



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P940935 A2

HR P940935 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP⁶: C 07 D 309/32
C 07 D 211/86
C 07 C 323/22
A 61 K 31/365

(21) Broj prijave: P940935
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 17.11.1994.
(43) Datum objave prijave patenta: 30.04.1997.

(31) Broj prve prijave: 08/155,443
08/319,820 (32) Datum podnošenja prve prijave: 19.11.1993.
12.10.1994. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

Parke, Davis & Company, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, 48105 MI, US
Edmund L. Ellsworth, 6889 Kestrel Court, Brighton, 48116 MI, US
Elizabeth Lunney, 619 Ridgewood Court, Ann Arbor, 48103 MI, US
Bradley Dean Tait, 8431 Congress Drive, Canton, 48187 MI, US
Odvjetničko društvo MODRUŠAN & FILIPČIĆ, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **DERIVATI 5,6 DIHIDROPIRONA KAO INHIBITORI PROTEAZE I ANTIVIRUSNE TVARI**

(57) Sažetak: Predstavljeni izum odnosi se na nove derivate 5,6-dihidropirona i na odgovarajuće strukture koje potencijalno inhibiraju HIV aspartil proteazu, blokirajući infektivnost uzrokovanu HIV-virusom. Derivati 5,6-dihidropirona korisni su za razvitak terapije i za tretman bakterijskih i virusnih infekcija i bolesti uključujući AIDS. Predstavljeni izum također obuhvaća metode sinteze višefunkcionalnih 5,6-dihidropirona i analognih struktura.

HR P940935 A2

Područje izuma

Predstavljeni izum odnosi se na derivate 5, 6-dihidropirona koji inhibiraju aspartil proteaze, posebice aspartil proteazu nađenu u retrovirusima, uključujući i virus humane imunodeficijencije (HIV). Očekuje se da se 5,6-dihidropironi mogu koristiti kao antivirusne tvari za terapiju infekcija uzrokovanih HIV ili drugim retrovirusima koji koriste aspartil proteazu, te da budu korisni u tretmanu bolesti uzrokovanih retrovirusima, uključujući AIDS.

Do sada poznate spoznaje

Ime za sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA, engl. AIDS) predložen je 1982. s ciljem da se opišu kliničke manifestacije imunodeficijencije. Etiološki agens za AIDS je tek kasnije povezan s retrovirusima, virusom humane imunodeficijencije (HIV), odnosno podporodicom lentivirusa. Identificirana su barem dva infektivna soja HIV i to HIV-1 i HIV-2. U ovom prijedlogu termin HIV će se upotrebljavati kao opći termin koji se odnosi na sve sojeve i mutante virusa humane imunodeficijencije. Detaljni studij svojstava HIV omogućio je različite pristupe razvoju antivirusnih lijekova, uključujući i inhibiciju virusne aspartatske proteaze. (D. Richman, Kontrola virusnih bolesti, 45. Simpozij društva za opću mikrobiologiju, 261-313, (1990).

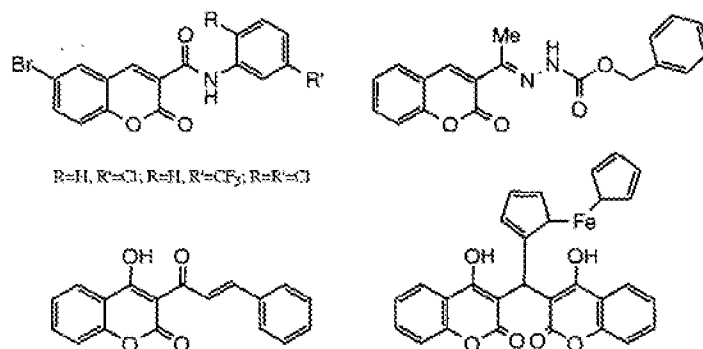
Aspartatske proteaze se mogu naći u mnogim retrovirusima, uključujući virus mačje imunodeficijencije (FIV), virus povezan s mijeloblastozom (MAV) i virus Rousovog sarkoma (RSV) [H. Toh et al. Nature, 315: 691 (1985); J. Kay, i B.M. Dunn, Biochim. Biophys. Acta, 1: 1048 (1990); C. Cameron, J. Biological. Chem., 168: 11711-720 (1993)]. Budući da postoje strukturne sličnosti između poznatih retrovirusnih proteaza, spojevi koji inhibiraju proteaze iz HIV mogu također inhibirati i proteaze drugih retrovirusa.

Aspartatska proteaza iz HIV je odgovorna za post-translacijsko oblikovanje virusnog poliproteinskog prekursora kao što je pol i gag. [M. Graves, Structure and Function of Aspartic Proteases, 395-405 (1991)]. Razgradnja ovih poliproteina je temeljna za sazrijevanje virusa, a proteolitička aktivnost neophodna za oblikovanje poliproteina ne može se odvijati djelovanjem staničnih enzima domaćina. Utvrđeno je da virusi koji ne sadrže ove proteaze kao i mutanti kod kojih je proteaza neaktivna nisu infektivni [C. Ping et al., J. Virol., 63: 2550-556 (1989) i N. Kohl et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 4686-90 (1987)]. Tako je utvrđeno da selektivni inhibitori HIV proteaza inhibiraju širenje virusa i stvaranje citopatoloških posljedica u kulturi akutno inficiranih stanica [(J. C. Craig, Antiviral Research, 16: 295-305 (1991)]. Zbog ovih razloga inhibicija HIV proteaza se smatra obećavajućim pristupom antivirusnoj terapiji.

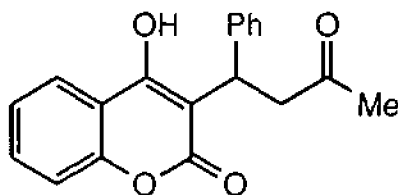
Inhibitori HIV proteaza su ekstenzivno obrađeni u [npr. A: Tomasselli et al., Chimica Oggi, 6-27 (1991) i T. Meek, J. Enzyme Inhibition, 6: 65-98 (1992)]. No međutim, većina navedenih inhibitora su peptidi i zbog toga nepogodni kao lijekovi, zbog dobro poznatih farmakoloških nepogodnosti koji se javljaju kod većine peptidnih lijekova (izlučivanje putem žuči, niska bioraspoloživost i nestabilnost u fiziološkom okolišu i.t.d.). Nepeptidni inhibitori HIV proteaza su zbog toga vrlo važni jer se mogu upotrijebiti kao korisni terapijski čimbenici.

Patent Hei 3-227923 tvrdi da kumarini imaju anti-HIV aktivnost. No međutim, jedino je 4-hidroksikumarin specifično opisan ali bez diskusije o mehanizmu djelovanja.

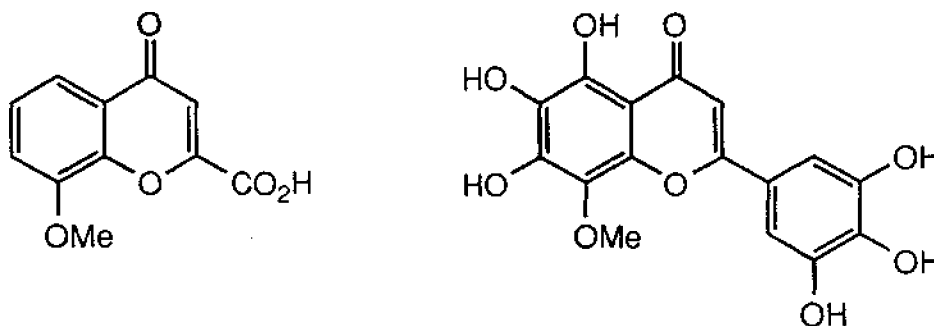
Svjetski patent 89/07939 navodi osam derivata kumarina kao inhibitora reverzne transkriptaze HIV-a s potencijalnom antivirusnom aktivnosti. Ovi derivati su heksaklorokumarin, 7-acetoksikumarin čije su strukture prikazane na slijedećoj slici.



Warfarin, (3-(α -acetonilbenzil)-4-hidroksikumarin), prikazan niže predstavljen je od R. Nagorny et al. u AIDS 7: 129-130 (1993) kao inhibitor stanično posredovanih i nestanično posredovanih HIV infekcija. Međutim, Warfarin je bio jedini istraživani analog pirona, a mehanizam njegovog djelovanja u inhibiciji HIV nije specificiran.

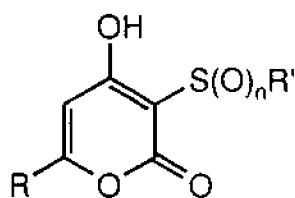


Pokazano je od Fairli et al., (Biochem. Biophys. Res. Comm., 188: 631-637, (1992) da odabrani flavoni, koji su strukturno različiti od 5,6-dihidropirone iz predstavljenog izuma, inhibiraju HIV-1 proteazu. Ti spojevi su prikazani niže.



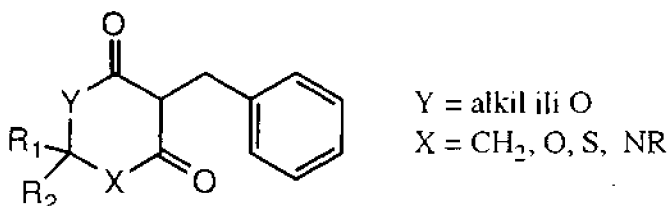
Patent Sjedinjenih Država broj 3,206,476 opisuje nekoliko pirona, posebice 3-supstituirane-4-hidroksi-6-aril-2-pirone kao sredstva za sniženje tlaka. Međutim, vrsta tih supstituenata u položaju 3 u tim heterociklima je ograničena samo na halogene i amino skupine, te alkanolamino derivate.

Patent Sjedinjenih Država broj 3,818,046 opisuje nekoliko derivata pirona, posebice 4-hidroksipirone s ugljikovim lancima koji sadrže sumpor u položaju 3 kao zaustavljače rasta i antimikrobne tvari. Ti pironi supstituirani su na slijedeći način: R = Me; M = H ili alkalijski metal; R' - H, alkil, fenil, halogenfenil, nitrofenil, niži alkilfenil, benzil, fenetil, naftilmetil, halogenbenzil, niži alkilbenzil, nitrobenzil, propargil, alil, cikloheksil, niži alkil, niži tioalkil ili adamantil; te n = 0 do 2.



R=Me

Proces priprave pirona prikazan je u Patentu Sjedinjenih Država br. 3,931,235. EP 278742 opisuje nekoliko cikličnih 2-benzoil-1,3-diona s herbicidnom aktivnosti. Svi ovi spojevi imaju 3-benzoil supstituente. Njihove strukture u keto tautomernim oblicima prikazana su niže:



Sažetak izuma

Predstavljeni izum zasniva se velikim dijelom na posebnim otkrićima izumitelja da novi derivati 5,6-dihidroksipirone,

kao i odgovarajući spojevi koji su odabrani iz širokog raspona "krojenih" molekulskih struktura, potencijalno inhibiraju HIV aspartil proteazu pri čemu blokiraju infekciju uzrokovanu HIV. Predstavljene izum također se zasniva na saznanju o mehanizmu djelovanja antivirusnih lijekova, posebice kao što je pokazano u odnosu strukture i aktivnosti karakteristične za anti-HIV spojeve koji uključuju derivate 5,6-dihidropirona.

Za otkrivene 5,6-dihidropirone očekuje se da budu izuzetno korisni u razvoju tretmana infekcija uzrokovanih virusima, posebno retrovirusima čija se replikacija i infektivnost osnivaju na aktivnosti aspartatske proteaze. Jedan takav retrovirus je i HIV. Zbog ovih razloga se očekuje da 5,6-dihidropironi s antivirusnom aktivnosti mogu biti korisni u terapiji bolesti i sindroma povezanih s virusnom patogenezom. Jedan takav sindrom je i AIDS.

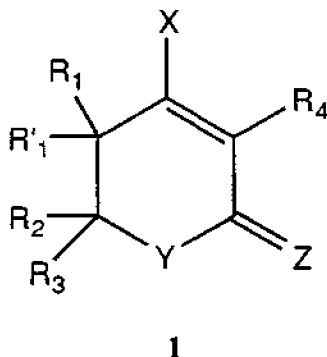
Priložena učinkovita sinteza biološki aktivnih 5,6-dihidroksipirona obuhvaća ili *de novo* konstituiranje jezgara 5,6-dihidropirona ili modifikaciju 5,6-dihidropirona s pogodnom funkcionalnošću. Nadalje, mnogi dani radni primjeri prikazuju pripremu specifičnih 5,6-dihidropirona čije strukture sadrže željene funkcionalne skupine s odgovarajućom geometrijom.

Testiranje specifičnih 5,6-dihidropirona kao inhibitora aspartatske proteaze iz HIV, temeljeno na ispitivanju hidrolize undekapeptidnih enzimskih supstrata, i testiranje 5,6-dihidropirona kao inhibitora rasta i infektivnosti virusa, temeljeno na ispitivanju infekcije stanične linije H9 virusom HIV-1_{iiib} soja, je također obuhvaćeno ovim izumom.

Predstavljene izumitelji razmatraju pripremu farmaceutski korisnih antivirusnih pripravaka koje obuhvaćaju jedan ili više otkrivenih 5,6-dihidropirona i odgovarajuće spojeve s farmaceutski kompatibilnim pomoćnim sredstvima. Također se razmatraju korištenja tih pripravaka samih ili u kombinaciji s drugim antivirusnim tretmanima, u tretmanu infekcija i bolesti uzrokovanih retrovirusima uključujući AIDS.

Predstavljene izumitelji razmatraju pripremu farmaceutski korisnih anti bakterijskih pripravaka koji obuhvaćaju jedan ili više otkrivenih 5,6-dihidropirona i odgovarajuće spojeve, skupa s farmaceutski kompatibilnim pomoćnim sredstvom.

Predstavljene izum odnosi se na spojeve ili na njihove farmaceutski kompatibilne soli niže prikazane formule 1.



gdje

X predstavlja OR₅, NHR₅, CH₂OR₅, CO₂R₆ ili SR₅, pri čemu R₅ predstavlja R₆ ili

COR₆, a R₆ neovisno može biti H, ravnolančana alkilna skupina koja sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma, razgranata ili ciklična alkilna skupina koja sadrži 3 do 7 ugljikovih atoma, alkilcikloalkilna skupina koja sadrži od 5-9 ugljikovih atoma, benzil, fenil ili heterociklil;

Z predstavlja O ili S;

Y predstavlja O, S, C(R₆)₂, NF ili NR₆;

R₁ i R_{1'} svaki za sebe je [CH₂]_{n1}-[W₁]_{n2}-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇;

R₂ je neovisno jedna od mogućih R₁ skupina, s ograničenjem da ukoliko W₁ predstavlja heteroatom n1 je cijeli broj od 1 do 4;

R₃ je neovisno jedna od mogućih R₁ skupina, s ograničenjem da ukoliko W₁ predstavlja heteroatom n1 je cijeli broj od 1 do 4;

R₂ i R₃ mogu skupa tvoriti nesupstituirani ili supstituirani tro- četvero-, petero- šestero- ili sedmeročlani prsten, pri čemu supstituenti predstavljaju jednu ili više niže navedenih R₇ skupina;

R₄ je [CH₂]_{n2}-[W₃]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₄]_{n4}-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇;

n_1, n_2, n_3, n_4 i n_5 svaki za sebe predstavlja cijeli broj od 0 do 4, 0 do 1, 0 do 4, 0 do 1, te 0 do 2;

W_1, W_2 , i W_4 svaki neovisno predstavlja O, OCONR_7 , S(O)_{n_5} , CO, $\text{C(=NR}_7\text{)NR}_7$, $\text{CR}_7=\text{CR}_7$, $\text{C}=\text{C}$, NR_7 , CS, $\text{C}=\text{N}-\text{R}_7$, $\text{C}=\text{NOR}_7$, NR_7SO_2 , SO_2NR_7 , $\text{C}=\text{C(R}_7\text{)}_2$, $\text{CR}_7\text{N(R}_7\text{)}_2$, CR_7OR_7 , $\text{C(R}_7\text{)}_2$, NCO_2R_7 , NR_7CO_2 , CO_2 , $\text{NCON(R}_7\text{)}_2$, NR_7CONR_7 , NCOR_7 , NR_7CO ili CONR_7 ;

W_3 predstavlja jednu od W_1 skupina s ograničenjem da ukoliko n_1 u R_4 jeste nula, tada W_3 predstavlja -CO, - $\text{CR}_7=\text{CR}_7$, - $\text{C}=\text{C}$, -CS, - $\text{C}=\text{N}-\text{R}_7$, - $\text{C}=\text{NOR}_7$, - $\text{CR}_7\text{N(R}_7\text{)}_2$, - $\text{C}=\text{C(R}_7\text{)}_2$, - CR_7OR_7 , - $\text{C(R}_7\text{)}_2$, - CO_2 , -CONR₇, pri čemu lijeva crtica označuje vezu s hidropiromskim prstenom;

R_7 je neovisno H, Ar, ravnolančana ili razgranata alkilna ili alkenilna skupina koja sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma, ili dvije R_7 skupine mogu skupa tvoriti prsten od 3 do 7 atoma, ili odgovarajući supstituirani derivat u kojem jedan ili više supstituenata predstavljaju CO_2R_6 , COR_6 , $\text{CON(R}_6\text{)}_2$, $\text{NR}_6\text{CON(R}_6\text{)}_2$, NR_6COR_6 , OR_6 , $\text{S(O)}_{n_5}\text{R}_6$, $\text{N(R}_6\text{)}_2$, Cl, Br, F, CF_3 Ar, OAr ili $\text{S(O)}_{n_5}\text{Ar}$;

Ar neovisno predstavlja fenil, naftil, petero- ili šesteročlani heterociklični prsten koji sadrži 1 do 4 heteroatoma, cikloalkil koji sadrži 3 do 6 atoma, fuzionirani sustav prstena koji sadrži 8-10 atoma ili odgovarajući supstituirani derivat, pri čemu supstituenti mogu biti F, Cl, Br, CN, NO_2 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{R}_6$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{C(Me)=CH}_2$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{N(R}_6\text{)}_2$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NR}_6\text{CON(R}_6\text{)}_2$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NR}_6\text{COR}_6$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OR}_6$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OCOR}_6$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OCON(R}_6\text{)}_2$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{CO}_2\text{R}_6$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{CON(R}_6\text{)}_2$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{COR}_6$, CF_3 , $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{S(O)}_{n_5}\text{R}_6$, OCH_2O ili $\text{O(CH}_2\text{)}_2\text{O}$; te

n_6 je neovisno cijeli broj od 0 do 3.

Više preferirani spojevi formule 1 iz predstavljenog izuma su oni u kojima

X predstavlja R_5 pri čemu R_5 predstavlja H ili COR_6 , a R_6 je kao što je gore definirano;

Z je O;

Y je O, S ili CH_2 ;

R_1 i R_1' svaki neovisno predstavlja H, F, $(\text{CH}_2)_{n_1}\text{CO}_2\text{R}_6$, $(\text{CH}_2)_{n_1}\text{OR}_6$ ili $(\text{CH}_2)_{n_1}\text{CON(R}_6\text{)}_2$;

R_2 je $[\text{CH}_2]_{n_1}-[\text{W}_1]_{n_2}-[\text{Ar}]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_2]_{n_4}-\text{R}_7$ s ograničenjem da kad W_1 predstavlja heteroatom, tada je n_1 cijeli broj od 1 do 4;

R_3 je neovisno jedna od skupina R_2 ;

R_2 i R_3 mogu biti dio petero-, šestero- ili sedmeročlanog prstena koji može biti supstituiran R_7 skupinama;

R_4 je $[\text{CH}_2]_{n_1}-[\text{W}_3]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_4]_{n_4}-[\text{Ar}]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_2]_{n_4}-\text{R}_7$;

n_1, n_2, n_3, n_4 i n_5 su kao što je gore definirano;

W_1 i W_4 neovisno predstavljaju O, S(O)_{n_5} , CO, $\text{CR}_7=\text{CR}_7$, NR_7 , CR_7OR_7 , $\text{C(R}_7\text{)}_2$, NR_7CO_2 , CO_2 , NR_7CONR_7 , CONR_7 ili NR_7CO ;

W_2 je kao što je gore definirano;

W_3 predstavlja CR_7OR_7 , $\text{C(R}_7\text{)}_2$, ili CONR_7 ;

R_7 je kao što je gore definirano;

Ar je kao što je gore definirano; te

n_6 je kao što je gore definirano.

Još više preferirani spojevi formule 1 iz predstavljenog izuma jesu oni u kojima:

X predstavlja OH;

Z predstavlja O;

Y predstavlja O;

R_1 i R_1' jesu H;

R_2 je $[\text{CH}_2]_{n_1}-[\text{W}_1]_{n_2}-[\text{Ar}]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_2]_{n_4}-\text{R}_7$ s ograničenjem da kad W_1 predstavlja heteroatom, tada je n_1 cijeli broj od 1 do 4;

R_3 je $[\text{CH}_2]_{n_1}-[\text{Ar}]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_2]_{n_4}-\text{R}_7$;

R_2 i R_3 mogu biti dio petero-, šestero-, ili sedmeročlanog prstena koji može biti supstituiran R_7 skupinama;

R_4 je $[\text{CH}_2]_{n_1}-[\text{W}_3]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_4]_{n_4}-[\text{Ar}]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_2]_{n_4}-\text{R}_7$;

n_1, n_2, n_3, n_4 i n_5 su kao što je gore definirano;

W_1 predstavlja O, S(O)_{n_5} , NR_7 , CONR_7 ili $\text{C(R}_7\text{)}_2$;

W_2 je kao što je gore definirano;

W_3 predstavlja $\text{C(R}_7\text{)}_2$;

W_4 neovisno predstavlja $\text{CR}_7=\text{CR}_7$, NR_7CONR_7 , $\text{C(R}_7\text{)}_2$, NR_7CO , CO ili CO_2 ;

R₆ je kao što je gore definirano;
 R₇ je kao što je gore definirano;
 Ar je kao što je gore definirano; te
 5 n₆ je kao što je gore definirano.

Još više od prethodnih preferirani spojevi formule 1 jesu oni u kojima:

X predstavlja OH;
 10 Z predstavlja O;
 Y predstavlja O;

R₁ i R₁' jesu H;

15 R₂ je CH₂-Ar-(CH₂)_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, CH₂-CH₂-Ar-(CH₂)_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, CH₂OAr-(CH₂)_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, ciklopentilmetil, (CH₂)₄-C(=O)N(R₇)₂, cikloheksilmetil, 2-(2-ili 3-tetrahidrofuranil)etil, 2-(2- ili 3-furanil)etil, propil, butil, izobutil, pentil, izopentil, 2-(ciklopropil)etil, (CH₂)₂C(CH₃)=CH₂, Ar-(CH₂)_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, fenil ili 2-,3-ili 4-piridil;

R₃ predstavlja Ar-(CH₂)_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, fenil, ciklopentil, cikloheksil, 2- ili 3-furanil, 2-ili 3-tienil, 2-, 3- ili 4-piridil, izobutil, pentil, CH₂-CH₂Ar ili izopentil;

20 R₂ i R₃ mogu biti dio nesupstituiranog ili supstituiranog petero-, šestero- ili sedmeročlanog prstena, a supstituenti mogu biti R₇ skupine prikazani su gore;

R₄ je kao što je gore definirano za više preferirane spojeve formule 1;
 n₁, n₂, n₃, n₄ i n₅ su kao što je gore definirano;

W₂, W₃ i W₄ jesu kao što je gore definirano za više preferirane spojeve formule 1;

25 R₆ je kao što je gore definirano;
 R₇ je kao što je gore definirano;
 Ar je kao što je gore definirano; te
 30 n₆ je kao što je gore definirano.

