

549/46

KÖZZÉTÉTEL
PELDANY

62.210/SZE

75225

K I V O N A T

Proteáz enzimeket gátló és vírusellenes hatású 5,6-dihidro-piron-
-származékok

(1) általános képletű vegyületek, ezek gyógyászati lag
elfogadható sói, az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények,
továbbá eljárás mindezek alkalmazására egyes retrovírusok és/vagy
baktériumok által okozott fertőzések vagy betegségek leküzdése
céljából, ahol az (1) általános képletben

X jelentése OR_5 , NHR_5 , CH_2OR_5 , CO_2R_6 vagy SR_5 általános
képletű csoport, ahol

R_5 jelentése R_6 vagy COR_6 általános képletű csoport,

~~ahol~~

R_6 jelentése előfordulási helyétől függetlenül hidro-
génatom, egyenes szénláncú, 1-6 szénatomos alkil-
csoport, elágazó szénláncú vagy gyűrűs, 3-7 szén-
atomot tartalmazó alkilcsoport, 5-9 szénatomos
alkil-cikloalkil-csoport, benzilcsoport, fenil-
csoport vagy heterociklusos csoport; /.

Z jelentése oxigénatom vagy kénatom;

Y jelentése oxigénatom, kénatom, $C(R_6)_2$, NF vagy NR_6 általá-
nos képletű csoport;

R_1 és R_1' jelentése egymástól függetlenül $[CH_2]_{n1}-[W_1]_{n2}-[Ar]_{n2}-$
 $-[CH_2]_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$ általános képletű csoport;

R_2 jelentése a többi helyettesítőtől függetlenül az R_1 jelentésére megadott valamely csoport,
azzal a megkötéssel, hogy ha

W_1 jelentése heteroatom, akkor

n_1 jelentése 1, 2, 3 vagy 4;

R_3 jelentése a többi helyettesítőtől függetlenül az R_1 jelentésére megadott valamely csoport,
azzal a megkötéssel, hogy ha

W_1 jelentése heteroatom, akkor

n_1 jelentése 1, 2, 3 vagy 4;

R_2 és R_3 együttesen egy helyettesítetlen vagy helyettesített,
3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűt is képezhet, amelynek
helyettesítője egy vagy több, az R_7 jelentésére alább megadott csoport lehet;

R_4 jelentése $[W_3]-[CH_2]_{n_3}-[W_4]_{n_4}-[Ar]_{n_2}-[CH_2]_{n_3}-[W_2]_{n_4}-R_7$ általános képletű csoport;

n_1 jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4,

n_2 jelentése 0 vagy 1,

n_3 jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4,

n_4 jelentése 0 vagy 1, és

n_5 jelentése 0, 1 vagy 2;

W_1 , W_2 és W_4 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, $OCONR_7$,

$S(O)_{n_5}$, CO , $C(=NR_7)NR_7$, $CR_7=CR_7$, $C\equiv C$, NR_7 , CS , $C=N-R_7$,

$C=NOR_7$, NR_7SO_2 , SO_2NR_7 , $C=C(R_7)_2$, $CR_7N(R_7)_2$, CR_7OR_7 , $C(R_7)_2$,

NCO_2R_7 , NR_7CO_2 , CO_2 , $\text{NCON}(\text{R}_7)_2$, NR_7CONR_7 , NCOR_7 , NR_7CO vagy CONR_7 általános képletű csoport;

W_3 jelentése oxigénatom, OCONR_7 , $\text{S}(\text{O})_{\text{n}5}$, NR_7 , NR_7SO_2 , SO_2NR_7 , NCO_2R_7 , NR_7CO_2 , $-\text{O}-\text{CO}$, $\text{NCON}(\text{R}_7)_2$, NR_7CONR_7 , NCOR_7 vagy NR_7CO általános képletű csoport;

~~R_7 jelentése előfordulási helyétől függetlenül hidrogénatom, Ar csoport, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy alkenilcsoport, vagy pedig két R_7 csoport együttesen egy 3-7-tagú gyűrűs csoportot vagy ennek helyettesített származékát képezi, ahol a helyettesítő egy vagy több CO_2R_6 , COR_6 , $\text{CON}(\text{R}_6)_2$, $\text{NR}_6\text{CON}(\text{R}_6)_2$, NR_6COR_6 , OR_6 , $\text{S}(\text{O})_{\text{n}5}\text{R}_6$, $\text{N}(\text{R}_6)_2$ általános képletű csoport, klóratom, brómatom, fluoratom, trifluor-metil-csoport, Ar, OAr vagy $\text{S}(\text{O})_{\text{n}5}\text{Ar}$ általános képletű csoport;~~

Ar jelentése előfordulási helyétől függetlenül fenilcsoport, naftilcsoport, 5- vagy 6-tagú, 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusból leszarmaztatható csoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 8-10 atomot tartalmazó kondenzált gyűrűrendszerből leszarmaztatható csoport, vagy ezek helyettesített származéka, ahol a helyettesítő lehet fluoratom, klóratom, brómatom, cianocsoport, nitrocsoport,

$(\text{CH}_2)_{\text{n}6}\text{R}_6$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}6}\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}6}\text{N}(\text{R}_6)_2$,

$(\text{CH}_2)_{\text{n}6}\text{NR}_6\text{CON}(\text{R}_6)_2$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}6}\text{NR}_6\text{COR}_6$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}6}\text{OR}_6$,

~~$(\text{CH}_2)_{\text{n}6}\text{OCOR}_6$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}6}\text{OCON}(\text{R}_6)_2$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}6}\text{CO}_2\text{R}_6$,~~

~~$(CH_2)_{n_6}CON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n_6}COR_6$, CF_3 , $(CH_2)_{n_6}S(O)_{n_5}R_6$ általános képletű csoport, metiléndioxicsoport vagy 1,2-etiléndioxi-csoport; és~~

~~n_6 jelentése előfordulási helyétől függetlenül 0, 1, 2 vagy 3.~~

ell. b. i (1)

10

1343/96

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

28638

A

62.210/SZE

REGISZTERÉSEI PÉLDÁNY

Proteáz enzimeket gátló és vírusellenes hatású 5,6-dihidro-piron-
-származékok



- 2 -

A jelen találmány tárgyát olyan 5,6-dihidro-piron-származékok képezik, amelyek gátolják az aszpartil proteáz enzimeket, és különösen a retrovírusokban [beleértve a humán (emberi) immunhiány vírust (angol elnevezése: Human Immuno-deficiency Virus, rövidítése: HIV) is] található aszpartil proteáz enzimeket. Várható, hogy ezen 5,6-dihidro-piron-származékokat vírusellenes szerekként lehet majd alkalmazni, mégpedig a humán immunhiány vírus és más, aszpartil proteáz enzimet tartalmazó retrovírusok által okozott fertőzések kezelésére, továbbá hasznosak lesznek a retrovírusok által okozott betegségek [beleértve a szerzett immunhiányos tünetegyüttest (angol elnevezése: Aquired Immune Deficiency Syndrome, rövidítése: AIDS) is] kezelésében is.

Az AIDS elnevezést 1982 óta használják az immunhiány klinikai megnyilvánulásainak jelölésére. Később az AIDS kórokozójaként egy retrovírust, a humán immunhiány vírust írták le, e vírus a lentivírusok alcsaládjához tartozik. A humán immunhiány vírusnak legalább két fertőző törzsét azonosították, ezek a HIV-1 és a HIV-2. A jelen leírásban a "humán immunhiány vírus" elnevezést általános értelemben használjuk, amely a humán immunhiány vírus számos törzsét és mutánsát jelenti. A humán immunhiány vírus részletes tanulmányozása során a vírusellenes hatóanyagok kifejlesztésének számos megközelítését alkalmazták, így a vírusokban található aszpartil proteáz enzimek gátlását is [D. Richman, Control of Virus Diseases (A vírusos betegségek leküzdése), Az Általános Mikrobiológiai Társaság 45. szimpóziuma, 261 - 313. (1990)].



Az aszpartil proteáz enzimek számos retrovírusban megtalálhatók, így a macska immunhiány vírusban, a mieloblasztózis-
sal kapcsolatos vírusban, a humán immunhiány vírusban, és a
Rous-szarkóma vírusban [H. Toh és munkatársai, *Nature*, 315, 691.
(1985); J. Kay, B. M. Dunn, *Biochim. Biophys. Acta*, 1; 1048.
(1990); C. Cameron és munkatársai, *J. Biological Chem.*, 168,
11711 - 11720. (1993)]. Miután az ismert, retrovírusokban talál-
ható proteáz enzimek között vannak bizonyos szerkezeti hasonlós-
ágok, a HIV proteáz enzimet gátló vegyületek gátolhatnak más
retrovírusokban található proteáz enzimeket is.

