

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 962020 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **962020**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification

**C07D 309/38** (2006.01)

**C07D 335/02** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 405/10** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 407/04** (2006.01)

**C07D 407/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07F 7/18** (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.10.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **13.05.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.05.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **26.10.1994** **PCT/US1994/012257**  
Internationell ansökan - International  
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

19.11.1993 US 155028

12.10.1994 US 319769

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Parke, Davis & Company,** 201 Tabor Road Morris Plains, N.J. 07950, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Domagala, John Michael,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 •Lunney, Elizabeth,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**3 •Para, Kimberly Suzanne,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**4 •Prasad, Josyula Venkata Nagendra Vara,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**5 •Tait, Bradley Dean,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab,** Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Pyronijohdannaiset proteaasi-inhibiittoreina ja antiviraalisina ainein a**

**Pyroniderivat som proteasinhämmare och antivirala ämnen**

Pyronijohdannaiset proteaasi-inhibiittoreina ja antivi-  
raalisina aineina

Keksintö koskee pyronijohdannaisia, jotka ovat aspartyy-  
liproteaasien, erityisesti retroviruksista, mm. ihmisen  
5 immuunikatoviruksesta (Human Immunodeficiency Virus,  
HIV), löydettyjen aspartyyliproteaasien inhibiittoreita.  
Pyroneilla odotetaan olevan käyttöä viruksen vastaisina  
aineina hoidettaessa infektiota, jonka aspartyyliprote-  
aaseja käyttävät HIV tai muut retrovirukset aiheuttavat,  
10 ja niiden odotetaan olevan käyttökelpoisia retrovirusten  
aiheuttamien sairauksien, mm. AIDS:n hoidossa.

Käsite *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) luotiin  
15 1982 kuvaamaan immuunikadon kliinisiä ilmentymisiä.  
AIDS:n etiologinen tekijä liitettiin myöhemmin lentivi-  
rus-alasuvun retrovirukseen, *Human Immunodeficiency Virus*  
(HIV). Ainakin kaksi HIV:n tarttuvaa kantaa on identifi-  
oitu, HIV-1 ja HIV-2. Tässä tullaan käyttämään HIV:tä  
20 yleisenä käsitteenä kuvaamaan ihmisen immuunikatoviruksen  
erilaisia kantoja ja mutanteja. HIV:n yksityiskohtainen  
tutkimus on nostanut esiin monia lähestymistapoja viruk-  
sen vastaisen lääkeaineen kehittämiseksi, mukaan lukien  
viruksen aspartyyliproteaasin inhibitio (D.Richman,  
25 *Control of Virus Diseases*, 45th Symposium of Society for  
General Microbiology, 261-313 (1990)).

Aspartyyliproteaaseja on löydetty monista retroviruksis-  
ta, mm. kissan immuunikatoviruksesta, myeloblastiveri-  
syyteen liittyvästä viruksesta, HIV:stä ja Rous-sarkooma-  
30 viruksesta [H.Toh et al., *Nature*, 315:691 (1985); J.Kay,  
B.M.Dunn, *Biochim.Biophys.Acta*, 1:1048 (1990); C.Cameron  
et al., *J.Biological Chem.*, 168, 11711-11720 (1993)].  
Koska tunnettujen retrovirusproteaasien joukossa on ra-  
35 kenteellista samankaltaisuutta, yhdisteet, jotka inhi-  
boivat HIV-proteaasia, voivat hyvin inhiboida muita  
retrovirusproteaaseja.

HIV-aspartyyliproteaasi on vastuussa virusprekursorin polyproteiinien, kuten *pol* ja *gag*, translaation jälkeisestä prosessoitumisesta (M.Graves, *Structure and Function of Aspartic Proteases*, 395-405 (1991)). Näiden polyproteiinien poislohkaisu tällä proteaasilla on olennaista viruksen kypsymiselle, koska isännän soluentyytyvät eivät voi aikaansaada proteolyyttistä aktiivisuutta, joka on tarpeellinen polyproteiinien prosessoitumiselle. Tärkeä havainto on ollut, että viruksilta, joilta puuttuu tämä proteaasi tai jotka sisältävät mutaation, joka tuottaa viallisen proteaasin, puuttuu infektiivisyys [C.Peng et al., *J.Virol*, 63:2550-2556 (1989) ja N.Kohl et al., *Proc.Natl.Acad.Sci. USA*, 85:4689-4690 (1987)]. Täten selektiivisen HIV-proteaasi-inhibiittorin on osoitettu inhiboivan viruksen leviämistä ja sytopaattisten vaikutusten tuotantoa akuutisti infektoiduneiden solujen viljelmissä (J.C.Craig et al., *Antiviral Research*, 16: 295-305 (1991)). Tästä syystä HIV-proteaasin inhibition uskotaan olevan käyttökelpoinen lähestymistapa viruksen vastaiseen terapiaan.

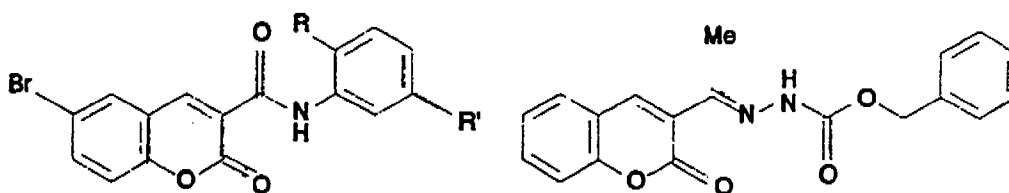
HIV-proteaasi-inhibiittoreita on laajasti selostettu (katso esimerkiksi A.Tomasselli et al., *Chimica Oggi*, 9:6-27 (1991) ja T.Meek, *J.Enzyme Inhibition* 6: 65:98 (1992)). Kuitenkin suurin osa näistä inhibiittoreista on peptidejä ja siten soveltumattomia lääkkeiksi, johtuen hyvin tunnetuista farmakologisista puutteista, joita esiintyy useimmilla peptidilääkeaineilla (sappieritys, alhainen hyötyosuus ja stabiilisuus fysiologisessa ympäristössä, jne.). HIV-proteaasin ei-peptidiset inhibiittorit ovat siten hyvin tärkeitä, koska ne voivat johtaa hyvin käyttökelpoisiin terapeuttisiin aineisiin.

Julkaisussa Hei 3-227923 esitettiin kumariineja, joilla on HIV:n vastainen aktiivisuus. Kuitenkin ainoastaan 4-

hydroksikumariini oli spesifisesti kuvattu ilman, että sen vaikutusmekanismista olisi keskusteltu.

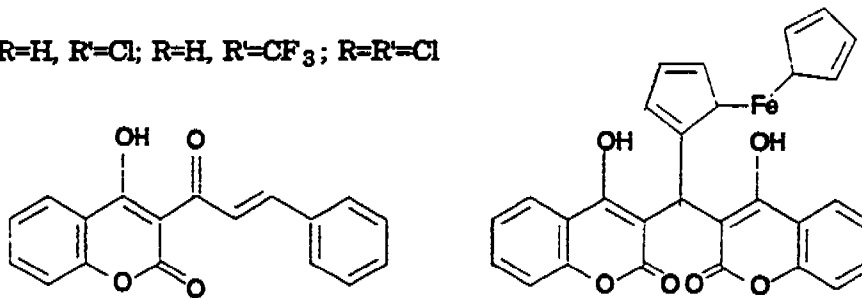
WO-julkaisussa 89/07939 esitettiin 8 kumariinijohdannais-  
 5 ta HIV:n käänteistranskripti-asi-inhibiittoreina, joilla on potentiaalinen viruksen vastainen aktiivisuus. Nämä johdannaiset ovat heksakloorikumariini, 7-asetoksikuma-  
 riini, ja rakenteet on esitetty seuraavassa:

10



15

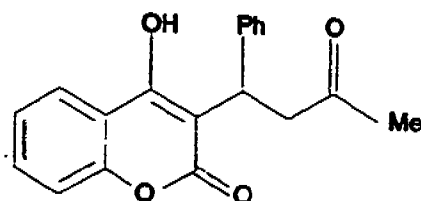
R=H, R'=Cl; R=H, R'=CF<sub>3</sub>; R=R'=Cl



20

R.Nagorny et al. raportoivat julkaisussa *AIDS*, 7:129-130  
 (1993) varfariinin (3-( $\alpha$ -asetonylibentsyyli)-4-hydroksi-  
 kumariini), joka on esitetty jäljempänä, inhiboivan solu-  
 25 vapaata ja soluvälitteistä HIV-infektiota. Kuitenkin war-  
 fariini oli ainoa pyroni, jota oli tutkittu ja sen vaiku-  
 tusmekanismi HIV-inhibitiossa oli määrittelemätön.

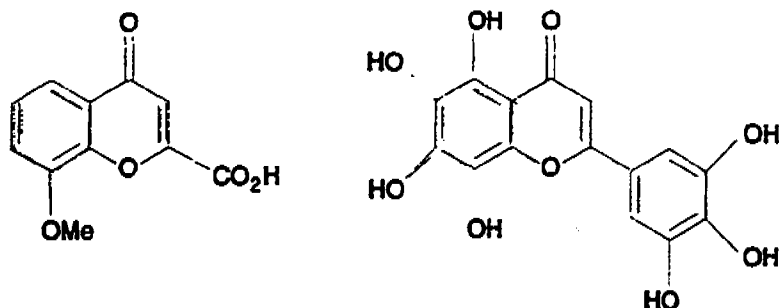
30



35

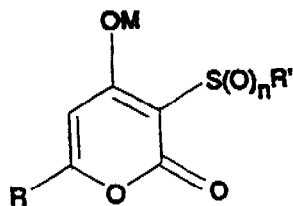
Fairli et al. (*Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 188:631-637  
 (1992)) esittivät tiettyjen flavonien, jotka rakenteelli-  
 sesti eroavat keksinnön mukaisista pyroneista, olevan

HIV-1-proteaasin inhibiittoreita. Nämä yhdisteet on esitetty seuraavassa:



US-patentissa numero 3,206,476 kuvataan useita pyroneja, erityisesti 3-substituoituja 4-hydroksi-6-aryyli-2-pyroneja, antihypertensiivisina aineina. Kuitenkin näiden heterosyklisen 3-asemassa olevien substituenttien vaihtelu rajoittuu halogeeni- ja aminoryhmiin ja alkanoyyliaminojohdannaisiin.

US-patentissa numero 3,818,046 useita pyronijohdannaisia, erityisesti 4-hydroksipyroneja, joilla on rikkiä sisältävät hiiliketjut 3-asemassa, kuvataan kasvua ehkäisevinä ja antimikrobisina aineina. Näiden heterosyklisen 6-aseman substituuatio on rajoittunut metyyliryhmään. Pyronit, jotka on jäljempänä esitetty, ovat substituoituneet seuraavalla tavalla: R = Me; M = H tai alkalimetalli ja R' = H, alkyyli, fenyyli, halofenyyli, nitrofenyyli, fenyyli, joka on substituoitu alempialkyyllillä, bentsyyli, fenetyyli, naftyyylimetyyli, halobentsyyli, bentsyyli, joka on substituoitu alempialkyyllillä, nitrobentsyyli, propargyyli, allyyli, sykloheksyyli, joka on substituoitu alempialkyyllillä, tioalkyyli, joka sisältää alempialkyyli-ryhmän, alempialkyyli tai adamantyyli ja n = 0-2.



R=Me

Menetelmä edellä esitettyjen pyronien valmistamiseksi on esitetty US-patentissa nro 3,931,235.

Tämä keksintö perustuu suurelta osin siihen keksijöiden yllättävään havaintoon, että uudet tri- ja tetrasubstituoitut pyronit ja vastaavat yhdisteet, jotka valitaan hyvin laajasta räätälöityjen molekyyliarakenteiden kirjosta, tehokkaasti inhiboivat HIV-aspartyyliproteaaasia salpaamalla HIV-infektion. Keksintö perustuu myös keksijöiden näkemyksiin viruksen vastaisten lääkeaineiden vaikutusmekanismista, erityisesti siihen, mitä ilmenee heidän tutkimuksistaan koskien anti-HIV-yhdisteiden, joihin pyronit kuuluvat, rakenne-aktiivisuus-suhteen tunnuspiirteitä.

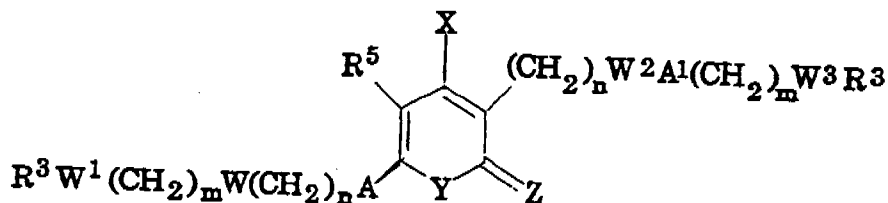
Keksittyjen pyronien odotetaan olevan äärimmäisen käyttökelpoisia virusten, erityisesti retrovirusten, joiden replikaatio ja infektiivisyys ovat riippuvaisia aspartyyliproteaaasiaktiivisuuksista, aiheuttamien infektioiden hoidon kehityksessä. Yksi tällainen retrovirus on HIV. Virussalpaajina pyroneiden odotetaan olevan hyvin käyttökelpoisia hoidettaessa sairauksia ja syndroomeja, joihin liittyy virusperäinen taudinsynty. Yksi tällainen syndrooma on AIDS.

Biologisesti aktiivisten pyroneiden tehokkaat synteesit, koskien joko pyroninukleonin *de novo* kokoonpanoja tai sopivasti funktionalisoitujen pyroneiden muunnoksia, on esitetty. Lisäksi annetaan monia työskentelyesimerkkejä koskien sellaisten spesifisten pyroneiden valmistusta,

5 Spesifisten pyroneiden testaus HIV-aspartyyliproteasaasin  
inhibiittoreina, perustuen undekapeptidientsyymisubstraa-  
tin hydrolyysitutkimukseen ja pyroneiden testaus virus-  
kasvun ja -infektoitumisen inhibiittoreina, perustuen  
HIV-1<sub>11b</sub>-kannalla infektoidujen H9-solulinjojen tutki-  
mukseen, on myös esitetty. Havaittiin huomiota herättävät  
10 entsyymi-inhibitiot, nanomolaarisilla pitoisuuksilla,  
yhdessä vastaavien anti-HIV-aktiivisuuksien kanssa.

Keksijät esittävät farmaseuttisesti käyttökelpoisten, virusten vastaisten koostumusten valmistuksen, jotka koostumukset sisältävät yhden tai useamman keksinnön mukaisen pyronin ja vastaavan yhdisteen ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen. He myös esittävät näiden koostumusten käytön yksin tai yhdessä muiden virusten vastaisten hoitojen kanssa retrovirusten aiheuttamien infektioiden ja sairauksien, mm. AIDS:n, hoitamiseksi.

Keksintö koskee seuraavassa esitetyn kaavan 1 mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja



**1**

jossa kaavassa

X on  $OR^1$ ,  $NHR^1$ ,  $SR^1$ ,  $CO_2R^4$  tai  $CH_2OR^1$ , joissa  $R^1$  on  $R^4$  tai  $COR^4$ , joissa  $R^4$  tarkoittaa samaa kuin jäljempänä,  
Y on happi tai rikki,

Z on happi tai rikki,

A ja A<sup>1</sup> ovat toisistaan riippumatta kemiallinen sidos, substituomaton tai substituoitu fenyyli, naftyyli, 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, sykloalkyyli tai fuusioitu rengassysteemi, jossa on 8-10 atomia, tai sen substituoitu johdannainen, jossa substituentteja on yksi tai useampi ja ne ovat F, Cl, Br, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>4</sup>, R<sup>4</sup>, OCH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O tai C≡N, joissa R<sup>4</sup> on muista riippumatta vety, substituoitu tai substituomaton alkyyli, sykloalkyyli, alkyyli-sykloalkyyli tai fenyyli, joissa substituentteja on yksi tai useampi ja ne ovat CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, F, OR<sup>2</sup>, SR<sup>2</sup>, N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, CN, fenyyli, naftyyli, heterosykli tai CF<sub>3</sub>, joissa R<sup>2</sup> on muista riippumatta alkyyli, sykloalkyyli tai vety,

R<sup>5</sup> on vety, alkyyli, sykloalkyyli, alkyyli-sykloalkyyli, fenyyli tai näiden substituoidut johdannaiset, joissa substituentteja on yksi tai useampi ja ne ovat CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, F, OR<sup>2</sup>, fenyyli, naftyyli, CF<sub>3</sub>, OR<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, SR<sup>1</sup> tai CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>, joissa R<sup>1</sup> tarkoittaa samaa kuin edellä,

R<sup>3</sup> on muista riippumatta vety, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>4</sup> tai (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>A, joissa p on kokonaisluku 0-2 ja R<sup>4</sup> ja A tarkoittavat samaa kuin edellä,

W, W<sup>1</sup> ja W<sup>3</sup> ovat jokainen toisistaan riippumatta kemiallinen sidos, happi, NR<sup>3</sup>, C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CO, CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>, C≡C, CR<sup>3</sup>OR<sup>3</sup>, C(=NR<sup>3</sup>)NR<sup>3</sup>, S(O)<sub>p</sub>, CR<sup>3</sup>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COV<sub>g</sub>A tai NCOV<sub>g</sub>R<sup>3</sup>, joissa g on joko 0 tai 1 ja V on happi, rikki, NR<sup>3</sup> tai CHR<sup>3</sup>,

W<sup>2</sup> on määritelty ryhmän (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>W<sup>2</sup>A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>W<sup>3</sup>R<sup>3</sup> alaindeksin n mukaan siten, että

jos n > 0, silloin W<sup>2</sup> on kemiallinen sidos, happi, NR<sup>3</sup>, C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CO, CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>, C≡C, CR<sup>3</sup>OR<sup>3</sup>, CR<sup>3</sup>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>p</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COV<sub>g</sub>A tai NCOV<sub>g</sub>R<sup>3</sup>, joissa g on joko 0 tai 1 ja V on happi, rikki, NR<sup>3</sup> tai CHR<sup>3</sup>, ja  
jos n = 0, silloin W<sup>2</sup> on C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CO, CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>, C≡C, CR<sup>3</sup>OR<sup>3</sup>, CR<sup>3</sup>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> tai CO<sub>2</sub> ja

m ja n ovat kumpikin toisistaan riippumatta kokonaisluku 0-4, sillä edellytyksellä, että kun W ja  $W^1$  ovat molemmat heteroatomeja tai kun  $W^2$  ja  $W^3$  ovat molemmat heteroatomeja, m on kokonaisluku 2-4 ja edelleen sillä edellytyksellä, että  $R^3W^1(CH_2)_mW(CH_2)_nA$  ei voi olla metyyli tai etyyli.

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset edellä esitetyn kaavan 1 mukaiset yhdisteet, joissa

- 10 X on hydroksyyli, amino tai hydroksimetyyli,  
 Z on happi,  
 Y on happi tai rikki,  
 W,  $W^1$  ja  $W^3$  ovat jokainen toisistaan riippumatta happi,  $NR^3$ ,  $NCOV_gR^3$ ,  $CR^3=CR^3$ , rikki,  $SO_2NR^3$  tai  $C(R^3)_2$  ja  $W^2$   
 15 on  $CR^3=CR^3$  tai  $C(R^3)_2$ , joissa V on happi,  $NR^3$  tai  $CHR^3$ ,  
 joissa  $R^3$  on vety,  $(CH_2)_pR^4$  tai  $(CH_2)_pA$ , joissa p on kokonaisluku 0-2, g on 0 tai 1 ja A on muista riippumatta fenyyli, naftyyli, 5- tai 6-jäseninen heterosykli, jossa on yksi tai kaksi heteroatomia, fuusioitu rengassysteemi,  
 20 jossa on 8-10 atomia, syklopentyyli, sykloheksyyli tai niiden substituoitu johdannainen, jossa substituentteja on yksi tai useampi ja ne ovat F, Cl, Br,  $OR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CON(R^4)_2$ ,  $R^4$ ,  $OCH_2O$  tai  $OCH_2CH_2O$ , joissa  $R^4$  on vety, 1-5 atomia sisältävä suora tai haarautunut alkyyli, 3-6  
 25 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli-ryhmä, 4-8 hiiliatomia sisältävä  $CH_2$ -sykloalkyyli-ryhmä, fenyyli tai substituoitu johdannainen, jonka substituentit ovat  $CO_2R^2$ , F,  $OR^2$ , fenyyli tai  $CF_3$ , joissa  $R^2$  on muista riippumatta vety, metyyli, etyyli, isobutyli, tert.-butyyli tai 3-6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli,  $A^1$  tarkoittaa samaa kuin edellä ja  
 30  $R^5$  on vety, metyyli, etyyli, propyyli, syklopropyyli, hydroksyyli, karboksyyli tai hydroksimetyyli.
- 35 Vielä edullisempia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat edellä esitetyn kaavan 1 mukaiset yhdisteet, joissa  
 X on hydroksyyli,

Z on happi,

Y on happi

- W, W<sup>1</sup> ja W<sup>3</sup> ovat jokainen toisistaan riippumatta happi, rikki, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup> tai C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, ja W<sup>2</sup> on C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, joissa
- 5 R<sup>3</sup> on vety, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>4</sup> tai (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>A, joissa p on kokonaisluku 0-2, R<sup>4</sup> on vety, metyyli, etyyli, isopropyyli, isobutyli, syklopropyyli, sykloheksyyli, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, fenyyli tai bent-
- 10 syyli, R<sup>2</sup> on H, metyyli, etyyli, isobutyli tai tert.-butyyli, A on fenyyli, 2,3- tai 4-pyridyyli, 2,4- tai 5-tiatsolyli, morfolinyli, 2- tai 3-furanyli, syklopen-
- tyyli, sykloheksyyli, indanyli tai näiden substituoitu johdannainen, jossa substituentteja on yksi tai useampi ja ne ovat F, Cl, Br, OR<sup>4</sup>, R<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> tai OCH<sub>2</sub>O,
- A<sup>1</sup> tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
- 15 R<sup>5</sup> on vety, metyyli, etyyli tai hydroksimetyyli.

Muutamia kaikkein edullisimpia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat seuraavat:

- 20 3-[(sykloheksyyli)fenyyli]metyyli-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;
- 4-hydroksi-3-[(2-metoksifenyyli)tio]fenyyli-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;
- 25 3-(3-metoksibentsoyli)-6-(3-metoksifenyyli)-2H-pyraani-2,4(3H)-dioni;
- 6-[4-[(3,5-dimetyyli-4-isoksatsolyli)metoksi]fenyyli]-4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;
- 4-hydroksi-3-[3-metyyli-1-(fenyyli)tio]butyyli-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;
- 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6[4-(fenyyli-sulfinyyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;
- 30 4-hydroksi-6-fenyyli-3-[fenyyli[(fenyyli)metyyli)tio]metyyli]-2H-pyran-2-oni;
- 6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;
- 35 4-hydroksi-6-(3-fenoksifenyyli)-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

3-(2-sykloheksyyli-1-(fenyylitio)etyyli]-4-hydroksi-  
6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[3-metoksi-4-(fenyylimetoksi)fenyyli]-  
3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

5 4-hydroksi-3-[(2-okso-2-fenyylietyyli)tio]-6-fenyy-  
li-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[fenyyli(fenyylitio)metyyli]-  
2H-pyran-2-oni;

10 3-[bis(2-naftalenyylimetyyli)amino]-4-hydroksi-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-  
pyran-2-oni;

(S)-1,3-dihydro-N-(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-  
pyran-3-yyli)-2-(fenyylimetyyli)-2H-isoindoli-2-asetami-  
15 di;

N-(1,1-dimetyylietyyli)-N'-(4-hydroksi-2-okso-6-  
fenyyli-2H-pyran-3-yyli)-N'-(fenyylimetyyli)urea;

4-hydroksi-3-[(2-fenoksietyyli)tio]-6-fenyyli-2H-  
pyran-2-oni;

20 (E)-4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(3-fenyyli-2-propenyy-  
li)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-fenoksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

2-okso-6-fenyyli-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-4-  
yyli-3-metyylibutaanihapon esterit;

25 6-(3,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimetyy-  
li)tio]-2H-pyran-2-oni;

6-(3-kloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)-  
tio]-2H-pyran-2-oni;

2-okso-6-fenyyli-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-4-  
yylipropaanihapon esterit;

4-hydroksi-6-(3-metyylifenyyli)-3-[(fenyylimetyyli)-  
tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)-3-[(fenyylimetyy-  
li)tio]-2H-pyran-2-oni;

35 4-hydroksi-6-(2-fenyylietyyli)-3-[(fenyylimetyyli)-  
tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-fenyylime-  
toksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

5 4-hydroksi-6-[4-(2-fenyylietoksi)fenyyli]-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[3-(2-fenyylietoksi)fenyyli]-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

10 4-hydroksi-6-(2-hydroksifenyyli)-3-[(fenyylimettyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-(3-metoksifenyyli)-3-[(fenyylimettyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

6-(3-kloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

15 4-hydroksi-6-(4-metoksi-3-metyylifenyyli)-3-[(fenyylimettyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

6-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimettyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

20 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[3-(fenyyli-metoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[[2-(4-metoksifenyyli)ettyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[(sykloheksyylimettyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

25 4-hydroksi-3-[(fenyylimettyli)tio]-6-[3-(trifluorimettyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[3-(trifluorimettyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

30 6-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-6-yyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimettyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[3-metyyli-4-(3-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

35 [4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahapon etyyliesteri;

4-hydroksi-6-(4-fenoksifenyyli)-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(2-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

5 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(3-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[4-(2-metoksifenyyli)metoksi]fenyyli]-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

10 4-hydroksi-3-[2-naftalenyyli(fenyyli)tio]metyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-naftalenyyli)tio]fenyyli]metyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(fenyyli)tio]fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

15 6-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)-4-hydroksi-3-[(fenyyli)metyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyyli)metyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

20 4-hydroksi-6-(2-naftalenyyli)-3-[(fenyyli)metyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-3-[(fenyyli)metyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

6-(2-kloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyyli)metyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

25 4-hydroksi-6-[2-(3-metyylibutyli)fenyyli]-3-[(fenyyli)metyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-(hydroksimetyyli)-3-[(fenyyli)metyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

30 [4-[4-hydroksi-5-(hydroksimetyyli)-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-5-metyyli-3-[2-fenyyli-1-[(fenyyli)metyyli)tio]etyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[4-(2-metoksifenoksi)fenyyli]-3-[fenyyli][(fenyyli)metyyli)tio]metyyli]-2H-pyran-2-oni;

35 [4-[3-[2-syklopentyli-1-(fenyyli)metoksi]etyyli]-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

4-hydroksi-6-[4-[(1-metyylietoksi)metyyli]-2-tiatso-  
lyyli]-2-okso-3-[2-fenyli-1-[(fenyylimetyyli)tio]etyy-  
li]-2H-pyran-2-oni;

4-[4-hydroksi-3-[1-(1-hydroksi-2-fenylietetyyli)-3-  
5 metyyli]pentyyli]-2-okso-2H-pyran-6-yyli]bentseenipro-  
paanihappo;

6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-3-[1-hydroksi-2-  
metyyli-1-(fenyylimetyyli)propyyli]-2H-pyran-2-oni;

6-[3-fluori-4-(3-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-4-hyd-  
10 roksi-3-[3-metyyli-1-[(fenyylimetyyli)tio]butyyli]-2H-  
pyran-2-oni;

[2-(hydroksimetyyli)-4-[4-hydroksi-3-[1-(1-metyy-  
lietoksi)-2-(fenyylitio)etyyli]-2-okso-2H-pyran-6-yyli]-  
fenoksi]etikkahappo;

15 [4-[4-hydroksi-3-[3-metyyli-2-(fenyylitio)butyyli]-  
2-okso-2H-tiopyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

4-hydroksi-6-[(4-metoksifenyyli)metyyli]-3-[[1-  
(fenyylimetyyli)butyyli]tio]-2H-pyran-2-oni;

[2-hydroksi-4-[4-hydroksi-2-okso-3-[2-(fenyylimety-  
20 leeni)pentyyli]-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

[[5-[2-okso-4-hydroksi-3-[(3-metyyli-1-fenyylibuty-  
li)tio]-2H-pyran-6-yyli]-2-pyridinyyli]oksi]etikkahappo;

4-hydroksi-6-[5-(fenoksimetyyli)-2-furanyyli]-3-[2-  
fenyyli-1-[(fenyylimetyyli)tio]etyyli]-2H-pyran-2-oni;

25 [4-[4-hydroksi-2-okso-3-[2-fenyli-1-[(fenyylimetyy-  
li)amino]etyyli]-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

4-hydroksi-3-[2-fenyli-1-[fenyyli(fenyylimetyyli)-  
amino]etyyli]-6-[4-(3-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-2H-  
pyran-2-oni;

30 [[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-  
pyran-6-yyli]sykloheksyyli]oksi]etikkahappo;

cis-6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-3-[3-metyy-  
li-1-[1,3-dihydro-1-hydroksi-2H-inden-2-yyli)tio]butyy-  
li]-2H-pyran-2-oni;

35 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-fenyli-  
2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-metyylipropyli)fenyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[(2-syklopropyylimetyyli)fenyyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

5 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-6-yyli)-2H-pyran-2-oni;

3-[(2,5-di-isopropyylifenyyli)tio]-4-hydroksi-6-[(3-fenyyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

10 6-[4-(3-furanyylimetoksi)fenyyli]-4-hydroksi-3-[3-metyyli-1-[(fenyylimetyyli)tio]butyyli]-2H-pyran-2-oni;

6-[4-(sykloheksyylimetoksi)fenyyli]-4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(fenyyliisulfonyyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

15 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[(4-bentsoyylloksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(fenyyliisulfinyyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

20 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-(4-pyridyyli)-2H-pyran-2-oni;

3-[1,4-bis(fenyyli)tio]butyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[fenyyli[(fenyylimetyyli)tio]metyyli]-2H-pyran-2-oni;

25 4-hydroksi-3-[(2-metoksifenyyli)tio]fenyylimetyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[3-metyyli-1-(fenyyli)tio]butyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

30 3-[2-sykloheksyyli-1-(fenyyli)tio]etyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-(3-fenoksifenyyli)-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[3-metoksi-4-(fenyylimetoksi)fenyyli]-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

35 6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[[3-metoksifenyyli)metyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[4-metyyli-1-(fenyyli)tio]pentyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

5 4-hydroksi-6-fenyyli-3-[[3-(fenyylimetoksi)fenyyli)metyyli]tio]-2H-pyran-2-oni;

3-[(1,3-bentsodioksol-5-yyli)metyyli]tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

10 4-hydroksi-3-[(2-metoksifenyyli)metyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-metyylifenyyli)metyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(3-metyylifenyyli)metyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

15 4-hydroksi-3-[(4-metyylifenyyli)metyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

6-[1,1'-bifenyl]-3-yyli-4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

20 4-hydroksi-3-[(4-metoksifenyyli)metyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[2-sykloheksyyli-1-(sykloheksyyli)tio]etyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[1-[(2,6-dimetyylifenyyli)tio]-3-metyylibutyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

25 3-[1-(sykloheksyyli)tio]-2-syklopropyylietyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[1-[(2,6-dikloorifenyyli)tio]-3-metyylibutyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

30 3-[1-(sykloheksyyli)tio]-3,3-dimetyylibutyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]-2-metyylifenoksi]etikkahapon etyyliesteri;

35 6-[3,5-dimetyyli-4-[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]fenyyli]-4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(4-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

3-[1-(syklopentyyli)tio]-3-metyyllibutyyli]-4-hydrok-  
si-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

[4-[4-hydroksi-2-okso-3[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-  
pyran-6-yyli]-2-metyyllifenoksietikahappo;

5 3-[1-(sykloheksyyli)tio]-2-(syklopentyyli)etyyli]-4-  
hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-(4-hydroksi-3,5-dimetyyllifenyyli)-3-  
[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

10 4-hydroksi-6-fenyyli-3-[[3-(2-fenyylietoksi)fenyy-  
li]metyyli]tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[4-(2-fenyylietynyyli)fenyyli]-3-[(2-  
fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[4-(2-fenyylietyyli)fenyyli]-3-[(2-  
fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

15 3-[(sykloheksyyli)tio]fenyylimetyyli]-4-hydroksi-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-6-[3-(trifluori-  
metoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

20 3-[(sykloheksyyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[3-metyyli-4-  
(3-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

6-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-6-yyli)-4-hydroksi-  
3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

25 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[3-(trifluori-  
metyyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-6-[3-(trifluori-  
metyyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

30 4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-6-(2,3,4-trime-  
toksifenyyli)-2H-pyran-2-oni;

N-[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-  
pyran-6-yyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

6-[4-[(3,5-dimetyyli-4-isoksatsolyyli)metoksi]fenyy-  
li]-4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

35 3-[(sykloheksyyli)tio]fenyylimetyyli]-4-hydroksi-6-  
[3-metyyli-4-(3-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-  
oni;

2-[[4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yy-  
li)tio]metyyli]bentsoehapon metyyliesteri;

3-[1-(sykloheksyyli)tio]-3-metyyllibutyyli]-6-(2,3-  
dihydro-1,4-bentsodioksin-6-yyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-  
5 oni;

2-[[4-(4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-  
2H-pyran-6-yyli]fenoksi]metyyllibentsoehapon metyylieste-  
ri;

4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(1H-tetrat-  
10 sol-5-yyli)metoksi]fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[3-metyyli-4-(2-pyridinyylimetok-  
si)fenyyli]-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

3-[2-syklopropyyli-1-[(fenyylimetyyli)tio]etyyli]-4-  
hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[1-[(2-metoksifenyyli)tio]-3-metyyllibu-  
15 tyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[1-[(fenyylimetyyli)tio]-3-metyyllibu-  
tyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-[[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-  
20 pyran-6-yyli]fenoksi]metyyli]bentsoehapon metyyliesteri;

3-[[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-  
2H-pyran-6-yyli]fenoksi]metyyli]bentsoehapon metyylieste-  
ri;

6-[4-[(3,4-dikloorifenyyli)metoksi]fenyyli]-4-hyd-  
25 roksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

3-[[4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yy-  
li)tio]metyyli]bentsoehapon metyyliesteri;

4-[[4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yy-  
li)tio]metyyli]bentsoehapon metyyliesteri;

6-[3,5-bis(trifluorimetyyli)fenyyli]-4-hydroksi-3-  
30 [(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

3-[1-(sykloheksyyli)tio]-3-metyyllibutyyli]-4-hydrok-  
si-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-  
35 pyran-6-yyli]fenoksi]asetonitriili;

6-fenyyli-4-hydroksi-3-[(syklopropyyylimetyyli)tio]-  
2H-pyran-2-oni;

6-(3-kloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(4-fenyylibutyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-hydroksi-2-fenyylietyyli)tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

5 6-fenyyli-4-hydroksi-5-metyyli-3-(fenyylitio)-2H-pyran-2-oni;

[4-[4-hydroksi-2-okso-3-(fenyylitio)-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

10 [4-[4-hydroksi-5-metyyli-2-okso-3-(fenyylitio)-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-6-(3-pyridinyyli)-2H-pyran-2-oni;

6-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

15 4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-6-(3-tienyyli)-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-[1-(2-metyylipropyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-2-oni;

20 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-[1-(3-metyylibutyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-[1-(4-metyylipentyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-[1-(fenyylimetyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-2-oni;

25 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-[1-(3-fenyylipropyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-2-oni;

30 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-[1-(2-metyylipropyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-[1-(3-metyylibutyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-[1-(4-metyylipentyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-2-oni;

35 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-6-[1-(fenyylimetyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[1-(2-fenylylietyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[1-(3-fenylylipropyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-2-oni;

5 4-hydroksi-6-(3-hydroksifenylyli)-3-[(2-isopropyyli-fenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-(pyridin-4-yyli)-2H-pyran-2-oni;

10 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-(pyridin-2-yyli)-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-(4-nitro-fenylyli)-2H-pyran-2-oni;

6-(4-fluorifenylyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-fenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

15 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-(2-metyy-lifenylyli)-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-(2-metok-sifenylyli)-2H-pyran-2-oni;

20 6-(2-kloorifenylyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-fenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-(N,N-dimetyyliamino)fenylyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-(3-tri-fluorimetyyllifenylyli)-2H-pyran-2-oni;

25 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-(1-naftalenyyylimetyylioksi)fenylyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-[2-(morfolin-4-yyli)etoksi)fenylyli]-2H-pyran-2-oni;

30 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[3-[2-(morfolin-4-yyli)etoksi)fenylyli]-2H-pyran-2-oni;

6-(4-bentsyylioksi-3-metoksifenylyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

6-(4-bentsyylioksi-3-kloorifenylyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

35 4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]-2-metyyllifenoksietikahappo;

4-hydroksi-6-[4-(2-hydroksietoksi)fenyyli]-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

2-[3-[4-hydroksi-5-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-okso-6H-pyran-2-yyli]fenoksi]asetamidi;

5 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-(2,3-pyratsiinimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-(pyridin-3-yyliimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

10 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-(pyridin-2-yyliimetoksi)-3-metyylifenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-(pyridin-4-yyliimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

3-[(2-sykloproppyylifenylyli)tio]-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yyliimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

15 4-hydroksi-3-[(2,5-di-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-(pyridin-3-yyliimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-[2-(tiomorfolin-4-yyli)etoksi]fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

20 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-[2-(piperatsin-1-yyli)etoksi]fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-[2-(metyylipiperatsin-1-yyli)etoksi]fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

25 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-[2-(1,1-dioksotiomorfolin-4-yyli)etoksi]fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-(1-fenyylisyklopentyli)-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-(4-fenyylipiperidin-4-yyli)-2H-pyran-2-oni;

30 isopentaanihappo-2-okso-6-fenylyli-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-2H-pyran-2-on-4-yyliesteri;

propaanihappo-2-okso-6-fenylyli-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-2H-pyran-2-on-4-yyliesteri;

35 fenyylietikkahappo-2-okso-6-fenylyli-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-2H-pyran-2-on-4-yyliesteri;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-5-metyylifenyyli)tio]-6-fenylyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-4-metyylifenyyli)tio]-  
6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-6-metyylifenyyli)tio]-  
6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