Slijede neki najpreferiraniji spojevi iz predstavljenog izuma:

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 35 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(3-fenilpropil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-fenoksietil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 5-(3-Klorfenil)-2-(2-feniletil)tio]-1,3-cikloheksandion;
 40 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-metoksifenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-metiltiofenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-metilfenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(1,1-dimetiletal)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 6-(4-Klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 45 6-(3-Klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-3-[(2-feniletal)tio]-6-[4-(fenilmetoksi)fenil]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-6-(4-metoksifenil)-3-[(2-feniletal)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-6-(4-metiltiofenil)-3-[(2-feniletal)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-6-(4-metilfenil)-3-[(2-feniletal)tio]-2H-piran-2-on;
 50 6-[1,1'-Bifenil]-4-il-5,6-dihidro-3-[(2-feniletal)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-6-[4-(1,1-dimetiletal)fenil]-3-[(2-feniletal)tio]-2H-piran-2-on;
 6-(3-Klorfenil)-5,6-dihidro-3-[(2-feniletal)tio]-2H-piran-2-on;
 6-[[1,1'-Bifenil]-4-iloksi]metil]-5,6-dihidro-3-[(2-feniletal)tio]-2H-piran-2-on;
 6-[1,1'-Bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(2-feniletal)tio]-2H-piran-2-on;
 55 4-[2,3-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-il]benzonitril;
 6-(4-Trifluormetilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 6-(3,5-Diklorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 6-(Pentafluorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilfenil)-3-[(2-feniletal)tio]-2H-piran-2-on;
 60 6-(2-Klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 6-Butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;

- 6-[1,1'-Bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-propil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-6-propil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-pentil-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-pentil-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-[2-(4-morfolinil)etoksi]fenil]-6-(2-feniletil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 1-[4-[3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]fenil-5-fenil-1H-pirol-2-propionska kiselina;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-3-[[2-(1-metiletil)fenil]tio]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[[3-fenilmetoksi]fenil]metil]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[5-metil-2-(1-metiletil)fenoksi]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on;
 N-(1,1-Dimetiletil)-1-[[3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]metil]-
 cikloheksankarbodilmid;
 6-Butil-3-[(1-etil-1H-indol-3-il)tio]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-hidroksifenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-hidroksifenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 [4-[5,6-Dihidro-4-hidroksi-2-okso-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-6-il]fenoksi]octena kiselina;
 [4-[5,6-Dihidro-4-hidroksi-2-okso-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-6-il]fenoksi]octena kiselina;
 Etil [4-[5,6-dihidro-4-hidroksi-2-okso-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-6-il]fenoksi]-acetat;
 Etil [4-[5,6-dihidro-4-hidroksi-2-okso-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-6-il]fenoksi]-acetat;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(2-hidroksietoksi)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(2-hidroksietoksi)fenil]-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[4-[2-(4-tiomorfolinil)etoksi]fenil]-2H-piran-2-on-S,S-dioksid;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-feniletil)tio]-6-[4-[2-(4-tiomorfolinil)etoksi]fenil]-2H-piran-2-on-S,S-dioksid;
 [4-[5,6-Dihidro-4-hidroksi-2-okso-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-6-il]fenoksi]-benzojeva kiselina;
 [4-[5,6-Dihidro-4-hidroksi-2-okso-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-6-il]fenoksi]-benzojeva kiselina;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(hidroksimetil)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(hidroksimetil)fenil]-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-3-[5-metil-1-(fenilmetil)heksil]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 3-[1-(cikloheksiltio)-5-metilheksil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 3-[2-(Cikloheksil-1-[(3-metilbutil)amino]etil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-3-[(4-metilpentil)(fenilmetil)amino]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[(tetrahidro-3-furanil(metil)-2H-piran-2-on;
 2,3-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-3-acetamid;
 2,3-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-3-butanamid;
 5-(4-Hidroksibutil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2(1H)-piridinon;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-1-metil-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2(1H)-piridinon;
 Fenilmetil 2-(1-metiletil)-2-[[3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)-tio]-2H-piran-2-
 -il]metil]hidrazinkarboksilat;
 N-[1-[[3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]-metil]ciklopentil]urea;
 N-[1-[[3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]-metil]ciklopentil]-N'-(fenilmetil)urea;
 Fenilmetil [1-[[3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]metil]ciklopentil]karbamat;
 6-[(2,3-Dimetil-1H-pirol-1-il)metil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-feniletil)-tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(4-morfolinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[3-(4-morfolinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(4-morfolinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(4-tiomorfolinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[3-(4-tiomorfolinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(4-tiomorfolinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[3-(1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)-tio]-2H-piran-2-on;

- 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(4-morfolinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[3-(4-morfolinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(4-morfolinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(4-morfolinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[3-(4-morfolinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(4-tiomorfolinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[3-(1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 10 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(3-morfolin-4-il-3-oksopropil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 15 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(4-morfolin-4-il-4-oksobutil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(5-morfolin-4-il-5-oksopentil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(3-tiomorfolin-4-il-3-okso-propil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(4-tiomorfolin-4-il-4-oksobutil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(5-tiomorfolin-4-il-5-oksopentil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 20 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(3-piperazin-1-il-3-oksopropil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(4-piperazin-1-il-4-oksobutil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(5-piperazin-1-il-5-oksopentil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-okso-propil]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-okso-butil]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 25 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-okso-pentil]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(3-morfolin-4-il-3-oksopropil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-morfolin-4-il-4-oksobutil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(5-morfolin-4-il-5-oksopentil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(3-morfolin-4-il-3-oksopropil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 30 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-tiomorfolin-4-il-4-oksobutil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(5-tiomorfolin-4-il-5-oksopentil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(3-piperazin-1-il-3-oksopropil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-piperazin-1-il-4-oksobutil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(5-piperazin-1-il-5-oksopentil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 35 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-okso-propil]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oksobutil]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-okso-pentil]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 Metil 2-t-butil-3-[[5,6-dihidro-4-hidroksi-2-okso-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-3-il]tio]benzoat;
 5-[3,6-Dihidro-4-hidroksi-5-[5-metil-3-(3-piridinilmetoksi)-2-izopropilfenil]tio]-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il]pentan
 40 kiselina;
 3-[[5-Etil-2-(1-metil-2-hidroksietil)fenil]tio]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenilmetil-2H-piran-2-on;
 5-[5-[(2-Ciklopentil-5-izopropilfenil)tio]-3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il]pentan kiselina;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[[2-[2-(3-piridinil)etil]fenil]tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[[5-(2-hidroksietil)-3-(2-feniletil)-2-izopropilfenil]tio]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on;
 45 4-[[5,6-Dihidro-4-hidroksi-2-okso-6,6-difenil-2H-piran-3-il]tio]-2-hidroksiindan;
 3-[[4,5-Dietil-2-(1-hidroksietil)fenil]tio]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(3-hidroksimetil-2-izopropil-5-metilfenil)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[[4-(hidroksimetil)fenil]metil]-6-pentil-6-fenil-2H-piran-2-on;
 50 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(3-hidroksifenil)metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-pentil-6-fenil-3-[[4-(piridin-3-ilmetoksi)fenil]metil]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[[2-izopropil-3-[2-(morfolin-4-il)etoksi]fenil]metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(3-metil-1-fenil-but-2-enil)-6,6-difenil-2H-piran-2-on;
 3-[(1,4-di-tert-Butil-1H-imidazol-2-il)tio]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 55 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-3-(3-metil-1-propil-but-2-enil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[[2-(hidroksimetil)fenil]metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 Diizobutilamino-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(2-feniletil)-6-fenil-3-(N-fenil-N-propilamino)-2H-piran-2-on;
 3-(3,4-Dihidro-2H-kinolin-1-il)-6-heksil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on;
 60 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)amino]-6,6-difenil-2H-piran-2-on;
 6-Butil-3-[(1,4-di-tert-butyl-1H-imidazol-2-il)amino]5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on;

- 6-Butil-3-3,5-dimetilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on;
 3-[4-[Fenilmetoksi]metil]-1-tert-butyl-1H-imidazol-2-il)amino]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on;
 3-(1-tert-Butil-4-metil-1H-pirol-2-il)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on;
 5 6-[2-[4-(5,5-Dimetil-4,5-dihidro-oksazol-2-il)fenil]etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 6-[2-[4-(4,4-Dimetil-4,5-dihidro-oksazol-2-il)fenil]etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 6-[2-[4-(1,1-Dioksotiomorfolin-4-il)fenil]etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izo-propil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 10 1-Hidroksi-4-[2-[4-hidroksi-5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-on];
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-1H-indol-5-il)etil]-3-[(2-izopropil-5-metoksifenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(2-feniletil)-6-fenil-3-(2-fenil-[1,3]ditiolan-2-il)-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-(2-feniletil)-6-[4-[(piridin-3-il)metoksi]fenil]-2H-piran-2-on;
 15 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-fenil-6-[5-(fenilmetil)amino-2,2-dimetil-pentil]-2H-piran-2-on;
 N-Benzil-5-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropil)fenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]-4,4-dimetil-pentanamid;
 1-[2-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]-1-feniletil]-3-piridin-2-ilmetilurea;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(5-hidroksipentil)-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 tert-Butil 5-[4-hidroksi-5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoat;
 20 6-[4-[4,4-Dimetil-4,5-dihidro-oksazol-2-il)butil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izo-propilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-on;
 Fenilmetil 1-[[3,5-Dihidro-4-hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il]metil]cikloheksil]metil-karbamat;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[2-(4-piridil)etil]-2H-piran-2-on;
 25 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(5-hidroksi-2-metilfenil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-(3-morfolin-4-il)fenil]etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[2-feniletil]-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-piridil)-2H-piran-2-on;
 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[2-(2-tienil)etil]-2H-piran-2-on;
 6-[2-(2-Furil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on;
 30 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[2-(1H-pirol-2-il)etil]-2H-piran-2-on;
 Metil 5-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoat;
 Etil 5-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoat;
 Propil 5-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoat;
 Izopropil 5-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoat;
 35 tert-Butil 5-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoat;
 Benzil 5-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoat;
 tert-Butilni 3-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]karbamat;
 Benzilni 3-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]karbamat;
 1-Benzil-3-{3-[4-hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]-propil}-urea;
 40 N-Benzil-4-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]butan-1-sulfonamid;
 4-[4-Hidroksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]-butan-1-sulfonamid;
 4-[4-Hidroksi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-5,6-dihidro-1H-piridin-2-on;
 4-[4-Hidroksi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-on;
 3-Hidroksi-2-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-5-fenil-5-(2-feniletil)-cikloheks-2-enon;
 45 3-Hidroksi-2-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-5-fenilcikloheks-2-enon;
 4-Hidroksi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)sulfonyl]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 4-Hidroksi-3-(2-izopropilbenzoi)-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 4-Hidroksi-3-[metoksilmino(fenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 4-Hidroksi-3-[metilmino(fenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 50 2,3-Dihidro-4'-hidroksi-3,3-dimetil-5'-[2-izopropilfenil)tio]-spiro[4H-1-benzopiran-4,2'-[2H]piran]-6'(3'H)-on;
 2,3-Dihidro-4'-hidroksi-2,2-dimetil-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[1H-inden-1,2'-[2H]piran]-6'(3'H)-on;
 2,3-Dihidro-4'-hidroksi-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[1H-inden-1,2'-[2H]piran]-6'(3'H)-on;
 4"-Hidroksi-5"-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-dispiro[ciklopropan-1,2'(3'H)-[1H]-inden-1',2"-[2H]piran]-6"(3"H)-on;
 3,4-Dihidro-4'-hidroksi-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[naftalen-1(2H),2'-[2H]piran]-6'(3'H)-on;
 55 3,4-Dihidro-4'-hidroksi-2,2-dimetil-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[naftalen-1,2'-[2H]piran]-6'(3'H)-on;
 3',4'-Dihidro-4"-hidroksi-5"-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-dispiro[ciklopropan-1,2'(1'H)-naftalen-1,2"[2H]piran]-6"(3"H)-on;
 4-Hidroksi-3-(2-izopropilfenoksi)-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 4-Hidroksi-3-(2-izopropil-5-metilfenoksi)-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 60 3-(2-tert-Butilfenoksi-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 5-[5-(2-Ciklopentilfenoksi)-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentan kiselina;

4-Hidroksi-3-(2-izopropil-5-metilfenoksi)-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 6-Ciklopentilmetil-4-hidroksi-3-(2-izopropilfenoksi)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 3-(Ciklopropilfenilamino)-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 N-[3-[Ciklopropil[4-hidroksi-2-okso-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]amino]fenil]benzensulfonamid;
 5 [3-[Ciklopropil[4-hidroksi-2-okso-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]amino]fenil]amid kinolin-8-sulfonska kiselina;
 3-[(Ciklopropilfenilamino)-4-hidroksi-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 4-Hidroksi-6-izobutil-6-(2-feniletil)-3-(fenilpropilamino)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 N-[4-Hidroksi-2-okso-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]-N-fenil-metansulfonamid;
 10 N-[6-(2-Benzo[1,3]dioksol-5-il-etil)-4-hidroksi-2-okso-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]-N-3-(metilbutil)benzensulfonamid;
 3-[Ciklopentil(ciklopentilmetil)amino]-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 4-Hidroksi-3-[metoksi(fenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 3-[Ciklopentil(ciklopentiloksi)metil]-4-hidroksi-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 15 3-(1-Ciklopentiloksi-3-metilbutil)-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 6-Ciklopentil-3-[ciklopentil(izopropoksi)metil]-4-hidroksi-6-metilbutil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 4-Hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 4-Hidroksi-6-izobutil-3-[2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-[(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 3-[(2-tert-Butil-furan-3-il)tio]-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 20 4-Hidroksi-3-[(3-izopropil-piridin-4-il)tio]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 3-[(2-Ciklopentil-piridin-3-il)tio]-4-hidroksi-6-pentil-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 4-Hidroksi-6-izobutil-3-[(3-izopropil-izoksazol-4-il)tio]-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;
 5-[(2-Izopropil-5-metilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-2-(2-feniletil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilacetat;
 2-[2-(benzo[1,3]dioksol-5-il)etil]-5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilpropionat;
 25 5-[4-Izobutiriloksi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentan kiselina;
 N-[3-[Ciklopropil[4-(acetoksi)-5,6-dihidro-2-okso-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-3-il]metil]fenil]benzensulfonamid;
 5-[Ciklopropil[3-[(fenilsulfonil)amino]fenil]metil]-3,6-dihidro-6-okso-2,2-difenil-2H-piran-4-il propionat;
 3,5-Dihidro-6-okso-2-(2-feniletil)-5-(1-fenilpropil)-2-propil-2H-piran-4-il 2,2-dimetilbutanoat; te
 5-[Ciklopropil[3-[(etilsulfonil)amino]fenil]metil]-3,6-dihidro-6-okso-2-(2-feniletil)-2-propil-2H-piran-4-il
 30 benzenacetat;

Detaljan opis izuma

Termin "alkil" ovdje označuje ravni ili razgranati lanac ugljikovodičnog radikala koji, ukoliko nije drugačije
 35 specificirano, sadrži od 1 do 12 ugljikovih atoma, a uključuje primjerice metil, etil, butil, n-propil, izopropil, n-butyl, s-butyl, izobutil, tert-butyl, n-pentil, n-heksil, n-heptil, n-oktil, n-nonil, n-decil, udecil i dodecil. Alkilne skupine mogu imati jedno ili više mjesta nezasićenja, kao što su dvostruke i trostruke veze. Alkilna skupina je supstituirana ili nesupstituirana, a to može biti s 1 do 3 od slijedećih supstituenta: alkil, alkoksi, tioalkoksi, svi kao ovdje definirani, hidroksi, tiol, nitro, halogen, amino, formil, karboksil, nitril, -NH-CO-R, -CO-NH-, -CO₂R, -COR, aril ili heteroaril pri čemu su alkil (R), aril i heteroaril također kao što su ovdje definirani.

Termin "cikloalkil" označuje, ukoliko nije drugačije specificirano, ugljikovodični prsten koji sadrži 3 do 12 ugljikovih atoma, primjerice ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil i adamantil. Kad je to moguće, cikloalkilna skupina može sadržavati dvostruku vezu. Cikloalkilni prsten može biti nesupstituiran ili supstituiran s 1 do 3 od slijedećih
 45 skupina: alkil, alkoksi, tioalkoksi, koje su sve kao što su ovdje definirane, hidroksi, tiol, nitro, halogen, amino, formil, karboksil, nitril, -NH-CO-R, -CO-NH-, -CO₂R, -COR, aril ili heteroaril, pri čemu su alkil (R), aril i heteroaril kao što su ovdje definirani.

Termin alkilcikloalkil označuje cikloalkilnu skupinu, kao što je ovdje definirana, koja je direktno spojena na alkilnu skupinu, kao što je ovdje definirana.

Termin "alkoksi" i tioalkoksi" označuje O-alkil ili S-alkil, a alkil je kao što je gore definiran.

Termin spirociklil se odnosi na karbociklični ili heterociklični prsten čiji se krajevi sastaju je jedinom ugljikovom atomu lanca ili drugog prstena.

Termin "aril" označuje aromatski radikal koji je fenilna skupina, benzilna skupina, naftilna skupina, fluarenilna skupina, pirenilna skupina, antracilna skupina, ili fuzionirani prstenovi dobiveni od dva fenila, naftila, te petero- ili šesteročlanih prsten koji sadrže 0 do 3 heteroatoma, a može biti odabran od kinolina, izokinolona, indola, indana, benzofurana, benzotiofena, benzoksazola, benzotiazola, bezizoksazola, kumarina, benzimidazola i sličnih, a može biti nesupstituiran ili supstituiran s 1 do 3 od slijedećih supstituenta: alkil kao što je gore definiran, alkoksi kao što je gore definiran,

tioalkosi kao što je gore definiran, hidroksi, tiol, nitro, halogen, amino, formil, karboksi, nitril, -NHCOR, -CONHR, -CO₂R, -COR, aril ili heteroaril, pri čemu su alkil (R), aril i heteroaril kao što su gore definirani.

Termin "heteroaril" i "heterociklil" predočen s "Ar" označuje heterociklični radikal koji je 2- ili 3-tienil, 2- ili 3-furanil, 2- ili 3-pirolil, 2-, 4- ili 5-imidazolil, 3-, 4- ili 5-pirazolil, 2-, 4- ili 5-tiazolil, 3-, 4- ili 5-izotiazolil, 2-, 4- ili 5-oksazolil, 3-, 4- ili 5-izoksazolil, 3- ili 5- 1,2,4-triazolil, 4- ili 5- 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 2-, 3- ili 4-piridinil, 3-, 4- ili 5-piridazinil, 2-pirazinil, 2-,4- ili 5-pirimidinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ili 8-kinolinil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ili 8-izokinolinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ili 7-indolil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ili 7-benzo[b]tienil, 2-, 4-, 5-, 6- ili 7-benzoksazolil, 2-, 4-, 5-, 6- ili 7-benzimidazolil, 2-, 4-, 5-, 6- ili 7-benzotiazolil, 1- ili 2-piperazinil, 2-, 3- ili 4-morfolinil, 2-, 3- ili 4-tiomorfolinil, 1-, 2- ili 3-pirolidinil, 2- ili 3-tetrahidrofuranil, 2-, 3- ili 4-tetrahidropiranil, 2-, 3- ili 4-piperidinil, 1-, 2-, 4-, 5- ili 6-tetrahidropirimidinil, 2-dioksolinil, 2-, 4 ili 5-imidazolidinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ili 7-indolinil, nesupstituiran ili supstituiran s 1 ili 2 supstituenta koji mogu biti alkil kao što je gore definiran, aril kao što je gore definiran, alkoksi kao što je gore definiran, tioalkoksi kao što je gore definiran, hidroksi tiol, nitro, halogen, formil, amino, karboksil, nitril, -NHCOR, -CO₂R, -COR u kojima je alkil kao što je gore definiran. "Halogen" označuje fluor, klor, brom ili jod.

Neko spojevi formule 1 mogu dalje tvoriti farmaceutski kompatibilne soli nastalih adicijom kiseline i/ili baze. Svi ti oblici obuhvaćeni su u ovom izumu.

Farmaceutski kompatibilne soli formule 1 koje nastaju adicijom kiseline izvode se iz netoksičnih anorganskih kiselina kao što je klorovodična, dušična, fosforna, sumporna, bromovodična, jodovodična, fluorovodična, fosforasta kiselina i slične, kao i soli koje se izvode od netoksičnih organskih kiselina kao što su alifatske mono- i dikarboksilne kiseline, fenilom supstituirane alkan kiseline, hidroksi alkan kiseline, alkan dikiseline, aromatske kiseline alifatske i aromatske sulfonske kiseline itd. Takve soli uključuju sulfate, nitrate, fosfate, monohidrogenfosfate, dihidrogenfosfate, metafosfate, pirofosfate, kloride, bromide, jodide, acetate, trifluoracetate, propionate, kaprilate, izobutirale, oksalate, malonate, sukcinat, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, klorbenzoate, metilbenzoate, dinitrobenzoate, ftalate, benzensulfonate, toluensulfonate, fenilacetate, citrate, laktate, maleate tartarate, metansulfonate i slične. Također su razmatrane soli aminokiselina kao što su arginati i slično, glukonati galakturonati (vidi, na primjer Berge, S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19(1977)).

Soli nastale adicijom kiseline od spomenutih bazičnih spojeva pripremaju se spajanjem slobodne baze s potrebnom količinom kiseline na konvencionalni način.

Farmaceutski kompatibilne soli dobivene adicijom baze nastaju s metalom ili aminom, kao što su alkalijski metali, zemnoalkalijski metali ili organski amini. Primjeri metala koji su korišteni kao kationi su: natrij, kalij, magnezij, kalcij i slično. Primjeri pogodnih amina su: N,N'-dibenziletildiamin, klorprokain, kolin, dietanolamin, dicikloheksilamin, etilendiamin, N-metilglukamin i prokain (vidi primjerice Berge, S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1977)).

Soli nastale adicijom baze od spomenutih kiselih spojeva pripremaju se spajanjem slobodne kiselinske skupine s potrebnom količinom baze na konvencionalni način.

Neki spojevi iz predstavljenog izuma mogu postojati u nesolvatiziranom obliku kao i u solvatiziranom obliku, uključujući oblike hidrata. Općenito, solvatizirani oblici uključujući i hidrate ekvivalentni su nezolvatiziranim oblicima i namjera ih je obuhvatiti u predstavljenom izumu.

Neki spojevi iz predstavljenog izuma mogu se pripremiti, kao i davati u širokom rasponu oralnih i parenteralnih oblika doze. Tako se spojevi u predstavljenom izumu mogu davati injekcijom koja može biti intravenozna, intramuskularna, subkutana, intraduodenalna ili intraperitonealna. Također se spojevi iz predstavljenog izuma mogu davati inhalacijom, primjerice intranasalno. Nadalje, spojevi se iz predstavljenog izuma mogu davati transdermalno. Bit će očito stručnim osobama da slijedeći oblici doza mogu sadržavati kao aktivnu komponentu ili spoj formule 1 ili odgovarajuću farmaceutski kompatibilnu sol formule 1. Za pripremu farmaceutskih pripravaka od spojeva iz predstavljenog izuma, farmaceutski kompatibilna pomoćna sredstva mogu biti ili čvrsta ili tekuća. Čvrsti oblici pripravaka uključuju praške, tablete, pilule, kapsula, vrećice, supozitorije i disperzivne granule. Čvrsto pomoćno sredstvo može biti jedna ili više tvari koji također mogu djelovati kao razrjeđivači, sredstva za poboljšanje okusa, veziva, konzervansi, sredstva za raspadanje tableta ili sredstva za kapsuliranje.

U prašcima je fino usitnjeno čvrsto pomoćno sredstvo u smjesi s fino usitnjenom aktivnom komponentom.

U tabletama se aktivna komponenta miješa se s pomoćnim sredstvom koji ima potrebna vezujuća svojstva u pogodnom omjeru i smjesa se preša u željeni oblik i veličinu.

Praški i tablete preferirano sadrže od oko pet ili deset do oko sedamdeset posto aktivne tvari. Pogodna pomoćna sredstva su: magnezij-karbonat, magnezij-stearat, talk, šećer, laktoza, pektin, dekstrin, kukuruzni škrob, želatina, tragakant, metilceluloza, natrij-karboksimetilceluloza, vosak niskog tališta, kakao maslac, i slično. Termin "priprava" uključuje formulaciju aktivnog spoja sa sredstvom za kapsuliranje kao pomoćnim sredstvom, tvoreći kapsulu s ili bez drugih pomoćnih sredstava, koja je pri tom okružena pomoćnim sredstvom, pa je sredstvo sastavni dio kapsule. Slično, vrećica je uključena i u oriblete. Tablete, praški, kapsule, pilule, vrećice i oriblete mogu se koristiti kao čvrsti oblici doze pogodne za oralno davanje.

Za pripravu supozitorija koristi se vosak niskog tališta, kao što je smjesa glicerida masnih kiselina ili kakao maslac, koji se prvo rastali, te se u njemu homogeno dispergira aktivna komponenta. Zatim se rastaljena homogena smjesa premjesti u pogodne kalupe, ostavi da se ohladi do očvršćivanja.

Pripravci tekućeg oblika uključuju otopine, suspenzije i emulzije, primjerice vodenu otopinu ili otopinu vodenog propilen glikola. Za parenteralnu injekciju tekući pripravci se mogu formulirati u otopini vodenog polietilen glikola.

Vodene otopine pogodne za oralnu upotrebu se mogu pripremiti otapanjem aktivne komponente u vodi i po želji dodati pogodna sredstva za bojenje i okus, stabilizatore i ugušćivače.

Vodene suspenzije pogodne za oralnu upotrebu mogu se pripremiti disperzijom fino usitnjene aktivne komponente u vodi s vikožnim materijalom kao što su prirodne ili umjetne gume, smole, metilceluloza, natrij-karboksimetilceluloza i ostale dobro poznate tvari za suspenziju.

U izum su također uključeni i čvrsti pripravci koji se pretvaraju kariko prije korištenja u tekuće oblike za oralno davanje. Takvi tekući oblici uključuju otopine, suspenzije i emulzije. Ti pripravci mogu sadržavati uz aktivnu komponentu i sredstva za bojanje, za ukus, stabilizatore, pufere, umjetne i prirodne zaslađivače, sredstva za raspadanje, ugušćivače, solubilizatore i slično.

Farmaceutski pripravci su preferirano u jedinicama doze. U takvim oblicima pripravak je podijeljen u jedinice doze od kojih svaka sadrži odgovarajuću količinu aktivne tvari. Jedinica doze može biti pakirani pripravak ili paket koji može sadržavati više jediničnih pripravaka, kao što su pakirane tablete, kapsule i praški u bočice ili ampule. Jedinica doze oblika također može biti kapsula, vrećica, ili orbileta za sebe ili može biti prisutno odgovarajući broj od bilo kojeg oblika za pakiranje.

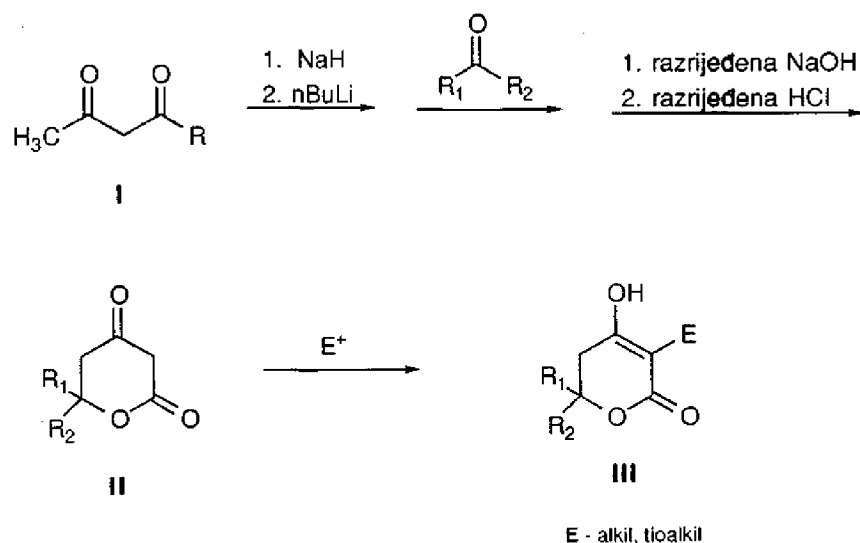
Količina aktivne komponente u jedinici doze pripravka može se kretati od 0.1 mg do 100 mg, preferirano 0.5 mg do 100 mg, već prema potrebama određene primjene i mogućnosti aktivne tvari. Pripravak može po želji sadržavati i druge kompatibilne terapijske tvari.