A humán immunhiány vírusban jelenlevő aszpartil proteáz
enzim a felelős a vírusban keletkező prekursor poliproteinek,
mint a pol és a gag jelű poliproteinek poszttranszlációs pro-
cesszálásáért [a peptidszintézist követő másodlagos átalaku-
lás(ok)ért], lásd M. Graves, *Structure and Function of the*
Aspartic Proteases (Az aszpartil proteáz enzimek szerkezete és
működése), 395 - 405. (1991). E poliproteineknek az említett
proteáz enzim által végzett hasítása lényeges a vírus érési fo-
lyamatában, miután a poliprotein processzálásához szükséges pro-
teolitikus (fehérjehasító) aktivitást a gazdasejt enzimjei nem
képesek szolgáltatni. Fontos felfedezés volt annak felismerése,
hogy azok a vírusok, amelyek nem tartalmazzák ezt a proteáz en-
zimet, illetve amelyek egy hiányos működésű proteáz enzimet
termelő mutánst tartalmaznak, nem fertőzőek [C. Ping és munka-
társai, *J. Virol*, 63, 2550 - 2556. (1989) és N. Kohl és munka-
társai, *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*, 85, 4689 - 4690. (1987)].



Így kimutatták, hogy egy szelektív HIV proteáz enzim inhibitor (gátló anyag) akutan fertőzött sejtekben meggátolja a vírus elterjedését és a sejtekre nézve káros hatások létrejöttét [J. C. Craig és munkatársai, Antiviral Research, 16, 295 - 305. (1991)]. Ezért az a vélemény alakult ki, hogy a HIV proteáz enzim gátlása a vírusellenes gyógykezelés egyik ígéretes megközelítését jelenti.

Részletes összefoglalók tárgyalják a HIV proteáz enzim inhibitorokat [lásd például A. Tomasselli és munkatársai, Chimica Oggi, 9, 6 - 27. (1991) és T. Meek, J. Enzyme Inhibitor, 6, 65 - 98. (1992)]. Ezen inhibitorok többsége azonban peptid, és így gyógyszer-hatóanyagként nem alkalmazható, a legtöbb peptidszerkezetű hatóanyag jólismert farmakológiai hiányosságai miatt (kiválasztódás az epével, alacsony biológiai hozzáférhetőség és stabilitás az élettani közegben, stb.). Ezért a nem peptidszerkezetű HIV proteáz enzim inhibitorok igen fontosak, miután ezek nagyon hasznos gyógyászati hatóanyagokat szolgáltathatnak.

A JP 03-227923 számú japán szabadalmi leírás a humán immunhiány vírus ellenes hatású kumarin-származékokat ismerteti. E leírás azonban csak a 4-hidroxi-kumarint írja le különösen, anélkül, hogy hatásmechanizmusát tárgyalná.

A WO 89/07939 számú szabadalmi leírás nyolc kumarin-származékot ismerteti mint humán immunhiány vírus reverz transzkriptáz enzim inhibitor, amelyeknek vírusellenes hatásuk lehet. E kumarin-származékok a hexaklór-kumarin, a 7-acetoxi-kumarin, valamint az (A), (B), (C) és (D) képletű vegyületek.

Az (E) képletű warfarinról [3-(α -acetonil-benzil)-4-

-hidroxi-kumarin] R. Nagorny és munkatársai [AIDS, 7, 129 - 130. (1993)] leírták, hogy gátolja a sejtek nélkül, valamint a sejtek által közvetített humán immunhiány vírus fertőzést is. A warfarin volt azonban az egyetlen vizsgált piron-származék, és nem adták meg, hogy milyen mechanizmussal gátolja e vegyület a humán immunhiány vírust.

A jelen találmány szerinti 5,6-dihidro-pironoktól eltérő szerkezetű egyes flavonokról Fairli és munkatársai [Biochem. Biophys. Res. Comm., 188, 631 - 637. (1992)] azt írták le, hogy gátolják a HIV-1 proteáz enzimet. E flavonok az (F) és (G) képletű vegyületek.

A 3,206,476 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a magas vérnyomást csökkentő szerekként ismertet több piron-származékot, és különösen egyes 3-helyettesített-4-hidroxi-6-aril-2-piron-származékokat. E heterociklusokban a 3-as helyzetű helyettesítők köre azonban a halogénatomokra, amino-csoportokra és az alkanoil-amino-csoportokra korlátozódik.

A 3,818,046 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás több piron-származékot, mégpedig a 3-as helyzetben kénatomot tartalmazó szénláncot viselő 4-hidroxi-piron-származékot ismertet, mint a növekedést lassító és antimikrobiális szereket. Ezen (H) általános képletű pironok helyettesítői az alábbiak:

- | | |
|----|---|
| R | jelentése metilcsoport, |
| M | jelentése hidrogénatom vagy alkálifém atom, |
| R' | jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, fenilcsoport,
halogénezett fenilcsoport, nitro-fenil-csoport, rövid- |



- 6 -

szénláncú alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, benzilcsoport, fenil-etil-csoport, naftil-metil-csoport, halogénezett benzilcsoport, rövidszénláncú alkilcsoporttal helyettesített benzilcsoport, nitro-benzil-csoport, propargilcsoport, allilcsoport, ciklohexilcsoport, rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú tioalkilcsoport vagy adamantilcsoport; és
n jelentése 0, 1 vagy 2.

E pironok előállítását a 3,931,235 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás igényli.

Az EP 278742 számú európai szabadalmi bejelentés több herbicid hatású gyűrűs 2-benzoil-1,3-dion-származékot ismertet. Valamennyi ilyen vegyület a 3-as helyzetben benzoilcsoportot visel helyettesítőként. Ezek szerkezetét, a keto-tautomer formában az (I) általános képlettel jellemezhetjük, ahol

Y jelentése alkilcsoport vagy oxigénatom, és
X jelentése metiléncsoport, oxigénatom, kénatom vagy NR
 általános képletű csoport.

A jelen találmány nagyrészt a feltalálók azon rendkívüli felfedezésén alapszik, hogy egyes - igen széles körben megtervezett szerkezetű molekulák közül kiválasztott - új 5,6-dihidro-piron-származékok és rokonszerkezetű vegyületek hatékonyan gátolják a humán immunhiány vírus aszpartil proteáz enzimjét, és így meggátolják a humán immunhiány vírus által okozott fertőzést. A jelen találmány továbbá azon alapul, hogy a feltalálók betekintést nyertek a vírusellenes gyógyszerek hatásmechanizmusába, amelyre a humán immunhiány vírus ellenes vegyületekkel, beleértve

az 5,6-dihidro-pironokat is, kapcsolatos szerkezet-hatás összefüggések tanulmányozása során derült fény.

Várható, hogy a jelen találmány szerinti 5,6-dihidro-pironok rendkívül hasznosak lesznek az olyan vírusok (és különösen retrovírusok) által okozott fertőzések kezelési eljárásainak kialakításában, amely vírusoknak a replikációhoz (szaporodáshoz) és a fertőzőképességhez szükségük van aszpartil proteáz enzim aktivitásra. Egy ilyen retrovírus a humán immunhiány vírus. Ezért mint vírusgátló szerektől, ezen 5,6-dihidro-pironoktól az is elvárható, hogy nagyon hasznosak lesznek a vírusos kórokozókkal kapcsolatos betegségek és tünetegyüttesek kezelésében. Egy ilyen tünetegyüttes az AIDS.

A jelen leírásban ismertetjük a biológiai hatással rendelkező 5,6-dihidro-pironok hatékony szintézismódszereit, amelyek során vagy totálszintézissel alakítjuk ki az 5,6-dihidro-piron alapvázat, vagy pedig alkalmas helyettesítőket viselő 5,6-dihidro-pironokat módosítunk. Megadunk továbbá számos olyan példát, amelyek a kívánt funkciós csoportokat a megfelelő térhelyzetben tartalmazó specifikus 5,6-dihidro-pironok előállítását mutatják be.

Leírjuk továbbá a megadott 5,6-dihidro-pironoknak mint a HIV aszpartil proteáz enzim inhibitorainak azon vizsgálatát, amely egy undekapeptid enzim szubsztrát hidrolízisének tanulmányozásán alapul, továbbá ezen 5,6-dihidro-pironoknak mint a vírusok növekedését és fertőzőképességét gátló anyagoknak azon vizsgálatát, amely viszont a H9 sejtvonalaknak a HIV-1_{IIIB} jelű törzzsel való fertőzésének tanulmányozásán alapul. Ennek során meglepő mértékű,

nanomól szintű enzimgátlásokat figyelhetünk meg, amelyekhez megfelelő HIV ellenes aktivitás párosul.

A jelen feltalálók tervezik olyan gyógyászatilag hasznos, vírusellenes készítmények előállítását, amelyek hatóanyagként a jelen találmány szerinti egy vagy több 5,6-dihidro-piron-származékot és/vagy rokonszerkezetű vegyületet tartalmaznak, egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyag kíséretében. A feltalálók tervezik továbbá e készítmények alkalmazását, önmagukban vagy más, vírusellenes hatású kezelésekkel kombinálva, a retrovírusok által okozott fertőzések és betegségek (beleértve az AIDS-et is) kezelésére.

A jelen feltalálók tervezik olyan gyógyászatilag hasznos, baktériumellenes készítmények előállítását, amelyek hatóanyagként a jelen találmány szerinti egy vagy több 5,6-dihidro-piron-származékot és/vagy rokonszerkezetű vegyületet tartalmaznak, egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyag kíséretében.