5 3-[(4-kloori-2-isopropyylifenyli)tio]-4-hydroksi-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(4-hydroksi-2-isopropyylifenyli)tio]-  
6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

10 3-[(2-syklopropyylifenyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyy-  
li-2H-pyran-2-oni;

3-[(2,5-di-isopropyylifenyli)tio]-4-hydroksi-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(2-tert.-butyylifenyli)-  
tio]-2H-pyran-2-oni;

15 3-[(2-syklopropyyli-5-isopropyylifenyli)tio]-4-  
hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[(2-syklopentyyli-5-isopropyylifenyli)tio]-4-  
hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

20 3-[(2-sykloheksyyli-5-isopropyylifenyli)tio]-4-  
hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(2-tert.-butyyli-5-isopro-  
pyylifenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

3-[(2,5-di-tert.-butyylifenyli)tio]-4-hydroksi-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

25 3-[(2-syklopentyylifenyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyy-  
li-2H-pyran-2-oni;

3-[(2-sykloheksyylifenyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyy-  
li-2H-pyran-2-oni;

30 4-[[4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yy-  
li]tio]-2-hydroksi-indaani;

4-hydroksi-3-[[2-isopropyyli-4-(morfolin-4-yylime-  
tyyli)fenyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(6-isopropyyli-indan-5-yyli)tio]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

35 4-hydroksi-3-[(4-isopropyylibentso[1,3]dioksol-5-  
yyli)tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[(2-tert.-butyyli-4-tiomorfolin-4-yylimettyyli-fenyyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-3-[(2-tert.-butyylifenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

5 3-[(2-syklopropyyli-5-isopropyyli)fenyyli)tio]-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

3-[(2-syklopentyyli-5-isopropyyli)fenyyli)tio]-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

3-[(2-sykloheksyyli-5-isopropyyli)fenyyli)tio]-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-3-[(2-tert.-butyyli-5-isopropyylifenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

3-[(2,5-di-tert.-butyylifenyyli)tio]-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

3-[(2-syklopentyylifenyyli)tio]-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

3-[(2-sykloheksyylifenyyli)tio]-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-3-[(6-tert.-butyyli-indan-5-yyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

25 4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-4-morfolin-4-yylimettylifenyyli)tio]-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

etikkahappo-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-2-okso-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-4-yyliesteri;

30 isovoihappo-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-2-okso-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-4-yyliesteri;

2,2-dimetyylipropanihappo-3-[(2-isopropyylifenyyli)tio]-2-okso-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-4-yyliesteri;

35 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyyli)sulfonyyli]-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[2-isopropyylibentsoyyli]-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

3-[(2-tert.-butyylifenyli)sulfonyyli]-4-hydroksi-6-fenyli-2H-pyran-2-oni;

5 6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyy-lifenyli)sulfonyyli]-2H-pyran-2-oni;

6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyy-lifenyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

10 6-(1-bentsyylipropyyli)-3-[(2-tert.-butyylifenyli)tio]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

N-[3-[[6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]tio]2-isopropyylifenyli]bentseenisulfonami-di;

15 6-[1-syklopropyylimettyli-2-(tetrahydropyran-3-yyli)ettyli]-4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-(2-isopropyylifenoksi)-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

20 4-hydroksi-3-(2-isopropyylifenoksi)-6-fenyli-2H-pyran-2-oni;

3-(2-tert.-butyylifenoksi)-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

3-(2-tert.-butyyli-5-mettylifenoksi)-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

25 6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-3-(2-isopropyyli-fenoksi)-2H-pyran-2-oni;

6-(1-bentsyylipropyyli)-3-(2-tert.-butyylifenoksi)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

30 3-bentsyylioksi-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylime-toksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-[4-hydroksi-2-okso-6-[4-(pyridin-3-yylimetok-si)fenyyli]-2H-pyran-3-yylioksimettyli]bentsoehapon metyyliesteri;

35 2-[[[6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon etyyliesteri;

6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-3-(1-fenylibu-toksi)-2H-pyran-2-oni;

6-(1-bentsyylipropyyli)-3-(syklopropyylifenyylimami-  
no)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

N-[3-[[6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-  
pyran-3-yyli]syklopropyyliamino]fenyyli]bentseenisul-  
5 fonamidi;

3-[syklopropyylifenyylimami-4-hydroksi-6-(pyridin-  
3-yylimetoksi)-2H-pyran-2-oni;

3-(bis-syklopentyylimetyyliamino)-4-hydroksi-6-  
(pyridin-3-yylimetoksi)-2H-pyran-2-oni;

10 3-[syklopentyylimetyyli(syklopropyyylimetyyli)amino]-  
4-hydroksi-6-(pyridin-3-yylimetoksi)-2H-pyran-2-oni;

6-[1-syklopropyyylimetyyli-2-(tetrahydropyran-3-  
yyli)etyyli]-3-(syklopropyylifenyylimami-4-hydroksi-2H-  
pyran-2-oni;

15 syklopropanikarboksyyliaapon syklopentyylimetyyli-  
[4-hydroksi-2-okso-6-[(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-  
pyran-3-yyli]amidi;

syklopentaanikarboksyyliaapon syklopentyylimetyyli-  
[4-hydroksi-2-okso-6-[4-(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-  
20 2H-pyran-3-yyli]amidi;

N-syklopentyylimetyyli-N-[4-hydroksi-2-okso-6-[4-  
(pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-3-yyli]-syklo-  
pentaanisulfonamidi;

3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-4-hydroksi-6-[4-  
25 (pyridin-3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[4-(pyridin-  
3-yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyy-  
li]bentseenisulfonamidi;

4-hydroksi-3-(1-fenyylipropyyli)-6-[4-(pyridin-3-  
30 yylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

6-(1,1-dimetyyli-3-fenyylipropyyli)-4-hydroksi-3-  
[(2-isopropyylifenyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

N-[3-[syklopropyyli[6-(1,1-dimetyyli-3-fenyylipro-  
pyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyy-  
35 li]bentseenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[(1-(2-fenyylietyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-6-(1,1-dimetyyli-3-fenyylipropyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

N-[3-[[6-(1-bentsyylisyklopropyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]syklopropyylimetyyli]fenyyli]-bentseenisulfonamidi;

6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-3-(2-isobutyyli-5-isopropyylifenyli)-2H-pyran-2-oni;

6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-3-(2-metyyli-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yyli)-2H-pyran-2-oni;

3-(3-syklopropyylimetyyli-5-isopropyylifenyli)-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylietoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

3-(3,5-di-isopropyylifenyli)-4-hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yylietoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

6-(bentso[1,3]-dioksol-5-yyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyli)tio]-6-[1-(fenyylimetyyli)syklobutyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyli)tio]-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklobutyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyli)tio]-6-[1-(3-fenyylipropyyli)syklobutyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-5-metyylifenyyli)tio]-6-(1-bentsyylisyklopropyyli)-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-5-metyylifenyyli)tio]-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-5-metyylifenyyli)tio]-6-[1-(3-fenyylipropyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-5-metyylifenyyli)tio]-6-(1-bentsyylisyklobutyyli)-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-5-metyylifenyyli)tio]-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklobutyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-5-metyylifenyyli)tio]-6-[1-(3-fenyylipropyyli)syklobutyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-5-metyylifenyyli)tio]-  
6-(1-bentsyyli syklopentyyli)-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-5-metyylifenyyli)tio]-  
6-[1-(2-fenyylietyyli) syklopentyyli]-2H-pyran-2-oni;

5 4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-5-metyylifenyyli)tio]-  
6-[1-(3-fenyylipropyyli) syklopentyyli]-2H-pyran-2-oni;

6-(1,1-dimetyyli-3-fenyylipropyyli)-4-hydroksi-3-  
[(2-isopropyylifenyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

10 6-(1,1-dimetyyli-2-fenyylietyyli)-4-hydroksi-3-[(2-  
isopropyylifenyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyli)tio]-6-(1-metyy-  
li-1-fenyylietyyli)-2H-pyran-2-oni;

6-(1,1-dietyyli-3-fenyylipropyyli)-4-hydroksi-3-[(2-  
isopropyylifenyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

15 6-(1-bentsyyli-1-etyylipropyyli)-4-hydroksi-3-[(2-  
isopropyylifenyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

6-(1-etyyli-1-fenyylipropyyli)-4-hydroksi-3-[(2-  
isopropyylifenyli)tio]-2H-pyran-2-oni;

20 N-[3-[syklopropyyli[6-(1,1-dimetyyli-3-fenyylipro-  
pyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyy-  
li]bentseenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[6-(1,1-dimetyyli-2-fenyylietyy-  
li)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]-  
bentseenisulfonamidi;

25 N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-6-(1-metyyli-1-fenyy-  
lietyyli)-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentsee-  
nisulfonamidi;

30 N-[3-[syklopropyyli[6-(1,1-dietyyli-3-fenyylipropyy-  
li)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]-  
bentseenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[6-[1-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-  
propyyli]-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fe-  
nyyli]bentseenisulfonamidi;

35 N-[3-[syklopropyyli[6-(1-etyyli-1-(fenyylipropyyli)-  
4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bent-  
seenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

5 N-[3-[[6-(1-bentsyylisyklopentyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]syklopropyylimetyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(3-fenyylipropyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

10 N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklobutyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

15 N-[3-[[6-(1-bentsyylisyklobutyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]syklopropyyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(3-fenyylipropyyli)syklobutyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

20 N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

N-[3-[[6-(1-bentsyylisyklopropyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]syklopropyylimetyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

25 N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(3-fenyylipropyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-6-(1,1-dimetyyli-3-fenyylipropyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

30 3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-6-(1,1-dimetyyli-2-fenyylietyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-4-hydroksi-6-(1-metyyli-1-fenyylietyyli)-2H-pyran-2-oni;

35 3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-6-(1,1-dietyyli-3-fenyylipropyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

6-(1-bentsyyli-1-etyylipropyyli)-3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

3-(syklopropyyli-fenyyli-metyyli)-6-[1-etyyli-1-fenyyli-propyyli]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

6-(1-bentsyyli-syklopropyyli)-3-[syklopentyyli(syklopropyyli-metyylitio)-metyyli]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

5 6-(1-bentsyyli-syklobutyyli)-3-[syklopentyyli(syklopropyyli-metyylitio)-metyyli]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

6-(1-bentsyyli-syklopentyyli)-3-[1-(syklopentyylitio)-2-syklopropyyli-etyyli]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni ja

10 6-(1-bentsyyli-syklopentyyli)-3-[1-(syklopentyylitio)-3-metyyli-butyyli]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni.

Tässä selityksessä käsite "alkyyli", joka tavallisesti on esitetty "R":llä, tarkoittaa suoraa tai haarautunutta 1-12 hiiliatomia sisältävää hiilivetytähdettä, ellei toisin ole määritelty, ja se on esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, sek.-butyyli, isobutyyli, tert.-butyyli, n-pentyyli, n-heksyyli, n-heptyyli, n-oktyyli, n-nonyyli, n-dekyyli, undekyyli tai dodekyyli. Alkyyli-ryhmät voivat sisältää yhden tai useamman tyydyttymättömän kohdan, kuten hiili-hiili-kaksoissidoksen tai -kolmoissidoksen. Alkyyli-ryhmä on substituoimaton tai substituoitu 1-3 substituentilla, jotka ovat alkyyli, alkoksi, tioalkoksi, jotka kaikki on tässä määritelty, hydroksi, tioli, nitro, halogeeni, amino, formyylit, karboksyyli, nitriili, -NH-CO-R, -CO-NH-, -CO<sub>2</sub>R, -COR, aryyli tai heteroaryyli, joissa alkyyli (R), aryyli ja heteroaryyli tarkoittavat tässä määriteltyjä.

Käsite "sykloalkyyli", joka myös on esitetty "R":llä, tarkoittaa hiilivetyrengasta, joka sisältää 3-12 hiiliatomia ellei toisin määritetä, se on esimerkiksi syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli ja adamantyyli. Kun se on mahdollista sykloalkyyli-ryhmä voi sisältää yhden kaksoissidoksen. Sykloalkyyli-rengas voi olla substituoimaton tai substituoitu 1-3 substituentilla, jotka ovat alkyyli, alkoksi, tioalkoksi, jotka kaikki

on tässä määritelty, hydroksi, tioli, nitro, halogeeni, amino, formyyl, karboksyyli, nitrili,  $\text{-NH-CO-R}$ ,  $\text{-CO-NHR-}$ ,  $\text{-CO}_2\text{R}$ ,  $\text{-COR}$ , aryyli tai heteroaryyli, jolloin alkyyl (R), aryyli ja heteroaryyli tarkoittavat tässä  
5 määriteltyjä.

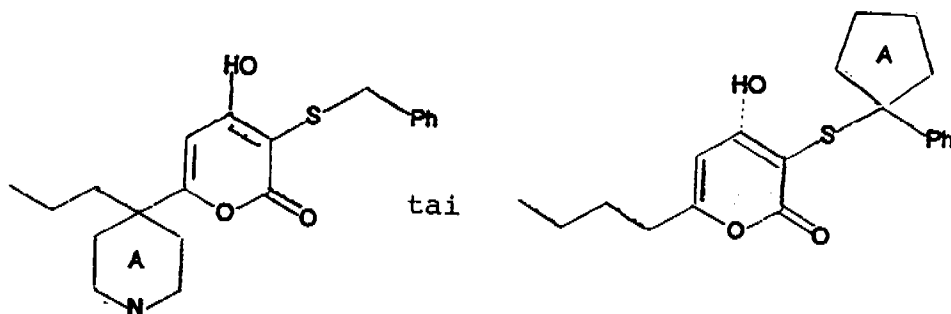
Käsitteet "alkoksi" ja "tioalkoksi" ovat O-alkyyli tai S-alkyyli, joissa alkyyl tarkoittaa samaa kuin edellä.

- 10 Käsite "alkyyli-sykloalkyyli" tarkoittaa sykloalkyyliä, joka on kiinnittynyt alkyylketjuun, siinä käsitteet sykloalkyyli ja alkyyl tarkoittavat samaa kuin edellä.

- Käsite "spiroosykli" tarkoittaa karbosyklistä tai hetero-  
15 syklistä rengasta, jolla on ainoastaan yksi hiiliatomi yhteisenä renkaan tai ketjun kanssa. Esimerkkejä tällaisista spiroosykleistä on seuraavassa esitetty rengas A:

20

25



- Käsite "aryyli" tarkoittaa aromaattista tähdettä, joka on fenyyliryhmä, bentsyyli-ryhmä, naftyyli-ryhmä, bifenyyliryhmä, pyrenyyli-ryhmä, antrasenyyliryhmä, fluorenyyliryhmä tai fuusioitu rengas, joka muodostuu mistä tahansa kahdesta fenyyl-, naftyyli tai 0-3 heteroatomia sisältävästä, 5- tai 6-jäsenisestä renkaasta, joita ovat kinolit, isokinolit, indolit, indaanit, bentsofuraanit, bentsofiofeenit, bentsoksatsolit, bentsotiatsolit, bentsisoksatsolit, kumariinit, bentsimidatsolit ja vastaavat, jotka ovat substituoimattomia tai substituoituja 1-3 subs-

tituentilla, jotka ovat alkyylit, joka tarkoittaa samaa kuin edellä, alkoksi, joka tarkoittaa samaa kuin edellä, tioalkoksi, joka tarkoittaa samaa kuin edellä, hydroksi, tioli, nitro, halogeeni, amino, formyylit, karboksi, nitriili, -NHCOR, -CONHR, -CO<sub>2</sub>R, -COR, aryyli tai heteroaryyli, joissa alkyylit (R), aryyli ja heteroaryyli tarkoittavat samaa kuin edellä.

Käsitteet "heteroaryyli" ja "heterosykli", jotka tavallisesti esitetään "A":lla, tarkoittavat heteroatomien sisältävää rengastähdettä, joka on 2- tai 3-tienyyli, 2- tai 3-furanyyli, 2- tai 3-pyrrolyyli, 2-, 4- tai 5-imidatsolyyli, 3-, 4- tai 5-pyratsolyyli, 2-, 4- tai 5-tiatsolyyli, 3-, 4- tai 5-isotiatsolyyli, 2-, 4- tai 5-oksatsolyyli, 3-, 4- tai 5-isoksatsolyyli, 3- tai 5-1,2,4-triatso-  
lyyli, 4- tai 5-1,2,3-triatso-lyyli, tetratsolyyli, 2-, 3- tai 4-pyridinyyli, 3-, 4- tai 5-pyridatsinyyli, 2-pyratsinyyli, 2-, 4- tai 5-pyrimidinyyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-kinolinyyli, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-iso-  
kinolinyyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-indolyyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentso[b]tienyyli tai 2-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsoksatsolyyli, 2-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsimidatsolyyli, 2-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsotiatsolyyli, 1- tai 2-piperatsinyyli, 2-, 3- tai 4-morfolinyyli, 2-, 3- tai 4-tiomorfolinyyli, 1-, 2- tai 3-pyrrolidinyyli, 2- tai 3-tetrahydrofuranyyli, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-tetrahydrokinolinyyli tai vastaavat, jotka kaikki voivat olla substituoimattomia tai substituoituja 1-2 substituentilla, jotka ovat alkyylit, joka tarkoittaa samaa kuin edellä, aryyli, joka tarkoittaa samaa kuin edellä, alkoksi, joka tarkoittaa samaa kuin edellä, tioalkoksi, joka tarkoittaa samaa kuin edellä, hydroksi, tioli, nitro, halogeeni, formyylit, amino, karboksyyli, nitriili, -NHCOR, -CO<sub>2</sub>R, -COR, joissa alkyylit tarkoittaa samaa kuin edellä, tai fenyyli.

"Halogeeni" on fluori, kloori, bromi tai jodi.

Eräät kaavan I mukaiset yhdisteet pystyvät myös muodostamaan farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditio- ja/tai emässuoloja. Kaikki nämä muodot kuuluvat keksinnön piiriin.

5

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat suolat, jotka saadaan myrkyttömistä, epäorgaanisista hapoista, kuten kloorivety-, typpi-, fosfori-, rikki-, bromivety-, jodivety-, fluori-  
 10 vetyhaposta, fosforihapokkeesta ja vastaavista, sekä suolat, jotka saadaan myrkyttömistä orgaanisista hapoista, kuten alifaattisista mono- ja dikarboksyylihapoista, fenyyli-  
 15 nyylisubstituoiduista alkaanihapoista, hydroksialkaanihapoista, alkaanidihapoista, aromaattisista hapoista, alifaattisista ja aromaattisista sulfonihapoista, jne. Tällaisia suoloja ovat sulfaatti, pyrosulfaatti, bisulfaatti, sulfiitti, bisulfiitti, nitraatti, fosfaatti, monovetyfosfaatti, divetyfosfaatti, metafosfaatti, pyro-  
 20 fosfaatti, kloridi, bromidi, jodidi, asetaatti, trifluoriasetaatti, propionaatti, kaprylaatti, isobutyraatti, oksalaatti, malonaatti, sukkinaatit, suberaatti, seba-  
 kaatti, fumaraatti, maleaatti, mandelaatti, bentsoaatti, klooribentsoaatti, metyylibentsoaatti, dinitrobentso-  
 25 aatti, ftalaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfo-  
 naatti, fenyyliasetaatti, sitraatti, laktaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti ja vastaavat. Mahdollisia ovat myös aminohappojen suolat, kuten arginaatti ja vastaavat ja glukonaatti, galakturonaatti  
 30 (katso esimerkiksi Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66: 1-19 (1977)).

Mainittujen emäksisten yhdisteiden happoadditiosuola valmistetaan saattamalla vapaa emäsmuoto kosketukseen riit-  
 35 tävän määrän kanssa haluttua happoa suolan valmistamiseksi tavanomaiseen tapaan.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät emäsadditiosuolat muodostetaan metalleilla tai amiineilla, kuten alkali- ja maaalkalimetalleilla tai orgaanisilla amiineilla. Esimerkkejä kationeina käytetyistä metalleista ovat natrium, kalium, magnesium, kalsium ja vastaavat. Esimerkkejä sopivista amiineista ovat N,N'-dibentsyylieteenidiamiini, klooriprokaiini, koliini, dietanoliamiini, disykloheksyyliamiini, eteenidiamiini, N-metyylylglukamiini ja prokaiini (katso esimerkiksi Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66: 1-19 (1977)).

Mainittujen happamien yhdisteiden emäsadditiosuolat valmistetaan saattamalla vapaa happomuoto kosketukseen riittävän määrän kanssa haluttua emästä suolan valmistamiseksi tavanomaiseen tapaan.

Tietyt keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä solvatoitumattomissa muodoissa sekä solvatoiduissa muodoissa, mukaan lukien hydratut muodot. Yleensä solvatoidut muodot, mukaan lukien hydratut muodot, ovat ekvivalentteja solvatoitumattomien muotojen kanssa ja kuuluvat keksinnön piiriin.

Tietyillä keksinnön mukaisilla yhdisteillä on yksi tai useampi kiraalinen keskus ja jokainen keskus voi olla R(D)- tai S(L)-konfiguraatiossa. Keksintö koskee kaikkia enantiomeerisia ja epimeerisiä muotoja sekä niiden tarkoituksenmukaisia seoksia.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa ja annostaa monissa erilaisissa oraalisissa ja parenteraalisissa annosmuodoissa. Näin ollen keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan annostaa injektioimalla, t.s. intravenoosisti, intramuskulaarisesti, intrakutanaalisesti, subkutaanisesti, intraduodenaalisesti tai intraperitoneaalisesti. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan annostaa myös inhalaa-

tiolla, esimerkiksi intranasaalisesti. Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan annostaa transdermaalisesti. Alan ammattimiehille on selvää, että seuraavat annosmuodot voivat sisältää aktiivisena komponenttina joko kaavan I mukaisen yhdisteen tai kaavan I mukaisen yhdisteen vastaavan farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi keksinnön mukaisista yhdisteistä, farmaseuttisesti hyväksyttävät kantoaineet voivat olla joko kiinteitä tai nestemäisiä. Kiinteämuotoisia valmisteita ovat jauheet, tabletit, pillerit, kapselit, tärkkelyskapselit, peräpuikot ja hajoavat rakeet. Kiinteä kantoaine voi olla yksi tai useampi aine, jotka voivat toimia myös laimennusaineina, makuaineina, sideaineina, säilöntäaineina, tablettia hajottavina aineina tai kapseloivana aineena.

Jauheissa kantoaine on hienojakoinen kiinteä aine, joka on seoksessa hienojakoisen aktiivisen komponentin kanssa.

Tableteissa aktiivinen komponentti on sekoitettu tarvittavat sitovat ominaisuudet omaavan kantoaineen kanssa sopivissa suhteissa ja puristettu haluttuun muotoon ja kokoon.

Jauheet ja tabletit sisältävät mieluummin 5-10 %:sta noin 70 %:iin aktiivista yhdistettä. Sopivia kantoaineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, liivate, tragantti, metyyliiselluloosa, natriumkarboksimeetyyliiselluloosa, alhaalla sulava vaha, kaakaovoi ja vastaavat. Käsite "valmiste" sisältää aktiivisen yhdisteen ja kantoaineena käytetyn kapselointiaineen yhdistelmän kapselin muodostamiseksi, jossa aktiivinen komponentti, muiden kantoaineiden kanssa tai ilman, on ympäröity kantoaineella, joka on siten yhteydessä siihen. Sama koskee myös tärkkelyskapseleita ja pastilleja. Tabletteja, jauheita,

kapseleita, pillereitä, tärkkelyskapseleita ja pastilleja voidaan käyttää oraaliseen annostukseen sopivina kiinteinä annosmuotoina.

- 5 Peräpuikkojen valmistamiseksi alhaalla sulava vaha, kuten rasvahappoglyseridien seos tai kaakaovoi, ensin sulatetaan ja aktiivinen komponentti dispergoidaan homogeenisesti siihen sekoittamalla. Sula homogeeninen seos kaadetaan sen jälkeen sopivan kokoisiin muotteihin, annetaan  
10 jäähtyä ja siten muuttua kiinteäksi.

- Nestemäisiä valmisteita ovat liuokset, suspensiot ja emulsiot, esimerkiksi vesi tai vesi-propeeniglykoliliuokset. Nestemäiset valmisteet parenteraaliseen injektioon  
15 voidaan valmistaa liuotettuna vesipitoiseen polyeteeniglykoliliuokseen.

- Oraaliseen käyttöön sopivat vesipitoiset liuokset voidaan valmistaa liuottamalla aktiivinen komponentti veteen ja  
20 lisäämällä haluttaessa sopivat väriaineet, aromit, stabiloimis- ja paksunnosaine.

- Oraaliseen käyttöön sopivat vesipitoiset suspensiot voidaan valmistaa dispergoimalla hienojakoinen aktiivinen  
25 komponentti veteen yhdessä viskoosisen aineen, kuten luonnollisten tai synteettisten kumien, hartsien, metyyli-  
liselluloosan, natriumkarboksimeetyyliselluloosa ja muiden hyvin tunnettujen suspendoivien aineiden kanssa.

- 30 Kysymykseen tulevat myös kiinteämuotoiset valmisteet, jotka on tarkoitus muuttaa juuri ennen käyttöä nestemäisiksi valmisteiksi oraaliseen annostukseen. Tällaisia  
nestemäisiä muotoja ovat liuokset, suspensiot ja emulsiot. Nämä valmisteet voivat sisältää aktiivisen komponentin lisäksi väriaineita, aromeja, stabiloimisaineita,  
35 puskureita, keinoitekoisia ja luonnollisia makeutusainei-

ta, hajottavia aineita, paksunnosaineita, liukoiseksitekeviä aineita ja vastaavia.

5 Farmaseuttinen valmiste on mieluummin yksikköannosmuodossa. Tällaisessa muodossa valmiste on jaettu yksikköannoksiin, jotka sisältävät sopivat määrät aktiivista komponenttia. Yksikköannosmuoto voi olla pakattu valmiste, pakkauksen sisältäessä erilaisia määriä valmistetta, kuten pakattuja tabletteja, kapseleita ja jauheita pien-

10 pulloissa tai ampulleissa. Yksikköannosmuoto voi olla myös itse kapseli, tabletti, tärkkelyskapseli tai pastilli tai se voi olla sopiva lukumäärä mitä tahansa näitä pakatussa muodossa.

15 Aktiivisen komponentin määrää yksikköannosvalmisteessa voidaan vaihdella tai säätää 0,1 mg:sta 100 mg:aan, mieluummin 0,5 mg:sta 100 mg:aan tietyn käytön ja aktiivisen komponentin tehon mukaan. Koostumus voi myös haluttaessa sisältää muita yhteen sopivia terapeuttisia aineita.

20 Terapeuttisessa käytössä retrovirusproteaasin antagonisteina, kuten aineina retroviruksen, mm. HIV:n, aiheuttamien infektioiden hoitamiseksi tai aineina AIDS:ista johtuvien sairauksien hoitamiseksi, yhdisteitä käytetään

25 keksinnön mukaisessa farmaseuttisessa menetelmässä aloitusannoksena, joka on noin 0,01 mg:sta noin 100 mg:aan/kg päivässä. Päivittäinen annosalue, joka on noin 0,01 mg:sta noin 10 mg:aan/kg, on edullinen. Kuitenkin annoksia voidaan vaihdella riippuen potilaan vaatimuksista, hoidettavan tilan vakavuudesta, käytetystä yhdisteestä.

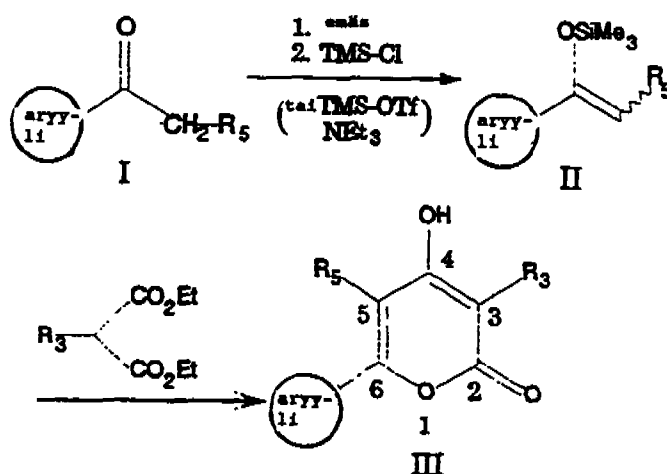
30 Sopivan annoksen määrääminen tietyssä tilanteessa on alan ammattimiesten tehtävissä. Yleensä hoito aloitetaan pienemmillä annoksilla, jotka ovat alle yhdisteen optimiannoksen. Sen jälkeen annosta lisätään vähän kerrallaan

35 kunnes saavutetaan optimivaikutus niissä olosuhteissa. Mukavuussyistä päivittäinen kokonaisannos voidaan haluttaessa jakaa ja annostaa annoksissa päivän mittaa.

## Yleiset synteettiset lähestymistavat pyronijohdannaisille

Kaavio I, joka on esitetty seuraavassa, kuvaa 6-substituoitujen, 3-substituoitujen pyronien valmistusta.

KAAVIO I



- 20 Ketoni I käsitellään sopivalla emäksellä, kuten litiumdiisopropyyliamidilla tai litiumbis(trimetyylisilyyli)amidilla,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \sim -45\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa eetteri- tai THF-liuoksessa ja sen jälkeen, kun deprotonointi on kokonaan tapahtunut, reaktio sammutetaan klooritrimetyylisilalla (TMS-Cl)
- 25  $-78\text{ }^\circ\text{C} - 0\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa, silylienolieetterin II saamiseksi. Vaihtoehtoisesti yhdiste I käsitellään trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaatilla (TMS-OTf) ja trietyyliamiinilla  $0\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa dikloorimetaaniliuoksessa, jolloin aikaansaadaan muuttuminen kaavan II mukaiseksi välituotteeksi. Sen jälkeen yhdiste II saatetaan reagoimaan sopivasti substituoidun malonaatin kanssa ja kuumennetaan joko ilman liuotinta (neat) tai ksyleenissä  $130\text{--}160\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa halutun kaavan III mukaisen tuotteen saamiseksi.
- 30
- 35 Keksinnön mukaisten yhdisteiden edellä esitetyn ja muiden synteisien suorittamista varten lähtöaineissa, reaktion välituotteissa tai reaktion tuotteissa esiintyvät reak-

tiokykyiset funktionaaliset ryhmät voidaan suojata kemiallisten reaktioiden ajaksi käyttäen suojaryhmiä, jotka tekevät reaktiokykyiset funktionaaliset ryhmät olennaisesti inerteiksi reaktio-olosuhteissa. (Katso esimerkiksi

- 5 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.painos, T.W. Green ja P.G.Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY 1991).

- Näin ollen sopivien amino-, hydroksyyli- ja muiden, vastaavan reaktiokyvyn omaavien ryhmien suojaamiseksi voidaan käyttää suojaryhmiä, joita ovat esimerkiksi seuraavat: karboksyyliasyyliryhmät, kuten formyyliryhmä, asetyyli, trifluoriasetyyli, alkoksikarbonyyliryhmät, kuten etoksikarbonyyli, tert.-butoksikarbonyyli (BOC),  $\beta,\beta,\beta$ -trikloorietoksikarbonyyli (TCEC),  $\beta$ -jodietoksikarbonyyli, aryylioksikarbonyyliryhmät, kuten bentsyylioksikarbonyyli, p-metoksibentsyylioksikarbonyyli, fenoksikarbonyyli, trialkyylisilyyliryhmät, kuten trimetyylisilyyli ja tert.-butyylidimetyylisilyyli (TBDMS), ja ryhmät, kuten trityyli, tetrahydropyranyyli, vinyylioksikarbonyyli, o-nitrofenyylisulfenyyli, difenyylifosfinyyli, p-tolueenisulfonyyli ja bentsyyli, joita kaikkia voidaan käyttää. Suojaryhmät voidaan poistaa sen jälkeen, kun haluttu syntetinen reaktio on täysin tapahtunut, menetelmillä, jotka alan ammattimiehet tuntevat. Esimerkiksi BOC-ryhmä voidaan poistaa asidolyysillä, trityyliryhmä hydraamalla, TBDMS käsittelemällä fluoridi-ioneilla ja TCEC käsittelemällä sinkillä.

- Vaihtoehtoinen lähestymistapa funktionalisoiduille pyroneille on esitetty kaaviossa II.

5



15

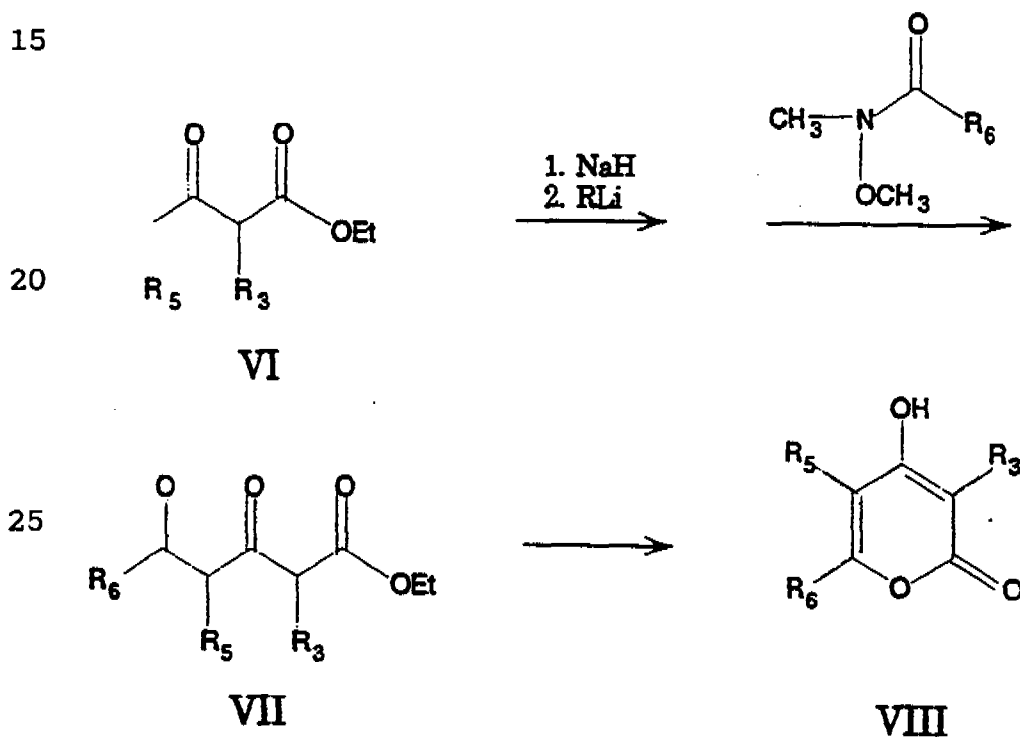
20

25 Trimetyylisilyylienylienolietteri II saatetaan reagoimaan ma-  
lonyyliidikloridin kanssa kuivassa liuottimessa, kuten  
eetterissä tai THF:ssä, alhaisessa lämpötilassa, mielui-  
min -78 °C - -35 °C:ssa pyronin IV saamiseksi, joka muu-  
tetaan rikkijohdannaiseksi V käyttäen sopivasti substitu-  
30 oitua p-tolueenitiosulfonaatti, kuten esitetään US-paten-  
tissa 3,931,235 (9176). Vaihtoehtoisesti tiotosylaatti-  
reagenssit valmistetaan kuten kuvaavat M.G.Ranasinghe ja  
P.L.Fuchs julkaisussa *Syn.Comm.* 18(3):227 (1988). Tarvit-  
tavat tiolit voidaan valmistaa vastaavasta fenolista  
35 Newman-Kwart-toisiintumisreaktiolla (katso esimerkiksi  
H.Kwart ja H.Omura, *J.Amer.Chem.Soc.* 93:7250 (1971);  
M.S.Newman ja F.W.Hetzel, *Org.Synth.Coll.* Vol.VI: 824

(1988); M.S.Newman ja H.A.Karnes, *J.Org.Chem.* 31:3980  
 (1966) tai vastaavasta jodibentseenistä nukleofiilisella  
 korvausreaktiolla, jossa käytetään tioureaa nikkelikata-  
 lyytin läsnäollessa (K.Takagi, *Chem.Letters*, 1307  
 5 (1985)).

Pyronien, kuten kaavan VIII mukaisten, synteesi on esi-  
 tetty seuraavassa kaaviossa III. Siinä kaavan VII mukai-  
 sen rakenteen substituentti  $R_6$  voi olla aryyli, alkyyli  
 10 tai substituoitu alkyyli.

## KAAVIO III

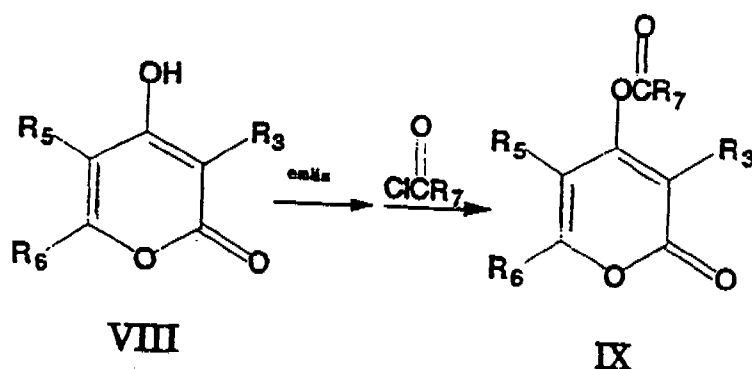


Substituoitu  $\beta$ -ketoesteri VI deprotonoidaan yhdellä  
 ekvivalentilla sopivaa emästä, esim. metallihydridiä,  
 kuten natriumhydridiä, sopivassa liuottimessa, esim.  
 35 eetterissä tai THF:ssä. Malonaattiliuokseen lisätään toi-  
 nen ekvivalentti vahvampaa emästä, esim. alkyyllilitiumia,  
 kuten n-butyylilitiumia tai litiumdi-isopropyyliamidia,

dianionin tuottamiseksi, joka sen jälkeen saatetaan reagoimaan sopivan asylointiaineen, esim. amidin, kanssa 0 °C - 25 °C:ssa dionilesterin VII tuottamiseksi. Yhdiste VII voidaan sen jälkeen syklisoida pyroniksi VIII eri tavoilla, esim. käyttämällä vahvaa happoa, kuten H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:ää tai CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H:ta, kuumentamalla reaktioseosta korkealla kiehu-  
 5 huvassa liuottimessa, kuten ksyleenissä, tai käyttämällä pientä määrää emästä, mieluummin estynyttä emästä, kuten 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä. Jos R<sub>3</sub> = H, silloin  
 10 pyroni VIII voidaan edelleen derivoida, kuten edellä kaaviossa II esitettiin.

