。

[1954] 合成实施例 82

[1955] (3R^{*}, 4S^{*})-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲酸

[1956]



[1957] 向合成实施例 14 所述的 (3R^{*}, 4S^{*})-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈 (465mg, 1.20mmol) 的乙醇 (5mL) 溶液中于室温下加入氢氧化钠水溶液 (3mol/L, 5mL), 然后将形成的混合物在回流及加热下搅拌 2 小时。冷却至室温后, 将形成的溶液用 1mol/L 盐酸中和, 将沉淀出的棕色固体滤出得到目标产物 (收率 : 90%)。

[1958] 棕色固体

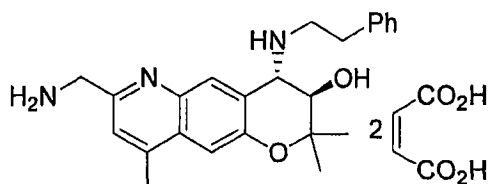
[1959] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.07 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.89–3.08 (br, 2H), 3.10–3.28 (br, 2H), 4.03–4.22 (br, 1H), 4.30–4.44 (br, 1H), 7.01–7.54 (m, 7H), 7.86 (s, 1H), 8.51–8.73 (br, 1H)

[1960] MS (ESI⁺) m/z ; 407 [M+1]⁺

[1961] 合成实施例 83

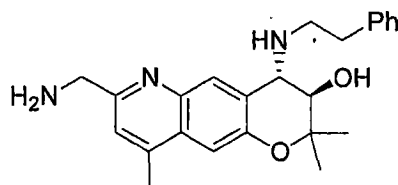
[1962] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氨基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 2 马来酸盐

[1963]



[1964] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氨基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1965]



[1966] 向合成实施例 14 所述的 (3R^{*}, 4S^{*})-3-羟基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-甲腈 (110mg, 0.283mmol) 的乙酸 (5mL) 溶液中于室温下加入 10% Pd/C (22mg), 然后将形成的混合物在氢气氛下搅拌 2 小时。反应完成后, 将形成的溶液通过硅藻土过滤, 蒸出溶剂, 然后将碳酸钠水溶液加入到残余物中, 将形成的溶液用氯仿萃取, 用无水硫酸镁干燥, 蒸出溶剂得到 (3R^{*}, 4S^{*})-7-氨基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇的粗产物 (75.1mg)。

[1967] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1.14 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.88–2.95 (m, 2H), 3.53 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.77 (d, J = 10.2Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.12–7.23 (m, 6H), 7.84 (s, 1H)。

[1968] MS (ESI⁺) m/z ; 392 [M+1]⁺

[1969] (3R^{*}, 4S^{*})-7-氨基甲基-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 2 马来酸盐

[1970] (2 步, 收率 : 14%)

[1971] 棕色结晶

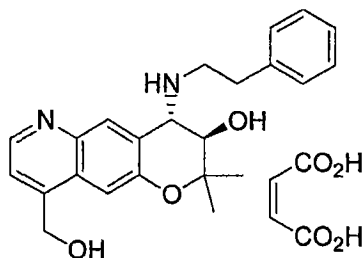
[1972] mp : 136–140°C

[1973] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ ; 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.24–3.35 (m, 2H), 4.02 (brs, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.51 (brs, 1H), 6.04 (s, 4H), 7.21–7.42 (m, 7H), 8.32 (brs, 2H), 8.36 (s, 1H)。

[1974] 合成实施例 84

[1975] (3R*,4S*)-9-羟基甲基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

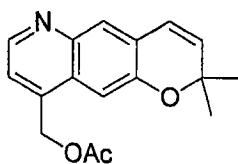
[1976]



[1977] 该化合物按照合成实施例 18 的方法合成。

[1978] (2,2-二甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-9-基)-甲基乙酸酯

[1979]



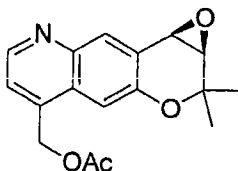
[1980] 向合成实施例 1 所述的 2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (3.30mg, 14.6mmol) 的氯仿 (33mL) 溶液中于室温下滴加间氯过苯甲酸 (5.54g, 19.5mmol) 的氯仿 (13.2mL)-甲醇 (3.3mL) 溶液,然后将形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后,向其中加入硫代硫酸钠水溶液并对形成的溶液进行萃取。将形成的有机相用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后,将乙酸酐 (46mL) 于室温下加入到残余物中,然后将形成的混合物在 150°C 下搅拌 1 小时。反应完成后,蒸出乙酸酐,将残余物用碳酸钠水溶液中和,用氯仿萃取,然后将形成的有机相用氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后,将残余物通过中压柱色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯=1/1) 得到目标产物 (收率:34%)。

[1981] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.41 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.84 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H)

[1982] $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ m/z ; 284 $[\text{M}+1]^+$

[1983] (3R*,4R*)-(3,4-环氧-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-9-基)-甲基乙酸酯