A jelen találmány tárgyát az (1) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói képezik, ahol az (1) általános képletben

X jelentése OR_5 , NHR_5 , CH_2OR_5 , CO_2R_6 vagy SR_5 általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése R_6 vagy COR_6 általános képletű csoport, ahol

R_6 jelentése előfordulási helyétől függetlenül hidrogénatom, egyenes szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, elágazó szénláncú vagy gyűrűs, 3-7 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 5-9 szénatomos

alkil-cikloalkil-csoport, benzilcsoport, fenil-csoport vagy heterociklusos csoport;

Z jelentése oxigénatom vagy kénatom;

Y jelentése oxigénatom, kénatom, $C(R_6)_2$, NF vagy NR_6 általános képletű csoport;

R_1 és R_1' jelentése egymástól függetlenül $[CH_2]_{n1}-[W_1]_{n2}-[Ar]_{n2}-[CH_2]_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$ általános képletű csoport;

R_2 jelentése a többi helyettesítőtől függetlenül az R_1 jelentésére megadott valamely csoport,

azzal a megkötéssel, hogy ha

W_1 jelentése heteroatom, akkor

$n1$ jelentése 1, 2, 3 vagy 4;

R_3 jelentése a többi helyettesítőtől függetlenül az R_1 jelentésére megadott valamely csoport,

azzal a megkötéssel, hogy ha

W_1 jelentése heteroatom, akkor

n_1 jelentése 1, 2, 3 vagy 4;

R_2 és R_3 együttesen egy helyettesítetlen vagy helyettesített,

3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűt is képezhet, amelynek

helyettesítője egy vagy több, az R_7 jelentésére alább megadott csoport lehet;

R_4 jelentése $[W_3]-[CH_2]_{n3}-[W_4]_{n4}-[Ar]_{n2}-[CH_2]_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$ általános képletű csoport;

$n1$ jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4,

$n2$ jelentése 0 vagy 1,

$n3$ jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4,

$n4$ jelentése 0 vagy 1, és

- n_5 jelentése 0, 1 vagy 2;
- W_1 , W_2 és W_4 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, $CONR_7$, $S(O)_{n_5}$, CO , $C(=NR_7)NR_7$, $CR_7=CR_7$, $C\equiv C$, NR_7 , CS , $C=N-R_7$, $C=NOR_7$, NR_7SO_2 , SO_2NR_7 , $C=C(R_7)_2$, $CR_7N(R_7)_2$, CR_7OR_7 , $C(R_7)_2$, NCO_2R_7 , NR_7CO_2 , CO_2 , $NCON(R_7)_2$, NR_7CONR_7 , $NCOR_7$, NR_7CO vagy $CONR_7$ általános képletű csoport;
- W_3 jelentése oxigénatom, $CONR_7$, $S(O)_{n_5}$, NR_7 , NR_7SO_2 , SO_2NR_7 , NCO_2R_7 , NR_7CO_2 , $-O-CO$, $NCON(R_7)_2$, NR_7CONR_7 , $NCOR_7$ vagy NR_7CO általános képletű csoport;
- R_7 jelentése előfordulási helyétől függetlenül hidrogénatom, Ar csoport, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy alkenilcsoport, vagy pedig két R_7 csoport együttesen egy 3-7-tagú gyűrűs csoportot vagy ennek helyettesített származékát képezheti, ahol a helyettesítő egy vagy több CO_2R_6 , COR_6 , $CON(R_6)_2$, $NR_6CON(R_6)_2$, NR_6COR_6 , OR_6 , $S(O)_{n_5}R_6$, $N(R_6)_2$ általános képletű csoport, klóratom, brómatom, fluoratom, trifluor-metil-csoport, Ar, OAr vagy $S(O)_{n_5}Ar$ általános képletű csoport;
- Ar jelentése előfordulási helyétől függetlenül fenilcsoport, naftilcsoport, 5- vagy 6-tagú, 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusból leszarmasztatható csoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 8-10 atomot tartalmazó kondenzált gyűrűrendszerből leszarmasztatható csoport, vagy ezek helyettesített származéka, ahol a helyettesítő lehet fluoratom, klóratom, brómatom, cianocsoport, nitrocsoport, $(CH_2)_{n_6}R_6$, $(CH_2)_{n_6}C(Me)=CH_2$, $(CH_2)_{n_6}N(R_6)_2$, $(CH_2)_{n_6}NR_6CON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n_6}NR_6COR_6$, $(CH_2)_{n_6}OR_6$,

$(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OCOR}_6$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{OCON}(\text{R}_6)_2$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{CO}_2\text{R}_6$,
 $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{CON}(\text{R}_6)_2$, $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{COR}_6$, CF_3 , $(\text{CH}_2)_{n_6}\text{S}(\text{O})_{n_5}\text{R}_6$ általános képletű csoport, metiléndioxicsoport vagy 1,2-etiléndioxi-csoport; és

n_6 jelentése előfordulási helyétől függetlenül 0, 1, 2 vagy 3.

A jelen találmány szerinti előnyösebb vegyületek azon

(1) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése OR_5 általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom vagy COR_6 általános képletű csoport, ahol

R_6 jelentése a fenti;

Z jelentése oxigénatom;

Y jelentése oxigénatom, kénatom vagy metilénecsopot;

R_1 és R_1' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-atom, $(\text{CH}_2)_{n_1}\text{CO}_2\text{R}_6$, $(\text{CH}_2)_{n_1}\text{OR}_6$ vagy $(\text{CH}_2)_{n_1}\text{CON}(\text{R}_6)_2$ általános képletű csoport;

R_2 jelentése $[\text{CH}_2]_{n_1}-[\text{W}_1]_{n_2}-[\text{Ar}]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_2]_{n_4}-\text{R}_7$ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha

W_1 jelentése heteroatom, akkor

n_1 jelentése 1, 2, 3 vagy 4;

R_3 jelentése a többi helyettesítőtől függetlenül az R_2 jelen-tésére megadott valamely csoport;

R_2 és R_3 egy 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű részét képezheti, amely adott esetben helyettesítőként egy vagy több, az R_7 jelen-tésére megadott csoportot viselhet;

R_4 jelentése $[\text{W}_3]-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_4]_{n_4}-[\text{Ar}]_{n_2}-[\text{CH}_2]_{n_3}-[\text{W}_2]_{n_4}-\text{R}_7$ általános képletű csoport;

n_1, n_2, n_3, n_4 és n_5 jelentése a fenti;

W_1 jelentése oxigénatom, $S(O)_{n_5}$, CO , $CR_7=CR_7$, NR_7 , CR_7OR_7 , $C(R_7)_2$, NR_7CO_2 , CO_2 , NR_7CONR_7 , $CONR_7$ vagy NR_7CO általános képletű csoport;

W_2 jelentése a fenti;

W_3 jelentése oxigénatom, $S(O)_{n_5}$, NR_7 , NR_7CO_2 , NR_7CONR_7 vagy NR_7CO általános képletű csoport;

W_4 jelentése oxigénatom, $S(O)_{n_5}$, NR_7 , CR_7OR_7 , $C(R_7)_2$, NR_7CO_2 , NR_7CONR_7 , NR_7CO vagy $CONR_7$ általános képletű csoport;

R_7 jelentése a fenti;

Ar jelentése a fenti; és

n_6 jelentése a fenti.

A jelen találmány szerinti még előnyösebb vegyületek azon (1) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése hidroxilcsoport;

Z jelentése oxigénatom;

Y jelentése oxigénatom vagy metilénecssoport;

R_1 és R_1' jelentése hidrogénatom;

R_2 jelentése $[CH_2]_{n_1}-[W_1]_{n_2}-[Ar]_{n_2}-[CH_2]_{n_3}-[W_2]_{n_4}-R_7$ általános képletű csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha

W_1 jelentése heteroatom, akkor

n_1 jelentése 1, 2, 3 vagy 4;

R_3 jelentése $[CH_2]_{n_1}-[Ar]_{n_2}-[CH_2]_{n_3}-[W_2]_{n_4}-R_7$ általános képletű csoport;

R_2 és R_3 egy 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű részét képezheti, amely adott esetben helyettesítőként egy vagy több, az R_7 jelentésére megadott csoportot viselhet;

- R_4 jelentése $[W_3] - [CH_2]_{n3} - [W_4]_{n4} - [Ar]_{n2} - [CH_2]_{n3} - [W_2]_{n4} - R_7$ általános képletű csoport;
- n_1, n_2, n_3, n_4 és n_5 jelentése a fenti;
- W_1 jelentése oxigénatom, $S(O)_{n5}$, NR_7 , $CONR_7$ vagy $C(R_7)_2$ általános képletű csoport;
- W_2 jelentése a fenti;
- W_3 jelentése oxigénatom, $S(O)_{n5}$ vagy NR_7 általános képletű csoport;
- W_4 jelentése a többi helyettesítőtől függetlenül $CR_7=CR_7$, NR_7CONR_7 , $C(R_7)_2$ vagy NR_7CO általános képletű csoport, CO vagy CO_2 képletű csoport;
- R_6 jelentése a fenti;
- R_7 jelentése a fenti;
- Ar jelentése a fenti; és
- n_6 jelentése a fenti.