Kaavio IV kuvaa O-asyylipyronianalogien valmistusta.

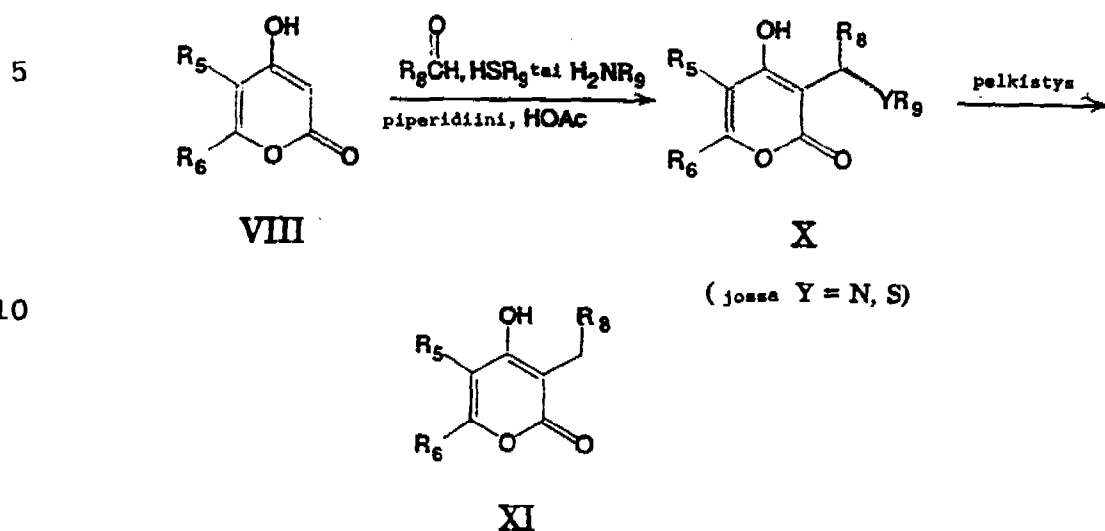
KAAVIO IV



Pyroni, esim. kaavan VIII mukainen, käsitellään sopivalla emäksellä, esim. metallihydridillä, kuten natriumhydri-  
 30 dillä, tai alkoksidilla sopivassa liuottimessa, esim. THF:ssä, dioksaanissa tai eetterissä, muodostunut anioni saatetaan reagoimaan asyylikloridin tai jonkin toisen asylointiaineen kanssa halutun kaavan IX mukaisen asyyli-  
 johdannaisen tuottamiseksi.

Seuraavassa esitetty kaavio V kuvaa useiden 3-alkyyli-  
 35 ronijohdannaisten valmistusta.

## KAAVIO V



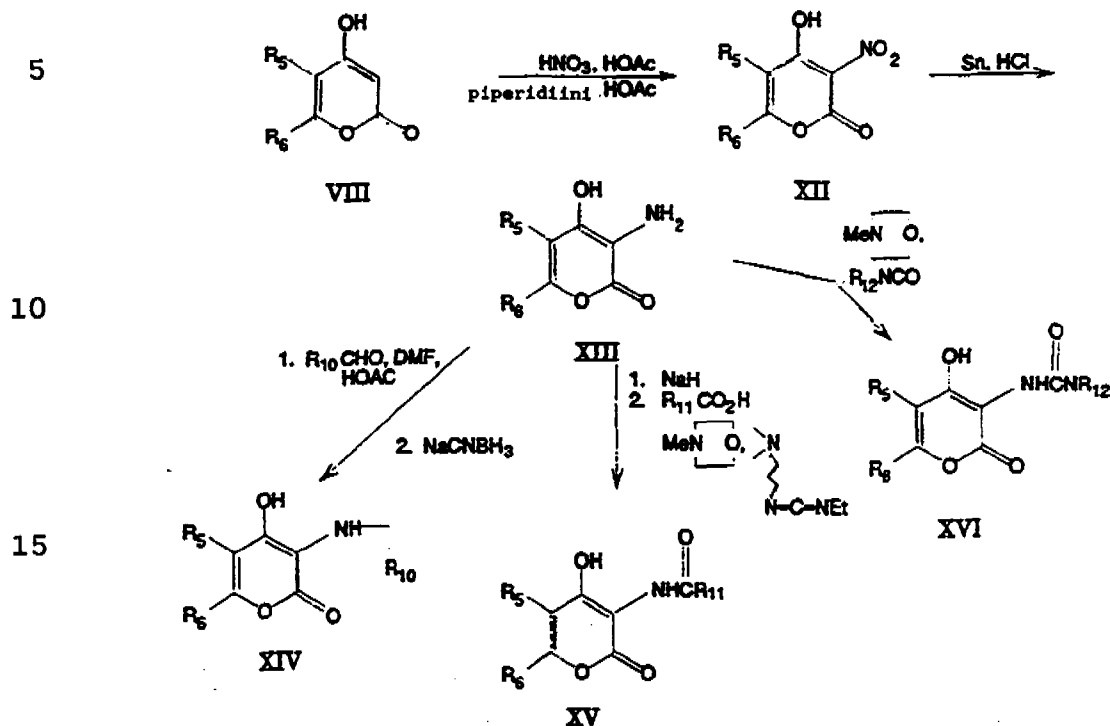
Kaavan VIII mukainen välituotepyronei alkoholisessa ai-  
neessa, kuten etanolissa, yhdistetään sopivan aldehydin  
ja sopivan nukleofiilin, kuten  $\text{HSR}_9$ :n tai  $\text{NH}_2\text{R}_9$ :n kanssa  
20 käyttäen mukana hapon, kuten etikkahapon, ja emäksen,  
kuten piperidiinin, seosta. Muodostunutta seosta kuumen-  
netaan  $60\text{ }^\circ\text{C}$  -  $90\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa kaavan X mukaisen pyronin tuot-  
tamiseksi, joka itsessään voi olla edullinen yhdiste.

25 Vaihtoehtoisesti siinä tapauksessa, että  $\text{Y} = \text{S}$ , kaavan X  
mukaiset yhdisteet voidaan pelkistää liuottavalla metal-  
lipelkistyksellä, esim. käyttämällä natriumia nestemäi-  
sessä ammoniakissa, tai pelkistämällä siten, että käyte-  
tään Raney-nikkeli-systeemiä liuottimessa, kuten aseto-  
30 nissa, haluttujen kaavan XI mukaisten 3-alkyylipyronien  
saamiseksi.

Kaavioon VI on kerätty tiettyjen 3-aminopyronien syntee-  
sit.

35

## KAAVIO VI



Kaavan VIII mukaisen pyronin nitraus tapahtuu typpihapolla, mieluummin savuavalla typpihapolla happoliuoksessa, esim. kuten kuvataan US-patentissa 3,206,476 (1965).

Kaavan XII mukaisen nitripyronin pelkistys tinalla ja hapolla tuottaa kaavan XIII mukaisen aminopyronin. Kaavan XIII mukainen välituote voidaan nyt muokata erilaisiksi johdannaisiksi. Esimerkiksi kaavan XIII mukainen yhdiste voidaan käsitellä sopivasti substituoidulla aldehydillä pelkistävän aineen, kuten natriumboorihydridin tai mieluummin natriumsyaaniboorihydridin, läsnäollessa kaavan XIV mukaisten N-alkyloitujen analogien saamiseksi. Kaavan XIII mukainen yhdiste voidaan asyloida useamalla tavalla: 1: Käsittelemällä natriumhydridillä, jonka jälkeen kytetään seoksella, jossa on sopiva karboksyylihappo, N-metyylimorfoliini ja sopiva kondensointiaine, kuten 1-(3-

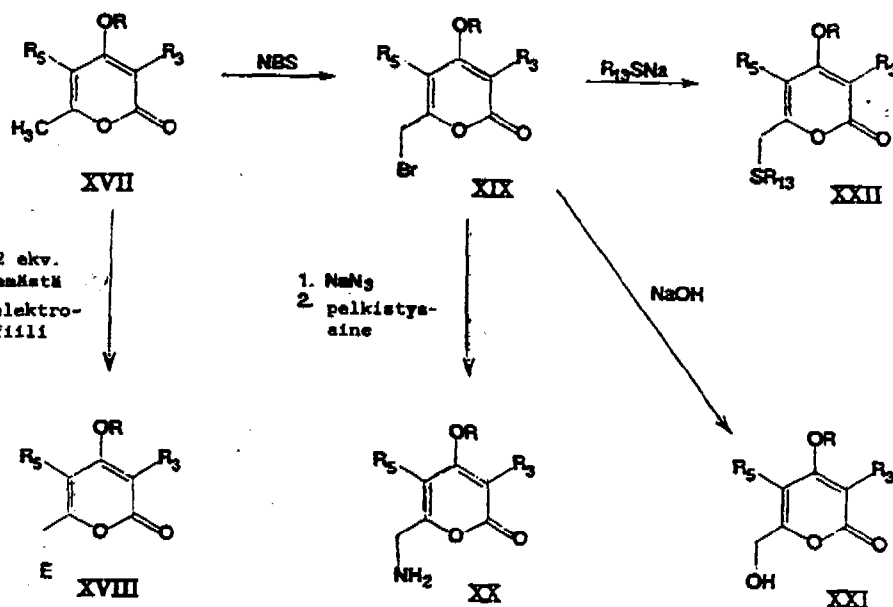
dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidi, sopivassa lämpötilassa, esim.  $-35^{\circ}\text{C}$  -  $0^{\circ}\text{C}$ :ssa.

2: Reaktiolla sopivan happokloridin tai muun asylointiaineen kanssa emäksen, kuten trietyyliamiinin, ja 4-dimetyyliaminopyridiinin, läsnäollessa. Tai

3: Deprotonoimalla natriumhydridillä, jota seuraa reaktio sopivan happokloridin kanssa ylimäärän amiiniemästä, tavallisesti trietyyliamiinia, läsnäollessa korotetuissa lämpötiloissa, esim.  $40-60^{\circ}\text{C}$ :ssa. Ureat, kuten kaavan XVI mukaiset yhdisteet, voidaan valmistaa kaavan XIII mukaisesta aminopyronista reaktiolla sopivan isosyanaatin ja emäksen, esim. N-metyylimorfoliinin, kanssa inertissä liuottimessa, kuten etyyliasetaatissa.

Kaaviossa VII esitetään vaihtoehtoinen lähestymistapa C-6-substituoitujen analogien valmistamiseksi.

KAAVIO VII

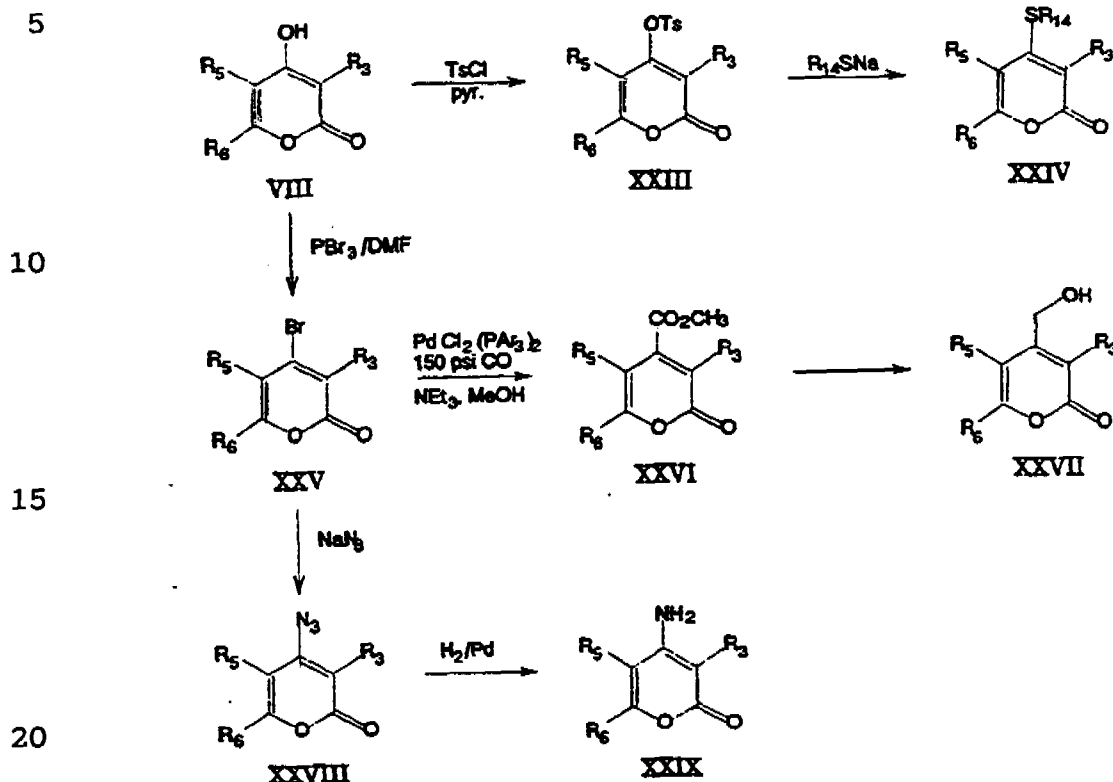


Kaavan XVII mukainen 6-metyylipyroni käsitellään 2 ekvivalentilla vahvaa emästä, esim. natriumamidilla, nestemäisessä ammoniakissa tai litiumdi-isopropyyliamidilla THF-liuoksessa, jonka jälkeen reaktio sammutetaan jollain

- elektrofiilillä, mahdollisuuksia on useita, esim. alkyylilihalogenidilla, asylointiaineella, jne., saadaan kaavan XVIII mukainen pyroni (katso M.P.Wachter ja T.M.Harris, *Tetrahedron* 26:1685 (1970)). Vaihtoehtoisesti kaavan XVII
- 5 mukaisen yhdisteen allyylinen bromaus vapaan radikaalin olosuhteissa, esim. käyttäen N-bromisukkinimidiä (NBS) vapaan radikaali-initiaattorin ja valon läsnäollessa, tuottaa kaavan XIX mukaisen välituotteen, joka voidaan edelleen valmistaa kaavan XX mukaiseksi amiiniksi, kuten
- 10 kuvaavat Jones et al. julkaisussa *Tetrahedron Letters*, 30:3217 (1989), se voidaan muuttaa kaavan XXI mukaiseksi alkoholiksi, kuten kuvaavat R.Bacardit et al., julkaisussa *J.Heterocyclic Chem.* 19:157 (1982) ja lopuksi se voidaan muuttaa kaavan XXII mukaiseksi sulfidiksi, kuten ku-
- 15 vaavat R.Bacardit et al., julkaisussa *J.Heterocyclic Chem.* 26:1205 (1989). Kaavojen XX ja XXI mukaisten rakenteiden amino- ja hydroksisubstituentit voidaan edelleen derivoida käyttäen alalla tunnettuja standardireaktioita, esim. alkyloinnin, asyloinnin, jne., kautta.
- 20 Seuraavassa esitetyssä kaaviossa VIII on kuvattu useiden 4-substituoitujen pyronijohdannaisen synteesi.



## KAAVIO VIII



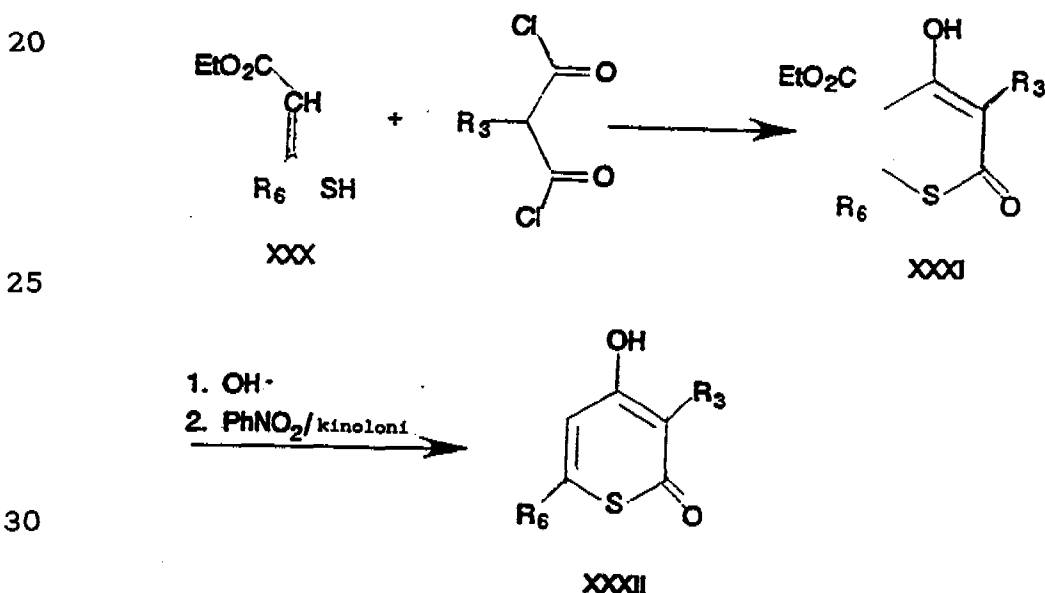
Kaavan VIII mukainen pyroni aktivoidaan, esim. tosyloimalla kaavan XXIII mukaiseksi yhdisteeksi käyttäen p-tolueenisulfonyylikloridia (TsCl) pyridiinissä. Sen jälkeen tämä tosyylaatti saatetaan reagoimaan sopivan rikkinukleofiilin kanssa (katso A.M.Bittencourt et al., *Tetrahedron*, 27:1043 (1971)) kaavan XXIV mukaisen sulfidin saamiseksi. Samalla tavalla kaavan VIII mukainen pyroni muutetaan kaavan XXV mukaiseksi 4-bromianalogiksi käyttäen bromausainetta, kuten fosforitribromidi/dimetyyliformamidia (DMF). Kaavan XXV mukaisen yhdisteen bromin korvaaminen atsidilla ja sitä seuraava pelkistys (esim. mieluummin hydraus palladium/triaryylifosfiini-katalyytillä sopivassa liuottimessa) tuottaa kaavan XXIX mukaisen 4-aminojohdannaisen. Edelleen kaavan XXIX mukaisen yhdisteen ami-

niosan funktionalisointi aikaansaadaan kuten edellä on kuvattu kaaviossa VI.

Vaihtoehtoisesti kaavan XXV mukainen 4-bromipyroni voidaan saattaa reagoimaan palladiumtriaryylifosfiinikatalyytin ja metanolin kanssa hiilimonoksidiatmosfäärissä kaavan XXVI mukaisen esterin tuottamiseksi. Esteri voidaan edelleen hydrolysoida, esim. happoliuoksessa 0-25 °C:ssa, vastaavaksi karboksyylihapoksi tai pelkistää, esim. käyttäen hydridireagenssia, kuten litiumaluminiumhydridiä, THF- tai eetteriliuoksessa 0 °C - 25 °C:ssa, kaavan XXVII mukaiseksi alkoholiksi.

Kaavio IX kuvaa 2H-tiopyran-2-onijohdannaisen valmistusta.

KAAVIO IX



Sopivasti substituoitu β-merkaptokrylaatti, esim. kaavan XXX mukainen yhdiste, kondensoidaan halutun malonyyliidikloridin kanssa inertissä liuottimessa, esim. toluenissa, lämpötilassa, joka on 0 °C:sta reaktioliuottimen kie-

humispisteeseen, kaavan XXXI mukaisen tiopyran-2-onin saamiseksi. Kaavan XXXI mukainen tiopyroni voidaan muuttaa kaavan XXXII mukaiseksi johdannaiseksi sopivissa olosuhteissa, esim. emäksisellä hydrolyysillä, jonka jälkeen

5 suoritetaan dekarboksylaatio (esimerkiksi katso F.K. Splinter ja H.Arold, *J.Prakt.Chem.*, 38:3-4, 142-146). Kaavan XXXII mukaiset tiopyronit ( $R_3 = H$ ) voidaan muuttaa niiden substituoiduiksi johdannaisiksi käyttäen analogisten pyronien derivoimiseksi kaavioissa II, X ja VI esitettyjä menetelmiä.

10

Sopivasti suojatuissa pyroneissa, esim. kaavan VII mukaisissa, sekä niiden analogeissa, joissa on pyronirenkaan 1-asemassa hapen (O) sijasta rikki (S), voidaan tiatoida,

15 t.s. heterosyklin 2-asemassa oleva karbonyyli voidaan korvata tiokarbonyylillä ( $C=O \rightarrow C=S$ ), käyttäen standardi ryhmänvaihtomenetelmiä, esim. käyttäen tiatointireagenssia, kuten Lawesson-reagenssia, sopivissa reaktio-olosuhteissa (katso *Monatsh.Chem.*, 115:769 (1984) ja *Chem.Rev.*

20 84:17 (1984)).

#### Yleiset menetelmät funktionalisoitujen pyronien valmistamiseksi

25 **Menetelmä A: Synteesi silyylienioliettereiden kautta 2-substituoiduilla malonihappoesterillä**

##### 1) Trimetyyllisilyylienioliettereiden valmistus

Liuokseen, jossa oli sopiva ketoni (10 mmoolia, 1 ekvivalentti) kuivassa tetrahydrofuraanissa (100 ml)

30 -78 °C:ssa, lisättiin litiumheksametyylidisilatsidia (11 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia). Reaktioseosta sekoitettiin -78 °C:ssa 1 tunti ja -35 °C:ssa 0,5 tuntia. Sen jälkeen lisättiin trimetyylikloorisilaania tipoittain -78

35 °C:ssa ja muodostunutta seosta sekoitettiin 1 tunti -78 °C:ssa ja 0,5 tuntia 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin -78 °C:ssa 1 tunti ja 0 °C:ssa 0,5 tuntia. Reaktio kes-

keytettiin lisäämällä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla (300 ml). Etyyliasetaattikerros pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivattiin edelleen vedettömällä natriumsulfaattilla. Etyyliasetaattiliuos konsentroitiin alennetussa paineessa ja aine eristettiin kuivaamalla tyhjössä 1 tunti ja käytettiin puhdistamattomana.

- 10 ii) Trimetyylisilyylienioliettereiden kondensaatio 2-substituoidun malonihapon dialkyyliestereiden kanssa
- Raaka trimetyylisilyylieniolietteri (11 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia), joka valmistettiin edellä kuvatulla tavalla, yhdistettiin 2-substituoidun malonihapon dialkyylie-
- 15 terin (10 mmoolia, 1,0 ekvivalenttia) kanssa ja muodostunutta seosta kuumennettiin 150 °C:ssa johtamalla jatkuvasti typpikaasua reaktioseoksen läpi yön yli. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpöön ja tuote puhdistettiin kromatografisesti piihappogeeelillä. Eluoimalla 10-
- 20 15%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla poistettiin reagoimaton lähtöaine ja muut epäpuhtaudet ja halutut pyronit puhdistettiin edelleen eluoimalla 30-50%:isella etyyliasetaatti/5%:isella metyleenikloridi/heksaanilla, saanto oli 20-75 %.

25

**Menetelmä B: 6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin sulfonylointi**

**i) 6-aryyli-4-hydroksi-2-pyronin valmistus**

- 30 Trimetyylisilyylieniolietteri (20 mmooli, 1 ekvivalentti), joka valmistettiin menetelmässä A kuvatulla tavalla (tai saatiin kaupallisesti), liuotettiin vedettömään etyylietteriin ja jäähdytettiin -78 °C - -40 °C:seen. Siihen lisättiin tipoittain malonyylikloridia (30-40
- 35 mmoolia, 1,5-2 ekvivalenttia). Reaktioseos lämmitettiin vähitellen huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin huoneen-

lämmössä yön yli. Saatu kiinteä aine suodatettiin ja pestiin vedettömällä eetterillä.

**ii) 6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin sulfenylointi**

- 5 6-aryyli-4-hydroksi-2-pyroni, joka valmistettiin edellä kuvatulla tavalla (1,62 mmoolia, 1 ekvivalentti) liuotettiin etanoliin. Tähän liuokseen lisättiin 1 N natriumhydroksidia (1,72 ml, 1,04 ekvivalenttia) tai 2-ekvivalenttia trietyyliamiinia, jonka jälkeen sopivaa tiolisulfonaattia (1,72 mmoolia, 1,04 ekvivalenttia). Reaktio-
- 10 seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen yön yli. Liuotimet haihdutettiin, hapotettiin 1 N HCl:llä ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Liuottimien haihduttamisen jälkeen raakatuote puhdistettiin kromatografisesti (pii-
- 15 happogeeli, 230-400 mesh) käyttäen etyyliasetaattia 30-50 % heksaanissa, saatiin haluttu tuote. Saannot 40-80 %.

**Menetelmä C: (6-aryyli-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli)aryyllitiometaanien valmistus**

20

6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-oniin (2,16 mmoolia, 1 ekv.) 10 ml:ssa etyylialkoholia lisättiin sopiva aldehydi (2,37 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia), sopiva tioli (5,62 mmoolia, 2,6 ekvivalenttia), piperidiini (0,50 ml) ja

25 etikkahappo (0,50 ml). Reaktioseosta pidettiin 80 °C:ssa 24 tuntia. Etyylialkoholi haihdutettiin, hapotettiin 1 N HCl:llä ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti (piihappogeeli, 230-400 mesh), saatiin 35-60 % haluttua tuotetta.

30

**Menetelmä D: 6-aryyli-3-alkyyliamino-4-hydroksi-2H-pyran-2-onien valmistus**

**i) 6-aryyli-4-hydroksi-3-nitro-2H-pyran-2-oni**

- 35 Käytetty menetelmä sovellettiin menetelmästä, joka on kuvattu US-patentissa 3,206,476 (1965) nitraukselle ja pelkistykselle. Suspensioon, jossa oli 6-aryyli-4-hydrok-

si-2H-pyran-2-oni (2,65 mmoolia) etikkahapossa (2,77 ml) huoneenlämmössä, lisättiin savuavaa typpihappoa (0,222 ml). Sekoitettiin 5 minuuttia, jonka jälkeen reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen ja tuote suodatettiin. Tuote puhdistettiin kiteyttämällä uudestaan kiehuvaasta etikkahaposta. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, d-TFA) δ 7,02 (s,1H), 7,65 (s,3H), 7,99 (m,2H).

**ii) 3-amino-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni**

- 10 Suspensioon, jossa oli 6-aryyli-4-hydroksi-3-nitro-2H-pyran-2-oni (10,5 mmoolia, 1 ekvivalentti) etikkahapossa (15 ml) ja konsentroidussa HCl:ssä (7,34 ml), lisättiin lyijytinaa (20,6 mmoolia, 1,96 ekvivalenttia). Sen jälkeen tämä seos kuumennettiin palautuslämpötilaan ja muodostui homogeeninen seos. Reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttään 7 minuuttia, jonka jälkeen se jäähdytettiin jäähauteessa. Lisättiin konsentroitua HCl:ää 3-amino-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin hydrokloridin saostamiseksi, joka kerättiin ja kuivattiin. <sup>1</sup>HNMR (250
- 15 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6,74 (s,1H), 7,53 (m,3H), 7,84 (m,2H).
- 20

**iii) 3-alkyyliamino-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onit**

- Liuokseen, jossa oli 3-amino-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin hydrokloridi (2 mmoolia, 1 ekvivalentti) dime-
- 25 tyyliformamidissa, joka sisälsi 1 % etikkahappoa (20 ml), lisättiin aldehydi (2,1-4,2 mmoolia, 1,05-2,1 ekvivalenttia), jonka jälkeen natriumsyaaniboorihydridi (2,1-4,2 mmoolia, 1,05-2,1 ekvivalenttia). Reaktioseosta sekoitettiin 5 minuuttia, reaktio sammutettiin vedellä ja konsentroititiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös laimennettiin 100
- 30 ml:lla etyyliasetaattia, pestiin vedellä, jonka jälkeen kyllästetyllä natriumkloridilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuottimet haihdutettiin tyhjössä, jonka jälkeen raakatuote joko puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli, 230-400 mesh) tai kiteytettiin uudestaan halutun tuotteen saamiseksi.
- 35

**Menetelmä E: 3-asyyliamino-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onit**

Seuraavia menetelmiä käytettiin 3-amino-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onien amidoimiseksi

5

- a) Liuokseen, jossa oli 3-amino-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin hydrokloridi (0,84 mmoolia, 1,0 ekvivalenttia) THF:ssä (10 ml), lisättiin 60%:ista natriumhydridiä (0,92 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia), jonka jälkeen sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia. Eri kolvissa sopivaan karboksyylihappoon (1,67 mmoolia, 2 ekvivalenttia) THF:ssä (20 ml) -20 °C:ssa lisättiin N-metyylimorfoliinia (0,92 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia), jonka jälkeen 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodiimidin hydrokloridia (0,92 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia). Tätä reaktioseosta sekoitettiin -20 °C:ssa 1 tunti. Tämä liuos lisättiin edellä esitettyyn 3-amino-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-oniin, jonka jälkeen lisättiin vielä N-metyylimorfoliinia (0,918 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Reaktio sammutettiin lisäämällä suolaliuosta ja laimentamalla etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 1 N HCl:llä, vedellä, kyllästetyllä natriumkloridilla ja sen jälkeen kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.
- 25 Liuottimet haihdutettiin tyhjöissä, jonka jälkeen raakatuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogee-  
li, 230-400 mesh), saatiin haluttu tuote.

- b) Suspensioon, jossa oli 3-amino-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin monohydrokloridi (0,83 mmoolia, 1,0 ekvivalenttia) metyleenikloridissa (8 ml), lisättiin trietyyliamiinia (3,3 mmoolia, 4,0 ekvivalenttia), jonka jälkeen katalyyttinen määrä 4-dimetyyliaminopyridiiniä (0,08 mmoolia, 0,1 ekvivalenttia) ja sopivaa happokloridia (0,92 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 6 tuntia. Reaktio sammutettiin 1 N kloorivetyhapolla, jonka jälkeen laimennettiin mety-

leenikloridilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridilla, jonka jälkeen kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuottimet haihdutettiin tyhjössä, jonka jälkeen raakatuote kiteytettiin uudestaan kiehuvaasta etikkahaposta.

c) Liuokseen, jossa oli 3-amino-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onin monohydrokloridi (0,63 mmoolia, 1,0 ekvivalenttia) tetrahydrofuraanossa (6 ml) 0 °C:ssa, lisättiin 60%:ista natriumhydridiä (0,69 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia). Muodostunutta seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 15 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin vastaava happokloridi (0,69 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia). Reaktioseos kuumennettiin 50 °C:seen 1 tunnin kuluessa ja pidettiin yön yli huoneenlämmössä. Reaktio sammutettiin 1 N kloorivetyhapolla ja laimennettiin etyyliasetaatilla. orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridilla, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuottimet haihdutettiin tyhjössä, jonka jälkeen raakatuote kiteytettiin uudestaan kiehuvaasta nitrometaanista, saatiin puhdas tuote.

#### **Menetelmä F: 3-alkyyli-6-aryyli-4-hydroksi-2H-pyran-2-onien valmistus**

(6-aryyli-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli)aryyllitiometaanit valmistettiin kuten menetelmässä C kuvattiin. Raney-nikkeliä (Grace 3100) keitettiin asetonissa 45 minuuttia ja asetonin korvattiin etanolilla (20 ml). (4-hydroksi-6-substituoitu-2-okso-2H-pyran-3-yyli)aryyllitiometaani (1,0 mmoolia, 1 ekvivalentti) lisättiin ja muodostunutta lietettä kuumennettiin palautusjäähdyttämällä yön yli. Seos suodatettiin Celiten läpi ja pestiin kuumalla etanolilla. Suodos konsentroitiin tyhjössä, saatiin puhtaat tuotteet.

**Menetelmä G: 4-hydroksi-3-aryyli(tai aryylialkyyli)tio-6-aryyli-2H-pyran-2-onin 4-asyylioksiestereiden valmistus**

4-hydroksi-3-aryyli(tai aryylialkyyli)tio-6-aryyli-2H-pyran-2-oni (3 mmoolia, 1 ekvivalentti) liuotettiin 20 ml:aan tetrahydrofuraania ja jäähdytettiin 0 °C:seen. Tähän seokseen lisättiin hitaasti natriumhydridiä (3,3 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia) ja muodostunutta seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 15 minuuttia. Vastaava happokloridi (6 mmoolia, 2 ekvivalenttia) lisättiin tipoittain ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Reaktio sammutettiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja laimennettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella, suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuottimet haihdutettiin, jonka jälkeen raakatuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli, 230-400 mesh) käyttäen eluointiainena 10%:ista etyyliasetaattia heksaanissa, saatiin enoliesteri 70-85 %:n saannoilla.

**Lähtöaineiden valmistus**

**Esimerkit A-E: Malonihappojen valmistus**

Seuraavat avainvälituotteet syntetisoitiin menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa *Comptus rendus* 255:2611 (1962).

**Esimerkki A**

**[(Fenyyliimetyyli)tio]-malonihapon dietyyliesteri:**  
kieh.p. 160-162 °C/6 mmHg; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (t, 6H), 3,93 (s, 2H), 4,13 (q, 4H), 4,44 (s, 1H), 7,31 (m, 5H).

**Esimerkki B**

**[(2-naftalenyyli)tio]-malonihapon dimetyyliesteri:**

Raakatuote puhdistettiin piihappogeelikromatografisesti

(piihappogeeli, 230-400 mesh). <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

5 3,65 (s,6H), 4,10 (s,2H), 4,55 (s,1H), 7,51 (m,3H), 7,87 (m,4H).

**Esimerkki C**

**[(3-fenyylipropyli)tio]-malonihapon dietyyliesteri:**

10 kieh.p. 185-190 °C/1 mmHg; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17

(t,6H), 1,82 (m,2H), 2,65 (q,4H), 4,14 (q,4H), 4,62

(s,1H), 7,23 (m,5H).

**Esimerkki D**

15 **[(2-naftalenyyli)tio]-malonihapon dietyyliesteri:** Raakatuote puhdistettiin piihappogeelikromatografisesti (piihappogeeli, 230-400 mesh). <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,09 (t,6H), 4,12 (q,4H), 5,27 (s,1H), 7,58 (m,3H), 7,90 (m,3H), 8,80 (s,1H).

20

**Esimerkki E**

**[(2-fenyylieytyyli)tio]-malonihapon dietyyliesteri:**

kieh.p. 160-165 °C/1 mmHg; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19

(t,6H), 2,89 (m,2H), 4,16 (q,4H), 4,68 (s,1H), 7,25

25 (m,5H).

**Esimerkit F-M: p-tolueenitiosulfonaattien valmistus**

Seuraavat p-tolueenitiosulfonaatit syntetisoitiin menetelmällä, joka on kuvattu US-patentissa 3,931,235 (1976).

30

**Esimerkki F**

**2-fenoksietyyli-p-tolueenitiosulfonaatti:** <sup>1</sup>HNMR (400 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,41 (s,3H), 3,41 (t,2H), 4,13 (t,2H), 6,83

(d,2H), 6,94 (t,1H), 7,27 (t,2H), 7,48 (d,2H), 7,85

35 (d,2H).

**Esimerkki G**

**3-fenyyli-2-propenyyli-*p*-tolueenitiosulfonaatti:** <sup>1</sup>HNMR  
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,32 (s,3H), 3,93 (d,2H), 6,00 (dt,  
1H), 6,58 (d,1H), 7,29 (m,5H), 7,38 (d,2H), 7,81 (d,2H).

5

**Esimerkki H**

**2-[2-metoksifenyyli]etyyli-*p*-tolueenitiosulfonaatti:** <sup>1</sup>HNMR  
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,43 (s,3H), 2,80 (t,2H), 3,19  
(t,2H), 3,75 (s,3H), 6,83 (t,1H), 6,93 (d,1H), 7,02 (d,  
1H), 7,21 (t,1H), 7,49 (d,2H), 7,81 (d,2H).

10

**Esimerkki I**

**4-fenyylibutyyli-*p*-tolueenitiosulfonaatti:** <sup>1</sup>HNMR (400 MHz,  
DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,53 (m,4H), 2,43 (s,3H), 2,50 (t,2H), 3,03  
(t,2H), 7,12 (d,1H), 7,18 (d,2H), 7,25 (t,2H), 7,45  
(d,2H), 7,80 (d,2H).

15

**Esimerkki J**

**2-[3-metoksifenyyli]etyyli-*p*-tolueenitiosulfonaatti:** <sup>1</sup>HNMR  
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,43 (s,3H), 2,79 (t,2H), 3,25  
(t,2H), 3,73 (s,3H), 6,73 (m,3H), 7,19 (m,1H), 7,49  
(d,2H), 7,83 (d,2H).

20

**Esimerkki K**

**2-[4-metoksifenyyli]etyyli-*p*-tolueenitiosulfonaatti:** <sup>1</sup>HNMR  
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,50 (s,3H), 2,76 (t,2H), 3,21  
(t,2H), 3,71 (s,3H), 6,83 (t,2H), 7,03 (d,2H), 7,50  
(t,2H), 7,82 (d,2H).

25

30

**Esimerkki L**

**2-(2-kloorifenyyli)etyyli-*p*-tolueenitiosulfonaatti:** <sup>1</sup>HNMR  
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,43 (s,3H), 2,86 (t,2H), 3,28 (t,  
2H), 7,22 (m,4H), 7,49 (d,2H), 7,83 (d,2H).

## Esimerkki M

[4-(fenyyli-metoksi)fenyyli]metyyli-*p*-tolueenitiosul-  
fonaatti:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,41 (s, 3H), 4,28 (s,  
2H), 5,06 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,37 (m, 7H),  
5 7,72 (d, 2H).