[1984]



[1985] (收率:58%)

[1986] 99.5% ee; CHIRALPAK AD-RH20mM 磷酸盐缓冲液 (pH8.0)/乙腈=60/40, 保留时间:9.5 分钟。

[1987] 浅黄色固体

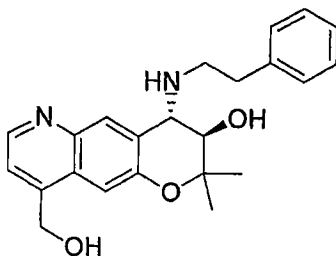
[1988] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H),

4. 18(d, J = 4.4Hz, 1H), 5. 47(d, J = 2.2Hz, 2H), 7. 28(s, 1H), 7. 38(d, J = 4.1Hz, 1H), 8. 16(s, 1H), 8. 78(d, J = 4.4Hz, 1H)

[1989] MS(ESI⁺)m/z ;300[M+1]⁺

[1990] (3R^{*}, 4S^{*})-9-羟基甲基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇

[1991]



[1992] (收率 :80%)

[1993] 棕色无定形产物

[1994] ¹H-NMR(CDC1₃) δ ;1. 23(s, 3H), 1. 52(s, 3H), 2. 77-2. 81(m, 2H), 2. 90-3. 04(m, 2H), 3. 58(d, J = 10.5Hz, 1H), 3. 83(d, J = 10.4Hz, 1H), 5. 08(s, 2H), 7. 17-7. 21(m, 4H), 7. 26-7. 31(m, 2H), 7. 44(d, J = 4.4Hz, 1H), 7. 98(s, 1H), 8. 65(t, J = 4.7Hz, 1H)

[1995] MS(ESI⁺)m/z ;379[M+1]⁺

[1996] MS(ESI⁻)m/z ;423[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[1997] (3R^{*}, 4S^{*})-9-羟基甲基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇 1 马来酸盐

[1998] (收率 :88%)

[1999] 白色结晶

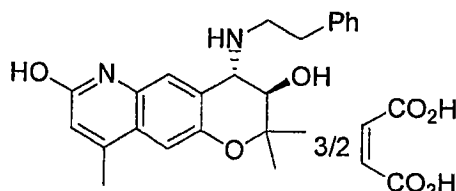
[2000] mp :163-169°C (分解)

[2001] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ;1. 17(s, 3H), 1. 50(s, 3H), 2. 94-3. 01(m, 1H), 3. 09-3. 21(m, 2H), 3. 35-3. 38(m, 2H), 4. 09(dd, J = 9.6Hz, 6.3Hz, 1H), 4. 72(d, J = 9.4Hz, 1H), 4. 91(s, 2H), 5. 57(brs, 1H), 6. 08(s, 2H), 6. 34(d, J = 5.5Hz, 1H), 7. 23-7. 39(m, 6H), 7. 52(d, J = 4.4Hz, 1H), 8. 45(s, 1H), 8. 77(d, J = 4.4Hz, 1H)。

[2002] 合成实施例 85

[2003] (3R^{*}, 4S^{*})-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3,7-二醇 3/2 马来酸盐

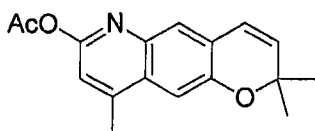
[2004]



[2005] 该化合物按照合成实施例 18 的方法合成。

[2006] (2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基)-乙酸酯

[2007]



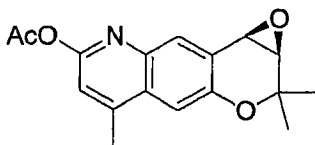
[2008] 向合成实施例 1 所述的 2,2,9-三甲基-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉 (3.30g, 14.6mmol) 的氯仿 (33mL) 溶液中于室温下滴加间氯过苯甲酸 (5.54g, 19.5mmol) 的氯仿 (13.2mL)-甲醇 (3.3mL) 溶液, 然后将形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后, 向其中加入硫代硫酸钠水溶液并对形成的溶液进行萃取。将形成的有机相用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将乙酸酐 (46mL) 于室温下加入到残余物中, 将形成的混合物在 150°C 下搅拌 1 小时。反应完成后, 蒸出乙酸酐, 将残余物用碳酸钠水溶液中和, 用氯仿萃取, 将形成的有机相用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过中压柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1) 得到目标产物 (收率: 23%)。

[2009] 红色油状产物

[2010] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (s, 6H), 2.395 (s, 3H), 2.404 (s, 3H), 5.90 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H) MS (ESI^+) m/z : 284 $[\text{M}+1]^+$

[2011] [(3R*, 4R*)-3,4-环氧-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-7-基]-乙酸酯

[2012]



[2013] (收率: 37%)