Még előnyösebbek azon (1) általános képletű vegyületek, ahol

- X jelentése hidroxilcsoport;
- Z jelentése oxigénatom;
- Y jelentése oxigénatom;
- R_1 és R_1' jelentése hidrogénatom;
- R_2 jelentése $CH_2-Ar-(CH_2)_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$,
 $CH_2-CH_2-Ar-(CH_2)_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$, $CH_2OAr-(CH_2)_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$ általános képletű csoport, ciklopentil-metil-csoport,
 $(CH_2)_4CON(R_7)_2$ általános képletű csoport, ciklohexil-metil-csoport, 2-(2- vagy 3-tetrahidrofuranil)-etil-csoport,
 2-(2- vagy 3-furanil)-etil-csoport, propilcsoport, butil-

- csoport, izobutilcsoport, pentilcsoport, izopentilcsoport, 2-ciklopropil-etil-csoport, $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ képletű csoport, $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_{n3}-[\text{W}_2]_{n4}-\text{R}_7$ általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport;
- R^3 jelentése $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_{n3}-[\text{W}_2]_{n4}-\text{R}_7$ általános képletű csoport, fenilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, 2- vagy 3-furil-csoport, 2- vagy 3-tienil-csoport, 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport, izobutilcsoport, pentilcsoport, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$ általános képletű csoport vagy izopentilcsoport;
- R_2 és R_3 egy helyettesítetlen vagy helyettesített, 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű részét képezheti, ahol a helyettesítő egy vagy több, az R_7 jelentésére fent megadott csoport lehet;
- R_4 jelentése a még előnyösebb (1) általános képletű vegyületek meghatározása során a fentiekben megadott;
- n_1, n_2, n_3, n_4 és n_5 jelentése a fenti;
- W_2, W_3 és W_4 jelentése a jelen találmány szerinti még előnyösebb vegyületek meghatározása során a fentiekben megadott;
- R_6 jelentése a fenti;
- R_7 jelentése a fenti;
- Ar jelentése a fenti; és
- n_6 jelentése a fenti.

A jelen találmány szerinti néhány legelőnyösebb vegyület például az alábbi:

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(3-fenil-propil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenoxi-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metil-propil)-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metil-propil)-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5-(3-klór-fenil)-2-[(2-fenil-etil)-tio]-1,3-ciklohexán-dion;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-tio-fenil)-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-fenil)-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(tercier-butyl)-fenil]-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

6-(4-klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

6-(3-klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-3-[(2-fenil-etil)-tio]-6-(4-benziloxi-fenil)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-6-(4-metoxi-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-6-(4-metil-tio-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-6-(4-metil-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

6-[1,1'-bifenil]-4-il-5,6-dihidro-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-6-[4-(tercier-butyl)-fenil]-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

6-(3-klór-fenil)-5,6-dihidro-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

6-([(1,1'-bifenil]-4-il-oxi)-metil]-5,6-dihidro-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

6-[1,1'-bifenil]-4-il-6-butyl-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

4-[2,3-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-5-(benzil-tio)-2H-pirán-2-il]-benzonitril;

6-(4-trifluor-metil-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

6-(3,5-diklór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

6-(pentafluor-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;



- 17 -

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-fenil)-3-[(2-fenil-eti)-tio]-
-2H-pirán-2-on;

6-(2-klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-
-2-on;

6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-
-2-on;

6-[1,1'-bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-
-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-propil-2H-pirán-
-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-6-propil-
-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-
-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-
-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-3-(benzil-tio)-
-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-3-[(2-fenil-
-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-
-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-(benzil-tio)-
-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-[(2-fenil-
-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;



- 18 -

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-[2-(4-morfolinil)-etoxi]-fenil]-6-
-(2-fenil-etil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;
1-[4-[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-5-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-
-pirán-2-il]-fenil]-5-fenil-1H-pirrol-2-propionsav;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-3-[(2-izopropil-fenil)-
-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-(3-benziloxi-
-benzil)-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(5-metil-2-izopropil-fenoxi)-6-fenil-6-
-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on;
N-(tercier-butyl)-1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-
-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-il]-metil]-ciklohexán-karbox-
amid;
6-butyl-3-[(1-etil-1H-indol-3-il)-tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-
-fenil-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-hidroxi-fenil)-3-(benzil-tio)-2H-
-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-hidroxi-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-
-tio]-2H-pirán-2-on;
[4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-(benzil-tio)-2H-pirán-6-il]-
-fenoxi]-ecetsav;
[4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-
-pirán-6-il]-fenoxi]-ecetsav;
[4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-(benzil-tio)-2H-pirán-6-il]-
-fenoxi]-ecetsav-etil-észter;
[4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-
-pirán-6-il]-fenoxi]-ecetsav-etil-észter;



- 19 -

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[4-[2-(4-tiomorfolinil)-etoxi]-fenil]-2H-pirán-2-on-S,S-dioxid;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-fenil-etil)-tio]-6-[4-[2-(4-tiomorfolinil)-etoxi]-fenil]-2H-pirán-2-on-S,S-dioxid;

4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-(benzil-tio)-2H-pirán-6-il]-benzoesav;

4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-6-il]-benzoesav;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(hidroxi-metil)-fenil]-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(hidroxi-metil)-fenil]-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-3-(5-metil-1-benzil-hexil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

3-[1-(ciklohexil-tio)-5-metil-hexil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

3-[2-ciklohexil-1-[(3-metil-butil)-amino]-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-3-[(4-metil-pentil)-benzil-amino]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-[(tetrahidro-furán-3-il)-metil]-2H-pirán-2-on;

2,3-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-(benzil-tio)-2H-pirán-3-
-acetamid;

2,3-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-(benzil-tio)-2H-pirán-3-
-vajsav-amid;

5-(4-hidroxi-butyl)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-
-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2(1H)-
-piridinon;

5,6-dihidro-4-hidroxi-1-metil-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-
-2(1H)-piridinon;

2-izopropil-2-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-
-etil)-tio]-2H-pirán-2-il]-metil]-hidrazin-karbonsav-benzil-
-észter;

N-[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-
-tio]-2H-pirán-2-il]-metil]-ciklopentil]-karbamid;

N-[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-
-tio]-2H-pirán-2-il]-metil]-ciklopentil]-N'-benzil-karbamid;

[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-tio]-
-2H-pirán-2-il]-metil]-ciklopentil]-karbaminsav-benzil-észter;

6-[(2,3-dimetil-1H-pirrol-1-il)-metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-
-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)-etil]-6-fenil-3-
-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-morfolinil)-etil]-6-fenil-3-
-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-morfolinil)-propil]-6-fenil-3-
-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-morfolinil)-butil]-6-fenil-3-
 -(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-tiomorfolinil)-etil]-6-fenil-3-
 -(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-tiomorfolinil)-propil]-6-fenil-3-
 -(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-tiomorfolinil)-butil]-6-fenil-3-
 -(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)-etil]-6-fenil-3-
 -(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(1-piperazinil)-propil]-6-fenil-3-
 -(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1-piperazinil)-butil]-6-fenil-3-
 -(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-etil]-6-
 -fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-6-
 -fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-6-
 -fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-morfolinil)-etil]-6-fenil-3-
 -[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-morfolinil)-propil]-6-fenil-3-
 -[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-morfolinil)-butil]-6-fenil-3-
 -[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-tiomorfolinil)-etil]-6-fenil-3-
 -[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-tiomorfolinil)-propil]-6-fenil-3-
 -[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-tiomorfolinil)-butil]-6-fenil-3-
 -[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)-etil]-6-fenil-3-
 -[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(1-piperazinil)-propil]-6-fenil-3-
 -[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1-piperazinil)-butil]-6-fenil-3-
 -[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-etil]-6-
 -fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-6-
 -fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-6-
 -fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[3-(4-mor-
 folinil)-3-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[4-
 -(4-morfolinil)-4-oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[5-
 -(4-morfolinil)-5-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[3-(4-tio-
 morfolinil)-3-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[4-
 -(4-tiomorfolinil)-4-oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[5-
 -(4-tiomorfolinil)-5-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[3-(1-pipe-
 razinil)-3-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[4-
 -(1-piperazinil)-4-oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[5-
 -(1-piperazinil)-5-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[3-(4-me-
 til-1-piperazinil)-3-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[4-
 -(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[5-
 -(4-metil-1-piperazinil)-5-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[3-(4-morfolinil)-3-
 -oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[4-(4-morfolinil)-4-
 -oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[5-(4-morfolinil)-5-
 -oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[3-(4-tiomorfolinil)-3-
 -oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[4-(4-tiomorfolinil)-4-
 -oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[5-(4-tiomorfolinil)-5-
-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[3-(1-piperazinil)-3-
-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[4-(1-piperazinil)-4-
-oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[5-(1-piperazinil)-5-
-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[3-(4-metil-1-pipera-
zinil)-3-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[4-(4-metil-1-pipe-
razinil)-4-oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[5-(4-metil-1-pipe-
razinil)-5-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

2-tercier-butil-3-[[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-
-fenil-etil)-2H-pirán-3-il]-tio]-benzoesav-metil-észter;

5-[3,6-dihidro-4-hidroxi-5-[[5-metil-3-(3-piridinil-metoxi)-2-
-izopropil-fenil]-tio]-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il]-pentánsav;

3-[[5-etil-2-(1-metil-2-hidroxi-etil)-fenil]-tio]-5,6-dihidro-
-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on;

5-[5-[(2-ciklopentil-5-izopropil-fenil)-tio]-3,6-dihidro-4-
-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il]-pentánsav;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-3-[[2-[2-(3-pi-
ridinil)-etil]-fenil]-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[[5-(2-hidroxi-etil)-3-(2-fenil-etil)-
-2-izopropil-fenil]-tio]-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on;