## Esimerkki N

## 6-(3-kloorifenyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni

Liete, jossa oli 60%:ista NaH:ta (0,790 g, 19,7 mmoolia)  
THF:ssä (50 ml)  $\text{N}_2$ -atmosfäärissä, jäähdytettiin 0 °C:seen  
10 ja käsiteltiin etyyliasetaatilla (2,51 ml, 19,7  
mmoolia). Sen jälkeen muodostunut liuos käsiteltiin *n*-  
BuLi:llä (12,3 ml, 19,7 mmoolia) ja sekoitettiin 20 mi-  
nuuttia 0 °C:ssa, saatiin oranssi liuos, joka käsitel-  
tiin, käyttäen kanyyliä, liuoksella, jossa oli 3-kloori-  
15 N-metoksi-N-metyyllibentsamidia (2,50 g, 15,15 mmoolia)  
THF:ssä (5,0 ml). Seoksen annettiin lämmetä ympäristön  
lämpötilaan, jossa sitä sekoitettiin 14 tuntia ennen kuin  
reaktio sammutettiin 2,0 N HCl:llä. Tuote uutettiin  
etyyliasetaatilla (3x50 ml), kerrokset yhdistettiin,  
20 kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin poistettiin tyhjössä. Sen  
jälkeen jäännös käsiteltiin kons. $\text{H}_2\text{SO}_4$ :llä (20 ml) ja  
muodostunutta seosta sekoitettiin 18 tuntia huoneenläm-  
mössä, ennen kuin se laimennettiin vedellä (200 ml).  
Sitten tuote uutettiin etyyliasetaatilla (3x100 ml) ja  
25 varmistettiin, että kaikki kiinteä aine saatiin talteen.  
Sen jälkeen kerrokset yhdistettiin ja laimennettiin  
asetonilla homogeenisen liuoksen saamiseksi, joka kuivat-  
tiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä ja  
muodostunut kiinteä aine kiteytettiin uudestaan aseto-  
30 ni/heksaanista, saatiin otsikossa mainittu yhdiste (1,33  
g, sul.p. 254-256 °C).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,957  
(leveä s, 1H), 7,889 (t, 1H,  $J=1,5$  Hz), 7,839-7,813 (m, 1H),  
7,598-7,524 (m, 2H), 7,876 (d, 1H,  $J=2$  Hz), 5,450 (d, 1H,  $J=2$   
Hz).

**Esimerkki Q****6-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste (1,56 g, sul.p. 247-249 °C)

valmistettiin samalla tavalla kuin esitettiin esimerkin N

- 5 valmistuksessa paitsi, että käytettiin seuraavia lähtö-  
aineita: 60%:inen NaH (0,904 g, 22,6 mmoolia), THF (50  
ml), etyyliasetoasetatti (3,00 g, 22,6 mmoolia), litium-  
di-isopropyyliamiini THF:ssä (39,8 ml, 24 mmoolia), 4-  
kloori-N-metoksi-N-metyyllibentsamidi (3,73 g, 22,6 mmoo-  
10 lia), 90%:inen H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 ml). HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  
11,950 (leveä s, 1H), 7,878 (d, 1H, J=9 Hz), 7,584 (d, 1H,  
J=9 Hz), 6,812 (d, 1H, J=2 Hz), 5,409 (d, 1H, J=2 Hz).

**Esimerkki P**

- 15 **(Syklopropyyli-metyyli)-p-tolueenitiosulfonaatti**

Liuokseen, jossa oli metyyli-syklopropyylibromidi (4,00 g,

29,6 mmoolia) etanolissa (20,0 ml), lisättiin kalium-

tiotosylaattia (10,0 g, 44,4 mmoolia) ja seosta kuumen-

- 20 nettiin 90 °C:seen 10 tunnin ajaksi. Sen jälkeen seos  
sammutettiin veden (50,0 ml) ja dietyylieetterin (50,0  
ml) 1:1-seoksessa. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen  
kerros pestiin suolaliuoksella (50,0 ml). Sitten orgaani-  
nen kerros kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla ja konsentroitiin tyhjös-  
sä, saatiin otsikossa mainittu yhdiste kiinteänä aineena  
25 (5,2 g, sul.p. 46-48 °C). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,816  
(d, 2H, J=8,8 Hz), 7,308 (d, 2H, J=8,8 Hz), 2,945 (d, 2H, J=7,6  
Hz), 2,451 (s, 3H), 1,010-0,933 (m, 1H), 0,592 -0,545 (m,  
2H), 0,236-0,197 (m, 2H).

- 30 **Esimerkki Q**

**Metyyli-[4-(1-oksoetyyli)fenoksi]asetatti**

Seos, jossa oli 4-hydroksipropiofenonia (10,0 g, 60,24

mmoolia) CsCO<sub>3</sub>:a (21,6 g, 66,3 mmoolia) ja asetonia (150,0

ml) typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin metyylibromiasetaa-

- 35 tilla (7,26 ml, 78,3 mmoolia) ja seosta kuumennettiin  
palautusjäähdyttään 4 tuntia. Sen jälkeen seoksen annet-  
tiin jäähtyä ympäristön lämpötilaan, se laimennettiin

vedellä (150 ml) ja uutettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla (2x300 ml).  
 Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä  
 ja liuotin poistettiin tyhjössä, saatiin otsikossa mai-  
 nittu yhdiste (12,75 g, sul.p. 64-66 °C).  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  
 5 DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (d, 2H, J=8,9 Hz), 7,040 (d, 2H, J=8,9 Hz),  
 4,920 (s, 2H), 3,715 (s, 3H), 2,981 (q, 2H, J=7,2 Hz), 1,071  
 (t, 3H, J=7,2).

### Spesifisten pyronijohdannaisten valmistus

10

#### Esimerkki 1

#### 6-(3-kloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]- 2H-pyran-2-oni

Noudattaen menetelmää A liuos, jossa oli 3'-klooriaseto-  
 15 fenoni (1,50 g, 11,6 mmoolia) THF:ssä (10,0 ml), jäähdy-  
 tettiin -78 °C:seen ( $\text{N}_2$ -atmosfääri) ja käsiteltiin 1,0 M  
 litiumheksametyylidisilatsidiliuoksella (12,5 ml, 12,5  
 mmoolia) THF:ssä. Liuos lämmitettiin 0 °C:seen, sen an-  
 nettiin sekoittua 15 minuutin ajan, jonka jälkeen se kä-  
 20 siteltiin trimetyylisilyylikloridilla (1,47 ml, 11,6  
 mmoolia). Sen jälkeen reaktiosta sekoitettiin 0,5 tuntia  
 (ympäristön lämpötila) ja lopuksi reaktio sammutettiin  
 kaatamalla se dietyylieetterin (50 ml) ja kyllästetyn  
 vesipitoisen  $\text{NaHCO}_3$ :n (20 ml) seokseen. Kerrokset erotet-  
 25 tiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksen ja kyl-  
 lästetyn  $\text{NaHCO}_3$ :n 1:1-seoksella (20 ml). Eetteriliuos  
 kuivattiin sitten  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin poistettiin tyh-  
 jössä. Sen jälkeen muodostunut silyylienolieetteri siir-  
 rettiin kolviin, jossa oli dietyyli-2-(tiobentsyyli)pro-  
 30 paani-1,3-dioaattia (1,63 g, 5,80 mmoolia), muodostunut  
 seos kuumennettiin 160 °C:seen 16 tunnin ajaksi ja sen  
 jälkeen sen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön, jossa se  
 laimennettiin dietyylieetterillä (20 ml) ja uutettiin  
 kyllästetyllä  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ :lla (3x20 ml). Sitten vesipitoinen  
 35 kerros hapotettiin kons.HCl:llä pH-arvon 0, jonka jälkeen  
 uutettiin etyyliasetaatilla (3x100 ml). Orgaaniset ker-  
 rokset yhdistettiin, kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin

poistettiin tyhjössä. Lopuksi muodostunut jäännös kromatografoitiin (SiO<sub>2</sub>, 230-400 mesh, 100%:isesta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:sta 1%:iseen MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:teen) saatiin kiinteä aine, joka kiteytettiin uudestaan asetoni/heksaanista, tuloksena oli

5 0,436 g otsikossa mainittua yhdistettä (sul.p. 136-137 °C). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,950 (leveä s,1H), 7,814 (s,1H), 7,761 (d,1H,J=7,5 Hz), 7,616-7,534 (m,2H), 7,271-7,185 (m,5H), 6,811 (s,1H), 4,023 (s,2H).

10

**Esimerkki 2**

**6-(2-kloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste (0,210 g, sul.p. 99-101 °C) valmistettiin menetelmällä A käyttäen 2'-klooriasetofenonia (1,50 ml, 11,6 mmoolia), 1,87 M kaliumheksametyyliidisilatsidia (6,80 ml, 12,7 mmoolia), trimetyyllisilyylikloridia (1,47 ml, 11,6 mmoolia), THF:ää (10,0 ml) dietyyli-2-(tiobentsyyli)propaani-1,3-dioaattia (1,3 g, 4,63 mmoolia). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,153 (leveä s,1H),

15 7,639 (t,2H,J=9 Hz), 7,572-7,477 (m,2H), 7,276-7,206 (m,5H), 6,558 (s,1H), 4,029 (s,2H).

20

**Esimerkki 3**

**6-(3,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste (0,201 g, sul.p. 185-186 °C) valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3',4'-diklooriasetofenonia (1,5 g, 7,9 mmoolia), 1,0 M litiumheksametyyliidisilatsidia (8,7 ml, 8,69 mmoolia), trimetyyllisilyylikloridia (1,0 ml, 7,9 mmoolia), THF:ää (10,0 ml) dietyyli-2-(tiobentsyyli)propaani-1,3-dioaattia (0,89 g, 3,2 mmoolia). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,000 (leveä s,1H), 8,018 (s,1H), 7,784 (s,2H), 7,265-7,179 (m,5H), 6,839 (s,1H), 4,017 (s,2H).

30

35

**Esimerkki 4****4-hydroksi-6-(3-metoksifenyyli)-3-[(fenyylimetyyli)tio]-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste (0,400 g, sul.p. 146-147 °C)  
 5 valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-metoksiasetofe-  
 nonia (1,5 ml, 10,9 mmoolia), kaliumheksametyyldisilat-  
 sidia (6,41 ml, 12,0 mmoolia), trimetyylisilyylikloridia  
 (1,38 ml, 10,9 mmoolia), THF:ää (10,0 ml), dietyyli-2-  
 (tiobentsyyli)propaani-1,3-dioaattia (1,23 g, 4,36 mmoo-  
 10 lia). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,880 (leveä s,1H),  
 7,445 (t,1H,J=( Hz), 7,370 (d, 1H,J=8 Hz), 7,286-7,094  
 (m,6H), 7,109 (m,1H), 6,770 (s,1H), 4,020 (s,2H), 3,831  
 (s,3H). (s,2H).

15

**Esimerkki 5****4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-6-(3,4,5-trimetoksi-  
fenyyli)-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste (0,385 g, sul.p. 156-157 °C)  
 valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3',4',5'-trimetok-  
 20 siasetofenonia (2,0 g, 9,5 mmoolia), kaliumheksametyyli-  
 disilatsidia (5,6 ml, 10,45 mmoolia), trimetyylisilyyli-  
 kloridia (1,2 ml, 9,5 mmoolia), THF:ää (15 ml), dietyyli-  
 2-(tiobentsyyli)propaani-1,3-dioaattia (1,07 g, 3,80  
 mmoolia). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,778 (leveä s,1H),  
 25 7,265-7,181 (m,5H), 7,054 (s,2H), 6,792 (s,1H), 3,997  
 (s,2H), 3,861 (s,6H), 3,727 (s,3H).

**Esimerkki 6****6-(3-kloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-fenylylietyyli)tio]-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste (0,138 g, sul.p. 125-127 °C)  
 valmistettiin menetelmällä B käyttäen 6-(3-kloorifenyy-  
 30 li)-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia (0,250 g, 1,10 mmoolia),  
 fenetyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (0,43 g, 1,46 mmoo-  
 lia), trietyyliamiinia (0,35 ml, 2,5 mmoolia), etanolia  
 35 (5,0 ml). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,838 (t,1H,J=1,5 Hz),  
 7,710 (d,1H,J=8 Hz), 7,530 (leveä s, 1H), 7,475-7,392

(m, 2H), 7,308-7,260 (m, 2H), 7,207-7,171 (m, 3H), 6,604 (s, 1H), 3,125 (t, 2H, J=7 Hz), 2,897 (t, 2H, J=7 Hz).

#### Esimerkki 7

##### 5 6-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste (0,242 g, sul.p. 161-163 °C) valmistettiin menetelmällä B käyttäen 6-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia (0,250 g, 1,12 mmoolia),  
10 fenetyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (0,390 g, 1,35 mmoolia), trietyyliamiinia (0,31 ml, 2,24 mmoolia), etanolia (10,0 ml). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,085 (leveä s, 1H), 7,827 (d, 2H, J=9 Hz), 7,605 (d, 2H, J=9 Hz), 7,259-7,142 (m, 5H), 6,830 (s, 1H), 3,017 (t, 2H, J=7,5 Hz), 2,785  
15 (t, 2H, J=7,5 Hz).

#### Esimerkki 8

##### 4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(fenyylimetyyli)tio]- 2H-pyran-2-oni

20 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,00 g, 5,19 mmoolia) ja [(fenyylimetyyli)tio]-malonihapon di-  
etyyliesteriä (0,977 g, 3,46 mmoolia). Sul.p. 155-160 °C. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,00 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,23  
25 (m, 5H), 7,53 (m, 3H), 7,78 (m, 2H).

#### Esimerkki 9

##### 4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(fenyylimetyyli)amino]- 2H-pyran-2-oni

30 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä D käyttäen 3-amino-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onin  
hydrokloridia (0,500 g, 2,08 mmoolia), 1%:ista etikkahap-  
poa dimetyyliformamidissa (20 ml), bentsaldehydiä (0,233 ml, 2,29 mmoolia), natriumsyaaniboorihydridiä (0,144 g,  
35 2,29 mmoolia). Sul.p. haj. 205 °C. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,37 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,45 (m, 3H), 7,67 (m, 2H).

## Esimerkki 10

N-(1,1-dimetyylietyyli)-N'-(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-  
2H-pyran-3-yyli)-N'-(fenyylimetyyli)-urea

- Suspensioon, jossa oli 4-hydroksi-6-fenyyli-3-(fenyylime-  
5 tyyli)amino-2H-pyran-2-onin monohydrokloridia (0,153 mmoolia) etyyliasetaatissa (10 ml), lisättiin N-metyyli-morfoliinia (2,0 ml) ja tert.-butyyli-isosyanaattia (2,0 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 2,5 tuntia, jonka jälkeen reaktio sammutettiin laimentamalla etyyliasetaatilla.
- 10 Orgaaninen kerros pestiin 5%:isella sitruunahapolla ja kyllästetyllä natriumkloridilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuottimet haihdutettiin tyhjössä, jonka jälkeen raakatuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli, 230-400 mesh) käyttäen eluoin-
- 15 tiaineina 5%:ista metanolia dikloorimetaanissa. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 (s, 9H), 4,47 (dd, 2H), 5,45 (leveä s, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,51 (m, 3H), 7,75 (m, 2H).

## Esimerkki 11

- 20 4-hydroksi-3-[(2-naftalenyyylimetyyli)tio]-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (0,475 g, 2,46 mmoolia) ja [(2-naftalenyyylimetyyli)tio]-  
25 malonihapon dimetyyliesteriä (0,500 g, 1,64 mmoolia). Sul.p. haj. >250 °C. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,06 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,78 (m, 6H).

## Esimerkki 12

- 30 4-hydroksi-3-[(2-naftalenyyli)tio]-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,33 g, 6,90 mmoolia) ja [(2-naftalenyyli)tio]malonihapon di-  
35 etyyliesteriä (2,00 g, 6,29 mmoolia). Sul.p. haj. 246 °C. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,95 (s1), 7,38 (m, 3H), 7,56 (m, 4H), 7,85 (m, 5H).

**Esimerkki 13****4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-6-(2,4,6-trimetyyli-fenyyli-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 2',4',6'-trimetyyliasetofenonia (1,86 g, 11,5 mmoolia) litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (2,11 g, 12,65 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (1,60 ml, 12,65 mmoolia), THF:ää (127 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (2,95 g, 10,4 mmoolia). Sul.p. 134-136 °C. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,11 (s,6H), 2,26 (s,3H), 3,98 (s,2H), 6,03 (s,1H), 6,96 (s,2H), 7,25 (m,5H), 11,85 (leveä s,1H).

**Esimerkki 14****4-hydroksi-6-[4-[2-(4-morfolinyyli)etoksi]fenyyli]-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-[2-(4-morfolinyyli)etoksi]asetofenonia (1,31 g, 5,29 mmoolia) litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,972 g, 5,81 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (0,738 ml, 5,81 mmoolia), THF:ää (58 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,35 g, 4,80 mmoolia). Sul.p. haj. 207 °C. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,54 (s,2H), 6,89 (m,4H), 2,83 (t,2H), 3,55 (m,4H), 3,96 (s,2H), 4,22 (t,2H), 6,58 (s,1H), 7,08 (d,2H), 7,23 (m,5H), 7,73 (d,2H).

**Esimerkki 15****4-hydroksi-6-(2-naftalenyli)-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 2-asetyyli-naftaleenia (1,97 g, 11,6 mmoolia) litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (2,13 g, 12,76 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (1,61 ml, 12,76 mmoolia), THF:ää (127 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (2,90 g, 10,5 mmoolia). Sul.p. haj. 203 °C. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,04 (s,2H), 6,89 (s,1H), 7,23

(m,5H), 7,61 (m,2H), 7,84 (d,2H), 8,05 (m,3H), 8,43 (s,1H), 11,95 (leveä s,1H).

#### Esimerkki 16

##### 5      4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(fenyyllitio)metyyli- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), paraformaldehydiä (0,175 g, 5,80 mmoolia), tiofenolia (1,40 ml, 13,8 mmoolia), pi-  
10 peridiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. haj. 211 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,98 (s,2H), 6,73 (s,1H), 7,17 (m,1H), 7,30 (m,2H), 7,37 (m,2H), 7,54 (m,3H), 7,77 (m,2H), 12,05 (leveä s,1H).

15

#### Esimerkki 17

##### 4-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-3-[(fenyylimetyyli)tio]- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-hydroksiasetofenonia (0,722 g, 5,31 mmoolia),  
20 litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (1,95 g, 11,6 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (1,48 ml, 11,6 mmoolia), THF:ää (116 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon di-  
etyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. haj. 204 °C.  
25 <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,96 (s,2H), 6,55 (s,1H), 6,88 (d,2H), 7,39 (m,5H), 7,63 (d,2H), 10,28 (s,1H), 11,75 (leveä s,1H).

#### Esimerkki 18

##### 30      4-hydroksi-6-(4-metoksifenyyli)-3-[(fenyylimetyyli)tio]- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-metoksiasetofenonia (0,797 g, 5,31 mmoolia),  
litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,977 g, 5,84 mmoolia),  
35 klooritrimetyyllisilaania (0,741 ml, 5,84 mmoolia), THF:ää (58 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon di-  
etyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. haj. 187 °C.

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,83 (s,3H), 3,98 (s,2H), 6,62 (s,1H), 7,06 (m,2H), 7,22 (m,5H), 7,73 (m,2H), 11,76 (s,1H), 11,76 (leveä s,1H).

5

**Esimerkki 19**

**4-hydroksi-6-(4-metyylifenyyli)-3-[(fenyylimetyyli)tio]-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-metyyliasetofenonia (0,712 g, 5,31 mmoolia),  
10 litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (0,977 g, 5,84 mmoolia),  
klooritrimetyylisilaania (0,741 ml, 5,84 mmoolia), THF:ää (58 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon di-  
etyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. haj. 205 °C.  
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,37 (s,3H), 3,99 (s,2H), 6,69  
15 (s,1H), 7,26 (m,7H), 7,68 (m,2H), 11,83 (leveä s,1H).

**Esimerkki 20**

**3-[bis(fenyylimetyyli)amino]-4-hydroksi-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni**

20 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä D käyttäen 3-amino-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onin  
hydrokloridia (0,150 g, 0,626 mmoolia), 1%:ista etikka-  
happoa dimetyyliformamidissa (7 ml), bentsaldehydiä  
(0,133 ml, 1,33 mmoolia), natriumsyaaniboorihydridiä  
25 (0,083 g, 1,31 mmoolia). Sul.p. 130-135 °C. <sup>1</sup>HNMR (400  
MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,26 (s,4H), 6,44 (s,1H), 7,24 (m,6H),  
7,44 (m,7H), 7,69 (m,2H).

**Esimerkki 21**

30 **4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,500 g,  
2,65 mmoolia), etanolia (7 ml), 1 N natriumhydroksidia  
35 (2,65 ml), 2-fenyylietyyli-p-tolueenitiosulfonaattia  
(0,770 g, 2,65 mmoolia). Sul.p. 121-124 °C. <sup>1</sup>HNMR (400

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,78 (t,2H), 2,99 (t,2H), 6,80 (s,1H), 7,24 (m,5H), 7,54 (m,3H), 7,80 (m,2H).

#### Esimerkki 22

##### 5      4-hydroksi-6-fenyyl-3-[(3-fenyylipropyyli)tio]- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyl-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (0,922 g, 4,83 mmoolia) ja [(3-fenyylipropyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,22 mmoolia). Sul.p. 114-116 °C.  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,74 (m,2H), 2,71 (m,4H), 6,82 (m,1H), 7,16 (m,3H), 7,25 (m,2H), 7,54 (m,3H), 7,81 (m,2H), 11,95 (leveä s,1H).

15

#### Esimerkki 23

##### 4-hydroksi-3-[(2-fenoksietyyli)tio]-6-fenyyl- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyl-2H-pyran-2-onia (0,500 g, 2,65 mmoolia), etanolia (7 ml), 1 N natriumhydroksidia (2,65 ml, 2,65 mmoolia), 2-fenoksietyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (0,816 g, 2,65 mmoolia). Sul.p. 146-149 °C.  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,12 (t,2H), 4,11 (t,2H), 6,81 (s,1H), 6,88 (m,3H), 7,24 (m,2H), 7,54 (m,3H), 7,81 (m,2H), 12,04 (leveä s,1H).

25

#### Esimerkki 24

##### 4-hydroksi-6-(2-metyylifenyyl)-3-[(fenyylimetyyli)tio]- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 2'-metyyliasetofenonia (0,712 g, 5,31 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (0,977 g, 5,84 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (0,741 ml, 5,84 mmoolia), THF:ää (58 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia).  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,34 (s,3H), 4,01 (s,2H), 6,32 (s,1H), 7,32 (m,9H).

35

**Esimerkki 25****4-hydroksi-6-(2-fenyylietyyli)-3-[(fenyylimetyyli)tio]-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 5 käyttäen 4-fenetyyliasetofenonia (0,786 g, 5,31 mmoolia),  
 litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (0,977 g, 5,84 mmoo-  
 lia), klooritrimetyylisilaania (0,741 ml, 5,84 mmoolia),  
 THF:ää (58 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon di-  
 etyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. 164-166 °C.  
 10 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,75 (t,3H), 2,85 (t,2H), 3,92  
 (s,2H), 5,92 (s,1H), 7,23 (m,9H), 11,69 (leveä s,1H).

**Esimerkki 26****4-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)-3-[(fenyylimetyyli)tio]-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 käyttäen 3'-hydroksiasetofenonia (0,722 g, 5,31 mmoolia),  
 litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (1,95 g, 11,6 mmoo-  
 lia), klooritrimetyylisilaania (1,48 ml, 11,6 mmoolia),  
 20 THF:ää (116 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon di-  
 etyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. haj. 185 °C.  
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,00 (s,2H), 6,66 (s,1H), 6,92  
 (m,1H), 7,21 (m,7H), 7,32 (m,1H).

**Esimerkki 27****4-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-3-[(fenyylietyyli)tio]-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 käyttäen 4'-hydroksiasetofenonia (0,688 g, 5,06 mmoolia),  
 30 litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (1,84 g, 11,1 mmoo-  
 lia), klooritrimetyylisilaania (1,41 ml, 11,1 mmoolia),  
 THF:ää (111 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon di-  
 etyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz,  
 DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t,2H), 2,95 (t,2H), 6,62 (s,1H), 6,89  
 35 (dd,2H), 7,21 (m,5H), 7,65 (d,2H), 10,22 (s,1H), 11,05  
 (leveä s,1H).

## Esimerkki 28

**4-hydroksi-6-fenyyli-3-[3-(fenyyli-2-propenyyli)tio]-  
2H-pyran-2-oni (E)**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
 5 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,500 g,  
 2,65 mmoolia), etanolia (7 ml), 1 N natriumhydroksidia  
 (2,65 ml), 3-fenyyli-2-propenyyli-p-tolueenitiosulfonaat-  
 tia (0,808 g, 2,65 mmoolia). Sul.p. 133-136 °C. <sup>1</sup>HNMR (400  
 10 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,57 (d,2H), 6,24 (dt,2H), 6,76 (s,1H),  
 7,24 (m,5H), 7,51 (m,3H), 7,78 (m,2H).

## Esimerkki 29

**4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-[(fenyyli-  
metoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 15 käyttäen 4'-bentsyylioksiasetofenonia (1,14 g, 5,06  
 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,930 g,  
 5,56 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (0,705 ml, 5,56  
 mmoolia), THF:ää (57 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]maloni-  
 20 hapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 139-  
 142 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (t,2H), 2,98  
 (t,2H), 5,19 (s,2H), 6,68 (s,1H), 7,26 (m,7H), 7,43  
 (m,5H), 7,76 (d,2H).

## Esimerkki 30

**4-hydroksi-6-[4-[(2-fenyylietoksi)fenyyli]-3-  
[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 30 käyttäen 4'-(2-fenyylietoksi)asetofenonia (1,21 g, 5,06  
 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,930 g,  
 5,56 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (0,705 ml, 5,56  
 mmoolia), THF:ää (57 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]maloni-  
 hapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 103-  
 106 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,76 (t,2H), 2,97 (t,  
 35 2H), 3,06 (t,2H), 4,27 (t,2H), 6,67 (s,1H), 7,21 (m,12H),  
 7,73 (d,2H).

## Esimerkki 31

**4-hydroksi-3-[(2-fenyylietiyyli)tio]-6-[4-[(3-fenyylipropoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(3-fenyylipropoksi)asetofenonia (1,28 g, 5,06 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,930 g, 5,56 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (0,705 ml, 5,56 mmoolia), THF:ää (57 ml) ja [(2-fenyylietiyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 139-142 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,04 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,18 (m, 12H), 7,75 (d, 2H), 11,86 (leveä s, 1H).

## Esimerkki 32

**4-hydroksi-6-(2-hydroksifenyyl)-3-[(fenyyliimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 2'-hydroksiasetofenonia (0,722 g, 5,31 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (1,95 g, 11,6 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (1,48 ml, 11,6 mmoolia), THF:ää (116 ml) ja [(fenyyliimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. haj. 189 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,01 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,25 (m, 7H), 7,71 (d, 1H), 10,75 (s, 1H), 11,85 (leveä s, 1H).

## Esimerkki 33

**4-hydroksi-6-[3-(2-fenyylitoksi)fenyyli]-3-[(2-fenyylietiyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-(2-fenyylitoksi)asetofenonia (0,336 g, 1,40 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,257 g, 1,54 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (0,195 ml, 1,54 mmoolia), THF:ää (15 ml) ja [(2-fenyylietiyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (0,417 g, 1,40 mmoolia). Sul.p. 104-106 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,75 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,25 (m, 14H), 11,95 (leveä s, 1H).

**Esimerkki 34****4-hydroksi-6-fenyyli]-3-[fenyyli(fenyyilitio)metyyli]-  
2H-pyran-2-oni (+/-)**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä E  
 5 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g,  
 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), bentsaldehydiä (0,593  
 ml, 5,84 mmoolia), tiofenolia (1,40 ml, 13,8 mmoolia),  
 piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. haj.  
 >220 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,80 (s,1H), 6,70 (s,  
 10 1H), 7,23 (m,8H), 7,54 (m,4H), 7,74 (m,2H).

**Esimerkki 35****4-hydroksi-3-[[2-(2-metoksifenyyli)etyyli]tio]-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
 15 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,500 g,  
 2,65 mmoolia), etanolia (7 ml), 1 N natriumhydroksidia  
 (2,65 ml), 2-(2-metoksifenyyli)etyyli-p-tolueenitiosulfo-  
 naattia (0,856 g, 2,65 mmoolia). Sul.p. 114-115 °C. <sup>1</sup>HNMR  
 20 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,74 (t,2H), 2,94 (t,2H), 3,73 (s,  
 1H), 6,85 (m,3H), 7,15 (m,2H), 7,54 (m,3H), 7,82 (m,2H).

**Esimerkki 36****4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(4-fenyylibutyyli]tio]-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
 25 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,500 g,  
 2,65 mmoolia), etanolia (7 ml), 1 N natriumhydroksidia  
 (2,65 ml), 4-fenyylibutyyli-p-tolueenitiosulfonaattia  
 30 (0,851 g, 2,65 mmoolia). Sul.p. 103-105 °C. <sup>1</sup>HNMR (400  
 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,47 (m,2H), 1,66 (m,2H), 2,54 (t,2H),  
 2,77 (t,2H), 6,80 (s,1H), 7,17 (m,5H), 7,53 (m,3H), 7,81  
 (m,2H).

## Esimerkki 37

**4-hydroksi-3-[[3-(3-metoksifenyyli)etyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,500 g, 2,65 mmoolia), etanolia (7 ml), 1 N natriumhydroksidia (2,65 ml), 2-(3-metoksifenyyli)etyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (0,856 g, 2,65 mmoolia). Sul.p. 112-113 °C.  
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,75 (t,2H), 3,01 (t,2H), 3,34 (s,3H), 6,75 (s,1H), 7,16 (t,1H), 7,54 (m,3H), 7,80 (m,2H).

## Esimerkki 38

**4-hydroksi-3-[[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,500 g, 2,65 mmoolia), etanolia (7 ml), 1 N natriumhydroksidia (2,65 ml), 2-(4-metoksifenyyli)etyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (0,856 g, 2,65 mmoolia). Sul.p. 144-145 °C.  
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,71 (t,2H), 2,96 (t,2H), 3,66 (s,3H), 6,77 (s,1H), 6,80 (d,2H), 7,12 (d,2H), 7,54 (m,3H), 7,80 (m,2H).

## Esimerkki 39

**3-[[2-(3-kloorifenyyli)etyyli]tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,500 g, 2,65 mmoolia), etanolia (7 ml), 1 N natriumhydroksidia (2,65 ml), 2-(2-kloorifenyyli)etyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (0,868 g, 2,65 mmoolia). Sul.p. 133-134 °C.  
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,79 (t,2H), 3,02 (t,2H), 6,77 (s,1H), 7,25 (m,4H), 7,55 (m,3H), 7,81 (m,2H).

**Esimerkki 40**

**4-hydroksi-6-fenyyli-3-(2-fenyylietyyli)-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä F käyttäen Raney-nikkeliä (Grace 3100), etanolia (20 ml),

5 4-hydroksi-6-fenyyli-3-[2-fenyyli-1-(fenyyliitio)etyyli]-2H-pyran-2-onia (0,425 g, 1,06 mmoolia). Sul.p. haj.>255 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,65 (dd,2H), 2,71 (dd,2H), 6,68 (s,1H), 7,23 (m,3H), 7,52 (m,3H), 7,76 (m,2H), 11,85 (leveä s,1H).

10

**Esimerkki 41**

**4-hydroksi-6-fenyyli-3-(3-fenyylipropyyli)-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä F käyttäen Raney-nikkeliä (Grace 3100), etanolia (15 ml),

15 4-hydroksi-6-fenyyli-3-[3-fenyyli-1-(fenyyliitio)propyyli]-2H-pyran-2-onia (0,150 g, 0,362 mmoolia). Sul.p. 195-196 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,73 (m,2H), 2,40 (t,2H), 2,60 (t,2H), 6,68 (s,1H), 7,23 (m,5H), 7,52 (m,3H), 7,74 (m,2H).

20

**Esimerkki 42**

**6-(2,6-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A

25 käyttäen 2',6'-dimetyyliasetofenonia (0,785 g, 5,31 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (0,977 g, 5,84 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (0,741 ml, 5,84 mmoolia), THF:ää (58 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. 140-143 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,15 (s,6H), 3,99 (s,2H), 6,12 (s,1H), 7,22 (m,8H).

30

**Esimerkki 43**

**4-hydroksi-6-[2-hydroksi-3-metyyli-4-(fenyylimetoksi)-**

35 **fenyyli-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-bentsyylioksi-2'-hydroksi-3'-metyyliaseto-

fenonia (1,29 g, 5,06 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (2,11 g, 12,6 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (1,60 ml, 12,6 mmoolia), THF:ää (127 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 147-148 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,14 (s,3H), 2,77 (t,2H), 2,98 (t,2H), 5,17 (s,2H), 5,29 (s,1H), 6,79 (d,1H), 7,30 (m,13H), 9,36 (s,1H), 11,85 (leveä s,1H).

10

**Esimerkki 44**

**4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[3-(fenyyli-  
metoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni**

15

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-bentsyylioksiasetofenonia (1,14 g, 5,06 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,930 g, 5,56 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (0,705 ml, 5,56 mmoolia), THF:ää (57 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 126-127 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t,2H), 3,01 (t,2H), 5,20 (s,2H), 6,81 (s,1H), 7,22 (m,6H), 7,41 (m,7H).

20

**Esimerkki 45**

**4-hydroksi-6-[4-(2-naftalenyyli)metoksi]fenyyli]-3-  
[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

25

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(2-naftalenyyli)metoksi)asetofenonia (1,39 g, 5,06 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,930 g, 5,56 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (0,705 ml, 5,56 mmoolia), THF:ää (57 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 152-154 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (t,2H), 2,98 (t,2H), 5,38 (s,2H), 6,68 (s,1H), 7,21 (m,7H), 7,541 (m,2H), 7,60 (d,1H), 7,96 (m,4H).

30

## Esimerkki 46

6-(3-kloori-4-metoksifenyyli)-4-hydroksi-3-  
 [(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 5 käyttäen 3'-kloori-4'-metoksiasetofenonia (0,979 g, 5,31  
 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (0,977 g,  
 5,84 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (0,741 ml, 5,84  
 mmoolia), THF:ää (58 ml) ja [(fenyylimetyyli)tio]maloni-  
 hapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. haj.  
 10 171 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,93 (s,3H), 3,99 (s,  
 2H), 6,68 (s,1H), 7,32 (m,6H), 7,77 (d,1H), 7,83 (d,1H).

## Esimerkki 47

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(fenyylimetyyli)sulfonyyli]-  
 15 2H-pyran-2-oni

Tämä yhdiste valmistettiin hapettamalla 4-hydroksi-6-fe-  
 nyyli-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni (1 mmooli,  
 310 mg) oksonilla (3 mmoolia, 1,99 g) huoneenlämmössä 10  
 ml:ssa seosta, jossa oli 10 ml metanolia ja 10 ml vettä.  
 20 Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 4 tuntia, jon-  
 ka jälkeen seos laimennettiin vedellä ja uutettiin 50  
 ml:lla dikloorimetaania. Orgaaninen kerros kuivattiin  
 vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuottimet haihdutet-  
 tiin. Jäännöksenä saatu kiinteä aine puhdistettiin tlc:-  
 25 llä. Eristetty saanto oli 90 %, sul.p. 152-153 °C. <sup>1</sup>HNMR  
 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,34 (s,1H), 7,8 (m,2H), 7,5 (m,3H),  
 7,37 (m,3H), 7,27 (m,2H), 6,37 (s,1H), 6,23 (s,1H), 4,75  
 (s,1H), 4,34 (q,2H); IR (KBr) 3421, 3059, 1726, 1698,  
 1628, 1559, 1497, 1230, 957, 770, 689 cm<sup>-1</sup>; MS (CI) m/e  
 30 343 (6,8), 327 (15,54), 278 (15,99), 219 (40,99), 91  
 (100).

## Esimerkki 48

4-hydroksi-6-(3-metyylifenyyli)-3-[(fenyylimetyyli)tio]-  
 35 2H-pyran-2-oni

Tämä yhdiste valmistettiin kondensoimalla [(fenyylimetyy-  
 li)tio]malonohapon dietyyliesteri (1 g, 3,54 mmoolia) 3'-

metyyliasetofenonin vastaavan trimetyylisilyyllienolieetterin (7,09 mmoolia, 1,46 g) kanssa kuten yleisessä menetelmässä A kuvataan. Eristetty saanto oli 65 %, sul.p. 137-138 °C, <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,9 (leveä s,1H), 7,6 (m,2H), 7,39 (t,1H), 7,35 (d,1H), 7,25 (d,4H), 7,2 (m,1H), 6,7 (s,1H), 4,0 (s,2H), 2,38 (s,3H); IR (KBr) 3030, 2585, 1617, 1536, 1402, 1100, 787, 696 cm<sup>-1</sup>; MS (CI) m/e 325 (65), 291 (2), 233 (4), 119 (9), 91 (100).

10

**Esimerkki 49****2-okso-6-fenyyli-3-[(fenyylimetyyli)tio]-****2H-pyran-4-yylipropanihapon esterin**

Tämä yhdiste valmistettiin käsittelemällä 4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-onin natrium-suola (310 mg, 1 mmooli) propionyylikloridilla (2,4 mmoolia, 222 mg) yleisessä menetelmässä G kuvatulla tavalla. Eristetty saanto oli 72 %, <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (m,2H), 7,51 (m,3H), 7,22 (m,4H), 7,17 (m,1H), 6,7 (s,1H), 3,98 (s,2H), 2,19 (q,2H), 0,96 (t,3H); IR (KBr) 3438, 3027, 2923, 1772, 1731, 1617, 1528, 1494, 1453, 1323, 1153, 1087, 1045, 979, 873, 767, 702 cm<sup>-1</sup>; MS (CI) m/e 366 (4), 311 (79), 189 (26), 105 (20), 91 (100).