[2014] CHIRALPAK AD-RH20mM 磷酸盐缓冲液 (pH8.0) / 乙腈 = 60/40, 保留时间: 6.6 分钟。

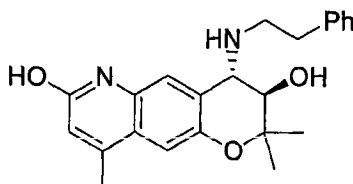
[2015] 棕色无定形产物

[2016] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 3.60 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.15 (d, $J = 4.1\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)

[2017] MS (ESI^+) m/z : 300 $[\text{M}+1]^+$

[2018] (3R*, 4S*)-2,2,9-三甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3,7-二醇

[2019]



[2020] (收率: 46%)

[2021] 棕色无定形产物

[2022] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.93-3.12 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.25 (m, 6H),

8. 02 (s, 1H), 8. 66 (s, 1H)

[2023] MS (ESI⁺) m/z ; 379 [M+1]⁺

[2024] MS (ESI⁻) m/z ; 377 [M-1]⁻

[2025] (3R^{*}, 4S^{*})-2, 2, 9- 三甲基 -4-[(2- 苯基乙基) 氨基]-3, 4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2, 3-g] 喹啉 -3, 7- 二醇 3/2 马来酸盐

[2026] (收率 : 70%)

[2027] 白色结晶

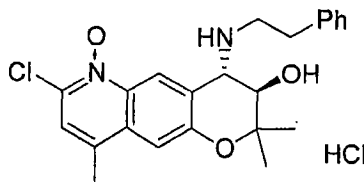
[2028] mp : 184-188°C (分解)

[2029] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1. 16 (s, 3H), 1. 49 (s, 3H), 2. 35 (s, 3H), 2. 94-3. 00 (m, 1H), 3. 10-3. 22 (m, 2H), 3. 36-3. 42 (m, 1H), 4. 04-4. 10 (m, 1H), 4. 66 (d, J = 9. 4 Hz, 1H), 6. 12 (s, 3H), 6. 33 (d, J = 5. 8 Hz, 1H), 7. 23-7. 36 (m, 6H), 8. 30 (s, 1H), 8. 49 (s, 1H), 10. 12 (s, 1H)。

[2030] 合成实施例 86

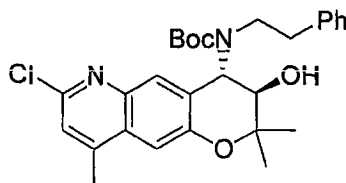
[2031] (3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -2, 2, 9- 三甲基 -6 λ⁵- 氧基 -4-[(2- 苯基乙基) 氨基]-3, 4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2, 3-g] 喹啉 -3- 醇盐酸盐

[2032]



[2033] 叔丁基 (2- 苯基乙基) [(3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -3- 羟基 -2, 2, 9- 三甲基 -3, 4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2, 3-g] 喹啉 -4- 基] 氨基甲酸酯

[2034]



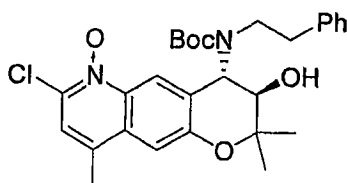
[2035] 向合成实施例 19 所述的 (3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -2, 2, 9- 三甲基 -4-[(2- 苯基乙基) 氨基]-3, 4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2, 3-g] 喹啉 -3- 醇 (391mg, 0. 99mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (430mg, 1. 97mmol) 的四氢呋喃 (8mL) 溶液中滴加三乙基胺 (600 μ L, 4. 29mmol), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 2 小时。在室温下向其中补加二碳酸二叔丁酯 (430mg, 1. 97mmol), 然后将形成的混合物搅拌过夜。反应完成后, 向其中加入碳酸钠水溶液, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将形成的有机相用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过中压柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 10/1) 得到目标产物 (收率 : 87%)。

[2036] MS (ESI⁺) m/z ; 497 [M+1]⁺

[2037] MS (ESI =) m/z ; 541 [M+45]⁺ (HCOOH 加合物)

[2038] 叔丁基 (2- 苯基乙基) [(3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -3- 羟基 -2, 2, 9- 三甲基 -6 λ⁵- 氧基 -3, 4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2, 3-g] 喹啉 -4- 基] 氨基甲酸酯

[2039]



[2040] 向叔丁基 (2- 苯基乙基) [(3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -3- 羟基 -2,2,9- 三甲基 -3,4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2,3-g] 喹啉 -4- 基] 氨基甲酸酯 (100mg, 0.20mmol) 的氯仿 (1mL) 溶液中于室温下滴加间氯过苯甲酸 (75.9mg, 0.44mmol) 的氯仿 (0.4mL)- 甲醇 (0.1mL) 溶液, 然后将形成的混合物在室温下搅拌 30 分钟。在室温下, 向其中补加间氯过苯甲酸 (75.9mg, 0.44mmol) 的氯仿 (0.4mL) 溶液, 然后将形成的混合物搅拌过夜。反应完成后, 向其中加入硫代硫酸钠水溶液并对形成的溶液进行萃取。将形成的有机相用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过中压柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 3/1 至 1/1) 得到目标产物 (收率 :41%)。