- 25 -

4-[[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6,6-difenil-2H-pirán-3-il]-tio]-2-hidroxi-indán;

3-[[4,5-dietil-2-(1-hidroxi-etil)-fenil]-tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(2-izopropil-5-metil-benzil)-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(3-hidroxi-metil-2-izopropil-5-metil-benzil)-6,6-difenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[4-(hidroxi-metil)-benzil]-6-pentil-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(3-hidroxi-benzil)-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[4-(piridin-3-il-metoxi)-benzil]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[2-izopropil-3-[2-(4-morfolinil)-etoxi]-benzil]-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(3-metil-1-fenil-but-2-enil)-6,6-difenil-2H-pirán-2-on;

3-[[1,4-di(tercier-butil)-1H-imidazol-2-il]-tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-3-(3-metil-1-propil-but-2-enil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[2-(hidroxi-metil)-benzil]-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

3-diizobutil-amino-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on;



- 26 -

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-3-(N-fenil-N-propil-amino)-2H-pirán-2-on;

3-(3,4-dihidro-2H-kinolin-1-il)-6-hexil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-amino]-6,6-difenil-2H-pirán-2-on;

6-butil-3-[[1,4-di(tercier-butil)-1H-imidazol-2-il]-amino]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on;

6-butil-3-(3,5-dimetil-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on;

3-[4-(benziloxi-metil)-1-(tercier-butil)-1H-imidazol-2-il]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

3-[1-(tercier-butil)-4-metil-1H-pirrol-2-il]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on;

6-[2-[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-fenil]-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

6-[2-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-fenil]-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

6-[2-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)-fenil]-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

1-hidroxi-4-[2-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-etil]-1H-piridin-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1H-indol-5-il)-etil]-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-3-(2-fenil-[1,3]-ditiolán-2-il)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-(2-fenil-etil)-6-[4-[(piridin-3-il)-metoxi]-fenil]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-fenil-6-[5-(benzil-amino)-2,2-dimetil-pentil]-2H-pirán-2-on;

5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-4,4-dimetil-pentánsav-benzil-amid;

1-[2-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-1-fenil-etil]-3-piridin-2-il-metil-karbamid;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(5-hidroxi-pentil)-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-tercier-butyl-észter;

6-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-butil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

1-[[3,5-dihidro-4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il]-metil]-ciklohexil]-metil-karbaminsav-benzil-észter;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-[2-(4-piridil)-etil]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-etil]-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-[3-(4-morfolinil)-fenil]-etil]-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-3-(benzil-tio)-6-(4-piridil)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-[2-(2-tienil)-etil]-2H-pirán-2-on;

6-[2-(2-furil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-[2-(1H-pirrol-2-il)-etil]-2H-pirán-2-on;

5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-metil-észter;

5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-etil-észter;

5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-propil-észter;

5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-izopropil-észter;

5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-tercier-butyl-észter;

5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-benzil-észter;

[3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-propil]-karbaminsav-tercier-butyl-észter;

[3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-propil]-karbaminsav-benzil-észter;

1-benzil-3-[3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-propil]-karbamid;

4-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-bután-1-szulfonsav-benzil-amid;

4-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-bután-1-szulfonsav-amid;

4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-5,6-dihidro-1H-piridin-2-on;

4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-on;

3-hidroxi-2-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-5-fenil-5-(2-fenil-etil)-ciklohex-2-enon;

3-hidroxi-2-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-5-fenil-ciklohex-2-enon;

4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-szulfonil]-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-3-(2-izopropil-benzoil)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-3-[metoxi-imino-(fenil)-metil]-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-3-[metil-imino-(fenil)-metil]-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

2,3-dihidro-4'-hidroxi-3,3-dimetil-5'-[(2-izopropil-fenil)-tio]-spiro[4H-1-benzopirán-4,2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on;

2,3-dihidro-4'-hidroxi-2,2-dimetil-5'-[(5-metil-2-izopropil-fenil)-tio]-spiro[1H-indén-1,2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on;

2,3-dihidro-4'-hidroxi-5'-[(5-metil-2-izopropil-fenil)-tio]-spiro[1H-indén-1,2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on;

4"-hidroxi-5"-[(5-metil-2-izopropil-fenil)-tio]-dispiro[ciklopropán-1,2'-(3'H)-[1H]indén-1',2"-[2H]pirán]-6"- (3"H)-on;

3,4-dihidro-4'-hidroxi-5'-[(5-metil-2-izopropil-fenil)-tio]-spiro[naftalin-1(2H),2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on;

3,4-dihidro-4'-hidroxi-2,2-dimetil-5'-[(5-metil-2-izopropil-fenil)-tio]-spiro[naftalin-1(2H),2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on;

3',4'-dihidro-4"-hidroxi-5"-[(5-metil-2-izopropil-fenil)-tio]-dispiro[ciklopropán-1,2'(1'H)naftalin-1',2"-[2H]pirán]-6"- (3"H)-on;

4-hidroxi-3-(2-izopropil-fenoxi)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-3-(2-izopropil-5-metil-fenoxi)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

3-(tercier-butyl-fenoxi)-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

5-[5-(2-ciklopentil-fenoxi)-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav;

4-hidroxi-3-(2-izopropil-5-metil-fenoxi)-6-(2-fenil-etil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

6-ciklopentil-metil-4-hidroxi-3-(2-izopropil-fenoxi)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

3-(ciklopropil-fenil-amino)-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

N-[3-[ciklopropil-[4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-3-il]-amino]-fenil]-benzol-szulfonamid;

[3-[ciklopropil-[4-hidroxi-2-oxo-6-(2-fenil-etil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-pirán-3-il]-amino]-fenil]-amid-kinolin-8-szulfonsav;

3-(ciklopropil-fenil-amino)-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-6-propil-
-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-6-izobutil-6-(2-fenil-etil)-3-(fenil-propil-amino)-5,6-
-dihidro-2H-pirán-2-on;

N-[4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pi-
rán-3-il]-N-fenil-metán-szulfonamid;

N-[6-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-5,6-
-dihidro-2H-pirán-3-il]-N-(3-metil-butil)-benzol-szulfonamid;

3-[ciklopentil-(ciklopentil-metil)-amino]-4-hidroxi-6-fenil-6-
-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-3-[metoxi-(fenil)-metil]-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-
-dihidro-2H-pirán-2-on;

3-[ciklopentil-(ciklopentiloxi)-metil]-4-hidroxi-6-(2-fenil-
-etil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

3-(1-ciklopentiloxi-3-metil-butil)-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-
-6-fenil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

6-ciklopentil-3-[ciklopentil-(izopropoxi)-metil]-4-hidroxi-6-
-(3-metil-butil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-(2-fenil-etil)-6-propil-
-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-6-izobutil-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-(2-fe-
nil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

3-[(2-tercier-butil-furán-3-il)-tio]-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fe-
nil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-3-[(3-izopropil-piridin-4-il)-tio]-6-fenil-6-(2-fenil-
-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

3-[(2-ciklopentil-piridin-3-il)-tio]-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;
 4-hidroxi-6-izobutil-3-[(3-izopropil-izoxazol-4-il)-tio]-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;
 5-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-2-(2-fenil-etil)-3,6-dihidro-2H-pirán-4-il-ecetsav-észter;
 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-5-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-4-il-propionsav-észter; és az
 5-[4-izobutiriloxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav.

A jelen leírásban az "alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-12 szénatomos szénhidrogén-csoportot jelent, ha nem adjuk meg másképp. Ilyen alkilcsoport például a metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport, izopropilcsoport, n-butyl-csoport, szekunder-butyl-csoport, tercier-butyl-csoport, n-pentil-csoport, n-hexil-csoport, n-heptil-csoport, n-oktil-csoport, n-nonil-csoport, n-decil-csoport, undecilcsoport és a dodecilcsoport. Ezen alkilcsoportok egy vagy több helyen telítetlen kötést, például szén-szén kettőskötést vagy hármaskötést tartalmazhatnak. Az alkilcsoport lehet helyettesítetlen, vagy 1-3 csoporttal helyettesített, ilyen helyettesítők például a fentiekben meghatározott alkilcsoport, alkoxicssoport és tioalkoxicssoport, hidroxilcsoport, merkaptocsoport, nitrocsoport, halogénatom, aminocsoport, formilcsoport, karboxilcsoport, cianocsoport, -NH-CO-R, -CO-NH-, CO₂R, -COR általános képletű



csoport, arilcsoport és/vagy heteroarilcsoport, ahol az R helyén szereplő alkilcsoportok, arilcsoportok és heteroarilcsoportok jelentése a fenti.

A "cikloalkilcsoport" kifejezés egy 3-12 szénatomos szénhidrogén-gyűrűből leszármaztatható csoportot jelent, ha nem adjuk meg másképp, ilyen csoport például a ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport és az adamantilcsoport. Ahol ez lehetséges, a cikloalkilcsoport tartalmazhat kettőskötéseket. A cikloalkilcsoport lehet helyettesítetlen, vagy 1-3 csoporttal helyettesített, ilyen helyettesítők például a fentiekben meghatározott alkilcsoport, alkoxics csoport és tioalkoxics csoport, a hidroxilcsoport, merkaptocsoport, nitrocsoport, halogénatom, aminocsoport, formilcsoport, karboxilcsoport, cianocsoport, -NH-CO-R , -CO-NHR- , $\text{-CO}_2\text{R}$, -COR általános képletű csoport, arilcsoport és/vagy heteroarilcsoport, ahol az R betűvel jelölt alkilcsoport, arilcsoport és heteroarilcsoport jelentése a fenti.