U terapijske svrhe kao antagonist proteaze retrovirusa uključujući HIV, ili kao sredstva za tretman bolesti AIDS, spojevi koji se koriste po farmaceutskoj metodi u ovom izumu, daju se dnevno u početnoj dozi od oko 0.01 mg do oko 100 mg/kg. Preferira se raspon dnevne doze od oko 0.2 mg do oko 10 mg/kg. Doza se, međutim, može mijenjati, ovisno u zahtjevima pacijenta, ozbiljnosti stanja koji je pod tretmanom i korištenom spoju. Određivanje pogodne doze za pojedini slučaj prepušta se stručnjaku. Općenito, tretman se započinje s manjim dozama koje su manje od optimalne doze spoja. Zatim se doza pomalo povećava do optimalnog efekta pod danim uvjetima. Dnevna doza se po želji može podijeliti, te davati u obrocima tijekom dana.

Općenita sinteza derivata 5,6-dihidropirona

Schema I prikazana dolje ilustrira pripravu supstituiranih dihidropirona III.

HEMA I

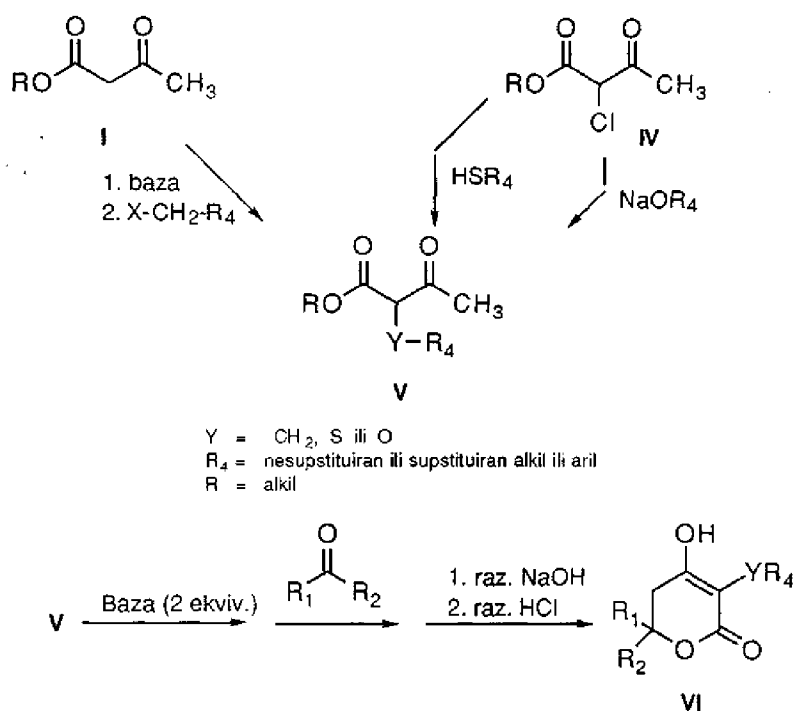


Metil acetoacetatu (I) dodaje se metalni hidrid, preferirano natrij-hidrid u THF ili eteru pri -20°C do +10°C, a zatim jača bazom, obično n-BuLi u otapalu kao što je THF ili eter pri -20°C do +10°C, pri čemu nastaje dianion. Reakcijskoj smjesi je dodan odgovarajući supstituirani aldehid ili keton, ostavljena je da još reagira dodatnih 15 minuta do 24 data, te na kraju obrađena, pri čemu nastaje β-ketolakton (dihidropiron) II. Spoj II je preveden u željene pirone III djelovanjem pogodnog elektrofila kao što je tiotosilat, alkil halogenid i slično u otopini etanola ili DMF koja sadrži inertnu bazu kao što je trietilamin i/ili natrij-bikarbonat pri 25 °C do 80°C.

Za svrhu gornje i ostalih sinteza spojeva iz predstavljenog izuma, reaktivne funkcionalne skupine prisutne u polaznim spojevima, reakcijskim međuproduktima ili produktima reakcije, mogu se zaštititi tijekom kemijskih reakcija korištenjem zaštitnih skupina koje pretvaraju reaktivnu funkcionalnu skupinu u dovoljno inertnu za reakcijske uvjete. (Vidi primjerice Protective Groups in Organic Synthesis, 2 ed., T. W. Green i P. G. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY 1991). Tako se primjerice mogu koristiti slijedeće zaštitne skupine pogodne za smanjivanje reaktivnosti amino, hidroksil i ostalih skupina: karboksilne acilne skupine, kao što su formil, acetyl, trifluoracetyl; alkoksikarbonilne skupine, kao što su etoksikarbonil, t-butoksikarbonil (BOC), β,β,β-trikloetoksikarbonil (TCEC), β-jodetoksikarbonil; ariloksikarbonilne skupine kao što su benziloksikarbonil, p-metoksibenziloksikarbonil, fenoksikarbonil; trialkilsililne skupine kao što su trimetilsilil i t-butildimetilsilil (TBDMS); te skupine kao tritil, tetrahidropirani, viniloksikarbonil, o-netrifenilsulfenil, difenilfosfinil, p-toluensulfonil i benzil. Nakon završetka reakcije zaštitne skupine mogu se ukloniti po poznatim postupcima. Primjerice, BOC skupina može se ukloniti acidolizom, tritilna skupina hidrogenolizom, TBDMS djelovanje fluorid-iona, a TCEC djelovanjem cinka.

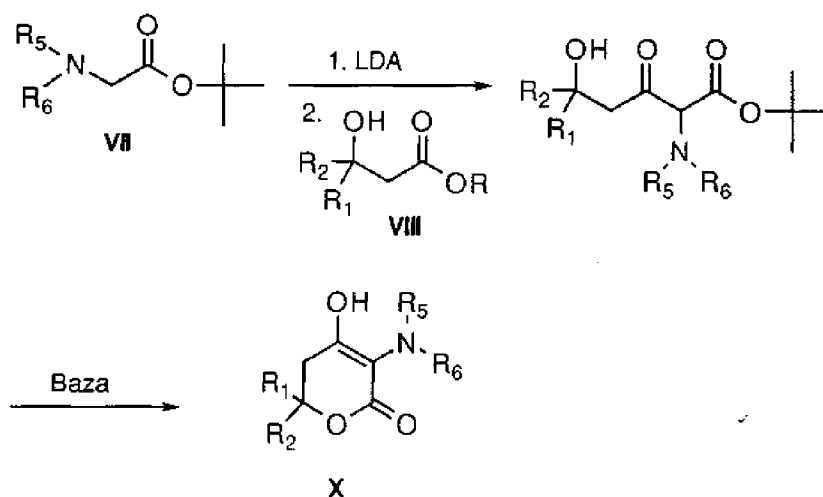
Shema II opisuje alternativnu sintezu dihidropirona supstituiranih u položaju C-3.

SHEMA II



Acetoacetatu I dodaje se baza kao što je natrij-hidrid ili natrij-etoksid u pogodnom otapalu kao što je THF, eter ili alkohol pri -20°C do 10°C , a nastali anion je "uhvaćen" s odgovarajućim supstituiranim alikil ili benzil halogenidom, obično bromidom ili jodidom, pri čemu nastaje ketoester V ($Y = \text{CH}_2$). Alternativno, na kloracetoacetat IV djeluje se tiolom, preferirano u prisutnosti pogodne baze kao što je trietilamin, piperidin ili piridin u pogodnom otapalu kao što je diklormetan pri -10°C do $+25^\circ\text{C}$ i dobiva se ketoester V ($Y = \text{S}$) (vidi Z. Voshida et al, Tetrahedron 26: 2987 (1970)). Potrebni tiol može se pripraviti iz odgovarajućeg fenola preko Newman-Kwartovog pregrađivanja (vidi primjerice H. Kwart i H. Omura, J. Am. Chem. Soc. 93: 7250 (1971); M. S. Newman i F. W. Hetzel, org. Syn. Coll. Voll. VI: 825 (1988); M. S. Newman i H. A. Karnes, J. Org. Chem. 31: 3980 (1966)) ili iz odgovarajućeg jodbenzena preko nukleofilne supstitucije s tioureom u prisutnosti nikla kao katalizatora (K. Takagi, Chem. Letters, 1307 (1985)). Slično, reakcijom spoja IV i alkoksida u pogodnom otapalu kao što je benzen, DMF ili smjesa THF i HMPA pri -10°C do 25°C nastaje acetoacetat V ($Y = \text{O}$) (vidi T. Sasaki et al., Tetrahedron 38: 85 (1982)). Međuprodukt V se zatim prevede u dihidropiron VI korištenjem općenitog postupka prikazanog u Shemi III.

SHEMA III

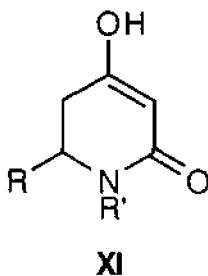


Esteru VII dodaje se pogodna baza kao što je litij-diizopropilamid, u pogodnom otapalu kao što je THF ili eter, pri -

78°C do 0°C, a na nastali anion djeluje se odgovarajućim sredstvom za aciliranje kao što je ester VIII, pri čemu nastaje ketoester IX. Ciklizacijom spoja IX npr. djelovanjem pogodnom bazom kao što je natrij-hidroksid ili natrij-alkoksid nastaje željeni dihidropiron X.

- 5 Bilo koji od 4-hidroksi-2H-piran-2-ona kao što su III, VI ili X mogu se konstruirati tako da sadrže pogodnu izlaznu skupinu (kao što su halogen, acetat, tosilat itd.) i jednom od R₁ ili R₂ supstituenta. Takva reakcija može uključivati esterifikaciju ili nastajanje amida korištenjem dobro poznatih metoda.

- 10 Nadalje, 4-hidroksi-2(1H)-piridinoni kao što su XI prikazani dolje već su poznati (npr. vidi M. J. Ashton et al., *Heterocycles* 28: (2) 1015 (1989)), mogu se prevesti u željeni inhibitor proteaze i antivirnu tvar analogno 5,6-dihidropironima korištenjem reakcija sličnih onima koje su korištene za pretvorbu II → III u gornjoj Shemi I.

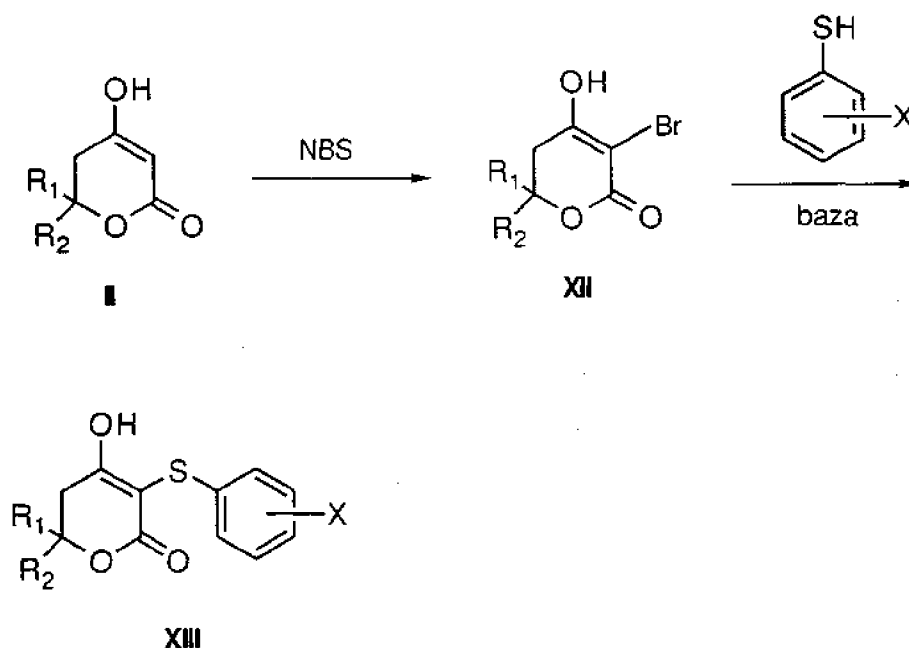


- 15 Supstituirani 1,3-cikloheksadioni se mogu pripremiti kao što je opisano od Werbela (vidi *J. Med. Chem.*, 35: 3429-47 (1992) i tamo navedene citacije). 1,3-Cikloheksadioni se mogu pretvoriti u supstituirane analoge korištenjem reakcija sličnih onima za pretvorbu II → III.

- 20 Derivati tetrahydro(tio)piran-2,4-diona mogu se pripremiti kao što je opisano u Patentu Sjedinjenih Država 4,842,638 i citatima u njemu. Tetrahydro(tio)piran-2,4-dioni mogu se prevesti u različite supstituirane analoge korištenjem reakcija sličnih onima za pretvorbu II → III.

Derivati koji sadrže tio skupinu u položaju 3, mogu se također pripremiti kao što je prikazano u Shemi IV.

HEMA IV



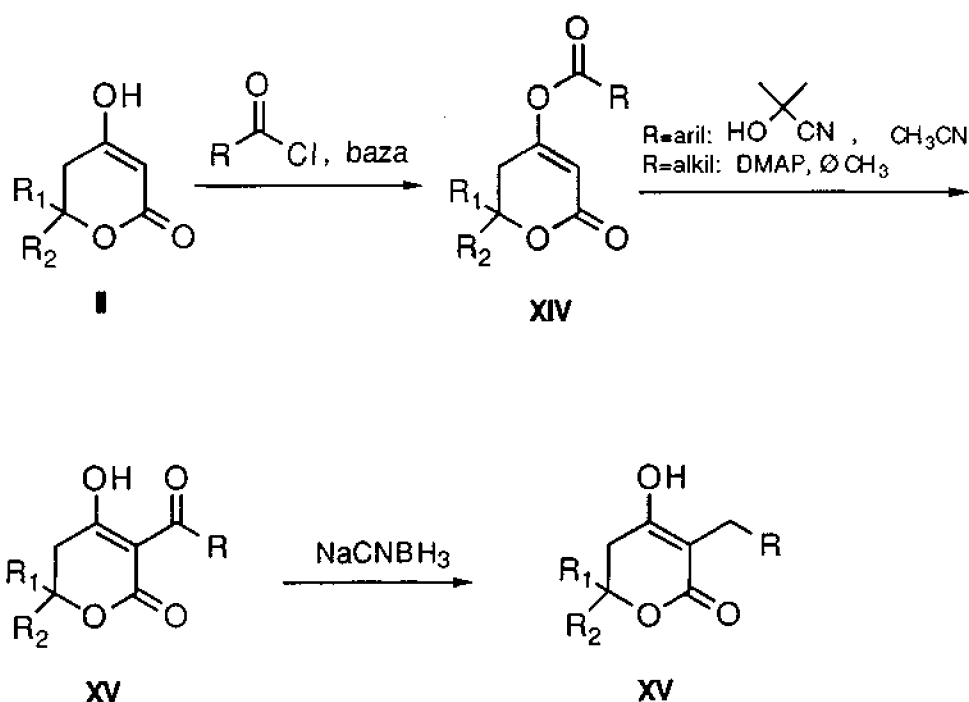
25

Dihidropironu II dodano je pogodno sredstvo za bromiranje kao što je N-bromosukcinimid, u pogodnom otapalu kao što

je t-butanol, tijekom 1 do 18 sati. Na nastali bromirani međuprodukt XII reagirano je tiolom, obično u prisutnosti odgovarajuće baze kao što je pridin ili piperidin, u pogodnom otapalu kao što je diklormetan pri 0°C do 25°C, pri čemu je dobiven željeni produkt XIII.

- 5 Alternativna sinteza derivata koji sadrže ugljik u položaju 3 prikazana je u Shemi V.

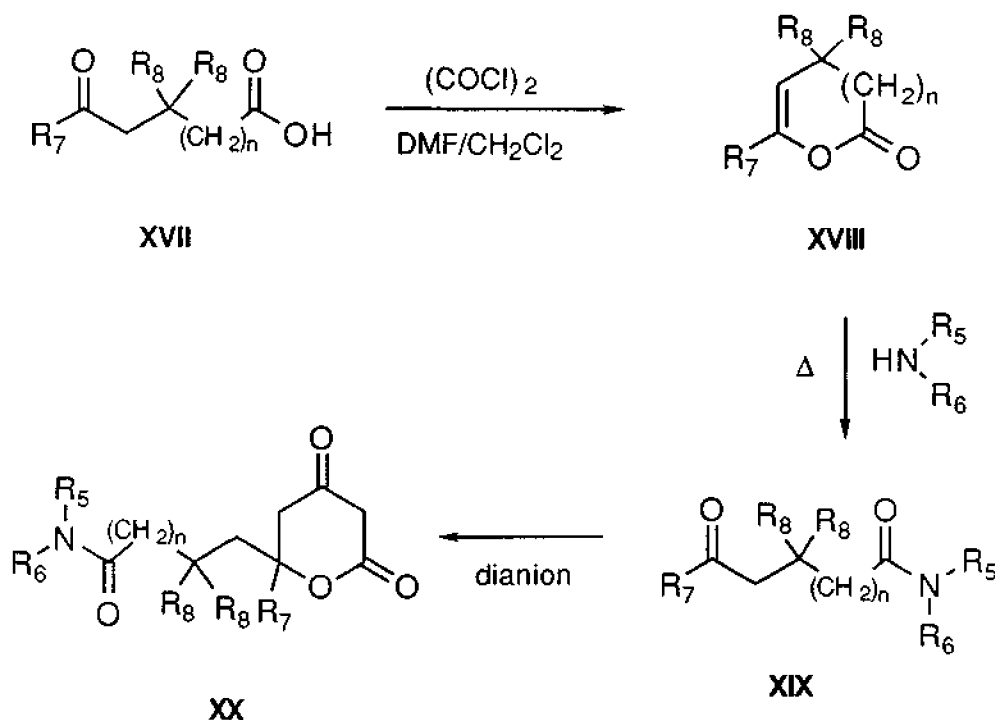
SHEMA V



- 10 Dihidropironu II dodana je pogodna kiselina, a produkt je pregrađen tako da daje međuprodukt XV prema postupku opisanom u U. S. Patentu 4, 842,638 (1989). Keto skupina spoja XV reducira se u metilensku odgovarajućim sredstvom za redukciju kao što je cijanoborhidrid ili vodik, u prisutnosti katalizatora, pri čemu nastaje spoj XVI.

U Shemi VI prikazana je moguća metoda za pripravu nekih 4-hidroksi-2H-piran-2-ona (kao što su III ili VI) s bočnim lancima R_1 ili R_2 koji sadrže amidnu skupinu.

HEMA VI



Potrebna kiselina XVII, koja je pripravljena prema literaturnim uvjetima, ciklizira u lakton XVIII u DMF i diklormetanu pri temperaturi od 0°C do 75°C. Laktonski prsten otvara se uz odgovarajući supstituirani amin sam ili u otapalu kao što je toluen, pri 75-110°C, pri čemu nastaje keto amid XIX. Na taj amid XIX djelovano je dianionom koji je opisan u Shemi I i nastaje lakton XX koji je identičan spoju II kod kojeg je R₁ predstavlja lanac koji sadrži novu amidnu skupinu. XX se može prevesti u željeni spoj korištenjem uvjeta opisanih u Shemi I.

Spojevi iz predstavljenog izuma mogu postojati u njihovom tautomernom obliku, tj. u enolnom i keto obliku spojeva prikazanih u Shemi I. Oba oblika kao i njihove smjese preferirani su dio ovog izuma.

Supstituirani propiofenoni pripremljeni su hidrogeniranjem odgovarajućih halkona u tetrahidrofuranu uz 5% Pd na BaSO₄ kao katalizator.

Halkoni su pripremljeni prema Kohler i Chadwell Org. Synth. Coll. Vol. I, 78, 1941.

Postupci pripreme derivata 5,6-dihidropirona

Općenita metoda 1

Metilacetoacetat je dokapan u smjesu heksanom pranog natrij-hidrida i bezvodnog tetrahidrofurana pri 0°C, te je reakcijska smjesa miješana pri 0°C (15 minuta do 1 sat). Zatim je dodan N-butil-litij pri 0°C i reakcijska smjesa miješana je pri 0°C (15 minuta do 1 sat). Dianionu je dodan je aldehid ili keton u tetrahidrofuranu, smjesa je miješana pri 0°C (15 minuta do 24 sati), te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu (15 minuta do 24 sati). Reakcijskoj smjesi je dodana voda i ostavljena je uz miješanje 15 minuta do preko noći. Nakon ekstrakcije dietil-eterom, vodeni sloj je zakiseljen kiselinom (2-6 M HCl) pri 0°C do pH 1-2, te je vodeni sloj ekstrahiran etil-acetatom ili CH₂Cl₂. Organski ekstrakti kisele otopine su spojeni, sušeni iznad MgSO₄ i koncentrirani.

Primjer A

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 13.67 g metil acetoacetata, 8.5 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 73.6 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 10 g benzaldehida i 300 mL tetrahidrofurana. Nakon

dodatka aldehida, reakcijska smjesa miješana 15 minuta pri -78°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Čvrsta tvar je ofiltrirana tijekom koncentriranja, (talište 145-146°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.8-3.05 (m, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 5.7 (dd, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H).

5 Primjer B

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-2H-piran-2-on (±)

10 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 12 g metil acetoacetata, 4.3 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 64.5 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 10g izovalerofenona i 300 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka fenona reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri -78°C, te 2 sata pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt čišćen je "flash" kromatografijom korištenejm heksan/etil-acetata 6/40-40/60 kao eluensa. Čvrsta tvar je razmuljena u dietil-eteru. (talište 123.5-125 °C).

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.81 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

Primjer C

20 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-metoksifenil)-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 5 mL metil acetoacetata, 2.0 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 25 mL 2.0 M n-butil-litija u heksanu, 7.0 mL 4-metoksibenzaldehida i 150 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri 0°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena 25 krutina (talište 159-162°C uz raspadanje).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.91 (dd, 2H), 3.57 (dd, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.66 (dd, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H).

Primjer D

30 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(metiltio)fenil]-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 10 mL metil acetoacetata, 4.0 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 60 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 18.8 mL 4-metiltiobenzaldehida i 200 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri -78 °C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je 35 dobivena krutina (talište 139-141°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.51 (s, 3H), 2.92 (dd, 2H), 3.58 (dd, 2H), 5.68 (dd, 1H), 7.27-7.31 (m, 4H).

Primjer E

40 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-(metilfenil)-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 10 mL metil acetoacetata, 3.7 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 58 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 10.9 mL p-tolualdehida i 250 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 1:5 minuta pri -78°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu 45 temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 138-139°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.39 (s, 3H), 2.93 (dd, 2H), 3.58 (dd, 2H), 5.69 (dd, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H).

50 Primjer F

6-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 5.0 mL metil acetoacetata, 2.0 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 31.5 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 9.0 g 4-(1,1-dimetiletil)benzaldehyda u 100 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri 0°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena 55 krutina (talište 164-165°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (s, 9H), 2.94 (dd, 2H), 3.59 (dd, 2H), 5.69 (dd, 1H), 7.31-7.47 (m, 4H).

60

Primjer G

6-(4-Klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on(±)

- 5 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 10 mL metil acetoacetata, 3.9 g 60% dispergirano NaH u ulju, 58 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 13.5 g 4-klorbenzaldehida i 250 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri -78°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 149-150°C).
- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.83 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.60 (dd, 2H), 5.67 (dd, 1H), 7.33-7.44 (m, 4H).

Primjer H

6-(3-Klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on(±)

- 15 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 5.0 mL metil acetoacetata, 2.0 g 60% dispergirano NaH u ulju, 25 mL 2.0 M n-butil-litija u heksanu, 6.5 g 3-klorbenzaldehida i 250 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri -78°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 122-124°C).
- 20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.83 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 3.60 (dd, 2H), 5.68 (dd, 1H), 7.25-7.42 (m, 4H).

Primjer I

25 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(fenilmetoksi)fenil]-2H-piran-2-on (±)

- Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 5.0 mL metil acetoacetata, 2.0 g 60% dispergirano NaH u ulju, 25 mL 2.0 M n-butil-litija u heksanu, 12.0 g 4-benziloksibenzaldehida i 150 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri 0°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 165-166°C).
- 30 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.91 (dd, 1H), 3.56 (dd, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.65 (dd, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 7H).

Primjer J

35 6-[1,1'-Bifenil]-4-il-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on (±)

- Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 13.0 mL metil acetoacetata, 5.3 g 50% dispergirano NaH u ulju, 60 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 16.3 g 4-bifenilkarboksaldehida i 300 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri 0°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 150-152°C).
- 40 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.97 (dd, 1H), 3.60 (dd, 2H), 5.77 (dd, 1H), 7.27-7.68 (m, 9H).