25

**Esimerkki 50****4-hydroksi-6-[3-metyyli-4-(fenyylimetyylioksi)fenyyli]-****3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-onin**

[(Fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesterin (1,06 g, 3,6 mmoolia) kondensaatio 3'-metoksi-4'-bentsyylioksiasetofenonin trimetyylisilyyllienolieetterin (2,24 g, 7,2 mmoolia) kanssa suoritettiin yleisessä menetelmässä A kuvatulla tavalla. Eristetty saanto oli 78 %, sul.p. 147-148 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (m,2H), 7,11-7,53 (m,11H), 6,68 (s,1H), 5,22 (s,1H), 2,98 (t,2H), 2,77 (t,2H), 2,27 (s,3H); IR (KBr) 3432, 3030, 2922, 1717, 1626, 1503, 1408, 1262, 1140, 1024, 696 cm<sup>-1</sup>; MS (CI) m/e 445

(2,12), 355 (3,34, 309 (3,81), 189 (8,33), 156 (14,78),  
137 (16,19), 105 (94,34), 91 (100).

Analyysi laskettu: C 72,95; H 5,44;

saatu : C 72,25; H 5,43.

5

#### Esimerkki 51

##### 4-hydroksi-6-(4-hydroksi-2-metyylifenyyli)-

##### 3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

- Tämä yhdiste valmistetaan kondensoimalla [(fenyylietyy-  
10 li)tio]malonihapon dietyyliesteri (1 g, 3,38 mmoolia) 4'-  
hydroksi-2'-metyyliasetofenonin vastaavan trimetyylisi-  
lyyllienolieetterin (2,94 g, 10 mmoolia) kanssa yleisessä  
menetelmässä A kuvatulla tavalla. Eristetty saanto oli 52  
%, sul.p. 85-87 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,89  
15 (leveä s,1H), 9,97 (s,1H), 7,35 (d,1H), 7,23 (m,5H), 6,72  
(s,2H), 6,33 (s,1H), 3,0 (t,2H), 2,78 (t,2H), 2,34 (s,  
3H); IR (KBr) 3300, 2926, 1672, 1604, 1541, 1244, 1194,  
1120 , 698 cm<sup>-1</sup>; MS (CI) m/e 355 (36), 250 (27), 105 (93),  
91 (30), 85 (100).  
20 Analyysi laskettu: C 67,78; H 5,12;  
saatu : C 67,53; H 5,40.

#### Esimerkki 52

##### 4-hydroksi-6-(4-metoksi-3-metyylifenyyli)-

##### 3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

- Tämä yhdiste valmistetaan kondensoimalla [(fenyylimetyy-  
25 li)tio]malonihapon dietyyliesteri (1 g, 3,38 mmoolia) 4'-  
metoksi-3'-metyyliasetofenonin vastaavan trimetyylisi-  
lyyllienolieetterin kanssa yleisessä menetelmässä A kuvatulla  
30 tavalla. Eristetty saanto oli 68 %, sul.p. 159-106 °C;  
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (dd,1H), 7,61 (s,1H), 7,2  
(m,5H), 6,8 (d,12H), 6,38 (s,1H), 3,96 (s,2H), 3,89 (s,  
3H), 2,25 (s,3H); IR (KBr) 3432, 2945, 1613, 1507, 1402,  
1262, 1142, 1030 , 812, 704 cm<sup>-1</sup>; MS (CI) m/e 355 (78,3),  
35 263 (19,6), 235 (11,8), 149 (12,7), 91 (100).

**Analyysi laskettu: C 67,78; H 5,12;**

saatu : C 67,35; H 5,17.

### Esimerkki 53

5                   2-okso-6-fenyyl-3-[(fenyylimetyyli)tio]-  
                    2H-pyran-4-yylietikkahapon esteri

Tämä yhdiste valmistettiin käsittelemällä 4-hydroksi-6-fenyyl-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-onin natrium-suola (310 mg, 1,00 mmoolia) asetyylikloridilla (188 mg, 2,4 mmoolia) kuten yleisessä menetelmässä G esitetään.

Eristetty saanto oli 72 %, <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,81 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,22 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 1,92 (s, 3H).

15 **Esimerkki 54**

**2-okso-6-fenyyl-2H-pyran-4-yyli-1-naftaleeni-  
karboksyylihapon esteri**

Tämä yhdiste valmistettiin menetelmällä G käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,250 g, 1,32 mmoolia), THF:ää (15 ml), 60%:ista natriumhydridiä (0,585 g, 1,46 mmoolia), 1-naftoyylikloridia (0,278 g, 1,46 mmoolia). Sul.p. 123,5-125 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,54 (s,1H), 7,49 (s,1H), 7,65 (m,6H), 7,95 (m,2H), 8,13 (d,1H), 8,34 (d,1H), 8,50 (d,1H).

25

**Esimerkki 55**

**3,3'-tiobis[4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni]**

Tämä yhdiste syntetisoitiin seuraavalla menetelmällä: 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (0,250 g, 1,33 mmoolia) lisättiin vähitellen tionyylikloridiin (0,585 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Reagoimaton tionyylikloridi poistettiin tyhjössä ja jäännös kietytettiin uudestaan kiehuvaasta metanolista. Sul.p. >240 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, d-TFA) δ 7,03 (s,2H), 7,56 (m,6H), 7,89 (m,4H).

**Esimerkki 56****3,3'-ditiobis[4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni]**

Rikkimonokloridi (0,105 ml, 1,32 mmoolia) liuotettiin bentseeniin (1 ml) ja liuos lisättiin tipoittein suspensioon, jossa oli 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,500 g, 2,65 mmoolia) bentseenissä (7 ml), samalla suspensiota keitettiin palautusjäähdyttären. Keittämistä palautusjäähdyttären jatkettiin 1,5 tuntia. Reaktio sammutettiin muutamalla tipalla vettä ja vaaleankullanruskea tuote kerättiin suodattamalla. Kiinteä aine kiteytettiin uudestaan kiehuvaasta etikkahaposta. Sul.p. haj. >280 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,77 (s,2H), 7,52 (m,6H), 7,81 (m,4H).

**Esimerkki 57****3-bentsoyyli-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni**

Liuokseen, jossa oli etyylibentsoyyliasetaattia (150 g, 0,88 mmoolia) 1,2-diklooribentseenissä (150 ml), lisättiin pieni määrä natriumbikarbonaattia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttären. Tislattu etanoli (noin 20 ml) otettiin talteen. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C: seen. Lisättiin eetteriä (100 ml) kiteytymisen aikaansaamiseksi. Reaktioseosta pidettiin jääkaapissa yön yli. Muodostunut kiinteä aine kerättiin ja pestiin eetterillä. Sul.p. 171-173 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,91 (s,1H), 7,59 (m,6H), 7,87 (m,4H).

**Esimerkki 58****N-(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)-bentseeniasetamidi**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä E käyttäen 3-amino-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onin hydrokloridia (0,150 g, 0,626 mmoolia), metyleenikloridia (6 ml), trietyyliamiinia (0,348 ml, 2,50 mmoolia), katalyyttistä 4-dimetyyliamipyridiinin fenasetyylikloridia (0,106 g, 0,626 mmoolia). Sul.p. haj. 213 °C; <sup>1</sup>HNMR (250

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,69 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,53 (m, 3H), 7,83 (m, 2H), 9,40 (leve $\breve$  s, 1H).

### Esimerkki 59

5           2-okso-6-fenyyl-2H-pyran-4-yyli-2-naftaleeni-  
              karboksyylihapon esteri

Otikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä G käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,200 g, 0,835 mmoolia), metyleenikloridia (8 ml), trietyyliaminiä (0,348 ml, 2,50 mmoolia), katalyyttistä 4-dimetyyliaminopyridiinin 2-naftaloyylikloridia (0,175 g, 0,918 mmoolia). Sul.p. 143,5-144 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,51 (s,1H), 7,51 (m,3H), 7,72 (m,3H), 8,80 (m,7H), 8,89 (leveä s,1H).

### Esimerkki 60

3-[bis-(2-naftalenyylimetyyli)amino]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä D  
käyttäen 3-amino-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onin  
hydrokloridia (0,250 g, 1,06 mmoolia), 1%:ista etikkahap-  
poa dimetyyliformamidissa (10 ml), 2-naftaldehydiä (0,407  
g, 2,60 mmoolia), natriumsyaaniboorihydridiä (0,164 g,  
2,60 mmoolia). Sul.p. haj. 209 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-  
d<sub>6</sub>) δ 4,46 (s, 4H), 6,38 (s, 1H), 7,44 (m, 8H), 7,77 (m, 13H).

### Esimerkki 61

30 N-(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyl-2H-pyran-3-yyli)-  
2-naftaleeniasetamidi

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä E käyttäen 3-amino-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onin hydrokloridia (0,200 g, 0,835 mmoolia), THF:ää (9 ml), 60%:ista natriumhydridiä (0,037 ml, 0,918 mmoolia), oksalyylikloridia (0,080 ml, 0,918 mmoolia), 2-naftyylietikkahappoa (0,170 g, 0,918 mmoolia). Sul.p. haj. 227 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,17 (s, 2H), 6,84 (s, 1H),

7,50 (m,6H), 7,83 (m,4H), 7,93 (d,1H), 8,17 (d,1H), 9,58 (s,1H).

#### Esimerkki 62

##### 5 N-(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)- 2-naftaleenikarboksamidi

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä E käyttäen 3-amino-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onin hydrokloridia (0,150 g, 0,626 mmoolia), THF:ää (6 ml),  
10 60%:ista natriumhydridiä (0,028 ml, 0,688 mmoolia), 2-naftoyylikloridia (0,131 g, 0,688 mmoolia). Sul.p. haj. 219 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,92 (s,1H), 7,61 (m,5H), 7,97 (m,6H), 8,62 (s,1H), 9,61 (s,1H).

15

#### Esimerkki 63

##### N-(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)- bentseenipropaaniamidi

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä E käyttäen 3-amino-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onin hydrokloridia (0,150 g, 0,626 mmoolia), THF:ää (6 ml),  
20 60%:ista natriumhydridiä (0,028 ml, 0,688 mmoolia), hydrokinnamyylikloridia (0,131 g, 0,688 mmoolia). Sul.p. 191-193 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,65 (t,2H), 2,89 (t,2H), 6,86 (s,1H), 7,26 (m,5H), 7,53 (m,3H), 7,84 (m,  
25 2H), 9,28 (s,1H).

#### Esimerkki 64

##### 6-(1,3-bentsodioksol-5-yyli)-4-hydroksi-3-[(fenyyli- metyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3',4'-(metyleenidioksi)asetofenonia (0,871 g, 5,31 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (0,977 g, 5,84 mmoolia), kloorimetyylisilaania (0,741 ml, 5,84 mmoolia), THF:ää (58 ml) ja [(fenyyli)metyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. haj.  
35 170 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,98 (s,2H), 6,13 (s,2H), 6,61 (s,1H), 7,05 (d,2H), 7,27 (m,7H).

## Esimerkki 65

## 6-[4-(bentsoyylioksi)fenyyli-4-hydroksi-3-[(fenyyli-metyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-bentsoyylioksiasetofenonia (1,27 g, 5,31 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,977 g, 5,84 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (0,741 ml, 5,84 mmoolia), THF:ää (58 ml) ja [(fenyyli-metyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. haj.

10 205 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,01 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,25 (d, 4H), 7,47 (d, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,16 (d, 2H).

## Esimerkki 66

## 15 3-[sykloheksyyli(fenyyli)tio]metyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), sykloheksaanikarboksaldehydiä (0,707 ml, 5,84 mmoolia), tiofenolia (1,40 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 87-90 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46 (m, 5H), 1,61 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,31 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,74 (m, 2H), 11,80 (leveä s, 1H).

20  
25

## Esimerkki 67

## 30 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(fenyyli)tio]fenyyli]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(fenyyli)tio)asetofenonia (1,15 g, 5,06 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,930 g, 5,56 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (0,705 ml, 5,56 mmoolia), THF:ää (56 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 120-121

35

°C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,76 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,24 (m, 7H), 7,45 (m, 5H), 7,74 (d, 2H).

#### Esimerkki 68

##### 5      4-hydroksi-6-[4-[(2-metoksifenyyli)metoksi]fenyyli]- 3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-[(2-metoksifenyyli)metoksi]fenyyliasetofenonia (1,29 g, 5,06 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,930 g, 5,56 mmoolia), klooritrimetyyllisilaa-  
10      nia (0,705 ml 5,56 mmoolia), THF:ää (56 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 138-139 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,68  
15      (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,20 (m, 7H), 7,53 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 11,85 (leveä s, 1H).

#### Esimerkki 69

##### 20      4-hydroksi-6-[4-[(2-metoksifenyyli)metoksi]-3- metyyliifenyyli]-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-[(2-metoksifenyyli)metoksi]-3'-metyyliiseto-  
fenonia (1,36 g, 5,06 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,930 g, 5,56 mmoolia), klooritrimetyylli-  
25      silaania (0,705 ml 5,56 mmoolia), THF:ää (56 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. haj. 170 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,25 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,27  
30      (m, 6H), 7,41 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 11,81 (leveä s, 1H).

#### Esimerkki 70

##### 35      6-(3,5-dimetyyllifenyyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)- tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3',5'-dimetyyliasetofenonia (0,785 g, 5,31 mmoo-

lia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (0,977 g, 5,84 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (0,741 ml, 5,84 mmoolia), THF:ää (58 ml) ja [(fenyyliimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. haj. 170 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,33 (s,6H), 3,99 (s,2H), 6,67 (s,1H), 7,21 (m,6H), 7,39 (s,2H).

#### Esimerkki 71

##### 4-hydroksi-6-(4-fenoksifenyyli)-3-[(2-fenyylietyyli)-tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-fenoksiasetofenonia (1,07 g, 5,06 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (0,930 g, 5,56 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (0,705 ml, 5,56 mmoolia), THF:ää (56 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 127-128 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (t,2H), 2,99 (t,2H), 6,72 (s,1H), 7,18 (m,10H), 7,46 (t,2H), 7,82 (d,2H).

#### Esimerkki 72

##### 4-hydroksi-6-fenyyli-3-[[[4-(fenyyliimetyoksi)fenyyli]-metyyli]tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,500 g, 2,65 mmoolia), etanolia (7 ml), 1N natriumhydroksidia (2,65 ml), [4-(fenyyliimetyoksi)fenyyli]metyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (1,01 g, 2,65 mmoolia). Sul.p. 185-186 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,94 (s,2H), 5,03 (s,2H), 6,72 (s,1H), 6,89 (d,2H), 7,18 (d,2H), 7,34 (m,5H), 7,46 (m,3H), 7,80 (m,3H).

#### Esimerkki 73

##### 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(2-pyridinyylimetyoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(2-pyridinyylimetyoksi)asetofenonia (1,14 g, 5,06 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (0,930

g, 5,56 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (0,705 ml, 5,56 mmoolia), THF:ää (56 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]-malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia).

Sul.p. haj. 179 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,22 (m, 7H), 7,36 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 8,60 (d, 2H), 11,88 (leveä s, 1H).

#### Esimerkki 74

10           4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-  
              2H-pyran-6-yyli]fenoksietikkahapon etyyliesteri  
Metanoliliuokseen (3 ml), jossa oli 4-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-onia (0,500 g, 1,47 mmoolia), lisättiin kesiumkarbonaattia  
15 (0,955 g, 2,94 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia, jonka jälkeen se konsentroitiin tyhjössä. Seuraavaksi lisättiin dimetyyliformamidia (15 ml) ja jäännös konsentroitiin uudestaan tyhjössä kuiviin. Sitten kiinteä aine laimennettiin dimetyyliformamidilla (3 ml) ja lisät-  
20 tiin bromietyyliasetaatia (0,491 ml, 2,94 mmoolia). Sit-  
ten lietettä sekoitettiin 3 tuntia. Reaktio sammutettiin laimentamalla etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen ker-  
ros pestiin peräkkäin 1 N HCl:llä, vedellä, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magne-  
25 siumsulfaatilla. Liuottimet haihdutettiin tyhjössä, jonka jälkeen raaka tuote puhdistettiin pikakromatografisesti (Si<sub>2</sub>, 230-400 mesh) gradientin alkaessa seoksesta, jossa oli 15 % etyyliasetaatia/heksaania, jatkuessa seokseen, jossa oli 50 % etyyliasetaatia/heksaania, ja siitä seok-  
30 seen, jossa oli 30 % etyyliasetaatia/30 % heksaania/40 % metyleenikloridia. Sul.p. 169-171 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,20 (t, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,19 (m, 5H), 7,73 (d, 2H), 11,85 (leveä s, 1H).

35

## Esimerkki 75

**4-hydroksi-3-[2-naftalenyyli(fenyyilitio)metyyli-  
6-fenyyli-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
5 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g,  
5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), 2-naftaldehydiä (0,912  
g, 5,84 mmoolia), tiofenolia (1,40 ml, 13,8 mmoolia), pi-  
peridiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 98-101  
°C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,96 (s,1H), 6,73 (s,1H),  
10 7,18 (t,1H), 7,36 (m,4H), 7,52 (m,5H), 7,88 (m,3H), 8,07  
(s,1H).

## Esimerkki 76

**4-hydroksi-3-[(2-naftalenyyli(fenyyli)metyyli]-6-  
15 fenyyli-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g,  
5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), bentsaldehydiä (0,593  
ml, 5,84 mmoolia), 2-naftaleenitiolia (2,21 g, 13,8 mmoo-  
20 lia) piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p.  
haj. 200 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,9 (s,1H), 6,71  
(s,1H), 7,20 (m,5H), 7,44 (m,7H), 7,75 (m,3H), 7,82 (m,  
2H).

## Esimerkki 77

**4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-  
25 2H-pyran-6-yyli]fenoksietikkahappo**

Tetrahydrofuraaniliuokseen (10 ml), jossa oli 4-[4-hyd-  
roksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]-  
30 fenoksietikkahapon etyyliesteriä (0,939 mmoolia), lisät-  
tiin 1 N natriumhydroksidia (2,34 mmoolia). Reaktioseosta  
sekoitettiin 5 tuntia, jonka jälkeen reaktio sammutettiin  
lisäämällä vettä (10 ml ja sen jälkeen hapotettiin kons.  
kloorivetyhapolla pH-arvoon 2. Sitten vesipitoinen kerros  
35 uutettiin 2 x etyyliasetaatilla (100 ml). Yhdistetyt or-  
gaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliu-  
oksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.

Liuottimet haihdutettiin tyhjöissä, jonka jälkeen raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogee-  
li, 230-400 mesh) käyttäen eluointiaineena metyleeniklo-  
ridin, metanolin ja etikkahapon 94/5/1-seosta. Sul.p.

5 182-183 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,76 (t,2H), 2,97 (t,2H), 4,78 (s,2H), 6,67 (s,1H), 7,06 (d,2H), 7,21 (m, 5H), 7,75 (d,2H).

#### Esimerkki 78

##### 10 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(3-pyridinyyli- metoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(3-pyridinyylimetoksi)asetofenonia (1,14 g, 5,06 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (0,930  
15 g, 5,56 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (0,705 ml, 5,56 mmoolia), THF:ää (56 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]-malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia).

Sul.p. 178-179 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,76 (t,2H), 2,98 (t,2H), 5,25 (s,2H), 6,69 (s,1H), 7,21 (m,7H), 7,45  
20 (q,1H), 7,77 (d,2H), 7,91 (d,1H), 8,57 (leveä s,1H), 8,70 (leveä s,1H).

#### Esimerkki 79

##### 25 6-[4-(sykloheksyylimetoksi)fenyyli]-4-hydroksi-3- [(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(sykloheksyylimetoksi)asetofenonia (2,50 g, 10,77 mmoolia) litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (2,70  
30 g, 16,16 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (2,05 ml, 16,16 mmoolia), THF:ää (107 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 130-132 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,15 (m,5H), 1,81 (m,6H), 2,77 (t,2H), 2,97 (t,2H), 3,85 (d,2H), 6,67 (s,1H), 7,21 (m,5H), 7,45 (q,1H), 7,74  
35 (d,2H).

## Esimerkki 80

**4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(fenyyli-sulfonyyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(fenyylisulfonyyli)asetofenonia (2,50 g, 9,61 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (2,41 g, 14,42 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (1,83 ml, 14,42 mmoolia), THF:ää (96 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 194-195 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,76 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 7,68 (m, 3H), 8,04 (m, 6H), 12,05 (leveä s, 1H).

## Esimerkki 81

**4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(bentsoyylioksi)-**

**fenyyli]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-bentsoyylioksiasetofenonia (2,50 g, 10,41 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (2,61 g, 15,62 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (1,98 ml, 15,62 mmoolia), THF:ää (100 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 164-166 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,21 (m, 5H), 7,49 (d, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,92 (d, 2H), 12,00 (leveä s, 1H).

## Esimerkki 82

**4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(fenyyli-sulfinyyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(fenyylisulfinyyli)asetofenonia (2,50 g, 10,24 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (2,57 g, 15,36 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (1,94 ml, 15,36 mmoolia), THF:ää (100 ml) ja [(2-fenyylietyyli)-tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 171-173 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,76 (t, 2H),

3,01 (t,2H), 6,83 (s,1H), 7,19 (m,5H), 7,54 (m,3H), 7,75 (d,2H), 7,86 (d,2H), 7,95 (d,2H), 12,05 (leveä s,1H).

### Esimerkki 83

#### 5 4-hydroksi-3-[(2-fenyylitietyyli)tio]-6-(4-pyridinyyli)- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4-asetyyli-pyridiiniä (2,50 g, 20,63 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (5,17 g, 30,94 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (3,92 ml, 30,94 mmoolia), THF:ää (200 ml) ja [(2-fenyylitietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. haj. 149-152 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t,2H), 3,04 (t,2H), 6,98 (s,1H), 7,20 (m,5H), 7,74 (d,2H), 8,74 (d,2H).

### Esimerkki 84

#### 3-[1,4-bis(fenyylitio)butyyli]-4-hydroksi-6-fenyyl- 2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyl-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), syklopropyylikarboksaldehydiä (0,436 ml, 5,84 mmoolia), tiofenolia (1,40 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 75-77 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,9 (s, 1H), 6,71 (s,1H), 7,20 (m,5H), 7,44 (m,7H), 7,75 (m,3H), 7,82 (m,2H).

### Esimerkki 85

#### 4-hydroksi-6-fenyyl-3-[fenyyli[(fenyylimetyyli)- tio]metyyli]-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyl-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), bentsaldehydiä (0,593 ml, 5,84 mmoolia), bentsyyli-merkaptania (1,62 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 189-191 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,70 (dd,

2H), 5,29 (s,1H), 6,65 (s,1H), 7,23 (m,8H), 7,50 (m,5H), 7,73 (m,2H), 11,96 (leveä s,1H).

#### Esimerkki 86

##### 5 4-hydroksi-3-[[ (2-metoksifenyyli)tio]fenyyli]metyyli]- 6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), bentsaldehydiä (0,593 ml, 5,84 mmoolia), 2-metoksitiofenolia (1,93 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 165-170 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,870 (s, 3H), 5,81 (s,1H), 6,70 (s,1H), 6,84 (t,1H), 7,19 (m,3H), 7,28 (t,2H), 7,53 (m,3H), 7,75 (m,2H), 12,13 (leveä s,1H).

#### Esimerkki 87

##### 4-hydroksi-3-[3-metyyli-1-(fenyyli)tio]butyyli]- 6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), isovaleraldehydiä (0,626 ml, 5,84 mmoolia), tiofenolia (1,40 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 154-156 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, asetoni-d<sub>6</sub>) δ 0,89 (d,3H), 0,93 (d,3H), 1,63 (m,1H), 1,80 (m,1H), 2,32 (m,1H), 4,82 (dd, 2H), 6,70 (s,1H), 7,24 (m,3H), 7,82 (m,2H), 10,49 (leveä s,1H).

#### Esimerkki 88

##### 3-[2-sykloheksyyli-1-(fenyyli)tio]etyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), sykloheksyyli-metyyli-karboksaldehydiä (0,735 ml, 5,84 mmoolia), tiofenolia (1,40 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikka-

happoa (0,5 ml). Sul.p. haj. 205 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, asetoni-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (d,3H), 1,25 (m,5H), 1,73 (m,5H), 2,58 (m,1H), 4,83 (dd,1H), 6,69 (s,1H), 7,22 (m,3H), 7,48 (m,5H), 7,82 (m,2H).

5

#### Esimerkki 89

##### 4-hydroksi-6-(3-fenoksifenyyli)-3-

##### [(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-fenoksiasetofenonia (2,00 g, 9,43 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (2,36 g, 14,15 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (1,79, 14,15 mmoolia), THF:ää (100 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 114-115 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,76 (t,2H), 2,99 (t,2H), 6,76 (s,1H), 7,09 (m,7H), 7,34 (s,1H), 7,44 (t,2H), 7,56 (m,2H), 7,56 (m,2H).

15

#### Esimerkki 90

##### 4-hydroksi-6-[3-metoksi-4-(fenyylimetoksi)fenyyli]-

##### 3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-bentsyylioksi-3'-metoksiasetofenonia (2,00 g, 7,81 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (1,96 g, 11,71 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (1,48 ml, 11,71 mmoolia), THF:ää (80 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]-malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 114-115 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (t,2H), 2,98 (t,2H), 3,86 (s,1H), 6,75 (s,1H), 7,21 (m,7H), 7,40 (m,6H).

25

30

#### Esimerkki 91

##### 6-(3,5-dimetyyllifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3',5'-dimetyylliasetofenonia (1,75 g, 11,82 mmoolia), litiumdi-isopropyyliamidia (1,89 g, 17,73 mmoolia),

35

klooritrimetyyllisilaania (2,25 ml, 17,73 mmoolia), THF:ää (120 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyli-  
 5 esterä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 155-157 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,34 (s,6H), 2,77 (t,2H), 2,99 (t, 2H), 6,72 (s,1H), 7,21 (m,6H), 7,41 (s,2H), 8,74 (d,2H).

### Esimerkki 92

#### 4-hydroksi-3-[[3-(metoksifenyyli)metyyli]tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni

10 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (15 ml), 1 N natriumhydroksidia (5,31 ml), [3-(metoksi)fenyyli]metyyli-p-tolueenitiosul-  
 15 fonaattia (2,12 g, 6,90 mmoolia). Sul.p. 134-136 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,69 (s,3H), 3,99 (s,2H), 6,75 (m,2H), 6,83 (m,2H), 7,16 (t,1H), 7,53 (m,3H), 7,79 (m, 2H).

### Esimerkki 93

#### 20 4-hydroksi-3-[4-metyyli-1-(fenyyli)tio]pentyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), 4-metyylipentanaalia  
 25 (0,584 ml, 5,84 mmoolia), tiofenolia (1,40 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 144-145 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,80 (d,3H), 0,81 (d,3H), 1,07 (m,1H), 1,18 (m,1H), 1,49 (m,1H), 1,89 (m,1H), 2,19 (m,1H), 4,51 (dd,1H), 6,68 (s,1H), 7,19 (t,1H), 7,29 (t,2H), 7,35 (d,2H), 7,53 (m,3H), 7,76 (m, 2H).

## Esimerkki 94

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[[[3-(fenyyli-metoksi)fenyyli]-  
metyyli]tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
5 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g,  
5,31 mmoolia), etanolia (15 ml), 1 N natriumhydroksidia  
(5,31 ml), [3-(bentsoksyli)fenyyli]metyyli-p-tolueeni-  
tiosulfonaattia (2,65 g, 6,90 mmoolia). Sul.p. 140-141  
°C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,98 (s,2H), 5,01 (s,2H),  
10 6,75 (s,1H), 6,83 (m,2H), 6,91 (m,1H), 7,28 (t,1H), 7,34  
(m,4H), 7,52 (m,3H), 7,80 (m,2H).

## Esimerkki 95

3-[(1,3-bentsodioksol-5-yyli-metyyli)tio]-4-hydroksi-  
15 6-fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g,  
5,31 mmoolia), etanolia (15 ml), 1 N natriumhydroksidia  
(5,31 ml), 1,3-bentsodioksoyl-5-yyli-metyyli-p-tolueeni-  
20 tiosulfonaattia (2,22 g, 6,90 mmoolia). Sul.p. 162-164  
°C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,92 (s,2H), 5,95 (s,2H),  
6,75 (m,4H), 7,53 (m,3H), 7,79 (m,2H).

## Esimerkki 96

25 4-hydroksi-3-[[[2-metoksifenyyli]metyyli]tio]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,500 g,  
2,65 mmoolia), etanolia (7 ml), 1 N natriumhydroksidia  
30 (2,65 ml), [(2-metoksifenyyli)metyyli]-p-tolueenitiosul-  
fonaattia (0,816 g, 2,65 mmoolia). Sul.p. 152-153 °C;  
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,73 (s,3H), 3,95 (s,2H), 6,71  
(s,1H), 6,81 (t,1H), 6,91 (d,1H), 7,13 (d,1H), 7,17 (t,  
1H), 7,53 (m,3H), 7,79 (m,2H).

35

## Esimerkki 97

4-hydroksi-3-[[ (2-metyylifenyyli)metyyli]tio]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni

- Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
5 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (15 ml), 1 N natriumhydroksidia (5,31 ml), [(2-metyylifenyyli)metyyli]-p-tolueenitiosulfonaattia (1,55 g, 5,31 mmoolia). Sul.p. 176-178 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,42 (s,3H), 3,99 (s,2H), 6,74  
10 (s,1H), 7,09 (m,4H), 7,53 (m,3H), 7,79 (m,2H).

## Esimerkki 98

4-hydroksi-3-[[ (3-metyylifenyyli)metyyli]tio]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni

- Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
15 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (15 ml), 1 N natriumhydroksidia (5,31 ml), [(3-metyylifenyyli)metyyli]-p-tolueenitiosulfonaattia (1,55 g, 5,31 mmoolia). Sul.p. 139-140 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,23 (s,3H), 3,96 (s,2H), 6,74  
20 (s,1H), 7,07 (m,4H), 7,54 (m,3H), 7,79 (m,2H).

## Esimerkki 99

4-hydroksi-3-[[ (4-metyylifenyyli)metyyli]tio]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni

- Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
25 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (15 ml), 1 N natriumhydroksidia (5,31 ml), [(4-metyylifenyyli)metyyli]-p-tolueenitiosulfonaattia (1,55 g, 5,31 mmoolia). Sul.p. 164-165 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,23 (s,3H), 3,96 (s,2H), 6,74  
30 (s,1H), 7,06 (d,2H), 7,14 (d,2H), 7,53 (m,3H), 7,79 (m,2H).

## Esimerkki 100

6-[1,1'-bifenyl]-3-yyli-4-hydroksi-3-[(2-fenyyli-  
etyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
5 käyttäen 3'-fenyyliasetofenonia (2,00 g 10,21 mmoolia),  
trimetyyllisilyylitriflaattia (2,36 ml, 12,24 mmoolia),  
trietyyliamiinia (2,84 ml, 20,40 mmoolia), metyleeniklo-  
ridia (26 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon di-  
etyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 93-94 °C;  
10 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,79 (t,2H), 3,01 (t,2H), 6,92  
(s,1H), 7,21 (m,5H), 7,42 (t,1H), 7,52 (t,2H), 7,64 (t,  
1H), 7,75 (d,2H), 7,82 (t,2H), 8,02 (s,1H).

## Esimerkki 101

15 4-hydroksi-3-[[4-metoksifenyyli)metyyli]tio]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g,  
5,31 mmoolia), etanolia (15 ml), 1 N natriumhydroksidia  
20 (5,31 ml), [(4-metoksifenyyli)metyyli]-p-tolueenitiosul-  
fonaattia (2,21 g, 6,90 mmoolia). Sul.p. 168-170 °C; <sup>1</sup>HNMR  
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,96 (s,3H), 3,95 (s,2H), 6,73  
(s,1H), 6,81 (d,2H), 7,17 (d,2H), 7,53 (m,3H), 7,79 (m,  
2H).

25

## Esimerkki 102

3-[2-sykloheksyyli-1-(sykloheksyyli)tio]etyyli]-4-  
hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
30 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g,  
5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), sykloheksyyli-metyyli-  
karboksaldehydiä (0,735 g, 5,84 mmoolia), sykloheksyyli-  
merkaptania (1,60 g, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5  
ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. haj. 220 °C; <sup>1</sup>HNMR (400  
35 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86 (m,2H), 1,18 (m,9H), 1,66 (m,10H),  
2,03 (m,2H), 2,58 (m,2H), 4,25 (m,1H), 6,68 (s,1H), 7,53  
(m,3H), 7,75 (m,2H).

## Esimerkki 103

3-[1-[(2,6-dimetyylifenyyli)tio]-3-metyyllibutyyli]-  
4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
5 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), isovaleraldehydiä (0,63 ml, 5,84 mmoolia), 2,6-dimetyylitiofenolia (1,90 g, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml).  
Sul.p. 166-167 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78 (d,3H),  
10 0,83 (d,3H), 1,42 (m,1H), 1,47 (m,1H), 2,46 (m,1H), 2,51 (s,6H), 4,37 (m,1H), 6,51 (s,1H), 7,70 (m,3H), 7,52 (m,3H), 7,74 (m,2H).

## Esimerkki 104

15 3-[1-(sykloheksyyli)-2-syklopropyylietyyli]-  
4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), syklopropyyli-  
20 karboksialdehydiä (0,67 g, 5,84 mmoolia), sykloheksyyli-  
merkaptania (1,68 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 69-71 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,02 (m,1H), 0,05 (m,1H), 0,34 (m,2H),  
0,64 (m,2H), 1,22 (m,5H), 1,52 (m,1H), 1,67 (m,3H), 1,84  
25 (m,1H), 1,97 (m,2H), 2,64 (m,1H), 4,21 (t,1H), 6,69 (s,1H), 7,52 (m,3H), 7,75 (m,2H).

## Esimerkki 105

30 3-[1-[(2,6-dikloorifenyyli)tio]-3-metyyllibutyyli]-  
4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), isovaleraldehydiä (0,62 ml, 5,84 mmoolia), 2,6-diklooritiofenolia (2,74 g, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml).  
35 Sul.p. 158-162 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83 (d,3H),

0,87 (d,3H), 1,49 (m,1H), 1,74 (m,1H), 2,39 (m,1H), 4,68 (m,1H), 6,769 (s,1H), 7,49 (m,5H), 7,74 (m,3H).

#### Esimerkki 106

##### 5            3-[1-(sykloheksyyli)-3,3-dimetyyllibutyyli]- 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), 3,3-dimetyyllibutanaalia 10 (0,73 ml, 5,84 mmoolia), sykloheksyylimerkaptania (1,86 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. >225 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85 (s,9H), 1,25 (m,5H), 1,65 (m,7H), 4,30 (m,1H), 6,69 (s, 1H), 7,54 (m,3H), 7,75 (m,2H).

15

#### Esimerkki 107

##### [4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran- 6-yyli]-2-metyyllifenoksi]etikkahapon etyyliesteri

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen (4-asetyyli-2-metyyllifenoksi)asetaatia (2,00 g 20 8,47 mmoolia), trimetyyllisilyylitriflaattia (3,92 ml, 20,33 mmoolia), trietyyliamiinia (4,72 ml, 33,88 mmoolia), metyleenikloridia (22 ml) ja [(2-fenyylietyyli)-tio]]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). 25 Sul.p. 154-156 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,22 (t,3H), 2,26 (s,3H), 2,77 (t,2H), 2,97 (t,2H), 4,17 (t,2H), 4,91 (s,2H), 6,66 (s,1H), 6,99 (d,1H), 7,21 (m,5H), 7,61 (m,2H).

30

#### Esimerkki 108

##### 6-[3,5-dimetyyli-4-[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)- silyyli]oksi]fenyyli]-4-hydroksi-3-[(fenyyli- metyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3',5'-dimetyyli-4'-[[dimetyyli(1,1-dimetyyli- 35 etyyli)silyyli]oksi]asetofenonia (1,50 g, 5,39 mmoolia), trimetyyllisilyylitriflaattia (1,24 ml, 6,47 mmoolia),

trietyyliamiinia (1,50 ml, 10,78 mmoolia), metyleenikloridia (13 ml) ja [(fenyyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. 137-139 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,21 (s,6H), 0,99 (s,9H), 2,22 (s,6H), 3,96 (s,2H), 6,54 (s,1H), 6,99 (d,1H), 7,21 (m,5H), 7,44 (m,2H).

#### Esimerkki 109

##### 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[4-(4-pyridinyyli-metoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(4-pyridinyylimetoksi)asetofenonia (2,00 g, 8,81 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (2,04 ml, 10,57 mmoolia), trietyyliamiinia (2,45 ml, 17,62 mmoolia), metyleenikloridia (22 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. haj. 212 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,73 (t, 2H), 2,88 (t,2H), 5,29 (s,2H), 6,48 (s,1H), 7,18 (m,5H), 7,45 (d,2H), 7,74 (d,2H), 8,90 (d,2H).

#### Esimerkki 110

##### 3-[1-(syklopentyylitio)-3-metyyllibutyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), isovaleraldehydiä (0,62 ml, 5,84 mmoolia), syklopentyylimerkaptaania (1,43 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 146-149 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85 (d,2H), 0,87 (d,2H), 1,32 (m,1H), 1,54 (m,7H), 1,85 (m,1H), 2,00 (m,2H), 3,04 (m,1H), 4,20 (dd,1H), 6,69 (s,1H), 7,53 (m,3H), 7,76 (m,2H), 11,69 (leveä s,1H).

## Esimerkki 111

[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]-2-metyylifenoksi-etikkahappo

5 Tetrahydrofuraaniliuokseen (10 ml), jossa oli [4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]-2-metyylifenoksi]-etikkahapon etyyliesteriä (0,20 g, 0,45 mmoolia), lisättiin 1 N natriumhydroksidia (1,13 ml, 1,13 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 5 tuntia, jonka jälkeen reaktio sammutettiin lisäämällä vettä (10 ml) ja sen  
 10 jälkeen hapotettiin kons.kloorivetyhapolla pH-arvoon 2. Sitten vesipitoinen kerros uutettiin 2 x etyyliasetaatilla (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kylästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuottimet haihdutettiin tyh-  
 15 jössä, jonka jälkeen raakatuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli, 230-400 mesh) käyttäen eluointiaineena metyleenikloridin, metanolin ja etikkahapon 94/5/1-seosta. Sul.p. haj. 210 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,26 (s,3H), 2,78 (t,2H), 2,98 (t,2H), 4,81  
 20 (s,2H), 6,67 (s,1H), 6,97 (d,2H), 7,21 (m,5H), 7,61 (d,2H).