[2041] MS(ESI⁺)m/z ;513[M+1]⁺

[2042] MS(ESI⁻)m/z ;557[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[2043] (3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -2,2,9- 三甲基 -6λ⁵- 氧基 -4-[(2- 苯基乙基) 氨基]-3,4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2,3-g] 喹啉 -3- 醇盐酸盐

[2044] 向叔丁基 (2- 苯基乙基) [(3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -3- 羟基 -2,2,9- 三甲基 -6λ⁵- 氧基 -3,4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2,3-g] 喹啉 -4- 基] 氨基甲酸酯 (41.7mg, 0.081mmol) 的 1,4- 二噁烷 (0.2mL) 溶液中于室温下加入 4mol/L 氯化氢 - 二噁烷溶液 (0.42mL), 然后将形成的混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。反应完成后, 将沉淀出的固体滤出, 用二 - 异丙基醚洗涤得到目标产物 (收率 :72%)。

[2045] 白色结晶

[2046] mp :174-179°C (分解)

[2047] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ;1.14(s, 3H), 1.49(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.00-3.55(m, 4H), 4.21(d, J = 9.1Hz, 1H), 4.76(brs, 1H), 7.23-7.31(m, 6H), 7.45(s, 1H), 7.65(s, 1H), 9.08(s, 1H), 9.37(brs, 1H), 10.16(brs, 1H)。

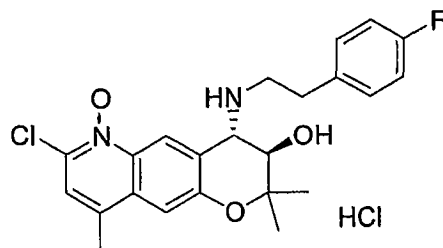
[2048] MS(ESI⁺)m/z ;413, 415[M+1]⁺

[2049] MS(ESI⁻)m/z ;457, 459[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[2050] 合成实施例 87

[2051] (3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -4-[[2-(4- 氟苯基) 乙基] 氨基]-2,2,9- 三甲基 -6λ⁵- 氧基 -3,4- 二氢 -2H- 吡喃并 [2,3-g] 喹啉 -3- 醇盐酸盐

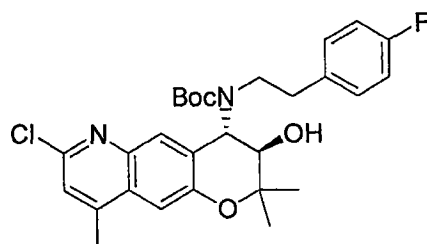
[2052]



[2053] 该化合物用合成实施例 23 的化合物按照类似于合成实施例 86 的方法合成。

[2054] 叔丁基 [2-(4- 氟苯基) 乙基] [(3R^{*}, 4S^{*})-7- 氯 -3- 羟基 -2,2,9- 三甲基 -3,

4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-4-基]氨基甲酸酯
[2055]

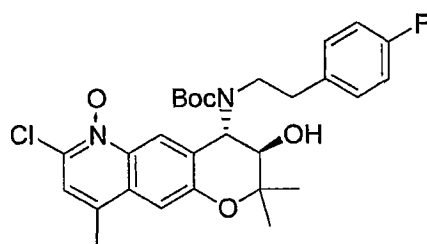


[2056] MS(ESI⁺)m/z ;515,517[M+1]⁺

[2057] MS(ESI⁻)m/z ;559,561[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[2058] 叔丁基 [2-(4-氟苯基)乙基][(3R*,4S*)-7-氯-3-羟基-2,2,9-三甲基-6λ⁵-氧基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-4-基]氨基甲酸酯

[2059]



[2060] (2步,收率:30%)。

[2061] MS(ESI⁺)m/z ;531,533[M+1]⁺

[2062] MS(ESI⁻)m/z ;575,577[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[2063] (3R*,4S*)-7-氯-4-[[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]-2,2,9-三甲基-6λ⁵-氧基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐(收率:71%)。

[2064] 浅黄色结晶

[2065] mp:193-198°C(分解)

[2066] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ;1.14(s,3H),1.49(s,3H),2.53(s,3H),2.96-3.06(m,1H),3.16-3.18(m,2H),3.36(brs,1H),4.19-4.22(m,1H),4.75-4.78(m,1H),7.13(t, J = 9.08Hz,2H),7.26-7.31(m,2H),7.45(s,1H),7.65(s,1H),9.06(s,1H),9.37(brs,1H),10.16(brs,1H)

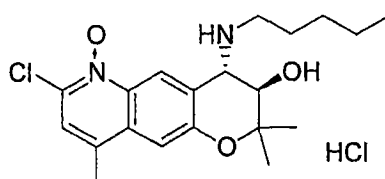
[2067] MS(ESI⁺)m/z ;431,433[M+1]⁺

[2068] MS(ESI⁻)m/z ;475,477[M+45]⁺

[2069] 合成实施例 88

[2070] (3R*,4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-6λ⁵-氧基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