45 Primjer K

6-[[1,1'-Bifenil]-4-iloksi]metil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on (±)

- Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 4.76 mL metil acetoacetata, 1.97 g 50% dispergirano NaH u ulju, 19.5 mL 2.1 M n-butil-litija u heksanu, 8.7 g [[1,1'-bifenil]-4-iloksi]-acetaldehida i 200 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 60 minuta pri -78°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 152-154 °C).
- 50 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.83 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.61 (dd, 2H), 4.23 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.30-7.57 (m, 7H).
- 55

Primjer L

6-[1,1'-Bifenil]-4-il-6-butyl-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on (±)

60

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 13 mL etil acetoacetata, 5.3 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 60 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 21 g 1-[1,1'-bifenil]-4-il 1 pentanona i 300 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka ketona reakcijska smjesa miješana je 60 minuta pri -78°C, te dva sata pri sobnoj temperaturi. Čvrsti sirovi produkt pranje dva puta CH_2Cl_2 i dva puta etil-acetatom (talište 165-170°C).

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 0.7-1.9 (m, 7H), 2.0 (m, 2H), 3.0 (s, 2H), 4.9 (s, 1H), 7.3-7.8 (m, 9H), 11.3 (s, 1H).

Primjer M

4-[2,3-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2H-piran-2-il]-benzonitril ($\pm$)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 5.0 mL metil acetoacetata, 2.0 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 25 mL 2.0 M n-butil-litija u heksanu, 7.6 g 4-cijanobenzaldehida i 150 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 10 minuta pri 0°C, te je ostavljena pri sobnoj temperaturi preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 149-152°C).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H), 3.65 (dd, 2H), 5.75 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

Primjer N

6-(4-Trifluormetilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1 korištenjem 10 mL metil acetoacetata, 3.7 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 58 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 11.5 g 4-trifluormetilbenzaldehyda i 250 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 10 minuta pri 0°C, te 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 155-156°C).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.83 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H), 3.38 (dd, 2H), 5.76 (dd, 1H), 7.50-7.76 (m, 4H).

Primjer O

6-(3,5-Diklorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 2.5 mL metil acetoacetata, 1.0 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 12.5 mL 2.0 M n-butil-litija u heksanu, 5.1 g 3,5-diklorbenzaldehyda i 75 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 10 minuta pri 0°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 135-137°C).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.78 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 3.63 (dd, 2H), 5.64 (dd, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H).

Primjer P

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(pentafluorfenil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 2.5 mL metil acetoacetata, 1.0 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 12.5 mL 2.0 M n-butil-litija u heksanu, 3.4 mL pentafluorbenzaldehyda i 75 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 10 minuta pri 0°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 176-178°C).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.89 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.70 (dd, 2H), 6.02 (dd, 1H).

Primjer Q

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilfenil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 2.0 mL metil acetoacetata, 0.8 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 10 mL 2.0 M n-butil-litija u heksanu, 2.6 mL 3-metilbenzaldehyda u 100 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa miješana je 10 minuta pri 0°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 137-138°C).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.57 (dd, 2H), 5.68 (dd, 1H), 7.16-7.33 (m, 4H).

Primjer R

6-(2-Klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 2.5 mL metil acetoacetata, 1.0 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 12.5 mL 2.0 M n-butil-litija u heksanu, 3.3 mL 2-klorbenzaldehida i 75 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka aldehida reakcijska smjesa, miješana je 10 minuta pri 0°C, te 2 sata pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 124-125°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.63 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.68 (dd, 2H), 6.07 (dd, 2H), 7.3-7.65 (m, 4H).

Primjer S

6-Butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 2.7 mL metil acetoacetata, 1.1 g 60% dispergiranog NaH u ulju, 12.5 mL 2.0 M n-butil-litija u heksanu, 5.1 mL valerofenona i 75 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka ketona reakcijska smjesa miješana je 10 minuta pri 0°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, pri kojoj je miješana preko noći. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 124-126°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85 (t, 3H), 1.28 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H), 3.30 (dd, 2H), 7.28-7.42 (m, 5H).

Primjer T

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-propil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 5 mmol metil acetoacetata, 5.5 mmol 60% dispergiranog NaH u ulju, 5.5 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 5.5 mmol butirofenona i 14 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka ketona reakcijska smjesa miješana je 90 minuta pri 0°C. Reakcijska smjesa je ulivena u zasićenu otopinu NH₄Cl i ekstrahirana etil-acetatom. Organski sloj sušen je iznad MgSO₄, koncentriran, a ostatak je čišćen "flash" kromatografijom koristeći heksan/etil-acetat 80/20 kao eluens. Aldolski produkt je miješan pri sobnoj temperaturi sa 100 mL 0.1 M NaOH 3.5 sata. Reakcijska smjesa je obrađena prema Općenitoj metodi 1, a produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 124-126°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, 3H), 1.1-1.4 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

Primjer U

5,6-Dihidro-6-pentil-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 10 mmol metil acetoacetata, 11 mmol 60% dispergiranog NaH u ulju, 10.5 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 10.5 mmol heksanofenona i 28 mL tetrahidrofurana. Tijekom koncentriranja taloži se čvrsta tvar koja je razmuljena u dietil-eteru i filtrirana (talište 123-124°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83 (t, 3H), 1.1-1.4 (m, 6H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H).

Primjer V

5,6-Dihidro-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 25 mmol metil acetoacetata, 27.5 mmol 60% dispergiranog NaH u ulju, 26.25 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 25 mmol izoheksanofenona i 70 mL tetrahidrofurana. Tijekom koncentriranja taloži se čvrsta tvar koja je razmuljena u dietil-eteru i filtrirana (talište 134-136°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83 (dd, 6H), 1.1-1.3 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H).

Primjer W

5,6-Dihidro-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 20 mmol metil acetoacetata, 22 mmol 60% dispergiranog NaH u ulju, 21 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 20 mmol benzofenona i 70 mL tetrahidrofurana. Tijekom koncentriranja taloži se čvrsta tvar koja je razmuljena u dietil-eteru i filtrirana (talište 170.5-173°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.8 (s, 2H), 3.4 (s, 2H), 7.3-7.5 (m, 10H).

Primjer X

5,6-Dihidro-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 25 mmol metil acetoacetata, 27.5 mmol 60% dispergiranog NaH u ulju, 26.25 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 25 mmol 3-fenilpropiofenona i 70 mL tetrahidrofurana. Tijekom koncentriranja taloži se čvrsta tvar koja je razmuljena u dietil-eteru i filtrirana (talište 130-130.5°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.2-2.4 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.3 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 7.0-7.5 (m, 15H).

Primjer Y

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2(1H)-piridinon (±)

Naslovni spoj pripremljen je dekarboksilacijom 6-fenil-2,4-dioksopiperidin-3-karboksilata (pripremljeno po Ashton et al., Heterocycles 28: (2) 1015 (1989)) refluksiranjem u acetonitrilu (po Toda et al., J. Antibiotics 23: (2) 173 (1980)). Uklanjanjem otapala nastaje čvrsta tvar (talište 166-169°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.77 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.38 (s, 2H), 4.80 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H).

Primjer Z

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenoksimetil-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 0.85 mL metil acetoacetata, 350 mg 60% dispergiranog NaH u ulju, 5 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 2.0 g 2-fenoksi-1-fenil-etanona i 60 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka ketona reakcijska smjesa miješana je 10 minuta pri 0°C, te je miješana 1 sat pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 133-135°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.03 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 4.18 (dd, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.92-6.95 (m, 3H), 7.24-7.49 (m, 7H), 11.56 (s, 1H).

Primjer A1

6-(2-Benzo[1,3]dioksol-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 0.22 mL metil acetoacetata, 90 mg 60% dispergiranog NaH u ulju, 1 mL 2.1 M n-butil-litija u heksanu, 500 mg 3-(3,4-metilendioksifenil)propiofenona i 15 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka ketona reakcijska smjesa miješana je 10 minuta pri 0°C, te je miješana 2 sata pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 112-114°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.20-2.28 (m, 2H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.95 (dd, 2H), 3.32 (dd, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.52-6.70 (m, 3H), 7.33-7.44 (m, 5H).

Primjer B1

6-[2-(3,4-Diklorfenil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 1.7 mL metil acetoacetata, 630 mg 60% dispergiranog NaH u ulju, 9.85 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 4.0 g 3-(3,4-diklorfenil)propiofenona i 150 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka ketona reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri 0°C, te je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu uz miješanje 4 sata. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 145-147°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.18-2.35 (m, 2H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.96 (dd, 2H), 3.36 (dd, 2H), 6.90-7.50 (m, 8H).

Primjer C1

6-[2-(4-Fluorfenil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 3.4 mL metil acetoacetata, 1.2 mg 60% dispergiranog NaH u ulju, 18 mL 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 6.0 g 3-(4-fluorfenil)propiofenona i 200 mL tetrahidrofurana. Nakon dodatka ketona, reakcija je miješana 15 minuta pri 0°C, te 4 sata pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 155-157°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.23-2.29 (m, 2H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.97 (dd, 2H), 3.35 (dd, 2H), 7.34-7.47 (m, 5H), 6.91-7.07 (m, 4H).

Primjer D1

5,6-Dihidro-6-heksil-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 25 mmol metil acetoacetata, 27.5 mmol 60% dispergiranog NaH u ulju, 26.25 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 25 mmol heptanofenona i 70 mL tetrahidrofurana. Tijekom koncentriranja taloži se čvrsta tvar koja je razmuljena u dietil-eteru i filtrirana (talište 119-120.5°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (t, 3H), 1.1-1.4 (m, 8H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.89 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H).

Primjer E1

5,6-Dihidro-6-heksil-4-hidroksi-6-(4-metilpentil)-6-fenil-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 14.2 mmol metil acetoacetata, 15.6 mmol 60% dispergiranog NaH u ulju, 14.9 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 14.2 mmol izoheptanofenona i 50 mL tetrahidrofurana. Izoheptanofenon pripravljen je reakcijom odgovarajućeg kiselinskog klorida s AlCl₃ u benzenu kao što je opisano od Vogela u Practical Organic Chemistry 1978, 770-775. Tijekom koncentriranja taloži se čvrsta tvar koja je prekrizalizirana iz etil-acetata (talište 124-125°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80 (dd, 6H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.15-1.40 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.88 (d, 1H), 2.9 (d, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.3 (d, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H).

Primjer F1

6-(Ciklopentilmetil)-5,6-dihidro-6-heksil-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 25 mmol metil acetoacetata, 27.5 mmol 60% dispergiranog NaH u ulju, 26.25 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 25 mmol 2-ciklopentil-1-fenil-etanona i 70 mL tetrahidrofurana. 2-Ciklopentil-1-fenil-etanon pripravljen je reakcijom odgovarajućeg kiselinskog klorida s AlCl₃ u benzenu kao što je opisano od Vogela u Practical Organic Chemistry 1978, 770-775. Tijekom koncentriranja taloži se čvrsta tvar koja je prekrizalizirana iz etil-acetata (talište 158-160°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.8-0.9 (m, 1H), 1.0-1.1 (m, 1H), 1.2-1.8 (m, 7H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.9 (ABq, 2H), 4.8 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 11.3 (s, 1H).

Primjer G1

3,4-Dihidro-4'-hidroksi-spiro[naftlen-1(2H),2'-[2H]piran]-6' (3'H)-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 25 mmol metil acetoacetata, 27.5 mmol 60% dispergiranog NaH u ulju, 26.25 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 25 mmol α-tetralona i 70 mL tetrahidrofurana. Produkt je prekrizaliziran iz etil-acetat/dietil-etera (talište 117-119°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.7-1.9 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 2H), 2.95 (d, 1H), 3.1 (d, 1H), 3.5 (s, 2H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 1H).

Primjer H1

3-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)-propionska kiselina (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 25 mmol metil acetoacetata, 27.5

mmol 60% dispergirano NaH u ulju, 26.25 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu u 50 mL tališterahidrofurana, te 25 mmol natrij 3-benzoilpropionata u 60 mL tetrahidrofurana. Natrij 3-benzoilpropionat pripremljen je reakcijom kiseline (25 mmol) s NaH pranom u heksanu (26.25 mmol) u tetrahidrofuranu pri 0°C tijekom 30 minuta. Sirovi produkt je

čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH/CH₃CO₂H (90/10/0.2), pri čemu je dobivena viskozna guma.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.1-2.6 (m, 4H), 2.9 (d, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.3 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H).

Primjer I1

4-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)-maslačna kiselina (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 25 mmol metil acetoacetata, 27.5 mmol 60% dispergirano NaH u ulju, 26.25 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu u 50 mL tališterahidrofurana, te 25 mmol natrij 4-benzoilbutirata u 100 mL tetrahidrofurana. Natrij 4-benzoilbutirat pripremljen je reakcijom kiseline (25 mmol) s NaH pranom u heksanu (17.5 mmol) u tetrahidrofuranu pri 0°C tijekom 25 minuta. Sirovi produkt je

čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH/CH₃CO₂H (99/0.1-97.5/2.5/0.1), pri čemu je dobivena čvrsta tvar koja

je prekriztalizirana iz etil-acetata (talište 134-137°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.1-1.2 (m, 1H), 1.4-1.6 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.9 (ABq, 2H), 4.85 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

Primjer J1

5-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)-pentan kiselina (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 25 mmol metil acetoacetata, 27.5 mmol 60% dispergirano NaH u ulju, 26.25 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu u 50 mL tališterahidrofurana, te 25 mmol natrij 5-benzoilpentanoat u 100 mL tetrahidrofurana. Natrij 5-benzoilpentanoat pripremljen je reakcijom kiseline (25 mmol) s NaH pranom u heksanu (27.5 mmol) u tetrahidrofuranu pri 0°C tijekom 25 minuta. Sirovi produkt je

prekriztalizirana iz etil-acetata (talište 136-140°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.8-2.0 (m, 1H), 1.1-1.3 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.1 (t, 2H), 2.9 (ABq, 2H), 4.85 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 11.4 (širok s, 1H), 12.0 (širok s, 1H).

Primjer K 1

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-piridin-4-il-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 90 mmol etil acetoacetata, 99 mmol 60% dispergirano NaH u ulju, 95 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 90 mmol 4-benzoilpiridina i 250 mL tetrahidrofurana. Reakcijska smjesa je zakiseljena octenom kiselinom, a čvrsti produkt pran je smjesom leda i vode (talište 148-150°C).

Primjer L 1

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[(metilfenilamino)metil]-6-fenil-2H-piran-2-on (±)

2-(Metilfenilamino)-1-feniletanon pripremljen je reakcijom N-metilamina (50 mmol), α-bromacetofenona (50 mmol), trietilamina (55 mmol) u dietil-eteru pri sobnoj temperaturi preko noći. Dietil-eter je uparen, dodan je p-dioksan i smjesa je refluksirana 15 sati. Čvrsti trietilamin-hidroklorid je filtriran. Filtrat je koncentriran, a čvrsta tvar je prekriztalizirana iz etil-acetata, pri čemu je dobiven željeni čvrsti spoj (talište 118-120°C).

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 6.7 mmol metil acetoacetata, 7.3 mmol 60% dispergirano NaH u ulju, 7.0 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 6.7 mmol 2-(metil fenilamino)-1-feniletanona i 40 mL tetrahidrofurana. Reakcijska smjesa zakiseljena je konc. HCl do pH 7, a zatim je zakiseljena octenom kiselinom do pH 3. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (99/1), pri čemu je dobivena krutina (talište 152-153°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.9 (d, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.1 (d, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.3 (d, 1H), 3.7 (ABq, 2H), 6.7-6.8 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H).

Primjer M 1

N-Benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)-N-metilbutiramid (±)

N-Benzil-5-okso-5-fenilpentanamid pripravljen je refluksiranjem N-metil-benzilamina (10.5 mmol) i 6-fenil-3,4-dihidro-piran-2-ona (10.5 mmol) u toluenu tijekom jednog sata. Reakcija je ostavljena uz miješanje preko noći pri sobnoj temperaturi. Smjesa je ulivena u 100 mL etil-acetata i 100 mL 1M HCl. Organski ekstrakti prani su s po 100 mL 1M NaOH, 100 mL vode i sušeni su iznad MgSO₄. Sirovi produkt čišćenje "flash" kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH 98/2), pri čemu nastaje tekućina.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.0-2.2 (m, 2H), 2.5 (t, 2H), 2.93/2.96 (s/s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 4.5/4.6 (s/s, 2H), 7.1-7.6 (m, 8H), 7.8-8.0 (m, 2H).

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 1, korištenjem 5.6 mmol metil acetoacetata, 6.1 mmol 60% dispergiranog NaH u ulju, 5.9 mmol 1.6 M n-butil-litija u heksanu, 5.6 mmol N-benzil-5-okso-5-fenilpentanamida i 25 mL tetrahidrofurana. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (98/2), pri čemu je dobivena krutina (talište 47-51°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.1-1.3 (m, 1H), 1.4-1.6 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.75/2.81 (s/s 3H), 2.85-3.1 (m, 2H), 4.4/4.5 (s/s, 2H), 4.85/4.9 (s/s, 1H), 7.1-7.4 (m, 10h), 11.36/11.38 (s/s, 1H).

Općenita metoda 2

Tiotosilatni reagens pripravljan je reakcijom istih molarnih omjera alkil-halogenida u natrij-tiotosilata u apsolutnom etanolu, te refluksiranjem 24 sata u DMF i miješanjem pri sobnoj temperaturi od 12 do 72 sata. Otapalo je uklonjeno, a ostatak je obrađen etil-acetatom i pran vodom. Alternativno je dodana voda i vodeni sloj je ekstrahiran dietil-eterom ili etil-acetatom. Organski ekstrakti su sušeni iznad MgSO₄ i koncentrirani u vakuumu.

Alternativno je tiotosilatni reagens pripravljen kao što je opisano od M. G. Ranasinghe i P. L. Fuchs u Syn. Comm. 18(3): 227 (1988).

Primjer AA

Benzil-p-toulentiosulfonat

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 2, koristeći 0.05 mol benzil-klorida, 0.05 mol kalij-tiotosilata u 150 mL etanola. Ostatak je otopljen u heksanu i cijepljen kristalima, pri čemu je dobiveno 10.8 (77%) benzil-p-toulen-tiosulfonata (talište 52-56.5°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.45 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 7H), 7.74 (d, 2H).

Primjer BB

2-Fenilet-il-p-toulentiosulfonat

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 2, koristeći pentenil-bromid (0.088 mol), kalij-tiosulfat (0.088 mol) i apsolutni etanol (250 mL). Dobivena je čista tekućina koja je dalje korištena bez pročišćavanja.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.47 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 7.1-7.4 (m, 7H), 7.84 (d, 2H).

Primjer CC

3-Fenilpropil-p-toulentiosulfonat

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 2, koristeći 1-brom-3-fenilpropan (0.044 mol), kalij-tiotosilata (0.044 mol) i apsolutnog etanola (125 mL), pri čemu je dobiveno ulje koje je dalje korišteno bez pročišćavanja.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.95 (kvintet, 2H), 2.459 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 7.0-7.4 (m, 8H), 7.7 (d, 2H).

Primjer DD

2-Fenoksietil-p-toulentiosulfonat

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 2, koristeći 2-fenoksoetil-bromid (0.025 mol), kalij-tiosilata (0.025 mol) i DMF (100 mL), pri čemu je dobivena krutina.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.45 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

Općenita metoda 3

3-Brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on i međuprodukti pripremljeni su reakcijom istih molarnih omjera potrebnog 6-supstituiranog 5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona (pripremljen po Općenitoj metodi 1), i N-bromosukcinimida (1.0 ekvivalent) u suhom t-butanolu na tamnom mjestu. Otapalo je upareno, ostatak je razdijeljen između kloroforma i vode. Organski sloj pranje otapalo je otapalo natrij-klorida, sušen (MgSO_4) i koncentriran.

Primjer AAA

3-Brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 3, koristeći 4.0 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (pripremljen u Primjeru W) i 4.0 mmol NBS. Dobivena je krutina.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 3.68 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 10H).

Primjer BBB

3-Brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-fenilet)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 3, koristeći 2.0 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-fenilet)-2H-piran-2-ona (pripremljen u Primjeru X) i 2.0 mmol NBS.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 2.16-2.58 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 7.04-7.60 (m, 10H).

Primjer CCC

3-Brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-(3-metilbutil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 3, koristeći 2.0 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(3-metilbutil)-2H-piran-2-ona (pripremljen u Primjeru V) i 2.0 mmol NBS.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.80, (m, 6H), 1.00 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 7.25-7.52 (m, 5H).

Primjer DDD

5-[5-Brom-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentan kiselina (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 3, koristeći 1.4 mmol 5-[4-hidroksi-6-okso-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentan kiseline (pripremljen u Primjeru J1) i 1.4 mmol NBS.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0.94, (m, 1H), 1.22-1.40 (m, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.13 (t, 2H), 3.28 (q, 2H), 7.16-7.52 (m, 5H).

Općenita metoda 4

Željeni spojevi pripremljeni su dodavanjem 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona, apsolutnog etanola, p-toluenosulfonatnog reagensa i Et_3N u reakcijsku posudu. Otopina je miješana od sobne temperature do refluksiranja od 4 sata do jednog tjedna. Otapalo je uklonjeno, a ostatak je razdijeljen između 1M HCl i CH_2Cl_2 ili etil-acetata. Slojevi su odijeljeni, a vodeni sloj ekstrahiran je CH_2Cl_2 ili etil-acetatom. Organski slojevi su spojeni i sušeni iznad MgSO_4 .

Primjer 1

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on ($\pm$)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 2.1 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona, 10 mL apsolutnog etanola, 2.3 mmol benzil-p-toluenosulfonata i 2.3 mmol Et_3N u 5 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana 3 dana pri sobnoj temperaturi. Koncentriranjem u vakuumu nastaje krutina koja je razmuljena u dietil-eteru i etil-acetatu. Krutina je otfiltrirana, a matičnica je uparena te je produkt čist "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1 do 97/3) kao eluens. Spajanjem frakcija dobiveno je 0.365 g (55%) željenog produkta u obliku krutine (talište 150-151.5°C).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.65 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.29 (dd, 1H), 7.2-7.4 (m, 11H).

Primjer 2

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (±)

- 5 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 2.1 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona, 6 mL apsolutnog etanola, 2.3 mmol 2-feniletil-p-toluentiosulfonata u 6 mL apsolutnog EtOH i 2.3 mmol trietilamina u 3 mL apsolutnog EtOH. Reakcija je miješana 4 dana pri sobnoj temperaturi. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći CH₂Cl₂/MeOH (99/1 do 97/3) kao eluens. Nastala viskozna pasta je izolirana i razmuljena u eteru pri čemu je dobivena krutina (talište 98-99°C).
- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.8-3.1 (m, 6H), 5.3 (dd, 1H), 7.1-7.7 (m, 11H).

Primjer 3

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(3-fenilpropil)tio]-2H-piran-2-on (±)

- 15 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 2.63 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona, 7 mL apsolutnog EtOH, 2.76 mmol 2-fenilpropil-p-toluentiosulfonata u 6 mL apsolutnog EtOH i 2.89 mmol trietilamina u 2 mL apsolutnog EtOH. Reakcija je miješana 2 dana pri sobnoj temperaturi. Produkt je razmuljena u etil-acetatu, pri čemu je dobivena krutina (talište 134-135°C).
- 20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.8 (kvintet, 2H), 2.6-2.8 (m, 4H), 2.87 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 5.43 (dd, 1H), 7.1-7.5 (m, 10H), 7.81 (širok s, 1H).

Primjer 4

25 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-fenoksietil)tio]-2H-piran-2-on (±)

- Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.54 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona, 7 mL apsolutnog EtOH, 0.57 mmol 2-fenoksietil-p-toluentiosulfonata u 6 mL apsolutnog EtOH i 0.06 mmol trietilamina u 2 mL apsolutnog EtOH. Reakcija je miješana 2 dana pri sobnoj temperaturi.
- 30 Produkt je čišćen "flash" kromatografijom, te je razmuljena u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 107-108°C).
- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.80 (dd, 1H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.08 (dd, 1H), 4.07 (t, 2H), 5.47 (dd, 1H), 6.9-7.0 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 7H).
- 35

Primjer 5

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (±)

- 40 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.61 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 0.67 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 3 mL apsolutnog EtOH i 0.67 mmol trietilamina u 2 mL apsolutnog EtOH. Reakcija je miješana 18 sati pri sobnoj temperaturi. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH) 99.5/0.5, pri čemu nastaje viskozno ulje.
- 45 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.72 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.81 (dd, 1H), 1.91 (dd, 1H), 2.95 (ABq, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 8H).

Primjer 6

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (±)

- 50 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.61 mmol 6-i-butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 0.67 mmol 2-feniletil-p-toluentiosulfonata u 3 mL apsolutnog EtOH i 0.67 mmol trietilamina u 2 mL apsolutnog EtOH. Reakcija je miješana 18 sati pri sobnoj temperaturi. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH) 99.5/0.5, pri čemu nastaje viskozno ulje.
- 55 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.75 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.87 (dd, 1H), 1.95 (dd, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 1H), 3.13 (ABq, 2H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 8H).

Primjer 7

60 5-(3-Klorfenil)-2-[2-feniletil)tio]-1,3-cikloheksandinon)

5-(3-Klorfenil)-1,3-cikloheksandinon može se pripremiti kao što je opisano u J. Med. Chem. 1992, 35, 19, 3429-3447. U reakcijsku tikvicu od 50 mL dodano je 0.03 g (1.35 mmol) 5-(3-klorfenil)-1,3-cikloheksandinona u 5 mL apsolutnog EtOH, 0.43 (1.48 mmol) 2-feniletil-p-toluentiosulfonata u 3 mL apsolutnog EtOH i 0.16 g (1.62 mmol) Et₃N u 2 mL apsolutnog EtOH. Reakcija je miješana 27 sati pri sobnoj temperaturi. Etanol je uklonjen u vakuumu a ostatak je otopljen u 200 mL dietil-etera i 100 mL HCl. Vodeni sloj je ekstrahiran s 2x100 mL dietil-etera. Organski ekstrakti su spojeni, sušeni iznad MgSO₄ i koncentrirani. Ostatak je čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH 99/1, pri čemu je dobivena krutina (talište 69-73°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.5-3.1 (m, 8H), 3.3 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 9H), 7.9 (širok s, 1H).