Az "alkil-cikloalkil-csoport" olyan cikloalkilcsoportot jelöl, amely alkilcsoportához kapcsolódik, ahol a cikloalkilcsoport és az alkilcsoport jelentése a fenti.

Az "alkoxics csoport" és a "tioalkoxics csoport" valamely olyan, a fentiekben meghatározott alkilcsoportot jelent, amely oxigénatomon, illetve kénatomon keresztül kapcsolódik.

A "spirociklus" kifejezés olyan karbociklusra vagy heterociklusra vonatkozik, amelyben a gyűrűt alkotó atomok láncolatának két vége egy gyűrű vagy szénlánc egyetlen szénatomján találkozik.



Az "arilcsoport" aromás csoportot jelent, ilyen például a fenilcsoport, benzilcsoport, naftilcsoport, bifenililcsoport, pirenilcsoport, antracenilcsoport, fluorenilcsoport vagy valamely olyan kondenzált, gyűrűs csoport, amelyben a fenilcsoport, naftilcsoport és valamely 5- vagy 6-tagú, 0-3 heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportok közül kettő vesz részt, ilyen 5- vagy 6-tagú gyűrűs csoportok például a kinolonból, izokinolonból, indolból, indánból, benzofuránból, benztiofénből, benzoxazolból, benzotiazolból, benzizoxazolból, kumarinból, benzimidazolból és más, hasonlókból leszármaztatható csoportok, amely arilcsoportok lehetnek helyettesíthetetlenek vagy 1-3 csoporttal helyettesítettek, ilyen helyettesítők a fentiekben meghatározott alkilcsoport, a fentiekben meghatározott alkoxics csoport, a fentiekben meghatározott tioalkoxics csoport, hidroxilcsoport, merkaptocsoport, nitrocsoport, halogénatom, aminocsoport, formilcsoport, karboxilcsoport, cianocsoport, $-NHCOR$, $-CONHR$, $-CO_2R$, $-COR$ általános képletű csoport, arilcsoport és/vagy heteroarilcsoport, ahol az R betűvel jelölt alkilcsoport, arilcsoport és a heteroarilcsoport jelentése a fenti.

A "heteroarilcsoport" és a "heterociklusos csoport", amelyeket általában "Ar" jelzéssel jelölünk, heterociklusos csoportot jelent, ilyen csoportok például a 2- vagy 3-tienilcsoport, 2- vagy 3-furanilcsoport, 2- vagy 3-pirrolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-imidazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-tiazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izotiazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izoxazolilcsoport, 3- vagy 5-1,2,4-triazolilcsoport, 4- vagy 5-1,2,3-triazolilcso-

port, tetrazolilcsoport, 2-, 3- vagy 4-piridinil-csoport, 3-, 4- vagy 5-piridazinil-csoport, 2-pirazinil-csoport, 2-, 4- vagy 5-pirimidinil-csoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolinil-csoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolinil-csoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-csoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzo[b]tienil-csoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolil-csoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzimidazolil-csoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil-csoport, 1- vagy 2-piperazinil-csoport, 2-, 3- vagy 4-morfolinil-csoport, 2-, 3- vagy 4-tiomorfolinil-csoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinil-csoport, 2- vagy 3-tetrahidrofuranil-csoport, 2-, 3- vagy 4-tetrahidropiranil-csoport, 2-, 3- vagy 4-piperidinil-csoport, 1-, 2-, 4-, 5- vagy 6-tetrahidro-pirimidinil-csoport, 2-dioxolinil-csoport, 2-, 4- vagy 5-imidazolidinil-csoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolinil-csoport, amelyek bármelyike lehet helyettesítetlen, vagy egy vagy két csoporttal helyettesített, ilyen helyettesítő például a fentiekben meghatározott alkilcsoport, a fentiekben meghatározott arilcsoport, a fentiekben meghatározott alkoxicssoport, a fentiekben meghatározott tioalkoxicssoport, hidroxilcsoport, merkaptocsoport, nitrocsoport, halogénatom, formilcsoport, aminocsoport, karboxilcsoport, cianocsoport, -NHCOR, -CO₂R, -COR általános képletű csoport, ahol az R betűvel jelölt csoport jelentése a fentiekben meghatározott alkilcsoport vagy fenilcsoport.

A "halogénatom" lehet fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom.



Egyes (1) általános képletű vegyületek képesek továbbá gyógyászatilag elfogadható savaddíciós és/vagy bázisokkal képzett sókat alkotni. E vegyületek valamennyi ilyen formája beletartozik a jelen találmány oltalmi körébe.

Az (1) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói például a nem-toxikus, szervetlen savakkal, például a sósavval, salétromsavval, foszforsavval, kén-savval, bróm-hidrogénsavval, jód-hidrogénsavval, fluor-hidrogén-savval, foszforossavval és más, hasonlókkal képzett sók, valamint a nem-toxikus, szerves savakkal, például az alifás egyértékű és kétértékű karbonsavakkal, a fenilcsoporttal helyettesített alkánsavakkal, a hidroxilcsoporttal helyettesített alkánsavakkal, a kétértékű alkánsavakkal, aromás savakkal, alifás és aromás szulfonsavakkal és más, hasonlókkal képzett sók. Ilyen sók például a szulfát, piroszulfát, hidrogén-szulfát, szulfit, hidrogén-szulfit, nitrát, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, acetát, trifluor-acetát, propionát, kaprilát, izobutirát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebacát, fumarát, maleát, mande-lát, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, dinitro-benzoát, ftalát, benzol-szulfonát, toluol-szulfonát, fenil-acetát, cit-rát, laktát, maleát, tartarát, metán-szulfonát és más, hasonlók. Figyelembe vesszük továbbá az aminosavakkal képzett sókat, mint például az arginát és más, hasonlók, valamint a glükonátot és a galakturonátot [lásd például Berge, S. M. és munkatársai, "Pharmaceutical Salts" (Gyógyászatilag elfogadható sók), Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1 - 19. (1977)].



Az említett bázikus vegyületek savaddíciós sóit úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázis formát valamely szokásos, önmagában ismert módon a kívánt savnak a sóképzéshez szükséges mennyiségével hozzuk érintkezésbe.

A gyógyászatilag elfogadható bázisokkal képzett addíciós sókat fémekkel vagy aminosokkal, például alkálifémekkel, alkáli-földfémekkel vagy szerves aminosokkal alakítjuk ki. A kationként használt fémek például a nátrium, kálium, magnézium, kalcium és más, hasonlóak. Alkalmas aminosok például az N,N'-dibenzil-etilén-diamin, klór-prokain, kolin, dietanol-amin, diciklohexil-amin, etilén-diamin, N-metil-glükamin és a prokain [lásd például Berge, S. M. és munkatársai, "Pharmaceutical Salts" (Gyógyászatilag elfogadható sók), Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1 - 19. (1977)].

Az említett savas jellegű vegyületek bázisokkal képzett addíciós sóit úgy állítjuk elő, hogy a szabad sav formát valamely szokásos, önmagában ismert módon a kívánt bázisnak a sóképzéshez szükséges mennyiségével hozzuk érintkezésbe.

A jelen találmány szerinti egyes vegyületek létezhetnek nem-szolvatált formában, valamint szolvatált formában is, beleértve a hidratált formákat is. A szolvatált formák, beleértve a hidratált formákat is, általában egyenértékűek a nem-szolvatált formákkal, és úgy tekintjük, hogy e formák is beletartoznak a jelen találmány oltalmi körébe.

A jelen találmány szerinti egyes vegyületekben egy vagy több királis centrum van, valamennyi ilyen centrum R(D)- vagy S(L)-konfigurációban lehet. A jelen találmány oltalmi köre magá-

ban foglalja valamennyi enantiomer és epimer formát, valamint ezek megfelelő keverékeit is.

A jelen találmány szerinti vegyületeket elkészíthetjük és adagolhatjuk nagyszámú orális (szájon át alkalmazott) vagy parenterális (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével alkalmazott) dózisformában. Így, adagolhatjuk a jelen találmány szerinti vegyületeket injekció útján, vagyis intravénásan (vénába), intramuszkulárisan (izomba), intrakután (bőrbe), szubkután (bőr alá), intraduodenálisan (vékonybélbe) vagy intraperitoneálisan (hasüregbe). Adagolhatjuk továbbá a jelen találmány szerinti vegyületeket belélegzés útján is, például az orron át. Ezenkívül, a jelen találmány szerinti vegyületeket transzdermálisan (bőrön át) is adagolhatjuk. A szakemberek előtt nyilvánvaló, hogy az alábbiakban ismertetett dózisformák hatóanyagként vagy valamely (1) általános képletű vegyületet, vagy egy (1) általános képletű vegyületnek megfelelő, gyógyászatilag elfogadható só tartalmazhatnak.