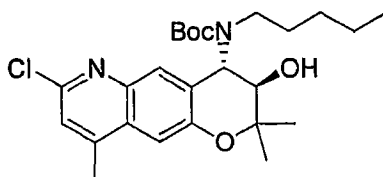
[2071]



[2072] 该化合物用合成实施例 52 的化合物按照类似于合成实施例 86 的方法合成。

[2073] 叔丁基(戊基)[(3R*,4S*)-7-氯-3-羟基-2,2,9-三甲基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-4-基]氨基甲酸酯

[2074]

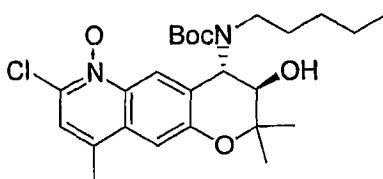


[2075] MS(ESI⁺)m/z ;463,465[M+1]⁺

[2076] MS(ESI⁻)m/z ;507,509[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[2077] 叔丁基(戊基)[(3R*,4S*)-7-氯-3-羟基-2,2,9-三甲基-6λ⁵-氧基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-4-基]氨基甲酸酯

[2078]



[2079] (2步,收率:23%)。

[2080] MS(ESI⁺)m/z ;479,481[M+1]⁺

[2081] MS(ESI⁻)m/z ;523,525[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[2082] (3R*,4S*)-7-氯-2,2,9-三甲基-6λ⁵-氧基-4-戊基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-g]喹啉-3-醇盐酸盐

[2083] (收率:60%)

[2084] 浅黄色结晶

[2085] mp:226-230°C(分解)

[2086] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ;0.86(t, J = 6.3Hz, 3H), 1.16(s, 3H), 1.27-1.29(m, 4H), 1.50(s, 3H), 1.60-1.72(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.86(brs, 1H), 3.07(brs, 1H), 4.07-4.10(m, 1H), 4.71(d, J = 8.5Hz, 1H), 6.51(d, J = 4.7Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.67(s, 1H), 9.04(s, 1H), 9.19(brs, 1H), 9.74(brs, 1H)

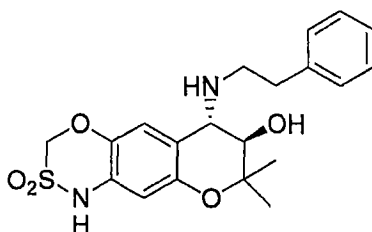
[2087] MS(ESI⁺)m/z ;379,381[M+1]⁺

[2088] MS(ESI⁻)m/z ;423,425[M+45]⁺(HCOOH 加合物)

[2089] 合成实施例 89

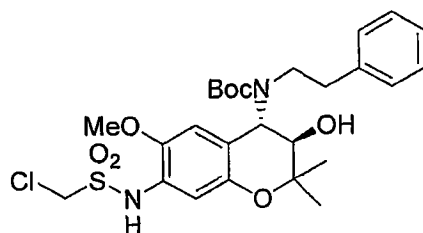
[2090] (6S*,7R*)-8,8-二甲基-6-[(2-苯基乙基)氨基]-1,6,7,8-四氢色烯并[7,6-e][1,3,4]噁嗪-7-醇 2,2-二氧化物

[2091]



[2092] 叔丁基(2-苯基乙基)[(3R*,4S*)-7-[[氯甲基]磺酰基]氨基]-3-羟基-6-甲

氧基 -2,2- 二甲基 -3,4- 二氢 -2H-1- 苯并吡喃 -4- 基] 氨基甲酸酯
[2093]



[2094] 向合成实施例 71 所述的叔丁基 (2- 苯基乙基) [(3R*,4S*)-7- 氨基 -3- 羟基 -6- 甲氧基 -2,2- 二甲基 -3,4- 二氢 -2H-1- 苯并吡喃 -4- 基] 氨基甲酸酯 (1.04g, 2.35mmol) 的吡啶 (1.90mL, 23.5mmol) 溶液中加入氯代甲磺酰氯 (0.31mL, 3.52mmol), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 10 小时。反应完成后, 向其中加入 1mol/L 盐酸水溶液 (约 30mL) 以调节 pH 至约为 7, 然后将形成的溶液用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩。将形成的混合物通过柱色谱纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 3/1) 得到目标产物 (收率 :81%)。

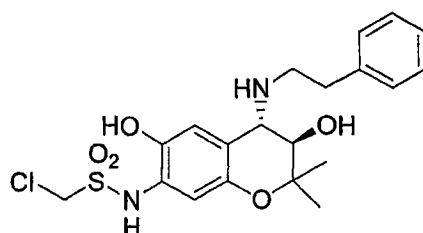
[2095] 无色油状产物

[2096] LC/MS (ESI⁺) m/z :555 [M+1]⁺

[2097] LC/MS (ESI⁻) m/z :553 [M-1]⁻

[2098] 1- 氯 -N-[(3R*,4S*)-3,6- 二羟基 -2,2- 二甲基 -4-[(2- 苯基乙基) 氨基]-3,4- 二氢 -2H-1- 苯并吡喃 -7- 基] 甲磺酰胺