Primjer 8

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-metoksifenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 300 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(4-metoksifenil)-2H-piran-2-ona, 500 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobiveno je viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 168-170°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.60 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (dd, 2H), 5.23 (dd, 1H), 6.89-7.33 (m, 10H).

Primjer 9

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-metiltiofenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 480 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(4-metiltiofenil)-2H-piran-2-ona, 620 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 0.34 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana 3 dana pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobiveno je viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 185-188°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.49 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 3.90 (dd, 2H), 5.25 (dd, 1H), 7.19-7.32 (m, 10H).

Primjer 10

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-metilfenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 123 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-ona, 170 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 0.90 mL trietilamina u 3 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana 18 sati pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je razmuljen u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 166-167°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 3.94 (dd, 2H), 5.25 (dd, 1H), 7.19-7.32 (m, 10H).

Primjer 11

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 445 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2H-piran-2-ona, 550 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 0.3 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana 3 dana pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je razmuljen u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 140-142°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (s, 9H), 2.65 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 3.89 (dd, 2H), 5.27 (dd, 1H), 7.18-7.43 (m, 10H).

Primjer 12

6-(4-Klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 250 mg 6-(4-klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona, 315 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 0.16 mL trietilamina u 8 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobiveno je viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 167-170°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.62 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 3.90 (dd, 2H), 5.21 (dd, 1H), 7.23-7.41 (m, 10H).

Primjer 13

6-(3-Klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 300 mg 6-(3-klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona, 450 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobiveno je viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 139-142°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.64 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 3.89 (dd, 2H), 5.25 (dd, 1H), 7.18-7.41 (m, 10H).

Primjer 14

5,6-Dihidro-[(2-feniletil)tio]-6-[4-(fenilmetoksi)fenil]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 109 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-[4-(fenilmetoksi)fenil]-2H-piran-2-ona, 114 mg 2-feniletil-p-toluentiosulfonata i 0.06 mL trietilamina u 3 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobiveno je viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 99-101°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.78 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.92-3.11 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 5.30 (dd, 1H), 6.97-7.44 (m, 14H), 7.62 (s, 1H).

Primjer 15

5,6-Dihidro-6-(4-metoksifenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 300 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(4-metoksifenil)-2H-piran-2-ona, 500 mg 2-feniletil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je razmuljen u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 112-115°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.78 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.92-3.11 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 5.31 (dd, 1H), 6.91-7.35 (m, 10H).

Primjer 16

5,6-Dihidro-6-(4-metiltiofenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 430 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(4-metiltiofenil)-2H-piran-2-ona, 585 mg 2-feniletil-p-toluentiosulfonata i 0.3 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana 3 dana pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je razmuljen u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 135-137°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.48 (s, 3H), 2.77-3.10 (m, 6H), 5.32 (dd, 1H), 7.16-7.33 (m, 9H), 7.63 (s, 1H).

Primjer 17

5,6-Dihidro-6-[4-metilfenil]-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 500 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-ona, 720 mg 2-feniletil-p-toluentiosulfonata i 0.4 mL trietilamina u 12 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobiveno je viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 112-113°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.91-3.10 (m, 4H), 5.33 (dd, 1H), 7.16-7.33 (m, 9H), 7.61 (s, 1H).

Primjer 18

6-[1,1'-Bifenil]-4-il-5,6-dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 200 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-

[1,1'-bifenil]-4-il-2H-piran-2-ona, 300 mg 2-feniletil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobiveno je viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 130-133°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.84-2.89 (m, 2H), 2.96-3.12 (m, 4H), 5.42 (dd, 1H), 7.08-7.67 (m, 15H).

Primjer 19

5,6-Dihidro-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 430 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-[4-(1,1'-dimetiletil)fenil]-2H-piran-2-ona, 560 mg 2-feniletil-p-toluentiosulfonata i 0.28 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana 3 dana pri sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je razmuljen u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 130-131°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (s, 9H), 2.79-2.88 (m, 2H), 2.94-3.11 (m, 4H), 5.34 (dd, 1H), 7.16-7.43 (m, 9H), 7.61 (s, 1H).

Primjer 20

6-(3-Klorfenil)-5,6-dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 300 mg 6-(3-klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2-ona, 500 mg 2-feniletil-p-toluen-tiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobiveno je viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 99-100°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.78-2.91 (m, 2H), 2.97-3.13 (m, 4H), 5.32 (dd, 1H), 7.17-7.43 (m, 9H), 7.62 (s, 1H).

Primjer 21

6-[(1,1'-Bifenil)-4-iloksi]metil]-5,6-dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 150 mg 6-[(1,1'-bifenil)-4-iloksi]metil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-2-ona, 185 mg 2-feniletil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobiveno je viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 124-126°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.77 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 2.95-3.10 (m, 4H), 4.19-4.28 (m, 2H), 4.71-4.76 (m, 1H), 6.96-7.56 (m, 14H), 7.65 (s, 1H).

Primjer 22

6-[1,1'-Bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem (0.388 mmol) 6-[1,1'-bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, (0.407 mmol) 2-feniletil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH i (0.426 mmol) trietilamina u 2 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH 99/1), dobivena je krutina koja je prekrizalizirana iz etil-acetata/dietil-etera (talište 100-104°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86 (t, 3H), 1.15-1.5 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.2-2.5 (m, 2H), 2.5-2.8 (m, 2H), 3.2 (ABq, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.3-7.7 (m, 9H).

Primjer 23

4-[2,3-dihidro-4-hidroksi-6-okso-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-il]benzonitril (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 250 mg 4-[2,3-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2H-piran-2-il]benzonitrila, 385 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5) kao eluens, nastaje viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 148-151°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.66-2.75 (m, 2H), 3.91 (dd, 2H), 5.33 (dd, 1H), 7.20-7.72 (m, 10H).

Primjer 24

6-(4-Trifluormetilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on(+/-)

5

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 211 mg 6-(4-trifluormetilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona, 273 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/0 do 95/5) kao eluens, nastaje viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena

10

krutina (talište 183-186°C).
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.65-2.77 (m, 2H), 3.92 (dd, 2H), 5.35 (dd, 1H), 7.19-7.68 (m, 10H).

Primjer 25

15 6-(3,5-Diklorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 250 mg 6-(3,5-diklorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona, 320 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/0 do 95/5) kao eluens, nastaje viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena

20

krutina (talište 147-149°C).
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.61-2.74 (m, 2H), 3.90 (dd, 2H), 5.21 (dd, 1H), 7.18-7.36 (m, 9H).

Primjer 26

25 6-(Pentafluorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 226 mg 6-(pentafluorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona, 269 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/0 do 95/5) kao eluens, nastaje viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena

30

krutina (talište 113-115°C).
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.5 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.90 (dd, 2H), 5.57 (dd, 1H), 7.19-7.365 (m, 6H).

Primjer 27

35 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilfenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 300 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilfenil)-2H-piran-2-ona, 515 mg 2-feniletil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/0 do 95/5) kao eluens, nastaje viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena

40

krutina (talište 81-83°C).
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 2.78-3.10 (m, 6H), 5.35 (dd, 1H), 7.17-7.34 (m, 9H), 7.61 (s, 1H).

Primjer 28

45 6-(2-Klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 200 mg 6-(2-klorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona, 300 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/0 do 95/5) kao eluens, nastaje viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena

50

krutina (talište 89-91°C).
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.58 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 3.92 (dd, 2H), 5.64 (dd, 1H), 7.20-7.67 (m, 10H).

Primjer 29

55 6-Butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on(+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 400 mg 6-butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona, 540 mg benzil-p-toluen-tiosulfonata i 1.0 mL trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola.

60

Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5) kao eluens, dobiveno je viskozno ulje.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.82 (t, 3H), 1.0-1.4 (m, 4H), 1.83-1.99 (m, 2H), 2.97 (dd, 2H), 3.63 (dd, 2H), 6.83-7.41 (m, 11H).

5 Primjer 30

6-[1,1'-Bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (±)

10 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem (0.388 mmol) 6-[1,1'-bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, (0.407 mmol) benzil-p-toluentiosulfonata u 3 mL apsolutnog EtOH i (0.426 mmol) trietilamina u 2 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) dobivena je krutina (talište 45-52°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85 (t, 3H), 1.15-1.7 (m, 5H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.0 (ABq, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.7 (m, 12H).

15 Primjer 31

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-propil-2H-piran-2-on (±)

20 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 1.08 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-propil-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 1.29 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.51 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom (heksan/etil-acetat 75/25), dobiveno je viskozno ulje.

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83 (t, 3H), 1.0-1.2 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.8--2.0 (m, 2H), 2.97 (ABq, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.5 (m, 9H).

Primjer 32

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-6-propil-2H-piran-2-on (±)

30 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 1.08 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-propil-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 1.29 mmol 2-feniletil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.51 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom (heksan/etil-acetat 75/25), dobiveno je viskozno ulje.

35 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85 (t, 3H), 1.1-1.3 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.1 (ABq, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.1-7.5 (m, 9H).

Primjer 33

40 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-pentil-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-propil-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.96 mmol 5,6-dihidro-6-pentil-6-fenil-6-propil-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 1.05 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.05 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom (heksan/etil-acetat 75/25), dobiveno je viskozno ulje.

45 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.81 (t, 3H), 1.0-1.4 (m, 6H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.97 (ABq, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.4 (m, 9H).

Primjer 34

50 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-pentil-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.96 mmol 5,6-dihidro-6-pentil-6-fenil-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 1.05 mmol fenetil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.05 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom (heksan/etil-acetat 70/30), dobiveno je viskozno ulje.

55 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.82 (t, 3H), 1.0-1.4 (m, 6H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.13 (ABq, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.5 (m, 9H).

60 Primjer 35

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.96 mmol 5,6-dihidro-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 1.05 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.15 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom (heksan/etil-acetat 80/20), dobiveno je viskozno ulje.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80 (dd, 6H), 0.9-1.1 (m, 1H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.97 (ABq, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.4 (m, 9H).

Primjer 36

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.96 mmol 5,6-dihidro-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 1.05 mmol 2-feniletil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.05 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom (heksan/etil-acetat 80/20), dobiveno je viskozno ulje.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80 (dd, 6H), 1.0-1.15 (m, 1H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.4-1.5 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.15 (ABq, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.5 (m, 9H).

Primjer 37

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.94 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 1.13 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.31 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem produkta "flash" kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH 100/0-98/2), dobivena je krutina (talište 44-47.5°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.34 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.5 (m, 14H).

Primjer 38

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.94 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 1.13 mmol 2-feniletil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.31 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Sirovi čvrsti produkt razmuljen je u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 153-154.5°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.3 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 3.49 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.6 (m, 14H).

Primjer 39

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.85 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 1.02 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.19 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom (heksan/etil-acetat 80/20), dobiveno je viskozno ulje.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.1-2.4 (m, 3H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.10 (ABq, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.8 (d, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.5 (m, 14H).

Primjer 40

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.85 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona, 5 mL apsolutnog EtOH, 1.02 mmol 2-feniletil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.19 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Sirovi čvrsti produkt razmuljen je u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 56-58°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.2-2.5 (m, 5H), 2.6-2.8 (m, 3H), 3.2 (ABq, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.5 (m, 14H).

Primjer 41

5 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2(1H)-piridinon (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 105 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2(1H)-piridinona, 175 mg 2-feniletil-p-toluen-tiosulfonata i 0.1 mL trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 97/3), dobiveno je viskozno ulje koje je razmuljeno u dietil-eteru, pri čemu je dobivena krutina (talište 111-113°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.80-3.03 (m, 6H), 4.70 (t, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.16-7.40 (m, 11H).

Primjer 42

15 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenoksimetil-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 200 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenoksimetil-6-fenil-2H-piran-2-ona, 210 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 0.125 mL trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobivena je krutina (talište 161-163°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.10 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 6.84-7.52 (m, 16H).

25 Primjer 43

6-[2-Benzo[1,3]dioksol-5-il)etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 165 mg 6-[2-benzo[1,3]dioksol-5-il)etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona, 150 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 0.075 mL trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5), dobivena je krutina (talište 45-50°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.08-2.30 (m, 3H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.98 (dd, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.50-6.86 (m, 5H), 7.06-7.26 (m, 4H), 7.33-7.44 (m, 5H).

35 Primjer 44

6-[2-(3,4-Diklorfenil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

40 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 365 mg 6-[2-(3,4-diklorfenil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on, 310 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 0.15 mL trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5) kao eluens, dobivena je krutina (talište 43-50°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.07-2.16 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.99 (dd, 2H), 3.54 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.10-7.45 (m, 11H).

45 Primjer 45

6-[2-(4-Fluorfenil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

50 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 312 mg 6-[2-(4-fluorfenil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on, 310 mg benzil-p-toluentiosulfonata i 0.15 mL trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 do 95/5) kao eluens, dobivena je krutina (talište 86-90°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.08-2.35 (m, 3H), 2.08-2.35 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.99 (dd, 2H), 3.54 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 6.85-7.44 (m, 15H).

Primjer 46

60 5,6-Dihidro-6-heksil-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on (±)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.91 mmol 5,6-dihidro-6-heksil-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona ($\pm$), 5 mL apsolutnog EtOH, 1.1 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 1.27 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem produkta "flash" kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99.5/0.5), dobivena je viskozna guma.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.81 (t, 3H), 1.0-1.4 (m, 8H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.97 (ABq, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.4 (m, 9H).

Primjer 47

5,6-Dihidro-6-heksil-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on ($\pm$)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.91 mmol 5,6-dihidro-6-heksil-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona ($\pm$), 5 mL apsolutnog EtOH, 1.09 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH i 1.27 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem produkta "flash" kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99.75/0.25- 99/1), dobivena je viskozna guma.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84 (t, 3H), 1.0-1.4 (m, 8H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.13 (ABq, 2H), 6.9 (dd, 2H), 7.1-7.5 (m, 8H).

Primjer 48

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-metilpentil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on ($\pm$)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 1 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(4-metilpentil)-6-fenil-2H-piran-2-ona ($\pm$), 5 mL apsolutnog EtOH, 1.2 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH i 4 mmol NaHCO_3 u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je zagrijavana 1.5 sati pri 50°C , te je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem produkta "flash" kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 - 99/1), dobivena je viskozna guma.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.78 (d, 6H), 1.0-1.5 (m, 5H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.97 (ABq, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.4 (m, 9H).

Primjer 49

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(4-metilpentil)-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-on ($\pm$)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 1 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(4-metilpentil)-6-fenil-2H-piran-2-ona ($\pm$), 5 mL apsolutnog EtOH, 1.2 mmol feniletil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH i 1.4 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je zagrijavana 1.5 sati pri 50°C . Čišćenjem produkta "flash" kromatografijom koristeći heksan/etil-acetat (80/20), dobivena je viskozna guma.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.79 (d, 6H), 1.0-1.5 (m, 5H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.14 (ABq, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.1-7.5 (m, 8H).

Primjer 50

6-Ciklopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-on ($\pm$)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 1 mmol 6-ciklopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona ($\pm$), 5 mL apsolutnog EtOH, 1.2 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH i 4 mmol NaHCO_3 u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je zagrijavana 15 minuta pri 120°C . Čišćenjem produkta "flash" kromatografijom koristeći heksan/etil-acetat (75/25), dobivena je viskozna guma.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.8-1.0 (m, 2H), 1.0-1.2 (m, 1H), 1.3-1.6 (m, 5H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.97 (dd, 1H), 2.07 (dd, 1H), 2.97 (ABq, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.4 (m, 9H).

Primjer 51

6-Ciklopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)tio]-2H-piran-2-on ($\pm$)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 1 mmol 6-ciklopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona ($\pm$), 5 mL apsolutnog EtOH, 1.2 mmol feniletil-p-toluentiosulfonata u 5 mL

apsolutnog EtOH i 1.4 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana 2 dana pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem produkta "flash" kromatografijom koristeći heksan/etil-acetat (75/25 - 60/40), dobivena je viskozna guma.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.8-1.0 (m, 1H), 1.0-1.1 (m, 1H), 1.2-1.8 (m, 7H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.3 (t, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 6.95(d,2H),7.1-7.4(m,8H).

Primjer 52

3,4-Dihidro-4'-hidroksi-5'-[(fenilmetil)tio]-spiro[naftalen-1(2H),2'-[2H]-piran-6'(3'H)-on (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 1.1 mmol 3,4-Dihidro-4'-hidroksi-spiro[naftalen-1(2H),2'-[2H]-piran-6'(3'H)-on (±), 5 mL apsolutnog EtOH, 1.3 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH i 1.5 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći heksan/etil-acetat (90/10 - 60/40), te je razmuljen u eteru pri čemu je dobivena krutina (talište 143-145).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.5-1.8 (m, 2H), 1.8-2.1 (m, 2H), 2.6 (d, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.0 (dd, 1H), 3.9 (ABq, 2H), 7.0-7.2 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.4-7.5 (m, 1H).

Primjer 53

3,4-Dihidro-4'-hidroksi-5'-[(2-feniletil)tio]-spiro[naftalen-1(2H),2'-[2H]-piran-6'(3'H)-on (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 1.1 mmol 3,4-Dihidro-4'-hidroksi-spiro[naftalen-1(2H),2'-[2H]-piran-6'(3'H)-on (±), 5 mL apsolutnog EtOH, 1.3 mmol fenetil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH i 1.5 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (100/0 - 98/2), pri čemu je dobivena krutina koja je prekrizalizirana iz CH₂Cl₂/dietil-etera (talište 125-126.5).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.6-1.9 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.7-3.3 (m, 8H), (d, 1H), 7.1-7.4 (m, 7H), 7.5-7.7 (m, 2H).

Primjer 54

3-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)propionska kiselina (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.95 mmol 3-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)propionske kiseline (±), 5 mL apsolutnog EtOH, 1.1 mmol fenetil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH i 2.3 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je refluksirana 2 sata. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H (95/5/0.05), pri čemu je dobivena krutina koja je prekrizalizirana iz etil-acetata (talište 150.5-152).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.1-2.9 (m, 8H), 3.15 (ABq, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 8H).

Primjer 55

4-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)maslačna kiselina (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 1.8 mmol 4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)-maslačne kiseline (±), 5 mL apsolutnog EtOH, 2.1 mmol fenetil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH i 4.3 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je refluksirana 3 sata. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H (95/5/0.05), pri čemu nastaje amorfnu krutina.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.4-1.6 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.15 (ABq, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.1-7.5 (m, 8H).

Primjer 56

5-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)pentan kiselina (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 1.8 mmol 5-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)pentan kiseline (±), 10 mL apsolutnog EtOH, 2.2 mmol fenetil-p-toluentiosulfonata u 10 mL apsolutnog EtOH i 4.3 mmol trietilamina u 10 mL apsolutnog etanola. Reakcija je refluksirana 3 sata. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H (95/5/0.05), pri čemu je dobivena krutina (talište 113-

119.5°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.8-1.1 (m, 1H), 1.1-1.3 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.1 (t, 2H), 2.2 (t, 2H), 2.5-2.8 (m, 2H), 3.2 (ABq, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 8H), 11.5 (širok s, 1H), 11.9 (širok s, 1H).

5 Primjer 57

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-6-piridin-4-il-2H-piran-2-on (±)

10 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.47 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-piridin-4-il-2H-piran-2-on (±), 0.56 mmol fenetil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH, 2 mmol NaHCO₃ i 0.65 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čvrsti produkt je razmuljen u etil-acetatu (talište 203-205°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.1 (t, 2H), 2.5 (t, 2H), 3.7 (ABq, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.1-7.6 (m, 10H), 8.6 (d, 2H).

15 Primjer 58

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-[(metilfenilamino)metil]-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)tio]-2H-piran-2-on (±)

20 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.55 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-[(metilfenilamino)metil]-6-fenil-4-il-2H-piran-2-on (+), 0.61 mmol fenetil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH i 2.2 mmol NaHCO₃ i 0.61 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješanja preko noći pri sobnoj temperaturi, a zatim 2 sata pri 50°C. Čvrsti produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (99/1), pri čemu je dobivena krutina (talište 48-57°C).

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.2-2.3 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.15(d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.7 (ABq, 2H), 6.7-6.9 (m, 3H), 7.1-7.6 (m, 12H).

Primjer 59

4-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)butiramid (±)

30 U reakcijsku tikvicu od 50 mL dodano je 0.75 mmol 4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)maslačne kiseline (+), 1.5 mmol 4-metilmorfolina i 7.5 mL CH₂Cl₂. Reakcija je ohlađena na 0°C i dodano je 1.5 mmol metil-klorformijata u 3.5 mL CH₂Cl₂. Reakcija je miješana 2 sata pri 0°C. Amonijak je propuhavan kroz reakcijsku smjesu tijekom 10-15 minuta, te je reakcija ostavljena 30 minuta uz miješanje pri 0°C, a zatim 1.5 sat pri sobnoj temperaturi. Reakcija je izlivena u etil-acetat i 1M HCl, vodeni sloj je dva puta ekstrahiran etil-acetatom, sušen iznad MgSO₄ i koncentriran. Sirova reakcijska smjesa je čišćena "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H (98/2/0.05) pri čemu je dobiven 4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)-butiramid (±) u obliku krutine (talište 51-54°C).

40 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.0-1.2 (m, 1H), 1.3-1.6 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.9 (ABq, 2H), 4.8 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H), 11.4 (širok s, 1H).

45 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.42 mmol 4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)butiramida (+) u 5 mL apsolutnog EtOH, 0.58 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH, 1.67 mmol NaHCO₃ i 0.42 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješanja preko noći pri sobnoj temperaturi. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (90/10), pri čemu nastaje željena krutina (talište 47.5-53°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.0-1.3 (m, 1H), 1.3-1.6 (m, 1H), 1.7-2.1 (m, 4H), 3.1 (s, 2H), 3.5 (ABq, 2H), 6.7 (s, 1H), 7.0-7.5 (m, 11H), 11.4 (s, 1H).

50 Primjer 60

5-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)pentanamid (±)

55 U reakcijsku tikvicu od 50 mL dodano je 1.2 mmol 5-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)pentan kiseline (±), 2.4 mmol 4-metilmorfolina i 10 mL CH₂Cl₂. Reakcija je ohlađena na 0°C i dodano je 2.4 mmol metil-klorformijata u 3 mL CH₂Cl₂. Reakcija je miješana 2 sata pri 0°C. Amonijak je propuhavan kroz reakcijsku smjesu tijekom 10-15 minuta, te je reakcija ostavljena 30 minuta uz miješanje pri 0°C. Reakcija je izlivena u etil-acetat i 1M HCl, vodeni sloj je dva puta ekstrahiran etil-acetatom, sušen iznad MgSO₄ i koncentriran. Sirova reakcijska smjesa je čišćena "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂, pri čemu je dobiven 5-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanamid (±) u obliku krutine (talište 173-174°C).

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.8-1.0(m, 1H), 1.1-1.3 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.9 (ABq, 2H), 4.8 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H), 11.4 (s, 1H).

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.60 mmol 5-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanamida ($\pm$) u 5 mL apsolutnog EtOH, 0.85 mmol fenetil-p-toluentiosulfonata, 2.4 mmol NaHCO_3 i 0.60 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješanja preko noći pri sobnoj temperaturi. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10), koji je zatim razmuljen u eteru, pri čemu nastaje željena krutina (omekšan 100-105°C, potpuno rastaljen pri 120°C).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.1-1.3 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.2 (t, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 3.2 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1-7.6 (m, 9H), 11.5 (s, 1H).

Primjer 61

N-Benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-il)butiramid ($\pm$)

U reakcijsku tikvicu od 50 mL dodano je 0.75 mmol 4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)malslačne kiseline ($\pm$), 1.5 mmol 4-metilmorfolina i 7.5 mL CH_2Cl_2 . Reakcija je ohlađena na 0°C i dodano je 1.5 mmol metilklorformijata u 3.5 mL CH_2Cl_2 . Reakcija je miješana 2 sata pri 0°C. Dodan je benzilamin (1.6 mmol) u CH_2Cl_2 (5 mL), te je reakcija ostavljena 30 minuta uz miješanje pri 0°C, a zatim 1.5 sata pri sobnoj temperaturi. Reakcija je izlivena u etil-acetat i 1M HCl, vodeni sloj je dva puta ekstrahiran etil-acetatom, sušen iznad MgSO_4 i koncentriran. Sirova reakcijska smjesa je čišćena "flash" kromatografijom koristeći $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1).

Nastali karbamat (200 mg) je hidroliziran djelovanjem 0.1 M HCl (20 mL) u p-dioksanu (4 mL) tijekom 1 sata pri sobnoj temperaturi, pri čemu je dobiven N-benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)butiramid (+/-).

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.33 mmol N-Benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)butiramida ($\pm$), 5 mL apsolutnog EtOH, 0.47 mmol benzil-p-toluentiosulfonata, 1.33 mmol NaHCO_3 i 0.33 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješanja preko noći pri sobnoj temperaturi. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5), pri čemu nastaje željena krutina (talište 48-52°C).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.1-1.3 (m, 1H), 1.4-1.6 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 2H), 3.1 (s, 2H), 3.6 (ABq, 2H), 4.2 (d, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.1-7.5 (m, 13H), 8.3 (t, 1H), 11.4 (širok s, 1H).

Primjer 62

N-Benzil-5-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)pentanamid ($\pm$)

U reakcijsku tikvicu od 50 mL dodano je 0.83 mmol 5-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)pentan kiseline ($\pm$), 1.65 mmol 4-metilmorfolina i 10 mL CH_2Cl_2 . Reakcija je ohlađena na 0°C i dodano je 1.65 mmol metilklorformijata u 5 mL CH_2Cl_2 . Reakcija je miješana 2 sata pri 0°C. Dodan je benzilamin (1.7 mmol) u CH_2Cl_2 (5 mL), te je reakcija ostavljena 2 sata uz miješanje pri 0°C, a zatim 1.5 sata pri sobnoj temperaturi. Reakcija je izlivena u etil-acetat i 1M HCl, vodeni sloj je dva puta ekstrahiran etil-acetatom, sušen iznad MgSO_4 i koncentriran. Sirova reakcijska smjesa je korištena bez daljnjeg čišćenja.