Amikor a jelen találmány szerinti vegyületekből gyógyászati készítményeket állítunk elő, akkor az e célra használt, gyógyászatilag elfogadható vivőanyagok lehetnek szilárd vagy cseppfolyós halmazállapotúak. A szilárd gyógyszerformák lehetnek például porok, tabletták, pilulák, kapszulák, ostyatokok, kúpok és diszpergálható granulátumok. A szilárd halmazállapotú vivőanyag állhat egy vagy több anyagból, amelyek higítószerként, ízesítőszerként, kötőanyagként, konzerválószerként, a tabletták szétesését elősegítő szereként, vagy a hatóanyagot magukba foglaló anyagként szolgálhatnak.

A porok esetében a vivőanyag finom eloszlású szilárd anyag, amelyet összekeverünk a finom eloszlású hatóanyaggal.

A tabletták esetében a hatóanyagot megfelelő arányban összekeverjük valamely olyan vivőanyaggal, amelynek megvannak a szükséges kötő tulajdonságai, majd a keveréket a kívánt alakra és méretre préseljük. A porok és tabletták előnyösen 5 - 10 %-tól körülbelül 70 %-ig terjedő mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak. Alkalmas vivőanyagok a magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakanta, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, az alacsony olvadáspontú viaszok, kakaóvaj és más, hasonlóak. A "készítmény" kifejezést úgy értelmezzük, hogy ez magában foglalja azon készítményt is, amelyben a hatóanyag valamely kapszulát képző anyagba belefoglalva van jelen, vagyis e készítmény olyan kapszula, amelyben a hatóanyag más vivőanyagokkal együtt vagy azok nélkül van jelen, a vivőanyag körülveszi a hatóanyagot, és azzal kapcsolatban áll. Hasonló módon, a "készítmény" kifejezésbe beleértjük az ostyatokokat és a szögletes tablettákat is. Az orálisan (szájon át) adagolt szilárd dózisformákként tablettákat, porokat, kapszulákat, pirulákat, ostyatokokat és szögletes tablettákat használhatunk.

A kúpok előállítására céljából először egy alacsony olvadáspontú viaszt, például a zsírsav-gliceridek keverékét vagy kakaóvaját megolvasztunk, majd egyenletesen eloszlatjuk benne a hatóanyagot, például keverés útján. Ezután a megolvasztott, homogén keveréket alkalmas méretű öntőformákba öntjük, majd hagyjuk lehűlni, és ezáltal megszilárdulni.



A cseppfolyós halmazállapotú készítmények például az oldatok, szuszpenziók és az emulziók, például a vízzel vagy vizes propilén-glikol-oldatokkal készült ilyen elegyek. Parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével), injekció formájában adagolt, cseppfolyós halmazállapotú készítményeket vizes poli-etilén-glikol-oldattal készült oldatok formájában állíthatunk elő.

Az orálisan adagolható vizes oldatokat úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot feloldjuk vízben, és kívánt esetben hozzáadunk alkalmas színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, stabilizálószereket és/vagy sűrítőszereket.

Az orálisan adagolható vizes szuszpenziókat úgy készíthetjük el, hogy a finom eloszlású hatóanyagot egy viszkózus anyag segítségével diszpergáljuk vízben, ilyen viszkózus anyagok például a természetes és szintetikus mézgák, gyanták, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz és más, hasonló, önmagában ismert szuszpendálószer.

A készítmények között lehetnek olyan, szilárd formájú készítmények is, amelyeket kevéssel a felhasználás előtt orálisan adagolható, cseppfolyós halmazállapotú készítményekké kell alakítani. Ilyen cseppfolyós halmazállapotú készítmények lehetnek az oldatok, szuszpenziók és az emulziók. Az említett készítmények a hatóanyagon kívül tartalmazhatnak színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, stabilizálószereket, puffer-anyagokat, természetes vagy mesterséges édesítőszereket, diszpergálószeret, sűrítőszereket, az oldást elősegítő anyagokat és más, hasonlókat.

A gyógyászati készítmények előnyösen egységnyi dózist

tartalmazó formában készülnek. Az ilyen formákban a készítményt dózisegységekre osztva állítjuk elő, e dózisegységek a hatóanyag megfelelő mennyiségeit tartalmazzák. Az egységnyi dózist tartalmazó forma lehet valamely becsomagolt készítmény, ahol a csomag a készítmény elkülönített mennyiségeit tartalmazza, ilyenek például a becsomagolt tabletták, kapszulák, valamint a fiolákba vagy ampullákba csomagolt porok. Továbbá, az egységnyi dózist tartalmazó forma lehet maga a kapszula, a kerek vagy szögletes tabletták vagy az ostyák, vagy pedig lehet bármely említett forma megfelelő számú darabja, becsomagolt formában.

Az egységnyi dózist tartalmazó készítményben jelenlevő hatóanyag mennyisége 0,1 mg és 100 mg között, és előnyösen 0,5 mg és 100 mg között változhat, illetve ilyen értékre állítjuk be, mégpedig az alkalmazás céljától és a hatóanyag hatáserősségétől függően. Kívánt esetben a készítmény tartalmazhat más, a hatóanyaggal összeférhető gyógyászati hatóanyagokat is.

Ha a jelen találmány szerinti vegyületeket a gyógyászatban a retrovírus proteáz enzimek antagonistáiként, valamely retrovírus, beleértve a humán immunhiány vírust is, által okozott fertőzés kezelésére szolgáló hatóanyagokként, vagy pedig az AIDS-nek tulajdonítható betegségek kezelésére szolgáló hatóanyagokként kívánjuk használni, akkor a jelen találmány szerinti gyógyászati eljárásban használt vegyületeket eleinte naponta és testtömeg kilogrammonként körülbelül 0,01 mg és körülbelül 100 mg közötti mennyiségben adagoljuk. Előnyösen a napi dózis testtömeg kilogrammonként körülbelül 0,01 mg és körülbelül 10 mg között van. A dózisok változóak lehetnek azonban az adott beteg szük-

ségeitől, a kezelni kívánt állapot súlyosságától és az alkalmazott vegyülettől függően. Egy adott helyzetben az alkalmas dózist a szakemberek meg tudják határozni. A kezelést általában kis dózisokkal kezdjük, amelyek az adott vegyület optimális dózisát nem érik el. Ezután kis lépésekben növeljük a dózist, mindaddig, amíg az adott körülmények között optimális hatást el nem érjük. Kívánt esetben a teljes napi dózist feloszthatjuk több részre, és a nap folyamán több részletben adhatjuk be.

Az 5,6-dihidro-piron-származékok általános szintézismódszerei

Az A-reakcióvázlat a (III) általános képletű, helyettesített dihidro-piron-származékok előállításának egyik módszerét szemlélteti.

Eszerint az (I) képletű acetecetsav-metil-észtert először tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben, -20°C és $+10^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten egy fém-hidriddel, előnyösen nátrium-hidriddel kezeljük, majd valamely oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben, -20°C és $+10^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten egy erősebb bázissal, általában n-butil-lítiummal kezeljük, így a dianiont készítjük el. Ezt követően a reakcióelegyhez egy megfelelően helyettesített aldehidet vagy ketont adunk, hagyjuk a reakciót további 15 perc és 24 óra közötti idő alatt lejátszódni, és végül az elegyet feldolgozzuk, így a (II) általános képletű β -keto-laktont (dihidro-piront) kapjuk. A (II) általános képletű vegyületből úgy állítjuk elő a (III) általános képletű pironokat mint célvegyületeket, hogy egy semleges bázist, például trietil-amint és/vagy nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmazó etanolban vagy dimetil-formamidban mint oldószerben, 25°C és 80°C közötti

hőmérsékleten egy alkalmas elektrofil reagenssel, például egy tiotoziláttal, egy alkil-halogeniddel vagy más, hasonlókkal reagáltatjuk.

A jelen találmány szerinti vegyületek fenti szintézisútja, valamint más szintézisútjai céljaira is, a kiindulási vegyületekben, a reakciók köztitermékeiben vagy a reakciók termékeiben jelenlévő, reakcióképes csoportokat egyes kémiai reakciók idejére olyan védőcsoportokkal védhetjük, amelyek a reakcióképes funkciós csoportokat egy-egy reakció körülményei között lényegében semlegessé teszik. [Lásd például: Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok a szintetikus szerves kémiában), II. kiadás, szerkesztette: T. W. Green és P. G. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991]. Így például az alábbiakban említett védőcsoportokat használhatjuk az egymással összemérhető reakcióképességű aminocsoportok, hidroxilcsoportok és más csoportok védelmére: karbonsavakból leszármaztatható acilcsoportok, például formilcsoport, acetilcsoport, trifluor-acetil-csoport; alkoxi-karbonil-csoportok, például etoxi-karbonil-csoport, tercier-butoxi-karbonil-csoport, β,β,β -triklór-etoxi-karbonil-csoport, β -jód-etoxi-karbonil-csoport; ariloxi-karbonil-csoportok, például benziloxi-karbonil-csoport, p-metoxi-benziloxi-karbonil-csoport, fenoxi-karbonil-csoport; trialkil-szilil-csoportok, például trimetil-szilil-csoport és tercier-butil-dimetil-szilil-csoport; használhatunk továbbá olyan csoportokat, mint például a tritilcsoport, tetrahidropiránil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfenil-csoport, difenil-foszfinil-csoport, p-toluol-szulfonil-csoport és benzilcsoport. A szintézis egy

adott reakciójának kivitelezése után a védőcsoportokat önmagában ismert módszerekkel hasíthatjuk le. Így például a tercier-butoxi-karbonil-csoportot savas hidrolízis útján, a tritilcsoportot hidrogenolízis útján, a tercier-butyl-dimetil-szilil-csoportot fluorid-ionokkal való kezelés útján, és a β,β,β -triklór-etoxi-karbonil-csoportot cinkkel való kezelés útján távolíthatjuk el.