[2099]



[2100] 向叔丁基 (2- 苯基乙基) [(3R*,4S*)-7-[(氯甲基)磺酰基]氨基]-3- 羟基 -6- 甲氧基 -2,2- 二甲基 -3,4- 二氢 -2H-1- 苯并吡喃 -4- 基] 氨基甲酸酯 (400mg, 0.72mmol) 的二氯甲烷 (4.0mL) 溶液中于冰浴下加入 1mol/L 三溴化硼的二氯甲烷 (3.61mL, 3.61mmol) 溶液, 然后将形成的混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。加入水, 然后将形成的混合物继续搅拌 30 分钟。将形成的固体滤出, 用水和氯仿洗涤。将固体在 60℃ 下减压干燥 3 小时, 定量得到目标产物。

[2101] LC/MS (ESI⁺) m/z :441 [M+1]⁺

[2102] LC/MS (ESI⁻) m/z :439 [M-1]⁻

[2103] (6S*,7R)-8,8- 二甲基 -6-[(2- 苯基乙基) 氨基]-1,6,7,8- 四氢色烯并 [7,6-e] [1,3,4] 噁嗪 -7- 醇 2,2- 二氧化物

[2104] 向 1- 氯 -N-[(3R*,4S*)-3,6- 二羟基 -2,2- 二甲基 -4-[(2- 苯基乙基) 氨基]-3,4- 二氢 -2H-1- 苯并吡喃 -7- 基] 甲磺酰胺 (220mg, 0.50mmol) 的甲醇 (2.2mL) 溶液中加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液 (1.00mL, 1.00mmol), 然后将形成的混合物在室温下搅拌 3 小时。然后将温度升至 50℃, 将该混合物继续搅拌 2 小时。反应完成后, 将溶液静置冷却, 用饱和

氯化铵水溶液中中和,用氯仿萃取 4 次,用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂得到目标产物(收率:37%)。

[2105] 黄色固体

[2106] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13(s, 3H), 1.44(s, 3H), 2.54(brs, 3H), 2.79-3.02(m, 4H), 3.49(d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 3.59(d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.86(s, 2H), 6.23(s, 1H), 6.78(s, 1H), 7.21-7.35(m, 5H)

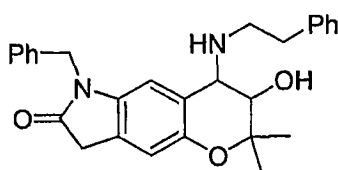
[2107] LC/MS(ESI^+) m/z : 405 $[\text{M}+1]^+$

[2108] LC/MS(ESI^-) m/z : 403 $[\text{M}-1]^+$

[2109] 合成实施例 90

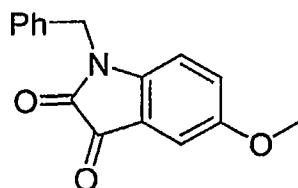
[2110] (±)-反式-6-苄基-3-羟基-2,2-二甲基-4-[(2-苄基乙基)氨基]-2,3,4,6-四氢-吡喃并[2,3-f]吡啶-7-酮

[2111]



[2112] N-苄基-5-甲氧基靛红

[2113]



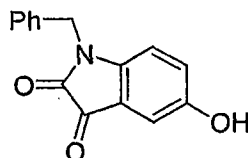
[2114] 向 5-甲氧基靛红 (15.0g, 84.7mmol) 的 DMF(100mL) 溶液中于 0℃ 下加入氢氧化钠 (5.1g, 127mmol) 和苄基溴 (12.1mL, 101.6mmol), 然后将形成的混合物搅拌 1 小时。向其中加入水, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将形成的有机相用饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到目标产物(收率:96%)。

[2115] 棕色固体

[2116] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.77(s, 3H), 4.91(s, 2H), 6.67(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.0-7.1(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H)。

[2117] N-苄基-5-羟基靛红

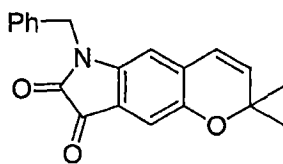
[2118]



[2119] 向 N-苄基-5-甲氧基靛红 (3.0g, 11.2mmol) 的二氯甲烷 (60mL) 溶液中加入氯化铝 (3.7g, 28.1mmol), 然后将形成的混合物在 100℃ 下搅拌 1 小时。向其中加入水, 将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将形成的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到目标产物(收率:78%)。

[2120] 红色固体

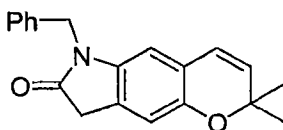
- [2121] MS(ESI⁺)m/z ;254[M+1]⁺
 [2122] MS(ESI⁻)m/z ;252[M-1]⁻
 [2123] 6-苄基-2,2-二甲基-2H-吡喃并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮
 [2124]