## Esimerkki 112

3-[1-(sykloheksyyli)-2-syklopentyylietyyli]-  
 25 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), syklopentyylimetyyli-karboksaldehydiä (0,65 g, 5,84 mmoolia), sykloheksyyli-  
 30 merkaptania (1,68 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 157-160 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,44 (m,18H), 2,01 (m,1H), 2,19 (m,1H), 2,60 (m,1H), 4,16 (m,1H), 6,68 (s,1H), 7,53 (m,3H), 7,75 (m,2H), 11,66 (leveä s,1H).

35

## Esimerkki 113

4-hydroksi-6-(4-hydroksi-3,5-dimetyylifenyyli)-3-  
 [(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

THF-liuokseen (10 ml), jossa oli 6-[3,5-dimetyyli-4-[[di-  
 5 metyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]fenyyli]-4-hyd-  
 roksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-onia 0 °C:ssa,  
 lisättiin 3 N HCl:ää (9,0 ml). Reaktioseosta sekoitettiin  
 48 tuntia huoneenlämmössä. Reaktio sammutettiin kaatamal-  
 la se etyyliasetaattiin ja pestiin peräkkäin vedellä,  
 10 kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedet-  
 tömällä magnesiumsulfaattilla. Liuottimet haihdutettiin  
 tyhjiössä, raakatuote puhdistettiin pylväässä pikakroma-  
 tografisesti (SiO<sub>2</sub>, 230-400 mesh) käyttäen 50%:ista etyy-  
 liasettaatti/heksaania. Sul.p. 174-176 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz,  
 15 DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,21 (s,6H), 2,60 (m,1H), 3,96 (s,2H), 6,52  
 (s,1H), 7,23 (s,5H), 7,38 (s,2H), 9,06 (s,1H).

## Esimerkki 114

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[[[3-(2-fenyylietoksi)fenyyli]-  
 20 metyyli]tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikosa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g,  
 5,31 mmoolia), etanolia (15 ml), 1N natriumhydroksidia  
 (5,31 ml), [3-(2-(fenyylietoksi)fenyyli)metyyli-p-tolu-  
 25 eenitiosulfonaattia (2,11 g, 5,31 mmoolia). Sul.p. 85-90  
 °C; <sup>1</sup>NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,96 (t,2H), 3,96 (s,2H),  
 4,09 (t,2H), 6,77 (m,4H), 7,19 (m,5H), 7,53 (m,3H), 7,77  
 (m,2H).

## Esimerkki 115

4-hydroksi-6-[4-(2-fenyylietynyli)fenyyli]-3-  
 [(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 käyttäen 4'-(2-fenetyynyli)asetofenonia (1,50 g, 6,81  
 35 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (1,57 ml, 8,17  
 mmoolia), trietyyliamiinia (1,89 ml, 13,62 mmoolia),  
 metyleenikloridia (17 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malo-

nihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 181-182 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t,2H), 3,02 (t,2H), 6,85 (s,1H), 7,21 (m,5H), 7,45 (m,3H), 7,59 (d,2H), 7,86 (d,2H).

5

#### Esimerkki 116

##### 4-hydroksi-6-[4-(2-fenyylietyyli)fenyyli]-3- [(2-fenyylietyyli)tio] -2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(2-fenetyyli)asetofenonia (1,50 g, 6,68 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (1,55 ml, 8,02 mmoolia), trietyyliamiinia (1,86 ml, 13,36 mmoolia), metyleenikloridia (17 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]maloniha-

10  
15  
123 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (t,2H), 2,93 (m,4H), 2,99 (t,2H), 6,75 (s,1H), 7,26 (m,5H), 7,38 (d,2H), 7,71 (d,2H).

#### Esimerkki 117

##### 3-[(sykloheksyyli)tio]fenyyli-4-hydroksi- 6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), bentsaldehydiä (0,593 ml, 5,84 mmoolia), sykloheksyylimerkaptania (1,68 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 189-191 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,21 (m,5H), 1,52 (m,1H), 1,91 (m,2H), 2,58 (m,2H), 5,37 (s,1H), 6,70 (s,1H), 7,17 (t,1H), 7,53 (m,5H), 7,74 (m,2H), 11,96 (leveä s,1H).

25  
30

#### Esimerkki 118

##### 4-hydroksi-3-[(fenyyli-etyyli)tio]-6-[3- trifluorimetoksi]fenyyli]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-trifluorimetoksiasetofenonia (3 g, 14,7 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (2,45 g, 14,7

35

mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (2,47 g, 14,7 mmoolia) ja [(fenyyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,54 mmoolia). Sul.p. 128-132 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,03 (s,2H), 6,81 (s,1H), 7,2 (m,2H), 7,28 (m,3H), 7,56 (dd,1H), 7,69 (t,1H), 7,75 (s,1H), 7,86 (d,1H); IR (KBr) 2963, 1651, 1550, 1394, 1369, 1395, 1263, 1098, 1024, 800 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 395 (M+H, 37), 309 (8), 273 (7), 205 (3), 119 (10);

analyysi kaavalle C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>F<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O

laskettu: C 55,34; H 3,67

saatu : C 54,94; H 4,03.

### Esimerkki 119

#### 3-[(sykloheksyyylimetyyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (0,5 g, 2,66 mmoolia), etanolia (7 ml), 1N natriumhydroksidia (2,66 ml), sykloheksyyylimetyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (0,756 g, 2,66 mmoolia). Sul.p. 141-143 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (m,2H), 1,14 (m,3H), 1,19 (m,1H), 1,61 (m,3H), 1,83 (m,2H), 2,64 (d,2H), 6,78 (s,1H), 7,53 (m,3H), 7,81 (m,2H); IR (KBr) 3106, 2922, 1651, 1547, 1396, 1099, 766 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 317 (M+H, 16), 279 (83), 242 (77), 201 (27), 177 (19), 134 (54), 105 (65), 97 (100).

### Esimerkki 120

#### 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-[3-metyyli-4-(3-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-metyyli-4'-(3-pyridinyylimetoksi)asetofenonia (2,0 g, 8,29 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (1,53 g, 9,13 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (1,54 g, 9,13 mmoolia) ja [(2-(fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 149-151 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,25 (s,3H), 2,78 (t,2H), 2,97

(t,2H), 5,28 (s,2H), 6,69 (s,1H), 7,22 (m,6H), 7,44 (dd, 1H), 7,67 (s+d,2H), 7,92 (d,1H), 8,58 (leveä s,1H), 8,72 (leveä s,1H); IR (KBr) 3430, 2926, 1713, 1626, 1505, 1263, 1136, 1028, 808, 705  $\text{cm}^{-1}$ ; MS(CI) m/e 446 (M+H), 341 (15), 200 (6), 105 (100);

analyysi kaavalle  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}_1\text{N}_1$

laskettu: C 70,09; H 5,20; N 3,14

saatu : C 70,31; H 5,27; N 2,95.

10

### Esimerkki 121

#### 6-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-6-yyli)-4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A

käyttäen 1,4-bentsodioksin-6-yylimetyyliketonia (2,5 g,

15 14,25 mmoolia), litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidia (2,35 g,

14,25 mmoolia), klooritrimetyyllisilaania (2,47 g,

14,25 mmoolia) ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon di-

etyyliesteriä (1,00 g, 3,55 mmoolia). Sul.p. 192-193 °C;

$^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,99 (s,2H), 4,17 (m,4H), 6,8

20 (s,1H), 7,0 (d,1H), 7,2 (m,1H), 2,28 (m,7H); IR (KBr)

3435, 2924, 1649, 1624, 1508, 1288, 1066, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; MS(CI)

m/e 369 (M+H), 277 (12), 233 (12), 163 (9), 107 (10), 91

(76);

analyysi kaavalle  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}_1$

25 laskettu: C 65,21; H 4,38

saatu : C 64,80; H 4,17.

### Esimerkki 122

#### 4-hydroksi-3-[(2-fenylylietyyli)tio]-6-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A

käyttäen vastaavaa trimetyyllisilyyllienolieetteriä (4,5

mmoolia) ja [(2-(fenylylietyyli)tio]malonihapon dietyyli-

esteriä (1,33 g, 4,55 mmoolia). Sul.p. 117-118 °C;  $^1\text{HNMR}$

35 (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,8 (t,2H), 3,03 (t,2H), 6,94 (s,1H),

7,2 (m,5H), 7,8 (t,1H), 7,94 (t,1H), 8,08 (s,1H), 8,14

(d,1H); IR (KBr) 3435, 3026, 2924, 1720, 1635, 1543,

1327, 1171, 1130, 696  $\text{cm}^{-1}$ ; MS(CI)  $m/e$  393 ( $M+H$ , 100), 373 (9), 288 (38), 256 (20), 224 (11), 105 (62);

analyysi kaavalle  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{S}_1\text{O}_3\text{F}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

laskettu: C 58,53; H 4,18

5 saatu : C 59,28; H 3,81.

### Esimerkki 123

#### 4-hydroksi-3-[(fenyyylimetyyli)tio]-6-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni

- 10 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen vastaavaa trimetyylisilyyllienolieetteriä (9,8 mmoolia) ja [(fenyyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyli-
- 15 esterä (2,76 g, 9,88 mmoolia). Sul.p. 152-153 °C;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,97 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,61 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,08 (s, 1H); IR (KBr) 3434, 3244, 1678, 1628, 1535, 1522, 1435, 1341, 1316, 1192, 1132, 936, 706  $\text{cm}^{-1}$ ; MS(CI)  $m/e$  379 ( $M+H$ ), 257 (1), 91 (100);
- 20 analyysi kaavalle  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{S}_1\text{F}_3$
- laskettu: C 60,31; H 3,46
- saatu : C 60,53; H 3,57.

### Esimerkki 124

#### 4-hydroksi-3-[(fenyyylimetyyli)tio]-6-(2,3,4-trimetoksifenyyli)-2H-pyran-2-oni

- 25 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 2',3',4'-trimetoksiasetofenonia (1,5 g, 7,13 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (1,43 g, 8,56 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (1,8 ml, 10,67 mmoolia) ja [(fenyyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyli-
- 30 esterä (1,00 g, 3,54 mmoolia).

### Esimerkki 125

#### N-[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]fenyyli]-bentseenisulfonamidi

- 35 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen vastaavaa bentseenisulfonamidia (3,0 g, 10,91

mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (3,65 g, 21,82 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (3,68 ml, 21,82 mmoolia) ja [(fenyyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 89-91 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t,2H), 3,03 (t,2H), 6,86 (s,1H), 7,25 (m,6H), 7,72 (t,3H), 7,86 (m,5H); IR (KBr) 3443, 3335, 1725, 1632, 1543, 1383, 1171, 912, 729, 581, 552 cm<sup>-1</sup>;

analyysi kaavalle C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O

laskettu: C 60,35; H 4,66; N 2,81

saatu : C 60,13; H 4,47; N 3,23.

#### Esimerkki 126

6-[4-[3,5-dimetyyli-4-isoksatsolyyli)metoksi]fenyyli]-  
4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(3,5-dimetyyli-4-isoksatsolyyli)asetofenonia (1,65 g, 6,74 mmoolia), litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia (1,13 g, 6,74 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (1,14 ml, 6,74 mmoolia) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 152-154 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,22 (s,3H), 2,31 (s,3H), 2,78 (t,2H), 2,99 (t,2H), 5,03 (s,2H), 6,69 (s,1H), 7,17 (d,3H), 7,25 (m,4H), 7,78 (d,2H); IR (KBr) 2936, 2979, 1640, 1510, 1406, 1182, 988, 820, 764 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 450 (M+H), 341 (10), 236 (9), 112 (76), 105 (100);

analyysi kaavalle C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>

laskettu: C 66,80; H 5,16; N 3,12

saatu : C 66,42; H 5,20; N 2,74.

#### Esimerkki 127

(+/-)3-[(sykloheksyyli)tio]fenyyylimetyyli]-  
4-hydroksi-6-[3-metyyli-4-(3-pyridinyylimetoksi)-  
fenyyli]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-[3-metyyli-4-(3-pyridinyylimetok-

### Esimerkki 128

10 2-[[ (4-hydroksi-2-okso-6-fenyyl-2H-pyran-3-yyli) tio]-  
metyyli]-bentsoehapon metyyliesteri

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyylimetanoli-pyran-2-onia (2,0 g, 10,63 mmoolia), [2-(karbometoksi)fenyylimetanoli]metyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (3,57 g, 10,63 mmoolia), 1 N NaOH:ta (10,63 ml), etanolia (20 ml). Sul.p. 122-123 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,81 (s,3H), 4,31 (s,2H), 6,67 (s, 1H), 7,25 (d,1H), 7,31 (t,1H), 7,44 (t,1H), 7,44 (m,3H), 7,53 (d,1H), 7,99 (m,3H); IR (KBr) 3005, 2951, 1721, 1653, 1543, 1400, 1267, 1078, 966, 766, 711, 520 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 397 (M+29, 4), 369 ((M+H), 40), 337 (34), 191 (26), 149 (100), 105 (14).

### Esimerkki 129

25 **3-[1-(sykloheksyylitio)-3-metyylibutylyli]-6-(2,3-dihydro-**  
**1,4-bentsodioksin-6-yyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni (+/-)**

1564, 1510, 1397, 1314, 1289, 1260, 1140, 1069, 891, 771, 608  $\text{cm}^{-1}$ .

### Esimerkki 130

5        2-[[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]metyyli]-bentsoehapon metyyliesteri  
Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
käyttäen 2-[[4-asetyyli]fenoksi]metyyli]bentsoehapon me-  
tyyliesteriä (2,0 g, 7,04 mmoolia), trimetyylisilyylit-  
10        rifuorimetyylisulfonaattia (1,57 g, 7,04 mmoolia), tri-  
etyyliamiinia (1,42 g, 14,08 mmoolia) ja [(2-fenyylietyy-  
li)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,04 g, 3,52 mmoo-  
lia). Sul.p. 161-162 °C;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,78  
(t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,5 (s, 2H), 6,69 (s,  
15        1H), 7,14 (m, 3H), 7,25 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,78 (m, 2H),  
7,78 (d, 2H), 7,94 (d, 1H); ; IR (KBr) 3028, 2949, 2909,  
2675, 1715, 1638, 1510, 1402, 1291, 1267, 1181, 1030,  
828, 747  $\text{cm}^{-1}$ ; MS(CI) m/e 489 (M+H, 51), 384 (3), 353 (1),  
149 (100), 135 (47), 105 (33).

20

### Esimerkki 131

#### 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-6-

[4-(1H-tetratsol-5-yylietoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni  
Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin käyttäen esimer-  
25        kin 143 yhdistettä (0,5 g, 1,32 mmoolia) ja trimetyyliti-  
na-atsidia (0,543 g, 2,64 mmoolia), tolueenia (10 ml) ja  
etanolia (10 ml) keittäen palautuslämpötilassa 24 tuntia.  
Liuottimet haihdutettiin. Jäännös käsiteltiin 1 N HCl:llä  
ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Jäännös  
30        otettiin talteen metanoliin, sen jälkeen liuottimet haih-  
dutettiin ja saatu kiinteä aine pestiin etyyliasetaatil-  
la, tuloksena oli puhdas yhdiste. Sul.p. 195-196 °C  
(haj.);  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,78 (t, 2H), 2,99 (t,  
3H), 5,6 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,22 (m, 7H), 7,81 (d, 2H);  
35        IR (KBr) 3121, 3028, 1657, 1549, 1512, 1410, 1256, 1186,  
1059, 831, 696  $\text{cm}^{-1}$ ; MS(CI) m/e 423 (M+H, 8), 341 (3), 137  
(11), 105 (100).

## Esimerkki 132

**4-hydroksi-6-[3-metyyli-4-[(2-pyridinyyli)metoksi]-  
fenyyli]-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 5 käyttäen vastaavaa 4-(2-pyridinyylimetoksi)-3-metyyli-  
 asetofenonia (2,0 g, 8,29 mmoolia), trimetyylisilyyllitri-  
 fluorimetyylisulfonaattia (1,84 g, 8,29 mmoolia), tri-  
 etyyliamiinia (1,68 g, 16,58 mmoolia) ja [(2-fenyylietyy-  
 10 li)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,22 g, 4,15 mmoo-  
 lia). Sul.p. 75-77 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,32  
 (s,3H), 2,78 (t,3H), 2,97 (t,2H), 5,29 (s,2H), 6,67 (s,  
 1H), 7,14-7,29 (m,4H), 7,38 (m,1H), 7,56 (m,2H), 7,67 (m,  
 2H), 7,86 (t,2H), 8,61 (d,1H); IR (KBr) 3063, 2924, 1719,  
 1603, 1505, 1267, 1138, 1039, 760 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 446  
 15 (M+H, 90), 341 (16), 279 (17), 242 (21), 151 (25), 105  
 (100);

analyysi kaavalle C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>

laskettu: C 70,09; H 5,2; N 3,4

saatu : C 70,68; H 5,28; N 3,14.

20

## Esimerkki 133

**3-[2-syklopropyyli-1-[(fenyylimetyyli)tio]etyyli]-4-  
hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
 25 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,5 g,  
 7,98 mmoolia), 2-syklopropyylimetyylikarboksaldehydiä  
 (0,67 g, 7,98 mmoolia), bentsyylimerkaptania (1,98 g,  
 15,96 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5  
 ml). Sul.p. 59-61 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0,97  
 30 (m,2H), 0,28 (m,2H), 0,58 (m,1H), 1,61 (m,1H), 2,01 (m,  
 1H), 3,72 (ABXq, 2H), 4,22 (q,1H), 6,67 (s,1H), 7,18 (t,  
 1H), 7,25 (d,2H), 7,31 (t,2H), 7,53 (m,3H), 7,75 (m,2H);

IR (KBr) 3061, 2919, 2631, 1649, 1564, 1404, 1267, 766,  
691  $\text{cm}^{-1}$ ; MS(CI) m/e 255 ((M-SBzl), 19), 201 (5), 147 (2);

analyysi kaavalle  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_1$

5 laskettu: C 72,99; H 5,86

saatu : C 72,31; H 6,08.

#### Esimerkki 134

##### 4-hydroksi-3-[1-[(2-metoksifenyyli)tio]-3-

10 metyylibutyryyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,5 g,  
7,98 mmoolia), isovaleraldehydiä (0,69 g, 7,98 mmoolia),  
2-metoksitiofenolia (2,24 g, 15,96 mmoolia), piperidiiniä  
15 (1,0 ml), etikkahappoa (1,0 ml) ja etanolia (15 ml).

Sul.p. 75-78 °C;  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,86 (d,3H),  
0,89 (d,3H), 1,53 (m,1H), 1,69 (m,1H), 2,19 (m,1H), 3,64  
(s,3H), 4,69 (q,1H), 6,64 (s,1H), 6,89 (t,1H), 6,94 (d,  
1H), 7,17 (t,1H), 7,33 (d,1H), 7,53 (m,3H), 7,78 (m,2H);

20 IR (KBr) 3063, 2955, 2635, 1649, 1564, 1406, 1242, 1026,  
768, 750, 691  $\text{cm}^{-1}$ ; MS(CI) m/e 257 ((M-SPh(OMe)), 11), 201  
(3), 169 (5), 141 (88);

analyysi kaavalle  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_1$

laskettu: C 69,67; H 6,10

25 saatu : C 69,63; H 5,92.

#### Esimerkki 135

##### 4-hydroksi-3-[1-[(fenyylimetyyli)tio]-3-

metyylibutyryyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

30 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,5 g,  
7,98 mmoolia), isovaleraldehydiä (0,69 g, 7,98 mmoolia),  
bentsyylimerkaptania (1,98 g, 15,96 mmoolia), piperi-  
diiniä (1,0 ml), etikkahappoa (1,0 ml). Sul.p. 153-155  
35 °C;  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,64 (d,3H), 0,81 (d,3H),  
1,25 (m,1H), 1,53 (m,1H), 2,04 (m,1H), 3,69 (ABXq,2H),

4,22 (q,1H); IR (KBr) 3086, 2955, 1651, 1566, 1497, 1404, 1311, 1127, 912 766 (8).

### Esimerkki 136

5 4-[[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]metyyli]bentsoehapon metyyliesteri  
Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4-[[4-asetyyli]fenoksi]metyyli]bentsoehapon metyyliesteriä (2,0 g, 7,04 mmoolia), litiumheksametyyli-  
10 disilatsidia (2,36 g, 14,08 mmoolia), klooritrimetyylisilaania (2,38 g, 14,08 mmoolia) ja [(2-fenyylietyyli)-tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,0 g, 3,95 mmoolia).  
Sul.p. 157-158 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t,2H), 2,97 (t,2H), 3,86 (s,2H), 5,31 (s,2H), 6,67 (s,1H), 7,17  
15 (q,4H), 7,25 (m,3H), 7,61 (d,2H), 7,78 (d,2H), 8,0 (d,2H); IR (KBr) 3023, 2936, 2581, 1632, 1510, 1404, 1258, 1184, 1098, 1009, 818, 718 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 517 (M+29, 7), 489 (M+H, 55), 384 (19), 149 (40), 105 (100).

20

### Esimerkki 137

3-[[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]metyyli]bentsoehapon metyyliesteri  
Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3-[[4-asetyyli]fenoksi]metyyli]bentsoehapon me-  
25 tyyliesteriä (2,0 g, 7,04 mmoolia), litiumheksametyylidisi-  
silatsaania (2,36 g, 14,08 mmoolia), klooritrimetyylisi-  
laania (2,38 g, 14,08 mmoolia) ja [(2-fenyylietyyli)-tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,0 g, 3,05 mmoolia).  
Sul.p. 147-149 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t,2H),  
30 2,97 (t,2H), 3,86 (s,2H), 5,31 (s,2H), 6,69 (s,1H), 7,2 (m,7H), 7,58 (t,1H), 7,75 (m,3H), 7,78 (d,1H), 7,94 (d,1H), 8,08 (s,1H); IR (KBr) 3081, 2950, 1726, 1632, 1609, 1512, 1406, 1345, 1406, 1290, 1209, 1098, 1004, 820, 748, 696 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 489 (M+H, 48), 384 (16), 341 (7), 236  
35 (6), 149 (39), 119 (11), 105 (100).

**Esimerkki 138****6-[4-[3,4-dikloorifenyyli]metoksi]fenyyli]-4-hydroksi-3-  
[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 5 käyttäen 4-[(3,4-dikloorifenyyli)metoksi]asetofenonia  
 (2,0 g, 6,80 mmoolia), litiumheksametyyllisilatsidia (2,28  
 g, 13,61 mmolia), klooritrimetyyllisilaania (2,3 g, 13,61  
 mmoolia) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyli-  
 10 teriä (1,0 g, 3,40 mmoolia). Sul.p. 168-169 °C; <sup>1</sup>HNMR (400  
 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t,2H), 2,97 (t,2H), 5,22 (s,2H),  
 6,69 (s,1H), 7,17 (m,8H), 7,47 (dd,1H), 7,69 (d,1H), 7,78  
 (d,1H); IR (KBr) 3054, 2602, 1713, 1611, 1512, 1399,  
 1291, 1179, 1109, 1042, 818, 754 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 501  
 15 105 (100).

**Esimerkki 139****3-[[4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)tio]-  
metyyli]bentsoehapon metyyliesteri**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (2,0 g,  
 10,63 mmoolia), [3-(karbometoksi)fenyyli]metyyli-p-tolu-  
 eenitiosulfonaattia (3,57 g, 10,63 mmoolia), 1 N NaOH:ta  
 (10,63 ml), etanolia (20 ml). Sul.p. 170-171 °C; <sup>1</sup>HNMR  
 25 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,78 (s,3H), 4,06 (s,2H), 6,72 (s,  
 1H), 7,42 (t,1H), 7,53 (m,4H), 7,78 (m,3H), 7,83 (s,1H);  
 IR (KBr) 3108, 2947, 1716, 1644, 1549, 1400, 1302, 1100,  
 770, 713, 523 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 369 (M+H, 7), 337 (8), 235  
 (6), 189 (4), 149 (11), 85 (100).

**Esimerkki 140****4-[[4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)tio]-  
metyyli]bentsoehapon metyyliesteri**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B  
 35 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (2,0 g,  
 10,63 mmoolia), [4-(karbometoksi)fenyyli]metyyli-p-tolu-  
 eenitiosulfonaattia (3,57 g, 10,63 mmoolia), 1 N NaOH:ta

(10,63 mmoolia), etanolia (20 ml). Sul.p. 215-216 °C;  
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,81 (s,3H), 4,06 (s,2H), 6  
 (69,J=s Hz, 1H), 7,39 (d,2H), 7,67 (m,3H), 7,81 (m,2H),  
 7,86 (d,2H); IR (KBr) 3110, 3038, 1717, 1644, 1547, 1402,  
 5 1279, 1103, 720, 526 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 369 (M+H, 22), 235  
 (100), 207 (18), 189 (37), 151 (55), 119 (20), 105 (21),  
 85 (28).

#### Esimerkki 141

#### 10 6-[3,5-bis(trifluorimetyyli)fenyyli]-4-hydroksi-3- [(fenyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 käyttäen 3',5'-trifluorimetyyliasetofenonin trimetyylisi-  
 lyylieetteriä (2,16 g, 7,1 mmoolia) [valmistettiin käyt-  
 15 täen 3,5-ditrifluorimetyyliasetofenonia (15 g, 58,55  
 mmoolia) ja trimetyylisilyylitrimetyylisulfonaattia  
 (13,01 g, 58,55 mmoolia) ja trietyyliamiinia (11,84 g,  
 117,10 mmoolia) ja tislattiin] ja [(fenyylimetyyli)tio]-  
 malonihapon dietyyliesteriä (1,0 g, 3,55 mmoolia). Sul.p.  
 20 80-82 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,0 (s,2H), 6,61 (s,  
 1H), 7,22 (m,2H), 7,28 (m,3H), 7,97 (s,1H), 8,25 (s,2H);  
 IR (KBr) 3090, 1726, 1682, 1638, 1549, 1530, 1385, 1281,  
 1182, 1138, 902, 700 cm<sup>-1</sup>; MS(CI) m/e 475 (M+29, 3), 447  
 (M+H, 21), 213 (1), 149 (2), 91 (100).

#### Esimerkki 142

#### 3-[1-(sykloheksyyli)tio]-3-metyylibutyryli]-4-hydroksi- 6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
 30 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,5 g,  
 7,98 mmoolia), isovaleraldehydiä (0,76 g, 8,78 mmoolia),  
 sykloheksyylimerkaptania (2,04 g, 17,56 mmoolia), pipe-  
 ridiiniä (1,0 ml), etikkahappoa (1,0 ml) ja etanolia (20  
 ml). Sul.p. 210-212 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89  
 35 (t,6H), 1,36 (m,6H), 1,44 (m,1H), 1,56 (m,2H), 1,69  
 (m,2H), 1,81 (m,1H), 2,08 (m,2H), 2,61 (leveä m,1H), 4,22  
 (m,1H), 6,67 (s,1H), 7,53 (m,3H), 7,78 (m,2H); IR (KBr)

3106, 2928, 2851, 1659, 1568, 1404, 1125, 766, 569  $\text{cm}^{-1}$ ;  
MS(CI) m/e 259 (50), 257 (49), 201 (46), 189 (16), 147  
(8), 105 (28), 83 (100).

5

**Esimerkki 143**

**[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-  
pyran-6-yyli]fenoksi]asetonitriili**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
käyttäen sopivaa asetofenonia (3,0 g, 17,12 mmoolia),  
10 trimetyylisilyylitrifluorimetyylisulfonaattia (3,8 g,  
17,12 mmoolia), trietyyliamiinia (3,46 g, 34,24 mmoolia)  
ja [2-(fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä  
(2,53 g, 8,56 mmoolia). Sul.p. 157-159 °C;  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  
DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,92 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,56  
15 (s, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,19 (t, 3H), 7,3 (m, 3H), 7,86  
(d, 2H); IR (KBr) 2993, 2577, 1634, 1510, 1404, 1342,  
1302, 1226, 1188, 1098, 1051, 833, 717, 505  $\text{cm}^{-1}$ ; MS(CI)  
m/e 380 (100), 275 (60), 205 (8), 105 (94).

20

**Esimerkki 144**

**4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenyli)tio]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,24  
25 g, 6,45 mmoolia) ja (2-isopropyylifenyli)tiomalonihapon  
dietyyliesteriä (1,0 g, 3,23 mmoolia).  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  
DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,25 (d, 6H), 3,42 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,92  
(dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,56  
(m, 3H), 7,85 (m, 2H); IR (KBr) 3117, 2962, 1661, 1551,  
30 1406, 1365, 1101, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; MS(CI) m/e 339 (100), 305 (4),  
219 (25), 189 (11), 147 (9), 105 (9);  
analyysi kaavalle  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_1$   
laskettu: C 70,98; H 5,36  
saatu : C 70,82; H 5,24.

35

**Esimerkki 145****3-[(syklopropyyylimetyyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste (0,053 g, sul.p. 136-137 °C)  
 5 valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-  
 2H-pyran-2-onia (0,250 g, 1,33 mmoolia), syklopropyyli-  
 metyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (0,585 g, 2,261 mmoolia),  
 trietyyliamiinia (0,158 g, 1,46 mmoolia), natrium-  
 bikarbonaattia (0,110 g, 1,33 mmoolia), etanolia (10,0  
 10 ml). <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,994-7,726 (m,2H), 7,683-  
 7,406 (m,3H), 6,665 (s,1H), 2,724-2,694 (d,2H,J=7,3 Hz),  
 1,063-0,903 (m,1H), 0,608-0,533 (m,2H), 0,270-0,208 (m,  
 2H).

15

**Esimerkki 146****6-(3-kloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(4-fenyylibutyyli)tio]-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste (0,024 g, sul.p. 123-124 °C)  
 valmistettiin menetelmällä B käyttäen 6-(3-kloorifenyy-  
 20 li)-4-hydroksi-2H-pyran-2-onia (0,250 g, 1,13 mmoolia),  
 4-fenyylibutyyli-p-tolueenitiosulfonaattia (0,45 g, 1,93  
 mmoolia), trietyyliamiinia (0,115 g, 1,13 mmoolia), nat-  
 riumbikarbonaattia (0,094 g, 1,13 mmoolia), etanolia (5,0  
 ml). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,848-7,839 (m,1H), 7,729  
 25 (m,1H), 7,479-7,392 (m,2H), 7,276-7,239 (m,2H), 7,174-  
 7,137 (m,3H), 6,631 (s,1H), 2,831-2,794 (t,2H), 2,633-  
 2,596 (t,2H), 1,747-1,689 (m,2H), 1,649-1,591 (m,2H).

**Esimerkki 147****4-hydroksi-3-[(2-okso-2-fenyylietyyli)tio]-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni**

Liuos, jossa oli 4-hydroksi-3-merkapto-6-fenyyli-2-pyro-  
 nia (0,175 g, 0,840 mmoolia, valmistettu kuten R.F.Har-  
 ris, J.E.Dunbar esittävät julkaisussa US 3,818,046)  
 35 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (3 ml) N<sub>2</sub>-atmosfäärissä, käsiteltiin trietyy-  
 liamiinilla (0,12 ml, 0,84 mmoolia), jonka jälkeen bro-  
 miasetofenonilla (0,167 g, 0,840 mmoolia). Seosta sekoi-

tettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa, jonka jäl-  
keen liuotin poistettiin tyhjössä. Sitten jäännös laimen-  
nettiin dietyylieetterillä ja uutettiin kyllästetyllä  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:lla (3x50 ml). Sen jälkeen vesipitoiset kerrokset  
5 yhdistettiin, hapotettiin kons.HCl:llä ja uutettiin  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (3x100 ml). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin,  
kuivattiin Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:lla ja liuotin poistettiin tyhjössä,  
saatiin otsikossa mainittu yhdiste (0,066 g, sul.p. 164-  
166 °C), joka kuivattiin tyhjössä. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
10 δ 9,900 (leveä s, 1H), 7,970 (d, 2H, J=7,1 Hz), 7,810 (d,  
2H, J=8 Hz), 7,615 (t, 1H, J=4 Hz), 7,505-7,443 (m, 5H),  
6,619 (s, 1H), 4,334 (s, 2H).

#### Esimerkki 148

#### 15 4-hydroksi-3-[(2-fenyylietan-2-oli)tio]-6-fenyyli- 2H-pyran-2-oni

Liuokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli 4-hydroksi-3-  
[(2-okso-2-fenyylietyyli)tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia  
(0,021 g, 0,060 mmoolia) THF:ssä (1,0 ml) jäähdytettynä 0  
20 °C:seen (N<sub>2</sub>-atmosfääri), lisättiin ruiskulla BH<sub>3</sub>·DMS:n 1,0  
M liuosta (0,05 ml, 0,05 mmoolia) THF:ssä. Seosta se-  
koitettiin 1 tunti, jonka jälkeen reaktio sammutettiin 4  
N HCl:n ja MeOH:n 1:1-seoksella. Sitten seos uutettiin  
dietyylieetterillä. Kerrokset yhdistettiin, kuivattiin  
25 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin poistettiin tyhjössä, saatiin otsi-  
kossa mainittu yhdiste (0,015 g) öljynä. <sup>1</sup>HNMR (200 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ 7,873-7,777 (m, 4H), 7,516-7,153 (m, 6H), 6,667  
(s, 1H), 4,820-4,755 (dd, 1H, J=9,8 Hz, 3,2 Hz), 3,212-3,127  
(dd, 1H, J=13,8 Hz, 3,2 Hz), 2,920 (dd, 1H, J=9,8 Hz, 13,8  
30 Hz).

#### Esimerkki 149

#### 4-hydroksi-5-metyyli-6-fenyyli-3-[fenyyli- 2H-pyran-2-oni

35 Liuos, jossa oli propiofenonia (1,50 ml, 11,3 mmoolia)  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (40 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen (N<sub>2</sub>-atmosfää-  
ri) ja käsiteltiin trietyyliamiinilla (3,14 ml, 22,6

mmoolia), jonka jälkeen trimetyylisilyylitriflaatilla (2,60 ml, 13,5 mmoolia). Sen jälkeen liuos lämmitettiin ympäristön lämpötilaan, sekoitettiin 15 minuuttia ja lopuksi reaktio sammutettiin kaatamalla se dietyylieetterin (50 ml) ja kyllästetyn vesipitoisen  $\text{NaHCO}_3$ :n (20 ml) seokseen. Orgaaniset kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksen ja kyllästetyn  $\text{NaHCO}_3$ :n 1:1-seoksella (20 ml). Sen jälkeen eetteriliuos kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin poistettiin tyhjössä. Muodostunut silyylieniolieetteri siirrettiin sen jälkeen kolviin, jossa oli dietyyli-2-(tiofenyyli)propani-1,3-dioaattia (1,00 g, 3,76 mmoolia), seosta kuumennettiin  $140^\circ\text{C}$ :ssa 16 tuntia, jonka jälkeen sen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön, jossa se laimennettiin dietyylieetterillä ja uutettiin kyllästetyllä  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ :lla (3x20 ml). Vesipitoiset kerrokset yhdistettiin, pestiin dietyylieetterillä (3x75 ml), jonka jälkeen hapotettiin varovasti kons.  $\text{HCl}$ :llä. Sitten seos uutettiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla (3x200 ml), orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin poistettiin tyhjössä, saatiin otsikossa mainittu yhdiste (0,350 g, sul.p.  $166-167^\circ\text{C}$ ).  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,309-6,285 (m, 2H), 6,227-6,211 (m, 3H), 5,983 (t, 2H,  $J=8$  Hz), 5,862 (d, 3H,  $J=8$  Hz), 0,705 (s, 3H).

#### Esimerkki 150

#### [4-[4-hydroksi-2-okso-3-(fenyyilitio)-2H-pyran-6-yyli]-fenoksi]-etikkahappo

Liuos, jossa oli metyyli-[4-(1-oksoetyyli)fenoksi]-asettaattia (2,50 g, 10,86 mmoolia)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa (25,0 ml), jäähdytettiin  $0^\circ\text{C}$ :seen ( $\text{N}_2$ -atmosfääri) ja käsiteltiin trietyyliamiinilla (3,03 ml, 21,7 mmoolia), jonka jälkeen trimetyylisilyylitriflaatilla (2,52 ml, 13,0 mmoolia). Sen jälkeen liuos lämmitettiin ympäristön lämpötilaan, sekoitettiin 15 minuuttia ja lopuksi reaktio sammutettiin kaatamalla dietyylieetterin (50 ml) ja kyllästetyn vesipitoisen  $\text{NaHCO}_3$ :n (20 ml) seokseen. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksen ja kyllästetyn

NaHCO<sub>3</sub>:n seoksella (20 ml). Eetteriliuos kuivattiin sen jälkeen Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin poistettiin tyhjössä. Muodostunut silyylieniolieetteri siirrettiin sen jälkeen kolviin, jossa oli dietyyli-2-(tiofenyyli)propaani-1,3-dioaattia (0,97 g, 3,6 mmoolia). Seosta lämmitettiin 140 °C:ssa 16 tuntia ja annettiin jäähtyä huoneenlämpöön, jossa se kromatografoitiin (SiO<sub>2</sub>, 230-400 mesh, 100%:isesta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:sta seokseen, jossa oli 2,0 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa), saatiin epäpuhtas kiinteä aine, joka laimennettiin dietyylieetterillä (20 ml) ja uutettiin kyllästetyllä Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:lla (3x20 ml). Yhdistetyt vesipitoiset uutteen pestiin dietyylieetterillä (3x100 ml), jonka jälkeen hapotettiin kons.HCl:llä pH-arvoon 0. Sen jälkeen seos uutettiin etyyliasetaatilla (3x100 ml), orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin poistettiin tyhjössä, saatiin otsikossa mainittu yhdiste (0,695 g, sul.p. 186-188 °C). <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,175 (leveä s,1H), 12,425 (leveä s,1H), 7,809 (d,2H,J=9 Hz), 7,298-7,247 (m,2H), 7,149-7,004 (m,5H), 6,785 (s,1H), 4,804 (s,2H).