Nastali karbamat (200 mg) je hidroliziran djelovanje 0.1 M HCl (20 mL) u p-dioksanu (4 mL) tijekom 8 sati pri sobnoj temperaturi, pri čemu je dobiven N-benzil-5-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanamid (+/-).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.8-1.0 (m, 1H), 1.1-1.3 (m, 2H), 2.9 (ABq, 2H), 4.2 (ABq, 2H), 4.85 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 10H), 8.2 (šitok t, 1H), 11.4 (s, 1H).

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.58 mmol N-benzil-5-(3,6-Dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanamida ($\pm$) u 5 mL apsolutnog EtOH, 0.82 mmol benzil-p-toluentiosulfonata, 2.34 mmol NaHCO_3 i 0.82 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je miješanja preko noći pri sobnoj temperaturi. Produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1), pri čemu nastaje željena krutina (talište 47-49°C).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.0-1.2 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.9 (ABq, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 4.4 (m, 2H), 5.7 (širok t, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.5 (m, 13H).

Primjer 63

N-Benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-il)-N-metilbutiramid ($\pm$)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 4, korištenjem 0.33 mmol N-Benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroksi-6-okso-2-fenil-2H-piran-2-il)-N-metil-butiramid ($\pm$), 0.92 mmol benzil-p-toluentiosulfonata u 5 mL apsolutnog EtOH, 2.63 mmol NaHCO₃ i 0.92 mmol trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Reakcija je zagrijavana 2 sata pri 50°C. Čvrsti produkt je čišćen "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/MeOH (99/1-98/2), pri čemu je dobivena krutina (talište 47-49°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.5-1.8 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.3 (ABq, 2H), 2.84/2.91 (s/s, 3H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.5 (dd, 1H), 3.7 (dd, 1H), 4.46/4.55 (s/s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.5 (m, 13H).

Općenita metoda 5

Željeni spojevi pripremljeni su dodavanjem odgovarajućeg kiselinskog klorida (1.05 ekviv.) otopini 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (1.0 ekviv.), trietilamin (0.5 ekviv.) i THF pri 5°C. Suspenzija je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi, te je razrijeđena etil-acetatom i vodom. Organska faza pranje ledom hlađenom 1M HCl, otopinom natrij-klorida, sušena iznad MgSO₄ i koncentrirana. Ostatak je otopljen u toluenu, dodan je katalitički DMAP i zagrijavano je pri 80-85°C od 4 do 8 sati. Otopina je ohlađena do sobne temperature i razrijeđena vodom. Organska faza pranje ledom hlađenom 1M HCl, otopinom natrij-klorida, sušena (MgSO₄), te koncentrirana. Produkt je kromatografiran na silikagelu, eluiran je 5:1 heksan/etil-acetatom, pri čemu nastaje 3-aciliran međuprodukt. Taj materijal je otopljen u ledenoj octenoj kiselini, dodan natrij-cijanoborhidrid (2 ekviv.) i miješano je pri sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcijska smjesa je razrijeđena vodom, zakiseljena konc. HCl i ekstrahirana etil-acetatom. Ekstrakt je pran otopinom natrij-klorida, sušen (MgSO₄), te je koncentriran, pri čemu je dobiven željeni spoj.

Primjer 64

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-3-(2-feniletil)-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 5, korištenjem 2.0 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona, 2.1 mmol fenacetil-klorida, 2.1 mmol trietilamina i 10 mL THF, a nakon toga 10 mL THF i katalitičkog DMAP. Kromatografijom ostatka dobiveno je 1.5 mmol 3-acil spoja. Redukcija tog acil derivata završena je s 3 mmol natrij-cijanohidrida. Produkt je razmuljen u eteru (talište 158-159°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.31 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.07-7.17 (m, 3H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.35 (m, 8H).

Alternativno se naslovni spoj može pripremiti na slijedeći način. Suspenzija od 0.25 g (6.2 mmol) natrij-hidrida u 5 mL suhog THF ohlađena je na 0°C u struji dušika, te je dodana otopina 1.40 g (6.0 mmol) etil 2-(2-feniletil)acetoacetata u THF (2 mL). Otopina je miješana deset minuta pri 0°C, dodano je 4.3 mL 1.4 M n-butil-litija, te je miješana slijedećih petnaest minuta. Odjedanput je dodana otopina 0.55 g (3.0 mmol) benzofenona u THF (3 mL) i reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi dva sata. Dodana je voda (75 mL) i smjesa je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Otopina je prana eterom. Vodeni sloj je zakiseljen do pH 2 uz 6 M HCl, te je ekstrahirano etil-acetatom, ekstrakt je pran otopinom natrij-klorida, sušen iznad magnezij-sulfata i koncentriran. Ostatak je razmuljen u eter/heksanu 1:1, a krutina ja filtrirana i sušena, pri čemu nastaje naslovni spoj.

Primjer 65

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 5, korištenjem 2.0 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on, 2.1 mmol fenilacetil-klorida, 2.1 mmol trietilamina i 10 mL THF, a nakon toga 10 mL THF i katalitičkog DMAP. Kromatografijom ostatka dobiveno je 1.0 mmol acilnog spoja kao međuprodukta. Redukcija tog međuprodukta izvedena je s 2 mmol natrij-cijanohidrida. Produkt je dobiven u obliku krutine (talište 125-126°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.76 (m, 7H), 1.12 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.27-2.46 (m, 4H), 2.97 (q, 2H), 6.98-7.38 (m, 10H).

Primjer 66

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-3-(3-fenilpropil)-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 5, korištenjem 2.5 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-

difenil-2H-piran-2-on, 2.7 mmol fenilacetil-klorida, 2.8 mmol trietilamina i 20 mL THF, a nakon toga 20 mL THF i katalitičkog DMAP. Kromatografijom ostatka dobiveno je 1.0 mmol 3-acilnog spoja. Redukcija tog acilnog derivata završena je s 3 mmol natrij-cijanohidrida. Produkt je razmuljen u eteru (talište 61-63°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.35 (m, 2H), 2.05 (t, 2H), 2.14 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.17-7.40 (m, 13H).

Primjer 67

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3,6-bis(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 5, korištenjem 3.0 mmol 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on, 3.2 mmol hidrocinamoil-klorida, 3.2 mmol trietilamina i 30 mL THF, a nakon toga 30 mL THF i katalitičkog DMAP. Kromatografijom ostatka dobiveno je 1.5 mmol acilnog spoja kao međuprodukta. Redukcija tog međuprodukta izvedena je s 3 mmol natrij-cijanohidrida. Produkt je razmuljen u eter/heksanu (1:5) (talište 68-70°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.20 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.42-2.59 (m, 4H plus DMSO), 3.06 (q, 2H), 7.00 (dd, 2H), 7.07-7.43 (m, 13H).

Općenita metoda 6

Željeni spojevi pripremljeni su dodavanjem piperidina (1.05 ekviv.) hladnoj (ledena kupelj) otopnini 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-2H-piran-2-ona (1.0 mmol, pripremljen po Općenitoj metodi 3) i potrebnog tiola (1.05 mmol), te diklormetana (20 mL). Smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi od 8 do 48 sati. Dodana je voda, organska faza je odijeljena i sušena iznad MgSO₄, te je koncentrirana.

Primjer 68

4-Hidroksi-3-(2-izopropilfeniltio)-5,6-dihidro-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.0 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on (pripremljen u Primjeru AAA), 1.05 mmol 2-izopropilbenzotiola i 1.05 mmol piperidina u 20 mL diklormetana. Produkt je razmuljen u eteru pri čemu je dobivena krutina (talište 216-217°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (d, J=6.8 Hz, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.77 (širok s, 2H), 5.64 (d, 1H), 6.45 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.32-7.48 (m, 10H).

Primjer 69

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-3-feniltio-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 0.96 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on (pripremljen u Primjeru AAA), 1.0 mmol benzentiola i 1.0 mmol piperidina u 20 mL diklormetana. Produkt je razmuljen u eter/heksanu (1:1) pri čemu je dobivena krutina (talište 78-80°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.37 (širok s, 2H), 6.35 (m, 2H), 6.93 (m, 3H), 7.29-7.49 (m, 10H).

Primjer 70

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(3-metilfeniltio)-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.3 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on (pripremljen u Primjeru AAA), 1.4 mmol 3-metilbenzentiola i 1.4 mmol piperidina u 25 mL diklormetana. Produkt je razmuljen u eter/heksanu (1:1), a nastala krutina je otopljena u 2M NaOH, prana vodom, zakiseljena do pH 2 i ekstrahirana etil-acetatom. Ekstrakt je pran vodom, sušen iznad MgSO₄ i koncentriran, pri čemu nastaje krutina (talište 56-60°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.07 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.06 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.25-7.47 (m, 10H).

Primjer 71

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-feniltio-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.50 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (pripremljen u Primjeru BBB), 1.60 mmol benzentiola i 1.60 mmol

piperidina u 30 mL diklormetana. Produkt je razmuljen u eter/heksanu (1:1), pri čemu nastaje krutina. Sirovi produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 58-60°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.22-2.39 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.46 (q, 2H), 6.48 (m, 2H), 6.98 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.46 (m, 5H).

Primjer 72

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(2-izopropiltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.50 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (pripravljen u Primjeru BBB), 1.60 mmol 2-izopropilbenzentiola i 1.60 mmol piperidina u 30 mL diklormetana. Produkt je razmuljen u eter/heksanu (1:1), pri čemu je dobivena krutina. Sirovi produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 66-67°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (t, 6H), 2.21-2.35 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.42 (q, 2H), 5.88 (d, 1H), 6.56 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.45 (m, 5H).

Primjer 73

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(3-metilfeniltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 2.0 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (pripravljen u Primjeru BBB), 2.2 mmol 3-metilbenzentiola i 2.2 mmol piperidina u 30 mL diklormetana. Produkt je razmuljen u eter/heksanu (1:1). Sirovi produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 68-80°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.06 (s, 3H), 2.18-2.36 (m, 3H), 2.6 (m, 1H), 3.38 (2H + H₂O), 6.26 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.83 (t, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.45 (m, 5H).

Primjer 74

5-[3,6-Dihidro-4-hidroksi-5-(2-izopropiltio)-6-osko-2-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.1 mmol 5-[5-brom-3,6-dihidro-4-hidroksi-6-osko-2-fenil-2H-piran-2-il]-pentan kiseline (pripravljen u Primjeru DDD), 1.3 mmol 2-izopropilbenzentiola i 1.3 mmol piperidina u 20 mL diklormetana. Sirovi produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran 5% metanolom u kloroformu, a zatim s 9:1:0.5 kloroform/metanol/octenom kiselinom, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 145-146°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.07-1.19 (t plus m, 7H), 1.25 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.41 (2H + H₂O), 5.81 (d, 1H), 6.54 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H).

Primjer 75

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-(2-izopropil-feniltio)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 2.0 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru CCC), 2.2 mmol 2-izopropilbenzentiola i 2.2 mmol piperidina u 30 mL diklormetana. Sirovi produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 64-65°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.80 (m, 6H), 0.95 (m, 1H), 1.17 (t, 7H), 1.42 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.45 (2H + H₂), 5.84 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.40 (m, 5H).

Primjer 76

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-feniltio-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.5 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-2-fenil-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru CCC), 1.6 mmol benzentiola i 1.6 mmol piperidina u 20 mL diklormetana. Sirovi produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim

5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 154-155°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.80 (m, 6H), 0.97 (m, 1H), 1.16(m,2H), 1.42 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 3.40 (2H + H₂O), 6.45 (m, 2H), 6.93 (m, 3H), 7.37 (m, 5H).

5 Primjer 77

Metil 2-[[5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-2-okso-6-fenil-2H-piran-3-il]tio]benzoat

10 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.9 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru CCC), 2.2 mmol metil tiosalicilata i 2.1 mmol piperidina u 30 mL diklormetana. Sirovi produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 115-116°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.80 (m, 6H), 1.0 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 3.40 (2H + H₂O), 3.81 (s, 3H), 6.02 (širok d, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.80 (dd, 1H).

15 Primjer 78

2-[[5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-2-okso-6-fenil-2H-piran-3-il]tio]benzojeva kiselina (+/-)

20 Otopina 0.3 mmol spoja, koji je pripravljen u Primjeru 77, u 15 mL 1 M natrij-hidroksida miješana je 3 sata pri sobnoj temperaturi. Otopina je prana eterom, te je zakiseljena do pH 2.0 6 M solnom kiselinom. Otopina je ekstrahirana etil-acetatom, te je ekstrakt pran otopinom natrij-klorida, sušen iznad magnezij-sulfata, te je koncentriran, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 99-101°C).

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.80 (m, 6H), 0.95 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 3.4 (2H + H₂O), 6.05 (d, 1H), 6.85 (širok t, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.79 (dd, 1H).

Primjer 79

5,6-Dihidro-3-(2-sec-butilfeniltio)-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on (+/-)

30 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.6 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru AAA), 1.7 mmol 2-sec-butilbenzentiola i 1.7 mmol piperidina u 25 mL diklormetana. Produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 161-162°C).

35 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.81 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.43-1.64 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 5.65 (dd, 1H), 6.47 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.34-7.48 (m, 10H), 12.4 (širok s, 1H).

Primjer 80

40 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(2-metoksifeniltio)-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.5 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru AAA), 1.6 mmol 2-metoksibenzentiola i 1.6 mmol piperidina u 25 mL diklormetana. Produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 170-172°C).

45 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.76 (širok, 5H), 5.44 (dd, 1H), 6.26 (t, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.34-7.50 (m, 10H).

Primjer 81

50 5,6-Dihidro-3-(2-sec-butilfeniltio)-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 2.0 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru BBB), 2.1 mmol 2-sec-butilbenzentiola i 2.1 mmol piperidina u 25 mL diklormetana. Produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 67-68°C).

55 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.82 (q, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.46-1.61 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.47 (q, 2H), 5.90 (t, 1H), 6.56 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.07-7.18 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.45 (m, 5H).

Primjer 82

60

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(4-metil-2-izopropilfeniltio)-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 2.0 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru AAA), 2.1 mmol 4-metil-2-izopropilbenzentiola i 2.1 mmol piperidina u 30 mL diklormetana. Produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 185-186°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (d, J=10 Hz, 6H), 2.15 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.76 (širok s, 2H), 5.56 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.32-7.47 (m, 10H).

Primjer 83

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(3-metoksifeniltio)-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.8 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru AAA), 2.0 mmol 3-metoksibenzentiola i 2.0 mmol piperidina u 25 mL diklormetana. Produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 61-62°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.63 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 5.64 (širok d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.74 (t, 1H), 7.32-7.47 (m, 10H).

Primjer 84

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(5-metil-2-izopropilfeniltio)-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 2.0 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru AAA), 2.1 mmol 5-metil-2-izopropilbenzentiola i 2.1 mmol piperidina u 25 mL diklormetana. Produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 183-184°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (d, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.80 (širok s, 2H), 5.88 (širok s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.32-7.47 (m, 10H).

Primjer 85

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(5-metil-2-izopropilfeniltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 2.0 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru BBB), 2.1 mmol 5-metil-2-izopropilbenzentiola i 2.1 mmol piperidina u 25 mL diklormetana. Produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu (talište 66-67°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (d, 6H), 1.87 (m, 6H), 2.26 (m, 3H), 2.57 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.43 (q, 2H), 6.01 (širok s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.03-7.27 (m, 6H), 7.37-7.47 (m, 5H).

Primjer 86

5,6-Dihidro-3-(4-klor-2-izopropilfeniltio)-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 2.0 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru AAA), 2.1 mmol 4-klor-2-izopropilbenzentiola i 2.1 mmol piperidina u 30 mL diklormetana. Produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu (talište 95-96°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (d, 6H), 3.23 (m, 1H), 3.73 (širok s, 2H), 5.60 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.32-7.48 (m, 10H).

Primjer 87

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(4-metil-2-izopropilfeniltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 2.0 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru BBB), 2.1 mmol 4-metil-2-izopropilbenzentiola i 2.1 mmol piperidina u 30 mL diklormetana. Produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a

zatim 5% metanolom u kloroformu (talište 75-76°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.19-2.36 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.44 (q, 2H), 5.82 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.44 (m, 5H).

5 Primjer 88

Metil 2-[[5,6-dihidro-4-hidroksi-2-okso-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-3-il]tio]benzoat (+/-)

10 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 6, korištenjem 1.9 mmol 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (pripravljen u Primjeru BBB), 2.2 mmol metil tiosalicilata i 2.1 mmol piperidina u 30 mL diklormetana. Sirovi produkt je kromatografiran na silikagelu, prvo je eluiran kloroformom, a zatim 5% metanolom u kloroformu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (talište 91-92°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.25 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.06 (širok d, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.05-7.52 (m, 11H), 7.81 (dd, 1H).

15 Općenita metoda 7

20 Željeni spojevi pripravljeni dodavanjem p-toluensulfonatnog reagensa (pripravljen u Općenitoj metod 2), 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona, etanola i Et₃N u reakcijsku posudu. Smjesa je zatim zagrijavana od 4 do 48 sati pri 40°C. Nakon toga je smjesa razrijeđena vodom, zakiseljena konc. HCl, a produkt je ekstrahiran dietil-eterom, CH₂Cl₂ ili etil-acetatom. Organski slojevi su spojeni i sušeni iznad Na₂SO₄.

Primjer 89

25 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(2-trifluorometilfenil)-metiltio]-2H-piran-2-on (+/-)

30 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.850 mmol), (2-trifluorometil)benzil-p-toluentiosulfonata (0.350 g, 1.02 mmol), Et₃N (0.280 mL, 2.00 mmol), NaHCO₃ (0.50 g, 0.68 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobivena krutina (0.316 g, talište 59-62°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.603-7.581 (m, 1H), 7.432-7.026 (m, 13H), 3.780 (d, 1H, J=14 Hz), 3.69 (d, 1H, J=14 Hz), 3.310 (d, 1H, J=17.5 Hz), 3.220 (d, 1H, J=17.5 Hz), 2.567-2.505 (m, 1H), 2.253-2.157 (m, 3H).

35 Primjer 90

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2,5-dimetilfenil)metiltio]-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-piran-2-on (+/-)

40 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.312 g, 1.02 mmol), 2,5-dimetilbenzil-p-toluentiosulfonata (0.250 g, 0.850 mmol), Et₃N (0.230 mL, 1.60 mmol), NaHCO₃ (0.071 g, 0.85 mmol) i apsolutnog etanola (3.0 mL). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobivena krutina (0.116 g, talište 54-56°C), koja je sušena u vakuumu.

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.498 (širok s, 1H), 7.405-7.380 (m, 4H), 7.327-7.285 (m, 1H), 7.258-7.221 (m, 2H), 7.168-7.128 (m, 1H), 7.090 (d, 2H, J=7.5 Hz), 6.970 (d, 1H, J=8 Hz), 6.890 (d, 1H, J=8 Hz), 6.821 (s, 1H), 3.600 (d, 1H, J=11 Hz), 3.505 (d, 1H, J=11 Hz), 3.250 (d, 1H, J=17 Hz), 3.176 (d, 1H, J=17 Hz), 2.619-2.564 (m, 1H), 2.235-2.168 (m, 9H).

50 Primjer 91

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(naftalen-1-ilmetiltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

55 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.20 g, 0.68 mmol), (1-naftalen-1-ilmetil)-p-toluentiosulfonata (0.27 g, 0.82 mmol), Et₃N (0.18 mL, 1.3 mmol), NaHCO₃ (0.68 mmol) i apsolutnog etanola (3.0 mL). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobivena krutina (0.158 g, talište 58-60°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.533 (širok s, 1H), 8.177 (d, 1H, J=8 Hz), 7.886 (dd, 1H, J=2 Hz, J=7 Hz), 7.761 (d, 1H, J=8 Hz), 7.501-7.05 (m, 14H), 4.120 (d, 1H, J=12 Hz), 3.995 (d, 1H, J=12 Hz), 3.274 (d, 1H, J=18 Hz), 3.194 (d, 1H, J=18 Hz), 2.636-2.581 (m, 1H), 2.288-2.169 (m, 3H).

5 Primjer 92

3-(Bifen-2-ilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

10 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.85 mmol), (bifen-2-ilmetil)-p-toluentiosulfonata (0.360 g, 1.02 mmol), Et₃N (0.14 mL, 1.0 mmol), NaHCO₃ (0.85 mmol), apsolutnog etanola (5.0 mL). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobivena krutina (0.317 g, talište 58-60°C).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.569 (širok s, 1H), 7.429-7.066 (m, 19H), 3.528 (d, 1H, J=12 Hz), 3.477 (d, 1H, J=12 Hz), 3.280 (dd, 1H, J=17 Hz), 3.183 (d, 1H, J=17 Hz), 2.607-2.502 (m, 1H), 2.246-2.144 (m, 3H).

Primjer 93

20 3-(2-Klorfenilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

25 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.85 mmol), (2-klorbenzil)-p-toluentiosulfonata (0.320 g, 1.02 mmol), Et₃N (0.14 mL i apsolutnog etanola (5.0 mL). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobivena krutina (0.317 g, talište 53-55°C).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.551 (širok s, 1H), 7.435-7.005 (m, 13H), 6.800 (dd, 1H, J=1.5 Hz, J=7.5 Hz), 3.750 (d, 1H, J= 13 Hz), 3.620 (d, 1H, J=13 Hz), 3.251 (d, 1H, J=17 Hz), 3.171 (d, 1H, J=17 Hz), 2.595-2.542 (m, 1H), 2.233-2.125 (m, 3H).

Primjer 94

3-(2-Klorfenilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

35 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(3-metilbutil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.85 mmol), (2-klorbenzil)-p-toluentiosulfonata (0.390 g, 1.24 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.24 mmol), NaHCO₃ (0.5 mmol) i apsolutnog etanola (5.0 mL). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobiveno gusto ulje (0.36 g) koje je sušeno u vakuumu.

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.388-7.267 (m, 6H), 7.181, (td, 1H, J= 1.5 Hz, J=7.5 Hz), 7.052 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.800 (dd, 1H, J=1.5 Hz, J=7.5 Hz), 3.718 (d, 1H, J= 13 Hz), 3.596 (d, 1H, J=13 Hz), 3.112 (s, 2H), 1.921-1.797 (m, 2H), 1.402-1.320 (m, 1H), 1.156-1.065 (m, 1H), 0.844-0.739 (m, 7H).

45 Primjer 95

3-(Bifen-2-ilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

50 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(3-metilbutil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.96 mmol), (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonata (0.439 g, 1.24 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.24 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2%; metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobivena krutina (0.33 g, talište 49-51) koje je sušeno u vakuumu.

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.425-7.153 (m, 13H), 7.74 (dd, 1H, J= 1 Hz, J=7 Hz), 3.480 (dd, 2H, J=12 Hz, J=17 Hz), 3.149 (dd, 2H, J=17 Hz, J=22 Hz), 1.921-1.821 (m, 2H), 1.402-1.336 (m, 1H), 1.161-1.071 (m, 1H), 0.847-0.707 (m, 7H).

Primjer 96

60

5,6-Dihidro-3-(2,5-dimetilfenilmetiltio)-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(3-metilbutil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.96 mmol), (2,5-dimetilbenzil)-p-toluentiosulfonata (0.380 g, 1.24 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.24 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobiveno gusto ulje (0.286 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.433 (širok s, 1H), 7.380-7.251 (m, 5H), 6.973 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.905 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.187 (s, 1H), 3.584 (d, 1H, J=1.5 Hz), 3.481 (d, 1H, J=11.5 Hz), 3.133 (s, 2H), 2.209 (s, 3H), 2.184 (s, 3H), 1.933-1.858 (m, 2H), 1.421-1.355 (m, 1H), 1.177-1.986 (m, 1H), 0.870-0.751 (m, 7H).

Primjer 97

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(3-metoksifenilmetiltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.85 mmol), (3-metoksibenzil)-p-toluentiosulfonata (0.340 g, 1.11 mmol), Et₃N (0.25 mL, 1.81 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobiveno gusto ulje (0.286 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.411-7.376 (m, 4H), 7.361-7.280 (m, 1H), 7.235 (t, 2H, J=7 Hz), 7.146 (t, 1H, J=7 Hz), 7.078-7.019 (m, 3H), 6.769 (d, 1H, J=2 Hz), 6.762-6.698 (m, 1H), 6.555 (d, 1H, J=7 Hz), 3.694 (s, 3H), 3.670 (d, 1H, J=17 Hz), 3.585 (d, 1H, J=13 Hz), 3.220 (d, 1H, J=17 Hz), 3.158 (d, 1H, J=17 Hz), 2.590-2.525 (m, 1H), 2.219-2.141 (m, 3H).

Primjer 98

3-(Bifen-2-ilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.94 mmol), (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonata (0.389 g, 1.1 mmol), Et₃N (0.26 mL, 1.9 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobiveno gusto ulje (0.286 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.770 (širok s, 1H), 7.434-7.148 (m, 18H), 6.9659 (d, 1H, J=7 Hz), 3.595 (s, 2H), 3.407 (s, 2H).

Primjer 99

3-(3-Klorfenilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.85 mmol), [(3-klorfen-1-il)metil]-p-toluentiosulfonata (0.340 g, 1.11 mmol), Et₃N (0.25 mL, 1.81 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobiveno gusto ulje (0.155 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.420-7.060 (m, 13H), 6.848 (d, 1H, J=7 Hz), 3.688 (d, 1H, J=13 Hz), 3.597 (d, 1H, J=13 Hz), 3.219 (d, 1H, J=17 Hz), 3.153 (d, 1H, J=17 Hz), 2.592-2.526 (m, 1H), 2.241-2.120 (m, 3H).