[2125] 在氮气流下,将N-苄基-5-羟基靛红(4.74g,18.7mmol)、碘化钾(5.09g,31.8mmol)、碳酸钾(5.17g,37.4mmol)、碘化铜(71mg,0.37mmol)和3-氯-3-甲基-1-丁炔(4.83mL,43.0mmol)的DMF(47mL)溶液在70℃下搅拌2小时。反应完成后,向其中加入饱和氯化铵水溶液,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将形成的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,通过硅胶短柱纯化(氯仿)。加入1,2-二氯苯(9mL),然后将形成的混合物在200℃下搅拌30分钟。浓缩反应溶液后,将残余物通过硅胶柱纯化(己烷/乙酸乙酯=5/1)得到目标产物(收率:8%)。

[2126] 红色油状产物

- [2127] MS(ESI⁺)m/z ;320[M+1]⁺
 [2128] 6-苄基-2,2-二甲基-2H-吡喃并[2,3-f]吲哚-7-酮
 [2129]



[2130] 向6-苄基-2,2-二甲基-2H-吡喃并[2,3-f]吲哚-7,8-二酮(500mg,1.57mmol)的DMF(5mL)溶液中加入一水合肼(2.5mL),然后将形成的混合物在100℃下搅拌1.5小时。向其中加入水,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将形成的有机相用饱和氯化铵溶液和饱和氯化钠溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,通过硅胶柱纯化(己烷/乙酸乙酯=3/1)得到目标产物(收率:65%)。

[2131] 黄色无定形产物

- [2132] MS(ESI⁺)m/z ;306[M+1]⁺
 [2133] (±)-反式-6-苄基-3-羟基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3,4,6-四氢-吡喃并[2,3-f]吲哚-7-酮

[2134] 向6-苄基-2,2-二甲基-2H-吡喃并[2,3-f]吲哚-7-酮(210mg,0.69mmol)的氯仿-水混合溶液中加入碳酸氢钠(115mg,1.38mmol)和间氯过苯甲酸(237mg,1.38mmol),然后将形成的混合物在室温下搅拌3.5小时。将碳酸氢钠水溶液和饱和硫代硫酸钠水溶液加入到反应溶液中,将形成的溶液用氯仿萃取,用饱和氯化钠洗涤,用无水硫酸钠干燥并浓缩。将2-苯基乙基胺(173μL,1.38mmol)、高氯酸锂(73mg,0.69mmol)和二噁烷(1mL)加入到所形成的残余物中,然后将形成的混合物在70℃下搅拌2小时。将水加入到反应溶液中,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将形成的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,通过硅胶柱纯化(己烷/乙酸乙酯=1/1),用乙酸乙酯重结晶得到目标产物(2步,收率:16%)。

[2135] 浅粉色结晶

[2136] mp :195℃ (分解)

[2137] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;1.16(s,3H),1.45(s,3H),2.8-3.2(m,4H),3.51(s,2H),3.59(d, J = 4.4Hz,1H),3.73(m,1H),4.75(d, J = 15.7Hz,1H),4.84(d, J = 15.7Hz,1H),6.51(s,1H),6.73(s,1H),7.2-7.4(m,10H)。

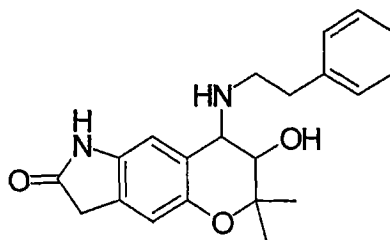
[2138] MS(ESI⁺)m/z ;443[M+1]⁺

[2139] MS(ESI⁻)m/z ;441[M-1]⁺

[2140] 合成实施例 91

[2141] (±)-反式-4-[[2-(环己-1,3-二烯-2-基)乙基]氨基]-3-羟基-2,2-二甲基-2,3,4,6-四氢-吡喃并[2,3-f]咪唑-7-酮

[2142]



[2143] 在氮气流下,将钠(90mg,3.91mmol)于-78℃下加入到液氨(5mL)中,然后将形成的混合物搅拌。在-45℃下滴加(±)-反式-6-苄基-3-羟基-2,2-二甲基-4-[(2-苯基乙基)氨基]-2,3,4,6-四氢-吡喃并[2,3-f]咪唑-7-酮(173mg,0.39mmol)的THF(2mL)溶液,然后将形成的混合物搅拌15分钟。反应完成后,向其中加入饱和氯化铵水溶液,将形成的溶液用乙酸乙酯萃取。将形成的有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩,通过硅胶柱纯化(乙酸乙酯)得到目标产物(收率:19%)。

[2144] 白色固体

[2145] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ;1.21(s,3H),1.49(s,3H),2.27(t, J = 6.9Hz,2H),2.6-2.8(m,4H),2.82-3.02(m,2H),3.44(m,2H),3.63(d, J = 4.4Hz,1H),3.81(d, J = 4.4Hz,1H),5.54(s,1H),5.74(s,2H),6.72(s,1H),6.86(s,1H),8.78(s,1H)。