### Esimerkki 151

#### [4-[4-hydroksi-5-metyyli-2-okso-3-(fenyyilitio)-2H-pyran-6-yyli]-fenoksi]-etikkahappo

Otsikossa mainittu yhdiste (0,691 g, sul.p. 194-197 °C) valmistettiin samalla tavalla kuin esitettiin [4-[4-hydroksi-2-okso-3-(fenyyilitio)-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]-etikkahapon valmistuksen yhteydessä käyttäen seuraavia lähtöaineita: metyyli-[4-(1-oksoetyyli)fenoksi]-asetaatit (2,00 g, 8,81 mmoolia), trietyyliamiini (3,68 ml, 26,4 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaatti (2,38 ml, 12,3 mmoolia), dikloorimetaani (20,0 ml), dietyyli-2-(tiofenyyli)propaani-1,3-dioaatti (1,34 g, 5,00 mmoolia). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,585 (d,2H,J=9 Hz), 7,325-7,286 (m,2H), 7,178 (d,3H,J=7,5 Hz), 7,063 (d,2H,J=9 Hz), 4,784 (s,2H), 2,042 (s,3H).

## Esimerkki 152

## 4-hydroksi-3-fenoksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni

Painereaktoriin lisättiin 2-fenoksimalonihapon dietyyli-  
 5 esterä 8,11 g (0,032 moolia) ja 1-fenyyli-1-(trimetyy-  
 lisilyylioksi)eteeniä 12,35 g (0,064 moolia). Astia pai-  
 neistettiin 600 psi:hin N<sub>2</sub>:lla. Seosta kuumennettiin 100  
 °C:ssa 8 tuntia, jonka jälkeen vielä 63,5 tuntia 147-154  
 °C:ssa. Astia jäähdytettiin huoneenlämpöön ja huuhdeltiin  
 etyyliasetaatilla. Raakatuote pikakromatografoitiin (hek-  
 10 saani/etyyliasetaatti, 1/1), saatiin osittain puhdistettu  
 aine, joka sen jälkeen pikakromatografoitiin piihappogee-  
 lillä käyttäen eluointiaineina heksaanin ja etyyliasetaa-  
 tin seoksia 95/5 - 40/60. Muodostunut kiinteä aine kitey-  
 tettiin uudestaan dietyylieetteristä ja etyyliasetaatis-  
 15 ta, saatiin 1,64 g (18 %) otsikossa mainittua yhdistettä  
 (sul.p. 215-219 °C). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,90 (s,  
 1H), 6,95 (dd, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,52-  
 7,56 (m, 3H), 7,80-7,856 (m, 2H), 12,0 (leveä s, 1H).

20

## Esimerkki 153

4-hydroksi-3-[(fenyyylimetyyli)tio]-6-(3-pyridinyyli)-  
 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin kondensoimalla  
 3-asetyyliipyridiinin trimetyylisilyylienoletteri ja  
 25 [(fenyyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteri noudatta-  
 en menetelmässä A esitettyä menettelyä, sul.p. 183-184  
 °C. NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,02 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,20 (m, 1H),  
 7,26 (d, 4H), 7,55 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,98  
 (d, 1H).

30

## Esimerkki 154

6-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)-4-hydroksi-3-  
 [(fenyyylimetyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin kondensoimalla  
 35 4-asetyyli-2,6-dimetyyliipyridiinin trimetyylisilylieno-  
 leetteri ja [(fenyyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyli-  
 esterä noudattaen menetelmässä A esitettyä menettelyä,

sul.p. 88-90 °C. NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,55 (s,6H), 4,02 (s,2H), 6,85 (s,1H), 7,16-7,28 (m,5H), 7,40 (s,2H).

#### Esimerkki 155

##### 5      4-hydroksi-3-[(fenyylimetyyli)tio]-6-(3-tienyyli)- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin kondensoimalla 3-asetyyliitiofeenin trimetyylisilyylieniolietteri ja [(fenyylimetyyli)tio]malonihapon dietyyliesteri noudatta-  
10      en menetelmässä A esitettyä menettelyä, sul.p. 150-151 °C. NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,98 (s,2H), 6,58 (s,1H), 7,24 (m,5H), 7,48 (m,1H), 7,72 (m,1H), 8,13 (d,1H).

#### Esimerkki 156

##### 15      3-[[ (2,6-dimetyylifenyyli)metyyli]tio]-4-hydroksi-6- fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (15 ml), 1 N natriumhydroksidia  
20      (5,31 ml), (2,6-dimetyylifenyyli)metyyli-p-tolueenitio-sulfonaattia (1,62 g, 5,31 mmoolia). Sul.p. 231-233 °C.  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,34 (6H,s), 4,01 (s,2H), 6,81 (m,2H), 7,03 (m,3H), 7,53 (m,3H), 7,82 (m,2H).

#### Esimerkki 157

##### 25      4-hydroksi-6-fenyyli-3-[[ (3-fenoksifenyyli)metyyli]tio]- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä B käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (15 ml), 1 N natriumhydroksidia  
30      (5,31 ml), (3-fenoksifenyyli)metyyli-p-tolueenitiosul-fonaattia (1,96 g, 5,31 mmoolia). Sul.p. 131-133 °C.  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,97 (s,2H), 6,73 (s,1H), 6,87 (m,4H), 7,03 (m,2H), 7,27 (m,3H), 7,53 (m,3H), 7,78 (m,  
35      2H).

## Esimerkki 158

**3-hydroksi-[1-[(sykloheksyyli)metyyli]tio]-3-metyyli-  
butyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
 5 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g,  
 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), isovaleraldehydiä (0,462  
 ml, 5,84 mmoolia), sykloheksyyli-metyylitiolia (1,79 g,  
 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5  
 ml). Sul.p. 146-148 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,58  
 10 (d, 6H), 1,11 (m, 5H), 1,57 (m, 8H), 2,07 (m, 1H), 2,28 (dd,  
 1H), 2,38 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,54 (m,  
 3H), 7,75 (m, 2H), 11,71 (leveä s, 1H).

## Esimerkki 159

**3-[1-[(sykloheksyyli)metyyli]tio]fenyyli-metyyli]-  
4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g,  
 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), bentsaldehydiä (0,593  
 20 ml, 5,84 mmoolia), sykloheksyyli-metyylitiolia (1,79 g,  
 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5  
 ml). Sul.p. 138-141 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,89  
 (m, 2H), 1,21 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,61 (m, 3H), 1,75 (m,  
 2H), 2,39 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,26 (käy-  
 25 tät, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,53 (m, 5H), 7,74 (m, 2H).

## Esimerkki 160

**4-hydroksi-6-[4-(2-hydroksietoksi)fenyyli]-3-  
[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

30 Tetrahydrofuraaniliuokseen (7 ml), jossa oli [4-[4-hyd-  
 roksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]-  
 fenoksi]etikkahapon etyyliesteriä (0,30 g, 0,70 mmoolia),  
 lisättiin 2,0 M litiumboorihydridiä (0,5 ml, 1,00 mmoo-  
 lia). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli. Sen jälkeen  
 35 reaktio sammutettiin lisäämällä 1 N kloorivetyhappoa (2,0  
 ml) ja laimennettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaani-  
 nen kerros erotettiin ja pestiin kyllästetyllä natrium-

kloridilla ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatil-  
la. Liuottimet haihdutettiin tyhjössä, jonka jälkeen raa-  
katuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappo-  
geeli, 230-400 mesh) eluointiaineena 50%:inen etyyli-  
5 asetaatti/heksaani 100%:iseen etyyliasetaattiin. Sul.p.  
123-125 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (t,2H), 2,97  
(t,2H), 3,37 (m,2H), 4,07 (t,2H), 4,92 (leveä s,1H), 6,68  
(s,1H), 7,09 (d,2H), 7,19 (m,5H), 7,75 (d,2H).

10

**Esimerkki 161**

**[3-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-  
pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahapon etyyliesteri**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
käyttäen etyyli-(3-asetyyliifenoksi)asetaatia (2,00 g,  
15 9,00 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (4,18 ml,  
21,62 mmoolia), trietyyliamiinia (5,01 ml, 36,00 mmoo-  
lia), metyleenikloridia (23 ml) ja [(2-fenyylietyyli)-  
tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia).  
Sul.p. 116-119 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,22 (t,  
20 3H), 2,77 (t,2H), 3,05 (t,2H), 4,89 (d,2H), 6,80 (s,1H),  
7,20 (m,7H), 7,44 (m,2H).

**Esimerkki 162**

**4-hydroksi-6-[4-[(5-metyyli-3-fenyyli-4-isoksatsolyyli)-  
25 metoksi]fenyyli]-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**  
Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
käyttäen 4'-[(5-metyyli-3-fenyyli-4-isoksatsolyyli)metok-  
si]asetofenonia (2,00 g, 6,51 mmoolia), trimetyylisilyy-  
litriflaattia (1,51 ml, 7,81 mmoolia), trietyyliamiinia  
30 (1,81 ml, 13,02 mmoolia), metyleenikloridia (16 ml) ja  
[(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00  
g, 3,37 mmoolia). Sul.p. 126-128 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-  
d<sub>6</sub>) δ 2,54 (s,3H), 2,77 (t,2H), 2,98 (t,2H), 5,08 (s,2H),  
6,69 (s,1H), 7,21 (m,7H), 7,49 (m,3H), 7,71 (m,2H), 7,77  
35 (d,2H).

**Esimerkki 163****6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-3-(fenyylitio)-  
2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 5 käyttäen 3',5'-dimetyyliasetofenonia (1,43 g, 9,70 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (2,24 ml, 11,64 mmoolia), trietyyliamiinia (2,70 ml, 19,40 mmoolia), metyleenikloridia (24 ml) ja (fenyylitio)-malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 7,46 mmoolia). Sul.p. 210-211 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,35 (s,6H), 6,83 (s,1H), 7,12 (m,3H), 7,21 (s,1H), 7,27 (t,2H), 7,46 (s,2H).

**Esimerkki 164****3-[1-[syklopentyyli]tio]-2-syklopropyylietyyli]-  
15 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), syklopropyyli-metyyli-karboksaldehydiä (0,892 g, 10,62 mmoolia), syklopentyyli-  
 20 tiolia (1,43 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 75-80 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,04 (m,2H), 0,07 (m,2H), 0,66 (m,1H), 1,53 (m,7H), 1,94 (m,3H), 3,19 (m,1H), 4,21 (dd,1H), 6,71 (s,1H), 7,54 (m,3H), 7,76 (m,2H).

**Esimerkki 165****N-[3-[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-  
2H-pyran-6-yyli]fenyyli]-4-metyylibentseenisulfonamidi**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 30 käyttäen 3'-(p-tolueenisulfonamidi)asetofenonia (1,38 g, 5,06 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (2,34 ml, 12,41 mmoolia), trietyyliamiinia (2,82 ml, 20,24 mmoolia), metyleenikloridia (18 ml) ja [(2-fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,37 mmoolia).  
 35 Sul.p. 133-135 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,32 (s,3H), 2,77 (t,2H), 3,09 (t,2H), 6,68 (s,1H), 7,19 (m,6H), 7,40

(m,4H), 7,53 (s,1H), 7,67 (d,2H), 10,50 (s,1H), 12,03 (leveä s,1H).

#### Esimerkki 166

##### 5 3-[syklopentyyli(syklopentyyli)metyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 5,31 mmoolia), etanolia (10 ml), syklopentaanikarboksaldehydiä (0,780 g, 7,96 mmoolia), syklopentyyliitiolia (1,43 ml, 13,8 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 139-142 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,03 (m,1H), 1,64 (m,15H), 2,64 (m,1H), 3,00 (m,1H), 3,84 (d,1H), 6,69 (s,1H), 7,52 (m,3H), 7,76 (m,2H), 11,55 (leveä s,1H).

#### Esimerkki 167

##### 6-(1,1'-bifen-3-yyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-fenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

20 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-fenyyliasetofenonia (0,946 g, 4,83 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (1,12 ml, 5,79 mmoolia), trietyyliamiinia (1,34 ml, 9,66 mmoolia), metyleenikloridia (17 ml) ja [(2-isopropyylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,22 mmoolia), Sul.p. 193-195 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 3,43 (m,1H), 6,95 (d,1H), 7,02 (s,1H), 7,06 (t,1H), 7,13 (t,1H), 7,28 (d,1H), 7,42 (t,1H), 7,51 (t,2H), 7,66 (t,1H), 7,75 (d,2H), 7,85 (t,2H), 8,07 (s,1H).

#### Esimerkki 168

##### 4-hydroksi-6-fenyyli-3-[(2-propyylifenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (0,990 ml, 4,83 mmoolia) ja [(2-propyylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,22 mmoolia). Sul.p.

158-160 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,972 (t,3H), 1,64 (m,2H), 2,71 (t,2H), 6,87 (s,1H), 6,92 (m,1H), 7,06 (m,2H), 7,16 (m,1H), 7,55 (m,3H), 7,85 (m,2H).

5

**Esimerkki 169**

**6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-fenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3',5'-dimetyyliasetofenonia (0,714 g, 4,83 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (1,12 ml, 5,79 mmoolia), trietyyliamiinia (1,34 ml, 9,66 mmoolia), metyleenikloridia (17 ml) ja [(2-isopropyylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,22 mmoolia). Sul.p. 154-155 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 (d,6H), 2,35 (s,6H), 3,40 (m,1H), 6,90 (d,1H), 7,05 (t,1H), 7,11 (dt,2H), 7,20 (s,1H), 7,27 (d,1H), 7,45 (s,2H).

**Esimerkki 170**

**4-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-3-[(2-isopropyyli-fenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

20

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-hydroksiasetofenonia (0,657 g, 4,83 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (2,05 ml, 10,62 mmoolia), trietyyliamiinia (2,69 ml, 19,32 mmoolia), metyleenikloridia (20 ml) ja [(2-isopropyylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,22 mmoolia). Sul.p. 250 °C (haj.); <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 (d,6H), 3,40 (m,1H), 6,70 (s,1H), 6,90 (t,3H), 7,05 (t,1H), 7,10 (t,1H), 7,26 (d,1H), 7,70 (d,2H).

30

**Esimerkki 171**

**3-[[2-(syklopropyylimetyyli)fenyyli]tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (0,990 ml, 4,83 mmoolia) ja [[2-(syklopropyylimetyyli)fenyyli]tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,10 mmoolia).

35

lia). Sul.p. 165-167 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25 (dd,2H), 0,52 (dd,2H), 1,21 (m,1H), 2,50 (d,2H), 6,87 (s,1H), 6,92 (m,1H), 7,05 (m,2H), 7,32 (m,1H), 7,56 (m,3H), 7,86 (m,2H).

5

#### Esimerkki 172

##### 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-(pyridin-3-yyli)metoksi]fenylyli]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-(pyridin-3-yyli)metoksi)asetofenonia (1,09 g, 4,83 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (1,12 ml, 5,79 mmoolia), trietyyliamiinia (1,34 ml, 9,66 mmoolia), metyleenikloridia (17 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]-malonihapon dietyyliesteriä (1,00 g, 3,22 mmoolia).

15 Sul.p. 225 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,23 (d,6H), 3,41 (m,1H), 5,26 (s,2H), 6,78 (s,1H), 6,90 (d,1H), 7,08 (dt,2H), 7,21 (d,2H), 7,29 (d,1H), 7,45 (dd,1H), 7,82 (d,2H), 7,91 (d,1H), 8,56 (d,1H), 8,71 (s,1H).

20

#### Esimerkki 173

##### 4-[4-hydroksi-5-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-okso-6H-pyran-2-yyli]fenoksietikkahapon etyyliesteri

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen etyyli-(4-asetyyli)fenoksi)asetaatia (2,14 g, 9,67 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (4,48 ml, 23,20 mmoolia), trietyyliamiinia (12,93 ml, 38,6 mmoolia), metyleenikloridia (20 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (2,00 g, 6,45 mmoolia).

25 Sul.p. 194-196 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,57 (m,9H), 3,41 (m,1H), 4,81 (q,2H), 4,89 (s,2H), 6,75 (s,1H), 6,90 (d,1H), 7,05 (m,4H), 7,26 (d,1H), 7,79 (d,2H).

30

## Esimerkki 174

**4-[4-hydroksi-5-[(2-isopropyyllifenyyli)tio]-6-okso-  
6H-pyran-2-yyli]fenoksietikkahappo**

- 5 Tetrahydrofuraaniliuokseen (10 ml), jossa oli 4-[4-hydroksi-5-[(2-isopropyyllifenyyli)tio]-6-okso-6H-pyran-2-yyli]fenoksietikkahapon etyyliesteriä (0,319 g, 0,75 mmoolia), lisättiin 1 N natriumhydroksidia (1,80 ml, 1,81 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia, jonka jälkeen lisättiin vettä (10 ml) ja sen jälkeen hapotettiin kons.kloorivetyhapolla pH-arvoon 2. Sitten vesipitoinen kerros uutettiin 2 x etyyliasetaatilla (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuottimet haihdutettiin tyhjössä, 15 jonka jälkeen raakatuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli, 230-400 mesh) käyttäen eluointiainena metyleenikloridin, metanolin ja etikkahapon 94/5/1-seosta. Sul.p. 217 °C (haj.); <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 3,42 (m,1H), 4,79 (s,2H), 6,75 (s,1H), 6,90 (d,1H), 7,06 (m,4H), 7,26 (d,1H), 7,79 (d,2H).

## Esimerkki 175

**4-hydroksi-3-[(2-isopropyyllifenyyli)tio]-6-(4-metoksifenyyli)-2H-pyran-2-oni**

- 25 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4'-metoksiasetofenonia (2,26 g, 15,1 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (3,5 ml, 18,1 mmoolia), trietyyliamiinia (4,26 ml, 30,6 mmoolia), metyleenikloridia (30 ml) ja [(2-isopropyyllifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (3,11 g, 10,0 mmoolia). Sul.p. 221-223 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 3,40 (m,1H), 3,85 (s,3H), 6,78 (s,1H), 6,92 (m,1H), 7,10 (m,4H), 7,27 (m,1H), 7,81 (d,2H), 12,38 (leveä s,1H).

## Esimerkki 176

4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-  
(4-metyylifenyyli)-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
5 käyttäen 4'-metyyliasetofenonia (2,02 ml, 15,1 mmoolia),  
trimetyyllisilyylitriflaattia (3,5 ml, 18,1 mmoolia),  
trietyyliamiinia (4,26 ml, 30,6 mmoolia), metyleeniklori-  
dia (30 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon  
dietyyliesteriä (3,11 g, 10,0 mmoolia). Sul.p. 191-193  
10 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 2,39 (s,3H),  
3,41 (m,1H), 6,84 (s,1H), 6,92 (m,1H), 7,10 (m,2H), 7,27  
(m,1H), 7,37 (m,2H), 7,75 (d,2H).

## Esimerkki 177

15 6-(3,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-  
fenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
käyttäen 3',4'-diklooriasetofenonia (2,46 g, 12,8 mmoo-  
lia), trimetyyllisilyylitriflaattia (3,0 ml, 15,4 mmoo-  
20 lia), trietyyliamiinia (3,6 ml, 26,0 mmoolia), metyleeni-  
kloridia (30 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]maloniha-  
pon dietyyliesteriä (4,0 g, 12,8 mmoolia). Sul.p. 204-207  
°C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33 (d,6H), 3,55 (m,1H),  
6,71 (s,1H), 7,00 (m,1H), 7,08 (m,1H), 7,20 (m,1H), 7,30  
25 (m,1H), 7,56 (d,1H), 7,69 (m,1h), 7,74 (leveä, 1H), 7,98  
(s,1H).

## Esimerkki 178

30 6-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-  
fenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
käyttäen 4'-klooriasetofenonia (2,33 g, 15,1 mmoolia),  
trimetyyllisilyylitriflaattia (3,5 ml, 18,1 mmoolia),  
trietyyliamiinia (4,26 ml, 30,6 mmoolia), metyleeniklori-  
35 dia (30 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon  
dietyyliesteriä (3,11 g, 10,0 mmoolia). Sul.p. 148-151  
°C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 3,41 (m,1H),

6,86 (s,1H), 6,92 (m,1H), 7,08 (m,2H), 7,27 (m,1H), 7,62 (m,2H), 7,86 (m,2H).

#### Esimerkki 179

##### 5      4-[4-hydroksi-5-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-okso-6H-pyran-2-yyli]bentsoehapon etyyliesteri

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen etyyli-4-asetyylibentsoaattia (2,93 g, 15,1 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (3,5 ml, 18,1 mmoolia), trietyyliamiinia (4,26 ml, 30,6 mmoolia), metyleenikloridia (30 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (3,11 g, 10,0 mmoolia). Sul.p. 201-203 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 1,35 (t,3H), 3,42 (m,1H), 4,35 (q,2H), 6,94 (m,1H), 7,00 (s,1H), 7,10 (m,2H), 7,28 (m,1H), 7,99 (m,2H), 8,11 (m,2H).

#### Esimerkki 180

##### 20      4-hydroksi-6-(3-hydroksifenylyli)-3-[(2-isopropyyli-fenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-hydroksiasetofenonia (2,06 g, 15,1 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (7,0 ml, 36,2 mmoolia), trietyyliamiinia (8,52 ml, 61,1 mmoolia), metyleenikloridia (30 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (3,11 g, 10,0 mmoolia). Sul.p. 201-204 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 3,41 (m,1H), 6,82 (s,1H), 6,93 (m,2H), 7,09 (m,2H), 7,30 (m,4H), 9,91 (leveä,1H).

#### Esimerkki 181

##### 35      4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-2H-6-(2-fenylyliet-1-eeni)-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen trans-4-fenylyli-3-buten-2-onia (2,23 g, 15,1 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (3,5 ml, 18,1 mmoolia), trietyyliamiinia (4,26 ml, 30,6 mmoolia), mety-

leenikloridia (30 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (3,11 g, 10,0 mmoolia). Sul.p. 190-192 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 3,40 (m,1H), 6,44 (s,1H), 6,89 (m,1H), 7,10 (m,3H), 7,27 (m,1H), 7,40 (m,4H), 7,71 (d,2H).

#### Esimerkki 182

##### 6-(1,1'-bifen-4-yyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-fenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni

10 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4-asetyylibifenyyliä (3,06 g, 15,1 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (3,5 ml, 18,1 mmoolia), trietyyliamiinia (4,26 ml, 30,6 mmoolia), metyleenikloridia (30 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon  
15 dietyyliesteriä (3,11 g, 10,0 mmoolia). Sul.p. 203-206 °C; <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,26 (d,6H), 3,40 (m,1H), 6,94 (m,2H), 7,10 (m,2H), 7,28 (m,1H), 7,51 (m,3H), 7,77 (m,2H), 7,91 (q,4H).

20

#### Esimerkki 183

##### 6-(1,1'-bifenyl-3-yyli)-4-hydroksi-3-[(naftalen-2-yyli)-tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-fenyyliasetofenonia (2 g, 10,20 mmoolia),  
25 trimetyylisilyylitriflaattia (2,27 g, 10,20 mmoolia), trietyyliamiinia (2,06 g, 20,40 mmoolia), metyleenikloridia (20 ml) ja [(2-(naftalen-2-yyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,62 g, 5,1 mmoolia). Sul.p. 183-185 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,07 (s,1H), 7,33 (dd,1H),  
30 7,39-7,58 (m,5H), 7,66 (s,1H), 7,69 (d,1H), 7,78 (d,1H), 7,81-7,92 (m,6H), 8,11 (s,1H).

#### Esimerkki 184

##### 4-hydroksi-3-[(naftalen-1-yyli)tio]-6-fenylyli-2H-pyran-2-oni

35

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenylyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,95

g, 10,14 mmoolia) ja [(1-naftyyli)tio]malonihapon dietyyli-  
 liesteriä (1,61 g, 5,07 mmoolia). Sul.p. 242-243 °C; <sup>1</sup>HNMR  
 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,83 (s,1H), 7,19 (d,1H), 7,39  
 (t,1H), 7,64-7,42 (m,5H), 7,69 (d,1H), 7,83 (m,2H), 7,94  
 5 (d,1H), 8,28 (d,1H).

#### Esimerkki 185

##### 6-(1,1'-bifenyl-3-yyli)-3-[[2-(syklopropyyylimetyyli)- fenyyli]tio]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni

10 Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 käyttäen 3'-fenyyliasetofenonia (2 g, 10,20 mmoolia),  
 trimetyylisilyylitriflaattia (2,27 g, 10,20 mmoolia),  
 trietyyliamiinia (2,06 g, 20,40 mmoolia), metyleeniklori-  
 dia (20 ml) ja [[2-(syklopropyyylimetyyli)fenyyli]tio]-  
 15 malonihapon dietyyliesteriä (1,14 g, 5,1 mmoolia). Sul.p.  
 88 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25 (d,2H), 0,53 (dd,  
 2H), 1,14 (m,1H), 2,67 (d,2H), 6,94 (m,1H), 7,03 (s,1H),  
 7,11 (m,2H), 7,33 (m,1H), 7,44 (d,1H), 7,53 (t,2H), 7,67  
 (t,1H), 7,75 (d,2H), 7,86 (m,2H), 8,08 (s,1H).

20

#### Esimerkki 186

##### 3-[[2-(syklopropyyylimetyyli)fenyyli]tio]-6-(3,5-di- metyylifenyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 käyttäen 3,3'-dimetyyliasetofenonia (2 g, 13,51 mmoolia),  
 25 trimetyylisilyylitriflaattia (3 g, 13,1 mmoolia), tri-  
 etyyliamiinia (2,73 g, 27,02 mmoolia), metyleenikloridia  
 (20 ml) ja [[2-(syklopropyyylimetyyli)fenyyli]tio]maloni-  
 hapon dietyyliesteriä (2,18 g, 6,76 mmoolia). Sul.p. 168  
 30 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,28 (d,2H), 0,39 (dd,2H),  
 1,13 (m,1H), 2,36 (s,6H), 2,67 (d,2H), 6,85 (s,1H), 6,92  
 (m,1H), 7,11 (m,2H), 7,22 (s,1H), 7,33 (m,1H), 7,47 (s,  
 2H).

## Esimerkki 187

## 6-(1,1'-bifenyl-3-yyli)-4-hydroksi-3-[(2-isobutyryyli-fenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-fenyyliasetofenonia (2 g, 10,20 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (2,27 g, 10,20 mmoolia), trietyyliamiinia (2,06 g, 20,40 mmoolia), metyleenikloridia (20 ml) ja [(2-isobutyryylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,14 g, 5,1 mmoolia). Sul.p. 187-188 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83 (d,6H), 1,78 (m,1H), 2,4 (d,2H), 7,03 (s,1H), 7,08 (s,4H), 7,44 (t,1H), 7,53 (t,2H), 7,67 (t,1H), 7,75 (s,1H), 7,78 (s,1H), 7,86 (m,2H), 8,08 (s,1H).

15

## Esimerkki 188

## 4-hydroksi-3-[(2-isobutyryylifenyyli)tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,96 g, 10,20 mmoolia) ja [(2-isobutyryylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,64 g, 5,1 mmoolia). Sul.p. 195 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83 (d,6H), 1,64 (m,1H), 2,39 (d,2H), 6,89 (s,1H), 7,06 (s,4H), 7,56 (m,3H), 7,86 (m,2H).

25

## Esimerkki 189

## 4-hydroksi-3-[(2-isopropyyylifenyyli)tio]-6-[4-(pyridin-3-yyli)fenyyli]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen [(2-isopropyyylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1 g, 3,22 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (1,18 g, 5,31 mmoolia), trietyyliamiinia (0,98 g, 9,66 mmoolia) ja 3-(3-pyridin-3-yyli)asetofenonia (0,95 g, 4,83 mmoolia). Sul.p. 145-147 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 3,4 (m,1H), 6,89 (s,1H), 6,92 (d,1H), 7,06 (m,2H), 7,25 (d,1H), 7,53 (m,1H), 7,69 (t,1H), 7,89

35

(d,2H), 8,14 (s,1H), 8,22 (d,1H), 8,61 (leveä s,1H), 8,97 (leveä s,1H).

#### Esimerkki 190

##### 5 4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-(3-metyyli-fenylyli)-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-metyyliasetofenonia (0,87 g, 6,46 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (1,44 g, 6,46 mmoolia),  
 10 trietyyliamiinia (0,653 g, 6,46 mmoolia), metyleenikloridia (20 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,0 g, 3,23 mmoolia). Sul.p. 161-162 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 2,39 (s,3H), 3,42 (m,1H), 6,86 (s,1H), 6,92 (d,1H), 7,07 (t,1H), 7,13  
 15 (t,1H), 7,28 (d,1H), 7,39 (d,1H), 7,4 (t,1H), 7,64 (d,1H), 7,67 (s,1H).

#### Esimerkki 191

##### 20 4-hydroksi-3-(2-isopropyylifenoksi)-6-fenylyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenylyli-(1-trimetyylisilyylioksi)eteeniä (2,62 g, 13,6 mmoolia) ja 2-(isopropyyli)fenoksimalonihapon dietyyliesteriä (2,0 g, 6,8 mmoolia). <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 3,44 (m,1H), 6,67 (d,1H), 6,89 (s,1H),  
 25 7,0 (t,1H), 7,09 (t,1H), 7,29 (d,1H), 7,53 (m,3H), 7,83 (m,2H).

#### Esimerkki 192

##### 30 6-(3-kloorifenylyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-fenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3'-klooriasetofenonia (3 g, 19,41 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (4,31 g, 19,41 mmoolia), trietyyliamiinia (3,92 g, 38,82 mmoolia), metyleenikloridia (20 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (3,0 g, 9,71 mmoolia). Eristetty saanto: 70 %,   
 35

sul.p. 177-178 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,28 (d,6H), 3,42 (m,1H), 6,92 (d,1H), 6,94 (s,1H), 7,06 (t,1H), 7,13 (t,1H), 7,28 (d,1H), 7,58 (t,1H), 7,63 (t,1H), 7,83 (d,1H), 7,89 (s,1H).

5

### Esimerkki 193

#### 6-(3,5-dikloorifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli-fenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3,5-diklooriasetofenonia (2 g, 10,58 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (2,35 g, 10,58 mmoolia), trietyyliamiinia (2,14 g, 21,16 mmoolia), metyleenikloridia (20 ml) ja [(2-isopropyylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,64 g, 5,29 mmoolia). Eristetty saanto: 70 %, sul.p. 168-169 °C. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 3,42 (m,1H), 6,92 (d,1H), 7,01 (s,1H), 7,06 (t,1H), 7,13 (t,1H), 7,28 (d,1H), 7,83 (m,1H), 7,88 (m,2H).

### Esimerkki 194

#### 3-[(2,6-dimetyylifenyyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,95 g, 10,14 mmoolia) ja [(2,6-dimetyylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (2,0 g, 6,8 mmoolia). Sul.p. 248-249 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,47 (s,6H), 6,75 (s,1H), 7,08 (m,3H), 7,39 (m,3H), 7,78 (m,2H).

### Esimerkki 195

#### 4-hydroksi-3-[(2-metyylifenyyli)tio]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,95 g, 10,14 mmoolia) ja [(2-metyylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,43 g, 5,07 mmoolia). Sul.p. 210-211 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,47 (s,3H), 6,82 (s,1H),

6,86 (d,1H), 7,04 (m,2H), 7,17 (d,1H), 7,56 (m,3H), 7,86 (m,2H).

#### Esimerkki 196

##### 5            3-[(2,6-dikloorifenyyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,72 g, 8,93 mmoolia) ja [(2,6-dikloorifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,5 g, 4,46 mmoolia). Sul.p. 264-265 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,75 (s,1H), 7,31 (t,1H), 7,49 (d,2H), 7,56 (m,3H), 7,78 (m,2H).

#### Esimerkki 197

##### 15           4-[5-(1-syklopentyyli-3-metyyli-2-butyyli)-4-hydroksi-6-okso-6H-pyran-2-yyli]bentsoehapon etyyliesteri (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-(4'-karbetoksifenyyli)-2H-pyran-2-onia (1,50 g, 5,77 mmoolia), etanolia (15 ml), isovaleraldehydiä (0,497 g, 5,77 mmoolia), syklopentyylioliä (1,18 g, 11,54 mmoolia), piperidiiniä (1,0 ml), etikkahappoa (1,0 ml). Sul.p. 174-176 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,05-0,72 (m,10H), 1,81-1,14 (m,7H), 2,13-1,81 (m,3H), 3,04 (t,1H), 4,22 (m,1H), 4,36 (q,2H), 6,8 (s,1H), 7,90 (d,1H), 7,97 (q,1H), 8,15 (m,2H).

#### Esimerkki 198

##### 3-[(bentsyyli)tio]pyridin-3-yyli]metyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,50 g, 7,98 mmoolia), etanolia (10 ml), pyridiini-3-karboksaldehydiä (0,86 g, 7,98 mmoolia), bentsyylimerkaptaania (1,98 g, 15,96 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). Sul.p. 103-106 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,75 (q,2H), 5,31 (s,1H), 6,33 (s,1H), 7,2 (m,1H), 7,28

(m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H).

### Esimerkki 199

5           **3-(1-syklopentyyli-2-syklopropyylietyyli)-6-(2,3-dihydrobentso[1,4]dioksin-6-yyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni (+/-)**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C käyttäen 4-hydroksi-6-(2,3-dihydrobentso[1,4]dioksin-6-yyli)-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 4,06 mmoolia), etanolia (15 ml), syklopropyyli-metyyli-karboksaldehydiä (0,34 g, 4,06 mmoolia), syklopentyyli-tioliä (0,83 g, 8,12 mmoolia), piperidiiniä (1,0 ml), etikkahappoa (1,0 ml).  
 Sul.p. 80-82 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,03 (m, 2H),  
 10 0,33 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 1,28-1,74 (m, 7H), 1,83-2,06 (m, 3H), 3,06 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,31 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,24 (dd, 2H).

### Esimerkki 200

20           **4-[[[(4-hydroksi-6-okso-5-[(fenyylietyyli)tio]-6H-pyran-2-yyli)fenoksi]metyyli]bentsoehappo**

Dioksaaniliuokseen (20 ml), jossa oli 4-[[4-hydroksi-2-okso-3-[(2-fenyylietyyli)tio]-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]metyyli]bentsoehapon metyyli-esteriä (0,25 g), lisättiin 2 N natriumhydroksidia, jonka jälkeen metanolia pitämään reaktioseos homogeenisenä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia. Liuottimet haihdutettiin. Jäännös hapotettiin 3 N kloorivetyhapolla. Muodostunut sakka suodatettiin ja pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjiössä. Sul.p. 227 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,14-7,32 (m, 7H), 7,58 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,97 (d, 2H).

**Esimerkki 201****4-(4-hydroksi-6-okso-5-[(2-fenyylietyyli)tio]-  
6H-pyran-2-yyli)bentsoehapon etyyliesteri**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 5 käyttäen 4-karboetoksiasetofenonia (3 g, 15,61 mmoolia),  
 trimetyylisilyylitriflaattia (3,47 g, 15,61 mmoolia),  
 trietyyliamiinia (3,16 g, 31,22 mmoolia), metyleeniklori-  
 dia (20 ml) ja [2-(fenyylietyyli)tio]malonihapon dietyy-  
 liesteriä (2,31 g, 7,81 mmoolia). Sul.p. 156-158 °C; <sup>1</sup>HNMR  
 10 (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,36 (t,3H), 2,78 (t,2H), 3,01  
 (t,2H), 4,35 (q,2H), 6,86 (s,1H), 7,11-7,28 (m,5H), 7,92  
 (d,2H), 8,08 (d,2H).

**Esimerkki 202****4-(4-hydroksi-6-okso-5-[(2-fenyylietyyli)tio]-6H-  
pyran-2-yyli)bentsoehappo**

Yhdiste 4-(4-hydroksi-6-okso-5-(2-fenyylietyyli)tio-6H-  
 pyran-2-yyli)bentsoehapon etyyliesteri (0,2 g) saippuoi-  
 tiin esimerkissä 200 kuvatulla tavalla. Sul.p. 231 °C;  
 20 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,94 (t,2H), 3,03 (t,2H), 6,64  
 (s,1H), 7,11-7,33 (m,5H), 7,92 (d,1H), 7,99 (d,1H), 8,05  
 (d,1H), 8,08 (d,1H).

**Esimerkki 203****6-(2,3-dihydrobentso[1,4]dioksin-6-yyli)-4-hydroksi-  
3-[(2-isopropyylylfenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 käyttäen 1,4-bentsodioksin-6-yyli-metyyliketonia (2 g,  
 11,22 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (2,5 g,  
 11,22 mmoolia), trietyyliamiinia (2,27 g, 22,44 mmoolia),  
 30 metyleenikloridia (20 ml) ja [(2-isopropyylylfenyyli)-  
 tio]malonihapon dietyyliesteriä (1,73 g, 5,61 mmoolia).  
 Sul.p. 246-248 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H),  
 3,4 (m,1H), 4,32 (m,4H), 6,72 (s,1H), 6,89 (d,1H), 7,01  
 35 (d,1H), 7,06 (t,1H), 7,11 (t,1H), 7,26 (d,1H), 7,31  
 (d,1H), 7,35 (dd,1H).

## Esimerkki 204

3-(1-bentsyyllitio-3-metyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)  
[1,4]dioksin-6-yyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
5 käyttäen 4-hydroksi-6-(2,3-dihydrobentso[1,4]dioksin-6-  
yyli)-2H-pyran-2-onia (1,00 g, 4,06 mmoolia), etanolia  
(15 ml), isovaleraldehydiä (0,35 g, 4,06 mmoolia), bent-  
syyli-merkaptania (1,0 g, 8,12 mmoolia), piperidiiniä  
(0,5 ml), etikkahappoa (0,5 ml). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
10 δ 0,78 (t, 6H), 1,36 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 4,2  
(m, 1H), 4,31 (leveä m, 6H), 6,56 (s, 1H), 7,03 (d, 2H),  
7,36-7,25 (m, 6H).