Primjer 100

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(2-feniletil)-6-fenil-3-[(3-trifluormetil)fenil]-metiltio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.85 mmol), [(3-trifluormetilfen-1-il)metil]-p-toluentiosulfonata (0.340 g, 1.11 mmol), Et₃N (0.25 mL, 1.81 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobiveno gusto ulje (0.273 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (širok s, 1H), 7.523-7.481 (m, 2H), 7.392-7.124 (m, 9H), 7.064 (d, 2H, J=8

H_z), 3.794 (d, 1H, J=13 Hz), 3.703 (d, 1H, J=13 Hz), 3.162 (s, 2H), 2.583-2.525 (m, 1H), 2.233-2.124 (m, 3H).

Primjer 101

5 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(3-metilfenilmetiltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.380 g, 0.85 mmol), -[(3-metilfenil-1-il)metil]-p-toluentiosulfonata (0.298 g, 1.02 mmol), Et₃N (0.25 mL, 1.81 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobiveno gusto ulje (0.242 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.427 (širok s, 1H), 7.423-7.374 (m, 4H), 7.330-7.288 (m, 1H), 7.238 (t, 2H, J=7 Hz), 7.145 (t, 2H, J=8 Hz), 7.086-7.007 (m, 2H), 6.952 (d, 2H, J=6 Hz), 6.790 (d, 1H, J=7 Hz), 3.630 (d, 1H, J=12.5 Hz), 3.544 (d, 1H, J=12.5 Hz), 3.277 (d, 1H, J=17.5 Hz), 3.153 (d, 1H, J=17.5 Hz), 2.567 (širok t, 1H, J=12 Hz), 2.244-2.132 (m, 3H).

Primjer 102

20 3-[4-Hidroksi-2-okso-6-(2-feniletil)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-3-iltio-metil]benzonitril (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.85 mmol), [(3-cijanofenil-1-il)metil]-p-toluentiosulfonata (0.309 g, 1.02 mmol), Et₃N (0.25 mL, 1.81 mmol), apsolutnog etanola (5.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobivena krutina (0.242 g, talište 58-60°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.572 (širok s, 1H), 7.585 (d, 1H, J=7 Hz), 7.499 (s, 1H), 7.426-7.078 (m, 10H), 7.066 (d, 2H, J=7 Hz), 3.736 (d, 1H, J=13.5 Hz), 3.637 (d, 1H, J=13.5 Hz), 3.185 (AB 2H, J_{AB}= 17.5 Hz), 2.570-2.511 (m, 1H), 2.207-1.074 (m, 3H).

Primjer 103

35 3-(2-Klorfenilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.94 mmol), [(2-klorfenil-1-il)metil]-p-toluentiosulfonata (0.304 g, 1.10 mmol), Et₃N (0.26 mL, 1.9 mmol), apsolutnog etanola (5.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobivena krutina (0.123 g, talište 153-155°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.415-7.271 (m, 11H), 7.187 (td, 1H, J=1.3Hz, J=7 Hz), 7.047 (td, 1H, J=1.3Hz, J=7 Hz), 6.658 (dd, 1H, J=1.3Hz, J=7 Hz), 3.610 (s, 2H), 3.582 (s, 2H).

Primjer 104

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(trifluormetilfenil)-metiltio]-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(3-metilbutil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.94 mmol), (3-trifluormetilbenzil)-p-toluentiosulfonata (0.43 g, 1.24 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.24 mmol), apsolutnog etanola (5.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobiveno gusto ulje (0.364 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.523-7.503 (m, 2H), 7.318-7.232 (m, 6H), 7.188 (d, 1H, J=7.5 Hz), 3.781 (d, 1H, J=13 Hz), 3.689 (d, 1H, J=13 Hz), 3.076 (AB, 2H, J_{AB}=14 Hz), 1.869-1.783 (m, 2H), 1.380-1.314 (m, 1H), 1.41-1.040 (m, 1H), 0.828-0.727 (m, 7H).

Primjer 105

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(metoksifenilmetiltio)-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(3-metilbutil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.94 mmol), (3-metoksibenzil)-p-toluentiosulfonata (0.385 g, 1.24 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.24 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1.5% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobiveno gusto ulje (0.364 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.365-7.243 (m, 5H), 7.071 (t, 1H, J=8 Hz), 7.754-6.715 (m, 2H), 6.562 (d, 1H, J=7.5 Hz), 3.699 (s, 3H), 3.651 (d, 1H, 3=12 Hz), 3.567 (d, 1H, J=12 Hz), 3.098 (s, 2H), 1.869-1.819 (m, 2H), 1.387-1.321 (m, 1H), 1.125-1.066 (m, 1H), 0.809-0.702 (m, 7H).

Primjer 106

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(3-metilfenilmetiltio)-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(3-metilbutil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.94 mmol), [(3-metilfenil-1-il)metil]-p-toluentiosulfonata (0.36 g, 1.24 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.24 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1.5% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobiveno gusto ulje (0.290 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.384-7.262 (m, 5H), 7.054 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.979 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.937 (s, 1H), 6.782 (d, 1H, J=7.5 Hz), 3.609 (d, 1H, J=12.5 Hz), 3.524 (d, 1H, J=12.5 Hz), 3.108 (s, 2H), 2.226 (s, 3H), 1.902-1.803 (m, 2H), 1.398-1.332 (m, 1H), 1.149-1.059 (m, 1H), 0.849-0.709 (m, 7H).

Primjer 107

3-(Benzo[1,3]dioskol-5-ilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 7, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.85 mmol), benzo[1,3]dioksol-5-ilmetil-p-toluentiosulfonata (0.36 g, 1.02 mmol), Et₃N (0.25 mL, 1.81 mmol), apsolutnog etanola (3.0 mL) i NaHCO₃ (0.5 g). Smjesa je zagrijavana 16 h pri 40°C, zatim je razrijeđena dietil-eterom (100 mL), te je prana vodom. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, a ostatak je čišćen kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1.5% metanola u CH₂Cl₂), pri čemu je dobivena krutina (0.290 g, talište 53-5 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.404 (širok s, 1H), 7.499-7.249 (m, 5H), 7.239-7.216 (m, 2H), 7.168-7.124 (m, 1H), 7.077 (d, 2H, J=7 Hz), 6.683 (d, 1H, J=1.5 Hz), 6.607 (d, 2H, J=8 Hz), 6.390 (dd, 1H, J=1.5 Hz, J=8 Hz), 5.942 (d, 2H, J=2 Hz), 3.600 (d, 1H, J=13 Hz), 3.509 (d, 1H, J=13 Hz), 3.195 (AB, 2H, J_{AB}=17 Hz), 2.595-2.511 (m, 1H), 2.244-2.094 (m, 3H).

Općenita metoda 8

Željeni spojevi pripremljeni dodavanjem 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona i suhog diklormetana u reakcijsku posudu, nakon čega slijedi dodavanje kiselinskog klorida i Et₃N. Smjesa je ostavljena uz miješanje 15 minuta, te je razrijeđena dietil-eterom. Smjesa je zatim prana zasićenom otopinom NaHCO₃ (2x), a organski sloj sušen je iznad MgSO₄. Otapalo je zatim uklonjeno u vakuumu, ostatak je ponovno otopljen u CH₃CN i dodani su Et₃N i aceton-cijanhidrin. Smjesa je ostavljena 18 h uz miješanje, a zatim je razrijeđena eterom. Smjesa je zatim prana 1.0 M HCl, sušena iznad Na₂SO₄, te je otapalo uklonjeno u vakuumu. Ostatak je otopljen u ledenoj octenoj kiselini i dodan je NaBH₃CN. Reakcija je ostavljena 30 minuta, a zatim je dodana otopina natrij-klorida. Smjesa je tada ekstrahirana etil-acetatom, organski slojevi su spojeni, sušeni iznad MgSO₄, te je otapalo uklonjeno u vakuumu.

Primjer 108

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-3-fenilmetil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.940 mmol), Et₃N (0.13 mL, 0.94 mmol), benzoil-klorida (0.109 mL, 0.94 mmol), CH₂Cl₂ (2.0 mL), acetonitrila (5 mL), aceton-cijanhidrina (0.01 mL, 0.09 mmol), Et₃N (0.27 mL, 1.9 mmol), ledene octene kiseline (10.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.133 g, 2.11 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂,

4/1 heksan/etil-acetat do 3/1 heksan/etil-acetat), nastaje krutina (0.105 g, talište 63-65°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.136 (s, 1H), 7.501-7.280 (m, 11H), 6.997-6.932 (m, 2H), 6.566 (d, 2H, J=7 Hz), 3.530 (s, 2H), 3.432 (s, 2H).

5 Primjer 109

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-fenilmetil-2H-piran-2-on (+/-)

10 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.850 mmol), Et₃N (0.26 mL, 1.94 mmol), benzoil-klorida (0.109 mL, 0.94 mmol), CH₂Cl₂ (2.0 mL), acetonitrila (5.0 mL), aceton-cijanohidrina (0.04 mL, 0.43 mmol), Et₃N (0.26 mL, 1.9 mmol), ledene octene kiseline (10.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.151 g, 2.4 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), dobiveno je gusto ulje (0.384 g).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.922 (širok s, 1H), 7.395-7.315 (m, 5H), 7.297-7.126 (m, 3H), 7.084-7.028 (m, 5H), 6.775-6.611 (m, 2H), 3.423 (s, 2H), 3.248 (d, 1H, J=17 Hz), 3.175 (d, 1H, J=17 Hz), 2.619-2.551 (m, 1H), 2.292-2.227 (m, 3H).

Primjer 110

20 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-metilfenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.850 mmol), Et₃N (0.12 mL, 0.85 mmol), 3-metilbenzoil-klorida (0.11 mL, 0.85 mmol), CH₂Cl₂ (5.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanohidrina (0.04 mL, 0.43 mmol), Et₃N (0.24 mL, 1.7 mmol), ledene octene kiseline (10.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.151 g, 2.4 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.195 g, talište 109-111°C).

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.886 (širok s, 1H), 7.457-7.359 (m, 5H), 7.242 (t, 2H, J=7 Hz), 7.169-7.130 (m, 1H), 7.097 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.001 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.937 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.695 (t, 1H, J=17 Hz), 6.215 (d, 1H, J=7.5 Hz), 3.292 (d, 1H, J=17 Hz), 3.169 (d, 1H, J=17 Hz), 2.643-2.584 (m, 1H), 2.50-2.475 (2H + otapalo), 2.296-2.182 (m, 3H), 2.125 (s, 3H).

Primjer 111

35 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(3-metilfenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.850 mmol), Et₃N (0.12 mL, 0.85 mmol), 3-metilbenzoil-klorida (0.12 mL, 0.89 mmol), CH₂Cl₂ (3.0 mL), acetonitrila (5.0 mL), aceton-cijanohidrina (0.037 mL, 0.40 mmol), Et₃N (0.24 mL, 1.8 mmol), ledene octene kiseline (5.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.16 g, 2.6 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 2% metanola u CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.250 g, talište 53-55°C).

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.884 (širok s, 1H), 7.418-7.310 (m, 5H), 7.231 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.148-7.122 (m, 1H), 7.071 (d, 2H, J=7 Hz), 6.929 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.843 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.587 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.545 (s, 1H), 3.398 (AB, 2H, J_{AB}=15.5 Hz), 3.248 (d, 1H, J=17 Hz), 3.125 (d, 1H, J=17 Hz), 2.607-2.511 (m, 1H), 2.338-2.159 (m, 3H), 2.094 (s, 3H).

45 Primjer 112

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(3-metilfenil)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-on

50 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.13 mmol), Et₃N (0.16 mL, 1.13 mmol), 3-metilbenzoil-klorida (0.15 mL, 1.13 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanohidrina (0.05 mL, 0.58 mmol), Et₃N (0.32 mL, 2.3 mmol), ledene octene kiseline (4.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.28 g, 4.5 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1% metanola u CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.223 g, talište 57-59°C).

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.112 (širok s, 1H), 7.414-7.270 (m, 10H), 6.875-6.812 (m, 2H), 6.429-6.392 (m, 2H), 3.527 (s, 2H), 3.409 (s, 2H), 2.060 (s, 3H).

Primjer 113

60 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-metilfenil)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.13 mmol), Et₃N (0.16 mL, 1.15 mmol), 2-metilbenzoil-klorida (0.15 mL, 1.13 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.58 mmol), Et₃N (0.32 mL, 2.3 mmol), ledene octene kiseline (4.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.28 g, 4.5 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1% metanola u CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.135 g, talište 169-171°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.102 (širok s, 1H), 7.444-7.260 (m, 10H), 6.981 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.900 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.577 (t, 1H, J=7 Hz), 5.897 (d, 1H, J=7.5 Hz), 3.557 (s, 2H), 3.341 (s, 2H), 2.115 (s, 3H).

Primjer 114

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(2-trifluormetilfenil)-metil]-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.02 mmol), Et₃N (0.15 mL, 1.1 mmol), 2-trifluormetilbenzoil-klorida (0.21 mL, 1.02 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.04 mL, 0.47 mmol), Et₃N (0.29 mL, 2.1 mmol), ledene octene kiseline (3.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.20 g, 3.1 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1% metanola u CH₂Cl₂), nastaje ulje (0.102 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (širok s, 1H), 7.584 (d, 1H, J=8 Hz), 7.457-7.030 (m, 12H), 6.179 (d, 1H, J=7.5 Hz), 3.594 (s, 2H), 3.362 (d, 1H, J=17 Hz), 3.249 (d, 1H, J=17 Hz), 2.686-2.603 (m, 1H), 2.374-2.182 (m, 3H).

Primjer 115

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.15 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), 2-izopropilbenzoil-klorida (1.02 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (5.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.50 g, 8.5 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1% metanola u CH₂Cl₂), dobivena je krutina (0.128 g, talište 224-226°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.180 (širok s, 1H), 7.446-7.235 (m, 10H), 7.109 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.970 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.515 (t, 1H, J=7.5 Hz), 5.841 (d, 1H, J=7.5 Hz), 3.560 (s, 2H), 3.463 (s, 2H), 1.174-1.094 (m, 7H).

Primjer 116

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-3-[(3-metilfenil)metil]-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(3-metilbutil)-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.15 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), 3-metilbenzoil-klorida (0.15 mL, 1.15 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (4.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.51 g, 8.1 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 0.5% metanola u CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.252 g, talište 53-55°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.376-7.244 (m, 5H), 6.915 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.831 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.549 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.509 (s, 1H), 3.369 (AB, 2H, J_{AB}=14.4 Hz), 3.112 (AB, 2H, J_{AB}=17.5 Hz), 2.088 (s, 3H), 1.962 (m, 2H), 1.416-1.333 (m, 1H), 1.152-1.061 (m, 1H), 0.898-0.726 (m, 7H).

Primjer 117

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-fenilmetil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.15 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), benzoil-klorida (0.13 mL, 1.15 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (4.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.51 g, 8.1 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1% metanola u CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.215 g, talište 46-48°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.864 (širok s, 1H), 7.375-7.248 (m, 7H), 7.026-7.000 (m, 2H), 6.737-6.713 (m, 1H), 3.393-3.332 (2H, prekriven otapalom), 3.110 (AB, 2H, J_{AB}=17 Hz), 1.933-1.870 (m, 2H), 1.402-1.353 (m, 1H), 1.132-1.084 (m, 1H), 0.891-0.710 (m, 7H).

Primjer 118

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-3-[(2-metilfenil)metil]-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

- 5 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.15 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), 2-metilbenzoil-klorida (0.15 mL, 1.15 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (4.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.51 g, 8.1 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1% metanola u CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.215 g, talište 46-48°C).
- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.829 (širok s, 1H), 7.395-7.303 (m, 5H), 6.994 (d, 1H, J=7 Hz), 6.927 (t, 1H, J=7 Hz), 6.674 (t, 1H, J=7 Hz), 6.149 (d, 1H, J=7 Hz), 3.305 (AB, 2H, J_{AB}=17 Hz), 3.158 (AB, 2H, J_{AB}=17.5 Hz), 2.115 (s, 3H), 1.988-1.854 (m, 2H), 1.439-1.356 (m, 1H), 1.177-1.087 (m, 1H), 0.943-0.852 (m, 1H), 0.792-0.767 (m, 6H).

Primjer 119

15 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(3-metoksifenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

- 20 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.02 mmol), Et₃N (0.15 mL, 1.1 mmol), 2-metoksibenzoil-klorida (0.17 mL, 1.02 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (5.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.47 g, 7.5 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1% metanola u CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.227 g, talište 62-64°C).
- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.823 (širok s, 1H), 7.436-7.362 (m, 5H), 7.265 (t, 2H), 7.176-7.098 (m, 3H), 7.022 (td, 1H, J=1 Hz, J=8 Hz), 6.815 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.400 (td, 1H, J=1 Hz, J=7.5 Hz), 5.952 (dd, 1H, J=1 Hz, J=7 Hz), 3.716 (s, 3H), 3.391-3.169 (m, 4H), 2.650-2.582 (m, 1H), 2.354-2.182 (m, 3H).

Primjer 120

30 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(naftalen-1-il)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-on

- Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.13 mmol), Et₃N (0.160 mL, 1.15 mmol), 1-naftoil-klorida (1.13 mmol), CH₂Cl₂ (6.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (6.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.50 g, 7.9 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 1.5% metanola u CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.120 g, talište 203-205°C uz raspadanje).
- 35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.223 (širok s, 1H), 8.057 (d, 1H, J=7 Hz), 7.855-7.821 (m, 1H), 7.603 (d, 1H, J=8 Hz), 7.514-7.302 (m, 12H), 6.866 (dd, 1H, J=6.5 Hz, J=8 Hz), 5.975 (d, 1H, J=7 Hz), 3.874 (s, 2H), 3.621 (s, 2H).

Primjer 121

40 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)metil]-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

- 45 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.15 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), 2-izopropilbenzoil-klorida (1.15 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (5.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.50 g, 8.1 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.118 g, talište 124-126°C).
- 50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.855 (širok s, 1H), 7.395-7.306 (m, 5H), 7.115 (dd, 1H, J=1 Hz, J=7.5 Hz), 6.991 (t, 1H, J=7 Hz), 6.622 (td, 1H, J=1 Hz, J=7 Hz), 6.123 (d, 1H, J=7 Hz), 3.422 (s, 2H), 3.210-3.102 (m, 3H), 1.975-1.871 (m, 2H), 1.437-1.371 (m, 1H), 1.142-1.084 (m, 7H), 0.938-0.807 (m, 1H), 0.791-0.766 (m, 6H).

Primjer 122

55 5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropilfenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-on (+/-)

- Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.02 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), 2-izopropilbenzoil-klorida (1.02 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (4.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.45 g, 7.1 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.130 g, talište 73-74°C).
- 60

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.424-7.328 (m, 6H), 7.259-7.222 (m, 2H), 7.157-7.082 (m, 3H), 6.996 (t, 1H, J=7 Hz), 6.638 (td, 1H, J=1.5 Hz, J=8 Hz), 6.195 (d, 1H, J=7 Hz), 3.440 (s, 2H), 3.268-3.133 (m, 2H), 2.630-2.528 (m, 1H), 2.332-2.147 (m, 3H), 2.332-2.147 (m, 7H).

5 Primjer 123

3-[(2-Klorfenil)metil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

10 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.15 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), 2-klorbenzoil-klorida (0.15 mL, 1.15 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (4.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.720 g, 11.5 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂), dobivena je krutina (0.165 g, talište 51-53°C).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.061 (širok s, 1H), 7.425-7.275 (m, 6H), 7.072 (td, 1H, J=1.5 Hz, J=7.5 Hz), 6.774 (td, 1H, J=1.2 Hz, J=7.5 Hz), 6.059 (dd, 1H, J=1.2 Hz, J=7.5 Hz), 3.428 (AB, 2H, J_{AB}=16.5 Hz), 3.91 (AB, 2H, J_{AB}=17 Hz), 1.964-1.884 (m, 2H), 1.450-1.384 (m, 1H), 1.163-1.118 (m, 1H), 0.951 (m, 1H), 0.802-0.776 (m, 6H).

Primjer 124

20 3-[(2-Klorfenil)metil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-di-fenil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.13 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), 2-klorbenzoil-klorida (0.14 mL, 1.15 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (4.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.50 g, 7.9 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ do 0.5% MeOH u CH₂Cl₂), nastaje krutina (0.130 g, talište 185-187°C).

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.351 (širok s, 1H), 7.464-7.282 (m, 11H), 7.054 (t, 1H, J=7 Hz), 6.679 (td, 1H, J=1 Hz, J=7.5 Hz), 5.797 (d, 1H, J=7. Hz), 3.586 (s, 2H), 3.472 (s, 2H).

30 Primjer 125

6-Ciklopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-fenilmetil-2H-piran-2-on (+/-)

35 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 6-ciklopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.10 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), benzoil-klorida (0.13 mL, 1.15 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (4.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.50 g, 7.9 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂), dobivena je krutina (0.188 g, 53-55°C).

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.849 (širok s, 1H), 7.371-7.284 (m, 5H), 7.040-7.004 (m, 3H), 6.747-6.724 (m, 2H), 3.395 (s, 2H), 3.117 (AB, 2H, J_{AB}=17.5 Hz), 2.059-1.950 (m, 2H), 1.652-1.578 (m, 2H), 1.561-1.289 (m, 5H), 1.021-0.844 (m, 2H).

Primjer 126

45 5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-pentil-6-fenil-3-fenilmetil-2H-piran-2-on (+/-)

Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-n-pentil-6-fenil-2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.15 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), benzoil-klorida (0.13 mL, 1.15 mmol), CH₂Cl₂ (4.0 mL), acetonitrila (4.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (4.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.50 g, 7.9 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 100% CH₂Cl₂) nastaje ulje (0.215 g).

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.850 (širok s, 1H), 7.367-7.287 (m, 5H), 7.018-7.002 (m, 3H), 6.724-6.700 (m, 2H), 3.380 (AB, 2H, J_{AB}=14 Hz), 3.096 (AB, 2H, J_{AB}=17 Hz), 1.950-1.820 (m, 2H), 1.230-1.100 (m, 5H), 1.080-0.920 (m, 1H), 0.775 (t, 3H, J=7 Hz).

55 Primjer 127

3-[(3-Klormetilfenil)metil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on

60 Naslovni spoj je pripravljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 8, korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-

2H-piran-2-ona (0.300 g, 1.13 mmol), Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol), 3-(klormetil)benzoil-klorida (0.13 mL, 1.13 mmol), CH₂Cl₂ (5.0 mL), acetonitrila (5.0 mL), aceton-cijanhidrina (0.05 mL, 0.5 mmol), Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol), ledene octene kiseline (6.0 mL) natrij-cijanoborhidrida (0.50 g, 7.9 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 4/1 heksan/etil-acetat do 3/2 heksan/etil-acetat), dobivena je krutina (0.118 g, talište 135-137°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.211 (s, 1H), 7.418-7.280 (m, 10H), 7.088 (d, 1H, 7.5 Hz), 6.975 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.689 (s, 1H), 6.513 (d, 1H, J=7.5 Hz), 4.498 (s, 2H), 3.540 (s, 2H), 3.447 (s, 2H).

Primjer 128

5,6-Dihidro-3-(benzoilkarbonil)-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on

Željeni spoj je pripremljen dodavanjem 5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (0.500 g, 1.88 mmol) i suhog diklormetana (10.0 mL) u reakcijsku posudu, nakon čega je dodan benzoil-klorid (0.22 mL, 1.88 mmol) i Et₃N (0.28 mL, 2.0 mmol). Smjesa je ostavljena uz miješanje 15 minuta, te je razrijeđena dietil-eterom. Smjesa je zatim prana zasićenom otopinom NaHCO₃ (2x) i organski sloj je sušen iznad MgSO₄. Otapalo je uklonjeno u vakuumu, ostatak je otopljen u CH₃CN, te je dodan Et₃N (0.56 mL, 4.0 mmol) i aceton-cijanhidrin. Smjesa je ostavljena uz miješanje 18 sati, te je razrijeđena dietil-eterom. Smjesa je zatim prana 1.0 M HCl, sušena iznad Na₂SO₄, te je otapalo uklonjeno u vakuumu. Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 3/2 heksan/etil-acetat), dobivena je krutina (0.357 g, talište 66-68°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.495-7.208 (m, 15H), 3.558 (s, 2H).

Primjer 129

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-3-fenilmetiltio-2H-piran-2-on

Naslovni spoj pripremljen je po Općenitoj metodi 4, pri čemu je dobiveno ulje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.3-7.14 (m, 5H), 3.8 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.5-1.35 (m, 4H), 1.26-1.11 (m, 12H), 0.87-0.80 (t, 6H).

Primjer 130

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-2(1H)-piridinon (±)

Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 3, korištenjem 95.6 mg 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2(1H)-piridinona, 180 mg S-(2-izopropil-5-metilfenil) toluen-4-tiosulfonata (pripremljen po Ranasinghe i Fuchs, Synthetic Communications 18: 227, (1988)) i 0.08 mL trietilamina u 5 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem "flash" kromatografijom koristeći CH₂Cl₂/izopropanol (99/1 do 95/5) kao eluens dobivena je krutina (talište 184-186°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.98 (d, 2H), 3.52 (qn, 1H), 4.85 (t, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.55 (s, 1H).