[2146] [制剂实施例]

[2147] 制剂实施例 1

[2148] 片剂:

[2149]

本发明的化合物	10g
乳糖	260g
微晶纤维素	600g
玉米淀粉	350g
羟丙基纤维素	100g
CMC-Ca	150g
硬脂酸镁	30g
总重	1,500g

[2150] 将上述成分通过常规方法混合,然后制成每片含有 1mg 活性成分的 10,000 片糖衣片。

[2151] 制剂实施例 2

[2152] 胶囊:

[2153]

本发明的化合物	10g
乳糖	440g
微晶纤维素	1,000g
硬脂酸镁	50g
总重	1,500g

[2154] 将上述成分通过常规方法混合,然后填充入明胶胶囊以制得每粒胶囊含有 1mg 活性成分的 10,000 粒胶囊。

[2155] 制剂实施例 3

[2156] 软胶囊:

[2157]

本发明的化合物	10g
PEG 400	479g
饱和脂肪酸甘油三酯	1,500g
薄荷油	1g
聚山梨醇酯 80	10g
总重	2,000g

[2158] 将上述成分通过常规方法混合,然后填充入 3 号软明胶胶囊以制得每粒胶囊含有 1mg 活性成分的 10,000 粒软胶囊。

[2159] 制剂实施例 4

[2160] 软膏:

[2161]	本发明的化合物	1.0g
	液体石蜡	10.0g

[2162]	鲸蜡醇	20.0g
	白色凡士林	68.4g
	羟苯乙酯	0.1 g
	1-薄荷醇	0.5g
	总重	100.0g

[2163] 将上述成分通过常规方法混合得到 1% 的软膏。

[2164] 制剂实施例 5

[2165] 栓剂：

[2166]	本发明的化合物	1g
	Witepsol H15*	478g
	Witepsol W35*	520g
	聚山梨醇酯 80	1g
	总重	1,000g

[2167] (*甘油三酯型化合物的商品名)

[2168] 将上述成分通过常规方法熔融混合，倒入栓剂容器并冷却固化，制得每粒栓剂含有 1mg 活性成分的 1,000 粒栓剂 (1g)。

[2169] 制剂实施例 6

[2170] 注射剂：

[2171] 本发明的化合物 1mg

[2172] 注射用蒸馏水 5mL

[2173] 在应用时通过溶解使用。

[2174] [药理学试验实施例 1

[2175] 对有效不应期的作用

[2176] 方法

[2177] 用戊巴比妥钠麻醉比格犬 (beagle)，在使用呼吸机的条件下沿中线进行胸廓切开术，切开心包膜使心脏暴露。用连接于右心房游离壁、右心耳和右心室游离壁表面上的双极电极记录心电图 (ECG)。用电刺激仪对迷走神经进行刺激，将镍铬线插入颈两侧的迷走神经。设定对迷走神经进行电刺激的条件，以使 ECG 的 RR 间隔较刺激开始前延长约 100 毫秒。

[2178] 用可编程的电子刺激仪刺激双侧迷走神经，以 300 毫秒为基础周期长度，通过

S1-S2 额外刺激技术测定心房和心室的有效不应期。一连 10 个基础刺激 (S1) 后,以 2 倍于心脏舒张阈值给予一个期前刺激 (S2)。随后将 S1-S2 间隔缩短 2 毫秒,并将 S2 不能产生传播式反应的点定义为有效不应期。

[2179] 进行药效评价时,在给药前测定心房和心室的有效不应期,然后经静脉施用各个化合物,剂量为 0.3mg/Kg 或 0.6mg/Kg,并从给药后 5min 开始测定心房和心室的有效不应期。

[2180] 结果以心房和心室有效不应期的延长时间表示,即 [给药后的有效不应期]-[给药前的有效不应期](毫秒)。

[2181] 结果

[2182] 本发明的化合物显示出选择性延长心房有效不应期的作用,结果如下表所示。

[2183] 表

[2184]

合成实施例号	剂量(mg/kg)	心房的不应期(毫秒)
2	0.6	21
4	0.6	30
6	0.6	20
7	0.6	25
8	0.6	23
14	0.3	27
18	0.3	27
19	0.3	26

[2185]

23	0.3	22
24	0.3	23
25	0.3	27
26	0.3	24
27	0.3	32
41	0.3	21
47	0.3	24
48	0.3	23
52	0.3	28
53	0.3	30
58	0.3	28
59	0.3	22
60	0.3	22
61	0.3	20
63	0.3	23
69	0.3	37
71	0.3	31
73	0.3	31
74	0.3	25
77	0.3	25

[2186] 本发明的效果

[2187] 本发明的化合物显示出选择性延长心房有效不应期的作用,因此可以用作抗心房纤颤剂和抗室上性心律失常剂,并可作为药物使用。而且,由于本发明化合物对心室的影响较小,因此有助于上述心律失常病症的安全治疗。