## Esimerkki 205

15 3-[[sykloheksyyllitio]pyridin-4-yyli]metyyli]-4-  
hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,5 g,  
7,98 mmoolia), etanolia (10 ml), pyridiini-4-karboksalde-  
20 hydiä (0,86 g, 7,98 mmoolia) sykloheksyyli-1,3-dikarbony-  
liä (1,86 g, 7,98 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5  
ml). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (m, 5H), 1,53 (m, 1H),  
1,67 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 6,69  
(s, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,75 (m, 2H), 8,47 (d, 2H).

## Esimerkki 206

3-[[sykloheksyyllitio]pyridin-3-yyli]metyyli]-4-hydroksi-  
6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä C  
30 käyttäen 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-onia (1,5 g,  
7,98 mmoolia), etanolia (10 ml), pyridiini-3-karboksalde-  
hydiä (0,86 g, 7,98 mmoolia) sykloheksyyli-1,3-dikarbony-  
liä (1,86 g, 7,98 mmoolia), piperidiiniä (0,5 ml), etikkahappoa (0,5  
ml). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (m, 5H), 1,53 (m, 1H),  
35 1,67 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 6,72  
(s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,73 (m, 2H), 7,97 (d,  
1H), 8,39 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

## Esimerkki 207

4-[[[(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)-  
tio]metyyli]bentsoehappo

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin saippuoimalla 4-  
5 [[[(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)tio]metyy-  
li]bentsoehapon metyyliesteri (0,1 g) esimerkissä 200  
kuvatulla tavalla. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,06 (s,2H),  
6,72 (s,1H), 7,36 (d,2H), 7,58 (m,3H), 7,86 (m,4H).

10

## Esimerkki 208

3-[[[(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)-  
tio]metyyli]bentsoehappo

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin saippuoimalla 3-  
[[[(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)tio]metyy-  
15 li]bentsoehapon metyyliesteri (0,1 g) esimerkissä 200 ku-  
vatulla tavalla. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,4 (d,1H),  
4,72 (d,1H), 6,72 (s,1H), 7,4 (t,1H), 7,44-7,61 (m,5H),  
7,74-7,92 (m,4H).

20

## Esimerkki 209

2-[[[(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)-  
tio]metyyli]bentsoehappo

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin saippuoimalla 2-  
[[[(4-hydroksi-2-okso-6-fenyyli-2H-pyran-3-yyli)tio]metyy-  
25 li]bentsoehapon metyyliesteri (0,2 g) esimerkissä 200 ku-  
vatulla tavalla. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,36 (s,2H),  
6,69 (s,1H), 7,18 (d,1H), 7,29 (t,1H), 7,39 (t,1H), 7,53  
(m,3H), 7,79 (m,3H).

30

## Esimerkki 210

3-[(2-kloorifenyyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,95  
35 g, 10,14 mmoolia) ja [(2-kloorifenyyli)tio]malonihapon  
dietyyliesteriä (1,53 g, 5,07 mmoolia). Sul.p. 275-280  
°C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,78 (s,1H), 6,89 (dd,1H),

7,08 (tt,1H), 7,19 (tt,1H), 7,42 (dd,1H), 7,56 (m,3H),  
8,06 (m,2H).

#### Esimerkki 211

##### 5      4-hydroksi-3-[(2-metoksifenyyli)tio]-6-fenyyli- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,95 g, 10,14 mmoolia) ja [(2-metoksifenyyli)tio]malonihapon  
10 dietyyliesteriä (1,51 g, 5,07 mmoolia). Sul.p. 208-209 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,83 (s,3H), 6,74 (dd,1H), 6,82 (d,1H), 6,86 (s,1H), 6,97 (d,1H), 7,08 (t,1H), 7,56 (m,3H), 7,86 (m,2H).

#### Esimerkki 212

##### 15      6-(4-bentsyylioksifenyyli)-4-hydroksi-3-[(2-isopropyyli- fenyyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4-bentsyylioksiasetofenonia (0,3 g, 0,675 mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (0,15 g, 0,675 mmoolia), trietyyliamiinia (0,14 g, 1,35 mmoolia), metyleenikloridia (20 ml) ja [(2-isopropyylifenyyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (0,210 g, 0,675 mmoolia). Sul.p. 163-  
20 165 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (d,6H), 3,4 (m, 1H), 5,22 (s,2H), 6,64 (s,1H), 6,92 (d,1H), 7,06 (t,1H),  
25 7,11 (t,1H), 7,19 (d,1H), 7,28 (d,1H), 7,36 (q,2H), 7,42 (d,2H), 7,49 (d,2H), 7,83 (d,2H).

#### Esimerkki 213

##### 30      3-[(3-kloorifenyyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli- 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,95 g, 10,14 mmoolia) ja [(3-kloorifenyyli)tio]malonihapon  
35 dietyyliesteriä (1,53 g, 5,07 mmoolia). Sul.p. 181-182 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,88 (s,1H), 7,13 (dt,2H), 7,19 (dt,1H), 7,29 (t,1H), 7,56 (m,3H), 7,86 (m,2H).

## Esimerkki 214

4-hydroksi-3-[(3-metoksifenyyli)tio]-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
5 käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,95  
g, 10,14 mmoolia) ja [(3-metoksifenyyli)tio]malonihapon  
dietyyliesteriä (1,51 g, 5,07 mmoolia). Sul.p. 130-131  
°C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,69 (s,3H), 6,69 (dd,1H),  
6,72 (dd,1H), 6,89 (s,1H), 7,2 (dt,2H), 7,58 (m,3H), 7,88  
10 (m,2H).

## Esimerkki 215

4-hydroksi-3-[(3-metyylifenyyli)tio]-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
15 käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,95  
g, 10,14 mmoolia) ja [(3-metyylifenyyli)tio]malonihapon  
dietyyliesteriä (1,43 g, 5,07 mmoolia). Sul.p. 197-198  
°C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,24 (s,3H), 6,89 (s,1H),  
20 6,93 (t,1H), 6,97 (s,1H), 7,14 (t,2H), 7,56 (m,3H), 7,86  
(m,2H).

## Esimerkki 216

3-[(2-etyylifenyyli)tio]-4-hydroksi-6-fenyyli-  
2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
25 käyttäen 1-fenyyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (4,17  
g, 21,72 mmoolia) ja [(2-etyylifenyyli)tio]malonihapon  
dietyyliesteriä (1,5 g, 5,07 mmoolia). Sul.p. 190-192  
30 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (t,3H), 2,78 (q,2H),  
6,89 (s,1H), 6,92 (m,1H), 7,08 (m,2H), 7,2 (m,1H), 7,58  
(m,3H), 7,86 (m,2H).

## Esimerkki 217

Etikkahapon 3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-2-okso-  
6-fenylyli-2H-pyran-4-yyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin käsittelemällä 4-hydroksi-3-  
 5 [(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-fenylyli-2H-pyran-2-onin  
 natriumsuola (0,2 g, 0,59 mmoolia) asetyylikloridilla  
 (0,09 g, 1,18 mmoolia) yleisessä menetelmässä G kuvatulla  
 tavalla. Sul.p. 113-115 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  
 1,26 (d,6H), 1,89 (s,3H), 3,42 (m,1H), 6,89 (s,1H), 6,94  
 10 (dd,1H), 7,04 (dt,1H), 7,13 (dt,1H), 7,28 (dd,1H), 7,58  
 (m,3H), 7,86 (m,2H).

## Esimerkki 218

4-hydroksi-6-fenylyli-3-[(3-trifluorimetyylifenylyli)tio]-  
15 2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 käyttäen 1-fenylyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,72  
 g, 8,92 mmoolia) ja [[3-(trifluorimetyyli)fenylyli]tio]-  
 malonihapon dietyyliesteriä (1,5 g, 4,46 mmoolia). Sul.p.  
 20 228-229 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,89 (s,1H), 7,4-  
 7,61 (m,7H), 7,89 (m,2H).

## Esimerkki 219

3-[(3,5-dimetyylifenylyli)tio]-4-hydroksi-6-  
25 fenylyli-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 käyttäen 1-fenylyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,3  
 g, 6,76 mmoolia) ja [(3,5-dimetyylifenylyli)tio]maloniha-  
 pon dietyyliesteriä (1,0 g, 3,38 mmoolia). Sul.p. 214-216  
 30 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,2 (s,6H), 6,75 (leveä  
 s,3H), 6,89 (s,1H), 7,56 (m,3H), 7,86 (m,2H).

## Esimerkki 220

6-[4-(sykloheksyyliimetoksi)fenylyli]-4-hydroksi-3-  
35 [(2-isopropyylifenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 käyttäen 4-sykloheksyyliimetoksiasetofenonia (2,0 g, 8,61

mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (1,91 g, 8,61 mmoolia), trietyyliamiinia (1,74 g, 17,22 mmoolia), metyleenikloridia (20 ml) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]-malonihapon dietyyliesteriä (4,0 g, 12,92 mmoolia).

- 5 Sul.p. 187-188 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,96-1,33 (m+1,24 d,11H), 1,61-1,87 (m,6H), 3,4 (m,1H), 3,86 (d, 2H), 6,76 (s,1H), 6,92 (dd,1H), 7,11 (m,4H), 7,29 (dd, 1H), 7,81 (d,2H).

10

**Esimerkki 221**

**6-(3-bentsyylioksifenyyli)-4-hydroksi-3-(2-isopropyyli-fenylyli)tio]-2H-pyran-2-oni**

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 3-bentsyylioksiasetofenonia (2,0 g, 8,84 mmoo-

- 15 lia), trimetyylisilyylitriflaattia (1,96 g, 8,84 mmoolia), trietyyliamiinia (1,79 g, 17,68 mmoolia) ja [(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (0,210 g, 0,675 mmoolia). Sul.p. 162-164 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 3,42 (m,1H), 5,35 (s,2H), 6,89 (s,1H), 6,92 (d,1H), 7,06 (dt,1H), 7,11 (dt,1H), 7,22 (dd,1H), 7,28 (dd,1H), 7,39-7,51 (m,8H).
- 20

**Esimerkki 222**

**4-hydroksi-3-[(2-isopropyylifenylyli)tio]-6-[4-(3-fenyylipropoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni**

25

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A käyttäen 4-fenyylipropyylioksiasetofenonia (2,0 g, 7,86

mmoolia), trimetyylisilyylitriflaattia (1,75 g, 8,86 mmoolia), trietyyliamiinia (1,59 g, 15,72 mmoolia) ja

30

[(2-isopropyylifenylyli)tio]malonihapon dietyyliesteriä (3,66 g, 11,79 mmoolia). Sul.p. 132-133 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (d,6H), 2,06 (m,2H), 2,75 (t,2H), 3,39 (m,1H), 4,08 (t,2H), 6,78 (s,1H), 6,90 (d,1H), 7,05 (dt,1H), 7,08 (q,2H), 7,11-7,31 (m,6H), 7,81 (d,21H).

35

## Esimerkki 223

3-[(2-sek.-butyylifenylyli)tio]-4-hydroksi-6-fenylyli-  
2H-pyran-2-oni (+/-)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin menetelmällä A  
 5 käyttäen 1-fenylyli-1-(trimetyylisilyylioksi)eteeniä (1,0  
 g, 6,17 mmoolia) ja [(2-sek.-butyylifenylyli)tio]maloniha-  
 pon dietyyliesteriä (1,0 g, 3,09 mmoolia). Sul.p. 170-171  
 °C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86 (t,3H), 1,22 (d,3H),  
 1,57 (m,1H), 1,67 (m,1H), 3,22 (m,1H), 6,89 (s,1H), 6,97  
 10 (d,1H), 7,06 (t,1H), 7,13 (t,1H), 7,22 (d,1H), 7,56 (m,  
 3H), 7,86 (m,2H).

HIV-proteaasi-inhibition määrittäminenLähtöaineet

15 DTT-puskuri: 1,0 mM ditiotreitol (DTT) valmistettiin uu-  
 desta päivittäin 0,1%:iseen polyeteeniglykoliin (mole-  
 kyyllipaino 8000), jossa oli 80 mM NaOAc:tä, 160 mM NaCl:  
 ää, 1,0 mM EDTA:ta, ja pH säädettiin HCl:llä arvoon 4,7.

20 HIV-I-proteaasi: Entsyymi saatiin Bachem Bioscience Inc.:  
 ltä. Laimentamaton entsyymi sulatetaan -80 °C:sta ja lai-  
 mennetaan 50-kertaisesti DTT-puskurilla. Liuos pidetään  
 aina 0 °C:ssa jääveden päällä ja käytetään kokeessa 20  
 minuutin kuluessa sulatuksesta.

25 Entsyymisubstraatti: Substraatti III Bachem Bioscience  
 Inc.:ltä on undekapeptidi H-His-Lys-Ala-Arg-Val-Leu-p-  
 nitrofenyylialaniini-Glu-Ala-norleusiini-Ser-NH<sub>2</sub> (puhtaus  
 >97%). Valmistetaan 200 µM varastoliuos DTT-puskuriin ja  
 30 varastoidaan jäiden päällä. Substraattiliuos valmistetaan  
 päivittäin uudestaan.

Testattava yhdiste: 10 mM inhibiittori (I) dimetyyli-  
 sulfoksidissa (DMSO) laimennetaan 200 µM:ksi DTT-pusku-  
 35 rilla. 200 µM varastoliuoksesta valmistetaan 10 µM varas-  
 toliuos 2%:isella DMSO:lla DTT-puskuriin. Näitä kahta  
 inhibiittoriliuosta käytetään kaavan [I] mukaisen inhi-

biittorin lopullisen testattavan konsentraation = 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5 ja 0 µM valmistamiseksi 2%:isella DMSO:lla DTT-puskuriin jokaisessa reaktiokoloon (inhibiittorin kokonaistilavuus on 50 µl).

5

### Määrittäminen

Jokaiseen reaktiokoloon lisätään 20 µl substraattia (lopullinen konsentraatio 40 µM), 50 µl inhibiittoria (konsentraatiossa, joka lopullisessa laimennuksessa tuottaa testattavan konsentraation) ja 20 µl DTT-puskuria. Reaktiolevyä (96 koloa) inkuboidaan 37 °C:ssa ainakin 5 minuuttia.

Reaktiokoloon lisätään 10 µl laimennettua proteaasia samalla kun reaktiolevyä ravistellaan. Heti kun ravistelu on kestänyt 10 sekuntia, levy palautetaan kuumennuspai-  
kalle 37 °C:seen. (Lopullinen reaktiotilavuus = 100 µl).

Reaktioseosta inkuboidaan 5 minuutin ajan 37 °C:ssa. Reaktio pysäytetään laittamalla reaktiolevy ravistelijaan ja lisäämällä 20 µl 10%:ista trifluorietikkahappoa (TFA) ja ravistelemalla 10 sekuntia. Sen jälkeen proteolyysin määrä määritetään erottamalla lohkeamaton substraatti ja kaksi lohkaisutuotetta käänteisfaasi-HPLC:llä, absorbanssi mitataan aallonpituudella 220 nm kolmen komponentin suhteellisten piikkipinta-alojen määrittämiseksi. Suhteellisia piikkipinta-aloja käytetään laskettaessa muutosprosenttia tuotteelle inhibiittorikonsentraation funktiona. Tulokset on esitetty kontrolliprosenttina (muutosprosentin suhde inhibiittorin läsnäollessa ja sen puuttuessa x 100) inhibiittorin konsentraatiota vastaan ja sovitettu yhtälöön  $Y = 100 / (1 + (X / IC_{50})^A)$ , jossa  $IC_{50}$  on inhibiittorin konsentraatio 50 %:n inhibitiossa ja A on inhibitiokäyrän kulmakerroin.

35

Taulukko 1  
HIV-proteaasi-inhibitiotulokset

|    | Esimerkki# | 50 %:n inhibitiokonsentraatio (keskiarvo)<br>[µM] |
|----|------------|---------------------------------------------------|
| 5  | 1          | 0,47                                              |
|    | 3          | 1,0                                               |
|    | 4          | 0,9                                               |
|    | 6          | 0,4                                               |
|    | 8          | 1,7                                               |
| 10 | 17         | 0,69                                              |
|    | 23         | 1,7                                               |
|    | 26         | 1,2                                               |
|    | 27         | 0,5                                               |
|    | 28         | 1,9                                               |
| 15 | 29         | 0,33                                              |
|    | 33         | 1,97                                              |
|    | 34         | 0,8                                               |
|    | 44         | 0,75                                              |
|    | 48         | 0,86                                              |
| 20 | 49         | 1,6                                               |
|    | 52         | 0,7                                               |
|    | 64         | 0,6                                               |
|    | 68         | 0,45                                              |
|    | 70         | 0,13                                              |
| 25 | 71         | 1,9                                               |

|    |     |       |
|----|-----|-------|
| 5  | 73  | 0,77  |
|    | 74  | 0,61  |
|    | 77  | 0,14  |
|    | 78  | 1,5   |
|    | 87  | 0,41  |
| 10 | 110 | 0,07  |
|    | 113 | 0,24  |
|    | 121 | 0,48  |
|    | 129 | 0,20  |
|    | 133 | 0,06  |
| 15 | 144 | 0,037 |
|    | 160 | 0,36  |
|    | 163 | 0,63  |
|    | 164 | 0,055 |
|    | 166 | 0,23  |
| 20 | 169 | 0,015 |
|    | 172 | 0,068 |
|    | 183 | 0,41  |
|    | 193 | 0,026 |

#### Anti-HIV-1-aktiivisuus

Käyttäen yleisiä menetelmiä, jotka ovat esittäneet Pauwels et al., (*J.Virol.Methods*, 16, 171-185, 1987) ja Mann et al., (*AIDS Research and Human Retroviruses*, 253-255, 1989) akuutin HIV-1-infektion anti-virustestit suoritettiin H9-solulinjassa. Viljelmät panosinfektoitiin (batch infected) 1 ml:ssa RPMI 1640 kasvatusalustaa/10 % naudan

sikiöseerumia, joka sisälsi  $10^7$  solua ja  $10^5$  infektiosta HIV-1<sub>11b</sub>:tä 0,01:n infektiota tehokkaaksi monistamiseksi. 2 tunnin kuluttua virusabsorptiosta, solut pestiin kerran ja maljattiin 96-koloisille mikrotiitterilevyille tiheydellä  $10^4$  solua/kolo. Testattavat yhdisteet lisättiin lääkeaineen halutun konsentraation aikaansaamiseksi ja 0,2%:sta DMSO:ta lisättiin 200 µl:n lopullisen tilavuuden saamiseksi. Infektoimattomia rinnakkaisviljelmiä ylläpidettiin XTT-sytotoksisuustestiä varten 7 päivän ajan infektiota jälkeen. Viljemistä testattiin viruksen replikaatio käänteistranskriptaasitestillä 4. ja 7. infektiota jälkeisenä päivänä.

Taulukko 2

15 Virusvastainen aktiivisuus H9-soluissa

| Esimerkki # | Konsentraatio 50 %:n<br>suojaukselle<br>[µM] |
|-------------|----------------------------------------------|
| 29          | 17                                           |
| 70          | 29                                           |
| 78          | 3                                            |
| 87          | 15                                           |
| 121         | 15                                           |
| 166         | 14                                           |
| 169         | 31                                           |
| 172         | 0,65                                         |

25 Proteaasi-inhibiittorin yhdistelmät muiden AIDS-hoitosten kanssa, kuten (näihin rajoittumatta) HIV-käänteistranskriptaasi-inhibiittoreiden AZT:n tai ddC:n, kanssa voi aikaansaada synergistiset vaikutukset. J.C.Craig et al., *Antiviral Chem.Chemother.*, 4/3: 161-166 (1993); E.V.Connell et al., *Antimicrob.Agents 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).

- 5 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä havaitaan antibakteerinen aktiivisuus, kun ne testataan mikrotitterilaimennosmenetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Heifetz et al., *Antimicrob. Agents & Chemoth.*, 6:124 (1974), joka liitetään tähän viitteeksi.

10

Käyttämällä edellä viitteenä mainittua menetelmää, saatiin seuraavat minimi-inhibiittorikonsentraatioarvot (MIC:t µg:ssa/ml) tyypillisille keksinnön mukaisille yhdisteille kliinisesti relevantteja gram-positiivisia patogeeneja vastaan, jotka viime vuosina ovat tulleet erittäin resistenteiksi tavanomaiselle hoidolle.

15

#### Bakteerien vastainen aktiivisuus µg/ml

20

|                                       | Esim.<br>106 | Esim.<br>142 |
|---------------------------------------|--------------|--------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> H228     | 25           | 12,5         |
| <i>Staphylococcus aureus</i> UC-76    | 25           | 12,5         |
| 25 <i>Enterococcus faecalis</i> MGH2  | 100          | 25           |
| <i>Streptococcus pneumonia</i> 5V-1   | 50           | 25           |
| 30 <i>Streptococcus pyogenes</i> C203 | 50           | 50           |

Alan ammattimiehille on selvää, että keksintö tarkoittaa muitakin koostumuksia, joita ei spesifisesti esitetä tässä selityksessä. Tällaisten koostumusten katsotaan olevan keksinnön piirissä ja sen hengen mukaisia. Siten keksintöä ei rajoita tässä esitettyjen spesifisten suoritusmuotojen kuvaus vaan ainoastaan seuraavat patenttivaatimukset.

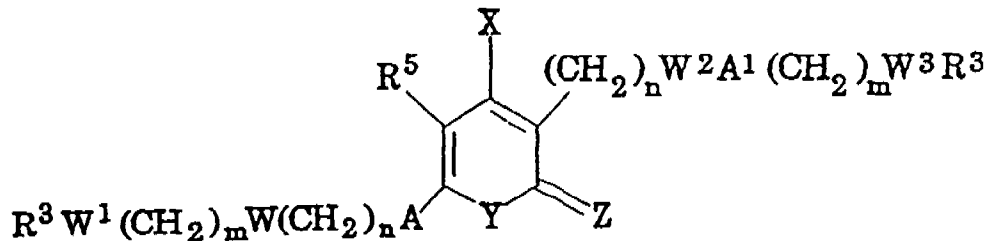
5

10



## Patenttivaatimukset

1. Yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tunnettu siitä, että yhdisteellä on kaava



jossa

X on  $\text{OR}^1$ ,  $\text{NHR}^1$ ,  $\text{SR}^1$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^1$  tai  $\text{CH}_2\text{OR}^1$ , joissa  $\text{R}^1$  on  $\text{R}^4$  tai  $\text{COR}^4$ , joissa  $\text{R}^4$  tarkoittaa samaa kuin jäljempänä,

Y on happi tai rikki,

Z on happi tai rikki

A ja  $\text{A}^1$  ovat toisistaan riippumatta kemiallinen si-  
dos, substituoimaton tai substituoitu fenyyli, naftyyli,  
5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, sykloalkyyli,  
alkyyli- tai sykloalkyyli tai fuusioitu rengassysteemi, jossa  
on 8-10 atomia, tai sen substituoitu johdannainen, jossa  
substituentteja on yksi tai useampi ja ne ovat F, Cl, Br,  
 $\text{OR}^1$ ,  $\text{N}(\text{R}^1)_2$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^1$ ,  $\text{CON}(\text{R}^1)_2$ ,  $\text{COR}^1$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  tai  $\text{C}\equiv\text{N}$ ,  
joissa  $\text{R}^1$  on muista riippumatta vety, substituoitu tai  
substituoimaton alkyyli, sykloalkyyli, alkyyli- tai sykloalkyy-  
li tai fenyyli, joissa substituentteja on yksi tai useam-  
pi ja ne ovat  $\text{CO}_2\text{R}^2$ ,  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ , F,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{SR}^2$ ,  $\text{N}(\text{R}^2)_2$ , CN, fe-  
nyyli, naftyyli, heterosykli tai  $\text{CF}_3$ , joissa  $\text{R}^2$  on muista  
riippumatta alkyyli, sykloalkyyli tai vety,

$\text{R}^5$  on vety, alkyyli, sykloalkyyli, fenyyli tai näiden  
substituoidut johdannaiset, joissa substituentteja on  
yksi tai useampi ja ne ovat  $\text{CO}_2\text{R}^2$ ,  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ , F,  $\text{OR}^2$ , fe-  
nyyli, naftyyli,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^1$ ,  $\text{NHR}^1$ ,  $\text{SR}^1$  tai  $\text{CH}_2\text{OR}^1$ , joissa  $\text{R}^1$   
tarkoittaa samaa kuin edellä,

$\text{R}^3$  on muista riippumatta vety,  $(\text{CH}_2)_p\text{R}^4$  tai  $(\text{CH}_2)_p\text{A}$ ,  
joissa p on kokonaisluku 0-2 ja  $\text{R}^4$  ja A tarkoittavat samaa  
kuin edellä,

W, W<sup>1</sup> ja W<sup>3</sup> ovat jokainen toisistaan riippumatta kemiallinen sidos, happi, NR<sup>3</sup>, C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CO, CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>, C≡C, CR<sup>3</sup>OR<sup>3</sup>, C(=NR<sup>3</sup>)NR<sup>3</sup>, S(O)<sub>p</sub>, CR<sup>3</sup>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COV<sub>g</sub>A tai NCOV<sub>g</sub>R<sup>3</sup>, joissa g on joko 0 tai 1 ja V on

5 happi, rikki, NR<sup>3</sup> tai CHR<sup>3</sup>,

W<sup>2</sup> on määriteltä ryhmän (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>W<sup>2</sup>A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>W<sup>3</sup>R<sup>3</sup> alaindeksin n mukaan siten, että

jos n > 0, silloin W<sup>2</sup> on kemiallinen sidos, happi, NR<sup>3</sup>, C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CO, CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>, C≡C, CR<sup>3</sup>OR<sup>3</sup>,  
 10 CR<sup>3</sup>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>p</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COV<sub>g</sub>A tai NCOV<sub>g</sub>R<sup>3</sup>, joissa g on joko 0 tai 1 ja V on happi, rikki, NR<sup>3</sup> tai CHR<sup>3</sup>, ja  
 jos n = 0, silloin W<sup>2</sup> on C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CO, CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>, C≡C, CR<sup>3</sup>OR<sup>3</sup>, CR<sup>3</sup>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> tai CO<sub>2</sub> ja

15 m ja n ovat kumpikin toisistaan riippumatta kokonaisluku 0-4, sillä edellytyksellä, että kun W ja W<sup>1</sup> ovat molemmat heteroatomeja tai kun W<sup>2</sup> ja W<sup>3</sup> ovat molemmat heteroatomeja, m on kokonaisluku 2-4 ja edelleen sillä edellytyksellä, että R<sup>3</sup>W<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>W(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>A ei voi olla metyyli  
 20 tai etyyli.

2. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 1 mukainen kaava, tunnettu siitä, että X on OH, NH<sub>2</sub> tai SH ja W<sup>2</sup> on sidos tai C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>, C≡C, CR<sup>3</sup>OR<sup>3</sup> tai CR<sup>3</sup>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>.

25 3. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 2 mukainen kaava, tunnettu siitä, että (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>W<sup>2</sup>A<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>W<sup>3</sup>R<sup>3</sup>-ryhmässä n on 0, W<sup>2</sup> on CHR<sup>3</sup>, A on sidos, m on 0 ja W<sup>3</sup> on S.

30 4. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 3 mukainen kaava, tunnettu siitä, että se on

3-[(sykloheksyyli)fenyyylimetyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

35 4-hydroksi-3-[[ (2-metoksifenyyli) tio] fenyyylimetyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[3-metyyli-1-(fenyyli) tio] butyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[fenyyli[(fenyylimetty-  
li)tio]metyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[fenyyli(fenyylitio)metyyli]-  
2H-pyran-2-oni;

5 4-hydroksi-3-[2-naftalenyyli(fenyylitio)metyyli]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[(2-naftalenyylitio)fenyylimettyli]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

10 6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-5-metyyli-3-[2-  
fenyyli-1-[(fenyylimettyli)tio]etyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[4-(2-metoksifenoksi)fenyyli]-3-[fenyy-  
li[(fenyylimettyli)tio]metyyli]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-[5-fenoksimettyli]-2-furanyyli]-3-[2-  
fenyyli-1-[(fenyylimettyli)tio]etyyli]-2H-pyran-2-oni;

15 *cis*-6-(3,5-dimetyylifenyyli)-4-hydroksi-3-[3-metyy-  
li-1-[2,3-dihydro-1-hydroksi-1H-inden-2-yyli)tio]butyy-  
li]-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-6-fenyyli-3-[fenyyli[(fenyylimetty-  
li)tio]metyyli]-2H-pyran-2-oni;

20 4-hydroksi-3-[[2-metoksifenyyli)tio]fenyylimetty-  
li]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[3-metyyli-1-(fenyylitio)butyyli]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

25 4-hydroksi-3-[4-metyyli-1-(fenyylitio)pentyyli]-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[1-[(2,6-dimetyylifenyyli)tio]-3-metyylibutyyli]-  
4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[1-[(2,6-dikloorifenyyli)tio]-3-metyylibutyyli]-4-  
hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

30 3-[1-(sykloheksyylitio)-3,3-dimetyylibutyyli]-4-  
hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[1-(syklopentyylitio)-3-metyylibutyyli]-4-hydrok-  
si-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

35 3-[(sykloheksyylitio)fenyylimettyli]-4-hydroksi-6-  
fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[1-(sykloheksyylitio)-3-metyylibutyyli]-6-(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-6-yyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[1-[(2-metoksifenyyli)tio]-3-metyylibutyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

4-hydroksi-3-[1-[(fenyylimetyyli)tio]-3-metyylibutyyli]-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni tai

3-[1-(sykloheksyylitio)-3-metyylibutyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni.

10

5. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 3 mukainen kaava, tunnettu siitä, se on

3-[2-sykloheksyyli-1-(fenyylitio)etyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

15

3-[1,4-bis(fenyylitio)butyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[2-sykloheksyyli-1-(fenyylitio)etyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

20

3-[2-sykloheksyyli-1-(sykloheksyylitio)etyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[1-(sykloheksyylitio)-2-syklopropyylietyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni;

3-[1-(sykloheksyylitio)-2-(syklopentyyli)etyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni tai

25

3-[2-syklopropyyli-1-[(fenyylimetyyli)tio]etyyli]-4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni.

6. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 3 mukainen

kaava, tunnettu siitä, että  $R^3W'(CH_2)_mW(CH_2)_nA$  on määri-

30

telty siten, että  $R^3$  tähteessä  $R^3W'$  on heterosykli tai fuusioitu heterosyklinen rengas, m ei ole 0, W on S tai O, n on 0 ja A ei ole sidos.

7. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 6 mukainen

35

kaava, tunnettu siitä, että se on

6-[4-(3-furanyylimetoksi)fenyyli]-4-hydroksi-3-[3-metyyli-1-[(fenyyylimetyyli)tio]butyyli]-2H-pyran-2-oni tai

3-[(sykloheksyyli)tio]fenyyylimetyyli]-4-hydroksi-6-[3-metyyli-4-(3-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni.

8. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 3 mukainen kaava, tunnettu siitä, että  $R^3W'(CH_2)_mW(CH_2)_nA$  on määriteltä siten, että A muodostaa spirosyklisen renkaan.

9. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 8 mukainen kaava, tunnettu siitä, että se on

6-(1-bentsyyllisyklopropyyli)-3-[syklopentyyli(syklopropyyylimetyylitio)metyyli]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

6-(1-bentsyyllisyklobutyyli)-3-[syklopentyyli(syklopropyyylimetyylitio)metyyli]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

6-(1-bentsyyllisyklopentyyli)-3-[1-(syklopentyyli)tio]-2-syklopropyylietyyli]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni tai

6-(1-bentsyyllisyklopentyyli)-3-[1-(syklopentyyli)tio]-3-metyyllibutyyli]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni.

10. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 2 mukainen kaava, tunnettu siitä, että  $(CH_2)_nW^2A'(CH_2)_mW^3R^3$  on määriteltä siten, että n on 0 tai 1 ja  $W^2$  on  $CR^3OR^3$ ,  $CR^3N(R^3)$ , tai  $C(R^3)$ , sillä rajoituksella, että  $C(R^3)_2$ ssa hiili ei liity suoraan vetyihin.

11. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 10 mukainen kaava, tunnettu siitä, että se on

[4-[3-[2-syklopentyyli-1-(fenyyylimetoksi)etyyli]-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

6-(3,6-dimetyyllifenyyli)-4-hydroksi-3-[1-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)propyyli]-2H-pyran-2-oni;

[2-(hydroksimetyyli)-4-[4-hydroksi-3-[1-(1-metyyllietoksi)-2-(fenyyli)tio]etyyli]-2-okso-2H-pyran-6-yyli]-fenoksi]etikkahappo;

[4-[4-hydroksi-2-okso-3-[2-fenyyli-1-[(fenyylimetyyli)amino]etyyli]-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo tai  
4-hydroksi-3-[2-fenyyli-1-[fenyyli(fenyylimetyyli)-  
amino]etyyli]-6-[4-(3-pyridinyylimetoksi)fenyyli]-2H-  
pyran-2-oni.

12. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 2 mukainen  
kaava, tunnettu siitä, että se on  $W^2$  on  $CHR^3$ ,  $CR^3=CR^3$  tai  
 $C\equiv C$ .

13. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 12 mukainen  
kaava, tunnettu siitä, että se on

4-[4-hydroksi-3-[1-(1-hydroksi-2-fenyylietyyli)-3-  
metyylipentyyli]-2-okso-2H-pyran-6-yyli]bentseenipro-  
paanihappo;

[4-[4-hydroksi-3-[3-metyyli-2-(fenyyli)butyyli]-  
2-okso-2H-tiopyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

[2-hydroksi-4-[4-hydroksi-2-okso-3-[2-(fenyylimety-  
leeni)pentyyli]-2H-pyran-6-yyli]fenoksi]etikkahappo;

N-[3-[syklopropyyli[6-(1,1-dimetyyli-3-fenyylipro-  
pyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyy-  
li]bentseenisulfonamidi;

3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-6-(1,1-dimetyyli-3-  
fenyylipropyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

N-[3-[syklopropyyli[6-(1,1-dimetyyli-3-fenyylipro-  
pyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyy-  
li]bentseenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[6-(1,1-dimetyyli-2-fenyylietyy-  
li)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]-  
bentseenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-6-(1-metyyli-1-fenyy-  
lietyyli)-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentsee-  
nisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[6-(1,1-dimetyyli-3-fenyylipropyy-  
li)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]-  
bentseenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[6-[1-etyyli-1-(fenyylimetyyli)propyyli]-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

5 N-[3-[syklopropyyli[6-(1-etyyli-1-fenyylipropyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]-bentseenisulfonamidi;

3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-6-(1,1-dimetyyli-3-fenyylipropyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

10 3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-6-(1,1-dimetyyli-2-fenyylietyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni;

3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-4-hydroksi-6-(1-metyyli-1-fenyylietyyli)-2H-pyran-2-oni;

3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-6-(1,1-dietyyli-3-fenyylipropyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni tai

15 6-(1-bentsyyli-1-etyylipropyyli)-3-(syklopropyyli-fenyylimetyyli)-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni tai

3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-6-[1-etyyli-1-fenyylipropyyli]-4-hydroksi-2H-pyran-2-oni.

20 14. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 12 mukainen kaava, tunnettu siitä, että  $R^3W'(CH_2)_mW(CH_2)_nA$  on määritetty siten, että  $R^3$  tähteessä  $R^3W'$  on heterosykli tai fuusioitu heterosyklinen rengas, m ei ole 0, W on S tai O, n on 0 ja A ei ole sidos.

25 15. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 14 mukainen kaava, tunnettu siitä, että se on

3-(syklopropyylifenyylimetyyli)-4-hydroksi-6-[4-pyridin-3-yylietoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni;

30 N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[4-(pyridin-3-yylietoksi)fenyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi tai

4-hydroksi-3-(1-fenyylipropyyli)-6-[4-(pyridin-3-yylietoksi)fenyyli]-2H-pyran-2-oni.

35

16. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 12 mukainen kaava, tunnettu siitä, että  $R^3W^1(CH_2)_mW(CH_2)_nA$  on määritetty siten, että A muodostaa spirosyklisen renkaan.

- 5 17. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 16 mukainen kaava, tunnettu siitä, että se on

N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]-bentseenisulfonamidi;

- 10 N-[3-[[6-(1-bentsyyliisiklopropyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]syklopropyyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

- N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]-  
15 bentseenisulfonamidi;

N-[3-[[6-(1-bentsyyliisiklopentyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]syklopropyyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

- N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(3-fenyyliipropyyli)syklopentyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklobutyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]-  
bentseenisulfonamidi;

- 25 N-[3-[[6-(1-bentsyyliisiklobutyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]syklopropyyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(3-fenyyliipropyyli)syklobutyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi;

- 30 N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(2-fenyylietyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyyli]-bentseenisulfonamidi;

- N-[3-[[6-(1-bentsyyliisiklopropyyli)-4-hydroksi-2-okso-2H-pyran-3-yyli]syklopropyyli]metyyli]fenyyli]bentseenisulfonamidi tai

N-[3-[syklopropyyli[4-hydroksi-2-okso-6-[1-(3-fenyy-  
lipropyyli)syklopropyyli]-2H-pyran-3-yyli]metyyli]fenyy-  
li]bentseenisulfonamidi.

- 5 18. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 2 mukainen  
kaava, tunnettu siitä, että  $(CH_2)_n W^2 A^1 (CH_2)_m W^3 R^3$  on määri-  
telty siten, että  $n$  on 0,  $W^2$  on sidos ja  $A^1$  ei ole sidos.

- 10 19. Yhdiste, jolla on patenttivaatimuksen 18 mukainen  
kaava, tunnettu siitä, että se on

6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-3-(2-isobutyyl-  
5-isopropyylifenyyl)-2H-pyran-2-oni;

6-(1-bentsyylipropyyli)-4-hydroksi-3-(2-metyyli-  
5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yyli)-2H-pyran-2-oni;

- 15 3-(3-syklopropyylimetyyli-5-isopropyylifenyyl)-4-  
hydroksi-6-[4-(pyridin-3-yyli)metoksi]fenyyli]-2H-pyran-2-  
oni tai

3-(3,5-di-isopropyylifenyyl)-4-hydroksi-6-[4-(pyri-  
din-3-yyli)metoksi]fenyyli]-2H-pyran-2-oni.