Primjer 131

4-Hidroksi-3-[(1-izopropil-4,4-dimetil-4.5-dihidro-1H-imidazol-2-il)tio]-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on

Željeni spoj je pripremljen dodavanjem 4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.85 mmol) i suhog t-butanola (4.5 mL) u reakcijsku posudu, nakon čega slijedi dodavanje N-bromsukcinimida (0.151 g, 0.850 mmol). Smjesa je ostavljena uz miješanje 1 sat na tamnom mjestu, a otapalo je uklonjeno u vakuumu, a dobivena smjesa prana je vodom. Zatim je organski sloj sušen iznad Na₂SO₄, a otapalo je uklonjeno u vakuumu. Dobiveni ostatak je ponovo otopljen u diklormetanu (6.0 mL) i dodan je prvo 1-izopropilimidazolidin-2-tion (0.184g, 1.28 mmol), koji je pripremljen po metodi opisanoj od A. F. McKay et al., J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 1618), a zatim piperidin (0.084 mL, 0.85 mmol). Smjesa je ostavljena uz miješanje 14 sati na tamnom mjestu, te je razrijeđena dodatnom količinom CH₂Cl₂, a smjesa je zatim prana vodom. Organski sloj sušenje iznad Na₂SO₄, te je otapalo uklonjeno u vakuumu. Dobivena krutina je čišćena kolonskom kromatografijom (SiO₂, 1/1 CH₂Cl₂/etil-acetat do 14/4/1 CH₂Cl₂/etil-acetat/metanol) koja je zatim ponovo otopljena u CH₂Cl₂, filtrirana preko sintera, te je otapalo uklonjeno u vakuumu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (0.234 g, talište 160-162 °C uz raspadanje).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.732 (s, 1H), 7.420-7.336 (m, 4H), 7.277-7.212 (m, 3H), 7.137 (t, 1H, J=7 Hz), 7.080-7.60 (m, 2H), 3.970-3.904 (m, 1H), 3.842 (t, 2H, J=10 Hz), 3.602-3.517 (m, 2H), 2.925 (AB, 2H, J_{AB}=16 Hz), 2.617-2.540 (m, 1H), 2.315-2.240 (m, 1H), 2.160-2.025 (m, 2H), 1.206-1.180 (m, 6H).

Primjer 132

4-Hidroksi-3-[(1-izopropil-1,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-il)tio]-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on

5 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Primjeru 41 korištenjem: 5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-ona (0.250 g, 0.850 mmol), t-butanola (3.5 mL), n-bromsukcinimida (0.151 g, 0.85 mmol), CH₂Cl₂ (6.0 mL), 1-izopropiltetrahidropirimidin-2-tiona (0.270 g, 1.70 mmol), koji je pripremljen po metodi opisanoj od A. F. McKay et al., J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 1618) i piperidina (0.084 mL, 0.85 mmol). Čišćenjem ostatka kolonskom kromatografijom (SiO₂, 1/1 CH₂Cl₂/etil-acetat do 2/14/1 etil-acetat/ CH₂Cl₂/metanol), dobivena je krutina koja je ponovo otopljena u CH₂Cl₂, filtrirana preko sintera, te je otapalo uklonjeno u vakuumu, pri čemu je dobiven naslovni spoj (0.356 g, talište 103-105°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.440-7.371 (m, 4H), 7.296 (t, 1H, J=7 Hz), 7.233 (t, 2H, J=7 Hz), 7.139 (t, 1H, J=7 Hz), 7.077 (d, 2H, J=7 Hz), 6.515 (širok s, 1H), 4.365-4.300 (m, 1H), 3.335-3.308 (m, 2H), 3.024-2.924 (m, 4H), 2.624-2.548 (m, 1H), 2.341-2.265 (m, 1H), 2.156-2.061 (m, 2H), 1.763-1.737 (m, 2H), 1.201-1.180 (m, 6H).

Primjer 133

6-(2-Benzo[1,3]diokso-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-3-[(2-izo-propil-5-metilfenil)tio]-2H-piran-2-on (+/-)

20 Naslovni spoj je pripremljen kao što je opisano u Općenitoj metodi 3, korištenjem: 400 mg 6-(2-benzo[1,3]diokso-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-ona, 41.5 mg S-(2-izopropil-5-metilfenil) toluen-4-tiosulfonata i 0.17 mL trietilamina u 20 mL apsolutnog etanola. Otopina je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Čišćenjem ostatka "flash" kromatografijom koristeći heksan/izopropanol (90/10 do 50/50) kao eluens, dobivena je krutina (talište 83-85°C).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.20-2.40 (m, 3H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.30 (dd, 2H), 3.42 (q, 1H), 5.89 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.64 (širok s, 1H).

30 Određivanje inhibicije HIV proteaze

Polazne tvari

35 DTT pufer: 1.0 mM dithiothreitol (DTT) je pripremljen svježe, svaki dan u 0.1% polietilenglikolu (M_r 8000), 80 mM NaOAc, 160 mM NaCl, 1.0 mM EDTA i titriran do pH 4,7 s HCl.

HIV-1 Proteaza: Enzim je dobavljen od Bachem Bioscience Inc. Nerazrijeđeni enzim je odleđen od -80°C i razrijeđen 50 puta s DTT puferom. Otopina je uvijek čuvana pri 0°C na ledenoj vodi i upotrijebljena u pokusu unutar 20 min nakon odleđivanja.

40 Enzimski supstrat: Supstrat III dobiven od Bachem Bioscience Inc. je undekapeptid H-His-Lys-Ala-Arg-Val-Leu-p-Nitrofenilalanin-Glu-Ala-Norleucin-Ser-NH₂ čistoća >97%). Pripremlja se matična otopina 200 μM u DTT puferu i čuva na ledu. Svježa otopina supstrata priprema se svakodnevno.

45 Spoj koji se testira: 10 mM inhibitor (I) u dimetil-sulfoksidu (DMSO) se razrijedi do koncentracije 200 μM u DTT puferu. Iz 200 mM matične otopine načini se 10 mM matična otopina s 2% DMSO u DTT puferu. Upotrijebe se dvije otopine inhibitora da bi se pripravile konačne otopine [I] = 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0.5 i 0 μM s 2% DMSO u DTT puferu u svakoj reakcijskoj jažici. (ukupni volumen inhibitora 50 μl).

50 Postupak određivanja

U svaku reakcijsku jažicu dodaje se 20 μL supstrata (konačna koncentracija 40 μM), 50 μL inhibitora (u takvoj koncentraciji da konačno razrijeđenje dovede do željene ispitivane koncentracije) i 20 μL DTT pufera. Reakcijske ploče (96 jažica) se inkubiraju pri 37°C najmanje 5 minuta.

55 10 μL razrijeđene otopine proteaze dodaje se u jažicu na reakcijskoj ploči uz stalno potresanje. Nakon potresanja u trajanju od 10 sekundi, ploče se prenesu u blok za grijanje stanica na 37°C. (konačni reakcijski volumen iznosi 100 μL).

60 Reakcija se inkubira 5 minuta pri 37°C. Reakcija se prekida stavljanjem reakcijske ploče na tresilicu i dodavanjem 20

5 μL trifluorooctene kiseline (TFA) i potresanjem 10 sekundi. Intenzitet proteolize se određuje razdvajanjem nerazgrađenog supstrata i dvaju produkata razgradnje pomoću visokotlačne tekućinske kromatografije reverzne faze, te mjerenjem absorbancije pri 220 nm, tako da se odrede relativne površine signala koji odgovaraju pojedinim komponentama. Relativne površine signala se koriste za izračunavanje % pretvorbe supstrata u produkte kao funkcija koncentracije primjenjenog inhibitora. Podaci su prikazani kao % od kontrole (odnos % pretvorbe u prisutnosti i u odsutnosti inhibitora $\times 100$) u odnosu na koncentraciju inhibitora, a testiram su prema jednadžbi: $y = 100 / (1 + (X/IC_{50})^A)$ gdje je IC_{50} koncentracija inhibitora pri 50% inhibicije, te A nagib krivulje inhibicije. Rezultati su prikazani u Tablici I.

TABLICA 1	
REZULTATI INHIBICIJE HIV PROTEAZE	
PRIMJER	50% INHIBICIJE KONCENTRACIJA [μM]
2	1.9
5	0.40
14	2.5
22	1.1
29	0.26
35	0.12
37	0.26
39	0.050
40	0.060
44	0.32
50	0.088
52	2.0
56	0.005
57	0.65
61	0.22
66	0.39
70	0.11
71	0.10
75	0.028
90	0.14
92	0.27
94	0.22
95	1.09
107	0.110
114	0.079
119	0.097

10

Anti-HIV-1 aktivnost

15

Primjenom općih metoda prema Pauwels et al., (J. Virol. Methods, 16, 171-185, 1987) te prema Mann et al. (AIDS Research and Human Retroviruses, 253-255, 1989 (anti-virusni testovi za akutne infekcije putem HIV-1 načinjeni su na staničnoj liniji H9). Kulture su skupno inficirane u 1 mL RPMI 1640 medija/10% fetalnog telećeg seruma koji je sadržavao 10^5 infektivnih doza HIV_{1_{III}} za efektivni multiplicitet infekcije od 0.01. Dva sata nakon apsorpcije virusa

stanice su jednom isprane i nasađene na mikrotitratske ploče s 96 jažica u gustoći od 10^4 stanica po jažici. Spojevi koji se testiraju dodavani su tako da se dobije poželjna koncentracija lijeka i 0.1% DMSO u konačnom volumenu od 200 μ L. Usporedne neinficirane kulture su korištene za XTT ipitivanje citotoksičnosti 7 dana nakon infekcije. Kulture su testirane na stupanj virusne replikacije postupkom reverzne transkriptaze u 4 i 7 danu nakon infekcije.

Antivirusna aktivnost testirana u stanicama linije H9

Primjer	Koncentracija za 50% zaštite [μ M]
94	29
95	39
107	8
114	26
119	59

Kombinacije inhibitora proteaze s ostalim anti AIDS postupcima, kao što su (ali ne ograničeno samo na te) inhibitori reverzne transkriptaze AZT ili ddC, mogu ostvariti sinergističke učinke. J. C. Craig et al., Antiviral Chem. Chemother., 38: 348-352 (1994); D. M. Lambert et al., Antiviral Res., 21: 327-342 (1993); A. M. Caliendo et al., Clin. Infect. Dis., 18/4: 516-524 (1994).

Spojevi iz ovog izuma pokazuju antibakterijsku aktivnost kada se ispituju mikrotitracijskim dilucijskim postupkom, kao što je opisano u Heifetz et al., Antimicrob. Agents. & Chemother. 6: 124 (1974) koji je uključen ovdje kao literaturni navod.

Upotrebom gore navedene usporedne metode, dobivene su slijedeće minimalne inhibitorne koncentracije (MICs u μ g/mL) za reprezentativne spojeve iz izuma prema klinički relevantnim gram-pozitivnim patogenima koji su postali visoko rezistentni na uobičajenu terapiju poslijednjih godina.

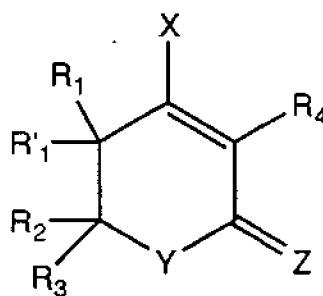
Antibakterijska aktivnost μ g/ml

	Pr. 54	Pr. 114	Pr. 122
Staphylococcus aureus H228	25	50	12.5
Staphylococcus aureus UC-76	25	50	12.5
Enterococcus faecalis MHG2	100	>100	>100
Streptococcus pneumonia 5V-1	25	12.5	12.5
Streptococcus pyogenes C203	25	50	25

Stručnoj osobi je vidljivo da su usporedno razmatrane i druge kombinacije, koje nisu specifično navedene u ovom izvješću. Smatra se da su i takve druge kombinacije obuhvaćene opsegom i duhom iznesenog izuma. Dakle, ne bi se trebalo podrazumjevati da je izum ograničen opisom specifičnih dijelova opisanih do sada, već daje ograničen jedino navedenim patentnim zahtjevom.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj ili farmaceutski kompatibilna soli formule



I

naznačeno time da

X predstavlja OR_5 , NHR_5 , CH_2OR_5 , CO_2R_6 ili SR_5 , pri čemu R_5 predstavlja R_6 , ili

COR_6 , a R_6 neovisno može biti H, ravnolančana alkilna skupina koja sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma, razgranata ili ciklična alkilna skupina koja sadrži 3 do 7 ugljikovih atoma, alkilcikloalkilna skupina koja sadrži od 5-9 ugljikovih atoma, benzil-, fenil ili heterociklil;

Z predstavlja O ili S;

Y predstavlja O, S, $C(R_6)_2$, NF ili NR_6 ;

R_1 i R'_1 svaki za sebe je $[CH_2]_{n1}-[W_1]_{n2}-[Ar]_{n2}-[CH_2]_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$;

R_2 je neovisno jedna od mogućih R_1 skupina, s ograničenjem da ukoliko W_1 predstavlja heteroatom n1 je cijeli broj od 1 do 4;

R_3 je neovisno jedna od mogućih R_1 skupina, s ograničenjem da ukoliko W_1 predstavlja heteroatom n1 je cijeli broj od 1 do 4;

R_2 i R_3 mogu skupa tvoriti nesupstituirani ili supstituirani tro- četvero-, petero- šestero- ili sedmeročlani prsten, pri čemu supstituenti predstavljaju jednu ili više niže navedenih R_7 skupina;

R_4 je $[CH_2]_{n2}-[W_3]_{n2}-[CH_2]_{n3}-[W_4]_{n4}-[Ar]_{n2}-[CH_2]_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$;

$n1$, $n2$, $n3$, $n4$ i $n5$ svaki za sebe predstavlja cijeli broj od 0 do 4, 0 do 1, 0 do 4, 0 do 1, te 0 do 2;

W_1 , W_2 , i W_4 svaki neovisno predstavljaju O, $CONR_7$, $S(O)_{n5}$, CO, $C(=NR_7)NR_7$, $CR_7=CR_7$, $C\equiv C$, NR_7 , CS, $C=N-R_7$, $C=NOR_7$, NR_7SO_2 , SO_2NR_7 , $C=C(R_7)_2$, $CR_7N(R_7)_2$, CR_7OR_7 , $C(R_7)_2$, NCO_2R_7 , NR_7CO_2 , CO_2 , $NCON(R_7)_2$, NR_7CONR_7 , $NCOR_7$, NR_7CO ili $CONR_7$;

W_3 predstavlja jednu od W_1 skupina s ograničenjem da ukoliko $n1$ u R_4 jeste nula, tada W_3 predstavlja $-CO$, $-CR_7=CR_7$, $-C\equiv C$, $-CS$, $-C=N-R_7$, $-C=NOR_7$, $-CR_7N(R_7)_2$, $-C=C(R_7)_2$, $-CR_7OR_7$, $-C(R_7)_2$, $-CO_2$, $-CONR_7$;

R_7 je neovisno H, Ar, ravnolančana ili razgranata alkilna ili alkenilna skupina koja sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma, ili dvije R_7 skupine mogu skupa tvoriti prsten od 3 do 7 atoma, ili odgovarajući supstituirani derivat u kojem jedan ili više supstituenata predstavljaju CO_2R_6 , COR_6 , $CON(R_6)_2$, $NR_6CON(R_6)_2$, NR_6COR_6 , OR_6 , $S(O)_{n5}R_6$, $N(R_6)_2$, Cl, Br, F, CF_3 , Ar, OAr ili $S(O)_{n5}Ar$;

Ar neovisno predstavlja fenil, naftil, petero- ili šesteročlani heterociklični prsten koji sadrži 1 do 4 heteroatoma, cikloalkil koji sadrži 3 do 6 atoma, fuzionirani sustav prstena koji sadrži 8-10 atoma ili odgovarajući supstituirani derivat, pri čemu supstituenti mogu biti F, Cl, Br, CN, NO_2 , $(CH_2)_{n6}R_6$, $(CH_2)_{n6}C(Me)=CH_2$, $(CH_2)_{n6}N(R_6)_2$, $(CH_2)_{n6}NR_6CON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n6}NR_6COR_6$, $(CH_2)_{n6}OR_6$, $(CH_2)_{n6}OCOR_6$, $(CH_2)_{n6}OCON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n6}CO_2R_6$, $(CH_2)_{n6}CON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n6}COR_6$, CF_3 , $(CH_2)_{n6}S(O)_{n5}R_6$, OCH_2O ili $O(CH_2)_2O$; te

$n6$ je neovisno cijeli broj od 0 do 3.

2. Spoj formule iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time da**

X predstavlja OH, NH_2 ili SH;

Z predstavlja O;

Y predstavlja $C(R_6)_2$, S, NF ili NR_6 , te;

R_1 i R'_1 jesu H.

3. Spoj formule iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time da**

X predstavlja OH ili NH_2 ;

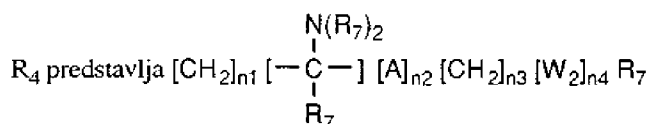
Z predstavlja O;

Y predstavlja O, te;

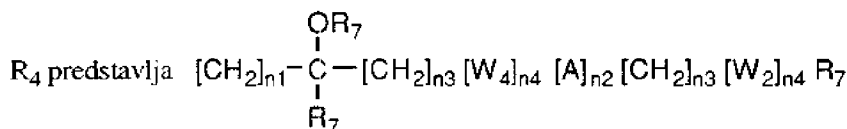
R_2 i R_3 nisu H; te

W_3 predstavlja jednu od sljedećih skupina: CO, $CR_7=CR_7$, $C\equiv C$, CS, $C=N-R_7$, $C=NOR_7$, $C=C(R_7)_2$, CR_7OR_7 , $C(R_7)_2$, $-CO_2$, te $CONR_7$.

4. Spoj formule iz patentnog zahtjeva 3, **naznačeno time da**



5. Spoj formule iz patentnog zahtjeva 3, naznačeno time da



6. Spoj formule iz patentnog zahtjeva 3, **naznačeno time** da

W₃ predstavlja jednu od slijedećih skupina: CR-7=CR₇, -C≡C-, te C(R₇)₂.

7. Spoj formule iz patentnog zahtjeva 6, **naznačeno time** da je odabran od slijedeće skupine spojeva:

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[[3-(fenilmetoksi)fenil]metil]-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-3-[5-metil-1-(fenilmetil)heksil]-6-fenil-2H-piran-2-on;

3-[1-(Cikloheksiltio)-5-metilheksil]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on;

3-[2-(Cikloheksil-1-[(3-metilbutil)amino]etil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(3-hidroksimetil-2-izopropil-5-metilfenil)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[[4-(hidroksimetil)fenil]metil]-6-pentil-6-fenil-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[(3-hidroksifenil)metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-pentil-6-fenil-3-[[4-(piridin-3-ilmetoksi)fenil]metil]-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[[2-izopropil-3-[2-(morfolin-4-il)etoksi]fenil]metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-(3-metil-1-fenil-but-2-enil)-6,6-difenil-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-3-(3-metil-1-propil-but-2-enil)-6-fenil-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-3-[[2-(hidroksimetil)fenil]metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on;

5,6-Dihidro-4-hidroksi-6-(2-feniletil)-6-fenil-3-(2-fenil-[1,3]ditiolan-2-il)-2H-piran-2-on;

4-Hidroksi-3-[metoksi(fenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-(fenilpropilamino)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;

3-[Ciklopentil(ciklopentiloksi)metil]-4-hidroksi-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on;

3-(1-Ciklopentiloksi-3-metilbutil)-4-hidroksi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on; te

6-Ciklopentil-3-[ciklopentil(izopropoksi)metil]-4-hidroksi-6-metilbutil-5,6-dihidro-2H-piran-2-on.

8. Spoj formule iz patentnog zahtjeva 3, **naznačeno time** da

R₄ predstavlja -[Ar] [CH₂]_{n3} [W₂]_{n4} R₇ s ograničenjem da Ar nije C₃-C₅ spirociklil.

9. Spoj formule iz patentnog zahtjeva 8, **naznačeno time** da je odabran od slijedeće skupine spojeva:

6-Butil-3-(3,5-dimetilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-fenil-2H-piran-2-on;

3-[4-[(Fenilmetoksi)metil]-1-tert-butil-1H-imidazol-2-il]-5,6-dihidro-4-hidroksi-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-on; te

3-(1-tert-Butil-4-metil-1H-pirol-2-il)-5,6-dihidro-4-hidroksi-6,6-difenil-2H-piran-2-on.

10. Spoj formule iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time** da

X predstavlja OR₅, NHR₅, ili SR₅,

Z predstavlja O;

Y predstavlja O;

R₅ je COR₆ ili R₅; te

R₆ predstavlja ravnolančanu alkilnu skupinu koja sadrži 1 do 6 ugljikovih atoma,

razgranatu ili cikličnu alkilnu skupinu koja sadrži 3 do 7 ugljikovih atoma, beznil ili fenil.

11. Spoj formule iz patentnog zahtjeva 10, **naznačeno time** da je odabran od slijedeće skupine spojeva:

N-[3-[Ciklopropil[4-(acetoksi)-5,6-dihidro-2-okso-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-3-il]metil]fenil] benzensulfonamid;

5-[Ciklopropil]-3-[(fenilsulfonil)amino]fenil]metil]-3,6-dihidro-6-okso-2,2-difenil-2H-piran-4-il propanoat;

3,5-Dihidro-6-okso-2-(2-feniletil)-5-(1-fenilpropil)-2-propil-2H-piran-4-il 2,2-dimetilbutanoat;

5-[Ciklopropil[3-[(etilsulfonil)amino]fenil]metil]-3,6-dihidro-6-okso-2-(2-feniletil)-2-propil-2H-piran-4-il benzenacetat.

12. Farmaceutski pripravak za tretman infekcije ili bolesti uzrokovane određenim sojem bakterija, koji sadrži dovoljnu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 potrebnu da osigura antibakterijsko djelovanje doze spoja, koja se kreće u rasponu od oko 1 do oko 50 mg/kg po danu, skupa s farmaceutski prihvatljivim pomoćnim sredstvom.

13. Farmaceutski pripravak za tretman infekcije ili bolesti uzrokovane retrovirusom, koji sadrži dovoljnu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 da osigura antivirusno djelovanje doze spoja, koja se kreće u rasponu od oko 1 potrebnu do oko 50 mg/kg po danu, skupa s farmaceutski efektivnim pomoćnim sredstvom.

14. Farmaceutski pripravak za tretman infekcije ili bolesti uzrokovane retrovirusom, koji sadrži dovoljnu količinu

spoja iz patentnog zahtjeva 2 da osigura antivirusno djelovanje doze spoja, koja se kreće u rasponu od oko 1 potrebnu do oko 50 mg/kg po danu, skupa s farmaceutski efektivnim pomoćnim sredstvom.

15. Farmaceutski pripravak za tretman infekcije ili bolesti uzrokovane retrovirusom, koji sadrži dovoljnu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 4 potrebnu da osigura antivirusno djelovanje doze spoja, koja se kreće u rasponu od oko 1 do oko 50 mg/kg po danu, skupa s farmaceutski efektivnim pomoćnim sredstvom.
16. Metoda tretmana infekcije ili bolesti uzrokovane retrovirusom, **naznačeno time** da obuhvaća davanje pripravka iz patentnog zahtjeva 1 osobi kojoj je takav tretman potreban.
17. Metoda tretmana infekcija ili bolesti uzrokovane retrovirusom, **naznačeno time** da obuhvaća davanje pripravka iz patentnog zahtjeva 1 u kombinaciji s inhibitorom reverzne transkriptaze HIV-virusa osobi kojoj je takav tretman potreban.
18. Metoda tretmana infekcija ili bolesti uzrokovane retrovirusom, **naznačeno time** da obuhvaća davanje pripravka iz patentnog zahtjeva 1 u kombinaciji s AZT osobi kojoj je takav tretman potreban.
19. Metoda tretmana infekcija ili bolesti uzrokovane reatrovirusom, **naznačeno time** da obuhvaća davanje pripravka iz patentnog zahtjeva 1 u kombinaciji s ddC osobi kojoj je takav tretman potreban.
20. Metoda tretmana infekcija ili bolesti uzrokovane retrovirusom, **naznačeno time** da obuhvaća davanje pripravka iz patentnog zahtjeva 2 osobi kojoj je takav tretman potreban.
21. Metoda tretmana infekcija ili bolesti uzrokovane retrovirusom, **naznačeno time** da obuhvaća davanje pripravka iz patentnog zahtjeva 2 u kombinaciji s inhibitorom reverzne transkriptaze HIV-virusa osobi kojoj je takav tretman potreban.
22. Metoda tretmana infekcija ili bolesti uzrokovane retrovirusom, **naznačeno time** da obuhvaća davanje pripravka iz patentnog zahtjeva 3 osobi kojoj je takav tretman potreban.
23. Metoda tretmana infekcija ili bolesti uzrokovane retrovirusom, **naznačeno time** da obuhvaća davanje pripravka iz patentnog zahtjeva 4 osobi kojoj je takav tretman potreban.
24. Metoda tretmana infekcija ili bolesti uzrokovane retrovirusom, **naznačeno time** da obuhvaća davanje pripravka iz patentnog zahtjeva 4 u kombinaciji s inhibitorom reverzne transkriptaze HIV-virusa osobi kojoj je takav tretman potreban.
25. Metoda tretmana infekcija ili bolesti uzrokovane retrovirusom, **naznačeno time** da obuhvaća davanje pripravka iz patentnog zahtjeva 7 osobi kojoj je takav tretman potreban.

SAŽETAK

Predstavljeni izum odnosi se na nove derivate 5,6-dihidropirona i na odgovarajuće strukture koje potencijalno inhibiraju HIV aspartil proteazu, blokirajući infektivnost uzrokovanu HIV-virusom. Derivati 5,6-dihidropirona korisni su za razvitak terapije i za tretman bakterijskih i virusnih infekcija i bolesti uključujući AIDS. Predstavljeni izum također obuhvaća metode sinteze višefunkcionalnih 5,6-dihidropirona i analognih struktura.