A B-reakcióvázlaton bemutatjuk a 3-as szénatomon helyettesített dihidro-piron-származékok egy további szintézismódját.

Eszerint az (I) képletű acetecetsav-észtert egy alkalmas oldószerben, például tetrahydrofuranban, dietil-éterben vagy alkoholban, -20°C és 10°C közötti hőmérsékleten valamely bázissal, például nátrium-hidriddel vagy nátrium-etiláttal kezeljük, majd a kapott aniont egy megfelelően helyettesített alkil-halogeniddel vagy benzil-halogeniddel, mégpedig szokásosan a bromiddal vagy jodiddal reagáltatjuk, így az (V) általános képletű, ahol

Y jelentése metilén-csoport,

ketoészterhez jutunk. Egy másik módszer szerint eljárhatunk úgy is, hogy a (IV) általános képletű klór-acetecetsav-észtert előnyösen egy alkalmas bázis, például trietil-amin, piperidin vagy piridin jelenlétében, egy alkalmas oldószerben, például diklór-metánban, -10°C és $+25^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten egy tiollal reagáltatjuk, és így olyan (V) általános képletű ketoésztert állítunk elő, ahol

Y jelentése kénatom

[lásd: see Z. Yoshida és munkatársai, Tetrahedron 26, 2987. (1970)]. A szükséges tiolokat a megfelelő fenolokból vagy a Newman-Kwart-féle átrendeződéssel állíthatjuk elő [lásd például H. Kwart és H. Omura, J. Amer. Chem. Soc. 93, 7250. (1971); M. S. Newman és F. W. Hetzel, Org. Synth. Coll. Vol. VI, 824. (1988); M. S. Newman és H. A. Karnes, J. Org. Chem. 31, 3980. (1966)], vagy pedig a megfelelő jódbenzolból nikkel katalizátor jelenlétében tiokarbamiddal végzett nukleofil helyettesítési reakció útján [K. Takagi, Chem. Letters, 1307. (1985)]. Hasonló módon, a (IV) általános képletű vegyületet egy alkalmas oldószerben, például benzolban, dimetil-formamidban vagy tetrahidrofurán és hexametil-foszforsav-triamid elegyében, -10°C és 25°C közötti hőmérsékleten valamely alkoholáttal reagáltatva az Y helyén oxigénatomot tartalmazó (V) általános képletű acetecet-sav-észtert kapjuk [T. Sasaki és munkatársai, Tetrahedron, 38, 85. (1982)]. Ezután az (V) általános képletű köztitermékből az A-reakcióvázlaton bemutatott általános módszerrel juthatunk a (VI) általános képletű dihidro-piron-származékokhoz.

A 3-as helyzetben aminocsoportot viselő analógokat a C-reakcióvázlattal szemléltetett módon állíthatunk elő.

E módszerben egy (VII) általános képletű észtert egy alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben, -78°C és 0°C közötti hőmérsékleten egy alkalmas bázissal, például lítium-diizopropil-amiddal kezelünk, majd az így kialakított aniont egy megfelelően helyettesített acilezőszerrel, például egy (VIII) általános képletű észterrel reagáltatjuk, így a (IX) általános képletű ketoésztert kapjuk. A (IX) általános

képletű vegyületeket például egy alkalmas bázissal, mint például nátrium-hidroxiddal vagy egy nátrium-alkoholáttal való kezelés útján gyűrűbe zárjuk, és így a kívánt (X) általános képletű dihidro-piron-származékokhoz jutunk.

Bármely (III), (VI) vagy (X) általános képletű 4-hidrox-2H-pirán-2-ont kialakíthatjuk oly módon, hogy az R_1 és R_2 csoportok valamelyikén egy alkalmas lehasadó csoportot (például halogénatomot, acetátcsoporthat, tozilátcsoporthat és más, hasonlókat) viseljen. Az ilyen lehasadó csoportokat primer vagy szekunder aminokkal helyettesíthetjük, és ezzel gazdagíthatjuk az R_1 és/vagy R_2 csoportok helyettesítőinek körét. Az ilyen helyettesítéseket alkoholban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban, -10°C és 125°C közötti hőmérsékleten végezzük. Hasonló módon, ha R_1 vagy R_2 tartalmaz egy karboxilcsoportot vagy ezzel rokon csoportot, akkor az ezen csoporton elvégzett további kémiai átalakítások révén ugyancsak bővíthetjük az R_1 és/vagy R_2 csoportok helyettesítőinek körét. Ilyen reakciók lehetnek például az önmagában ismert módon elvégzett észteresítési vagy amidképzési reakciók.

Továbbá, bizonyos 4-hidrox-2(1H)-piridinon-származékok, mint például a (XI) általános képletű vegyületek, ismertek [lásd például M. J. Ashton és munkatársai, *Heterocycles*, 28, (2), 1015. (1989)], ezeket az 5,6-dihidro-piron-származékokkal analóg, kívánt proteáz inhibitorokká és vírusellenes szerekké alakíthatjuk, ha a (II) általános képletű vegyületeknek a (III) általános képletű vegyületekké való átalakítására az A-reakcióvázlaton bemutatott módszerekhez hasonló reakciókba visszük azokat.

Helyettesített 1,3-ciklohexán-dion-származékokat a Werbel által leírt módon állíthatunk elő [lásd J. Med. Chem. 35, 3429 - 3447. (1992) és az ott idézett közlemények]. Az 1,3-ciklohexán-dion-származékokat helyettesített analógokká alakíthatjuk, ha a (II) általános képletű vegyületeknek a (III) általános képletű vegyületekké való átalakításához hasonló reakciókba visszük azokat.

Tetrahidro-(tio)-pirán-2,4-dion-származékokat a 4,842,638 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett, valamint az abban említett közleményekben leírt módon állíthatunk elő. A tetrahidro-(tio)-pirán-2,4-dion-származékokat különféle helyettesített analógokká alakíthatjuk át, ha a (II) általános képletű vegyületeknek a (III) általános képletű vegyületekké való átalakításához hasonló reakciókba visszük azokat.

A 3-as helyzetben tiocsoportot tartalmazó származékokat a D-reakcióvázlattal szemléltetett módon is előállíthatunk.

E célból úgy járunk el, hogy egy (II) általános képletű dihidro-piront egy alkalmas oldószerben, például tercier-butanolban 1 - 18 óra közötti reakcióidő alatt egy alkalmas brómozószerrel, például N-bróm-szukcinimiddel kezelünk. A kapott (XII) általános képletű brómozott köztiterméket általában egy alkalmas bázis, például piridin vagy piperidin jelenlétében, egy alkalmas oldószerben, például diklór-metánban, 0°C és +25°C közötti hőmérsékleten egy tiollal reagáltatjuk, így a kívánt (XIII) általános képletű termékhez jutunk.

A 3-as helyzetben szénatomon keresztül kapcsolódó helyettesítőt viselő származékok egy további lehetséges előállításmódját mutatjuk be az E-reakcióvázlaton.

Ennek értelmében egy (II) általános képletű dihidro-piront egy alkalmas savkloriddal reagáltatunk, majd a terméket a 4,842,638 számú (1989) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett valamely eljárással átrendezve a (XV) általános képletű köztiterméket kapjuk. A (XV) általános képletű vegyület ketocsoportját egy alkalmas redukálószerrel, például nátrium-ciano-bór-hidriddel vagy katalizátor jelenlétében hidrogénnel metilén-csoporttá redukálva (XVI) általános képletű vegyületet kapunk.

Az F-reakcióvázlaton bemutatunk egy további lehetséges módszert bizonyos olyan 4-hidroxí-2H-pirán-2-on-származékok [például (III) vagy (VI) általános képletű vegyületek] előállítására, amelyek a reakcióvázlaton bemutatott típusú komplex amidcsoportot tartalmaznak az R_1 és/vagy R_2 helyén.

Az ehhez szükséges (XVII) általános képletű savat, amelyet irodalmi körülmények között állítunk elő, dimetil-formamidban és diklór-metánban, 0°C és 75°C közötti hőmérsékleten gyűrűbe zárjuk, így a (XVIII) általános képletű laktont kapjuk. Ezután a lakton gyűrűjét oldószer nélkül, vagy valamely olyan oldószerben, mint például a toluol, $75 - 110^\circ\text{C}$ hőmérsékleten egy megfelelően helyettesített aminnal felnyitjuk, így a (XIX) általános képletű keton-amidhoz jutunk. Ezt a (XIX) általános képletű amidot ezután az A-reakcióvázlaton bemutatott módon a dianionnal kezeljük, és így a (XX) általános képletű laktonhoz jutunk, amely azonos egy

olyan (II) általános képletű vegyülettel, ahol R_1 az új, amidcsoportot tartalmazó lánc.

A (XX) általános képletű vegyületeket az A-reakcióvázlat ismertetésénél bemutatott körülmények között alakíthatjuk át a célvegyületekké.

A jelen találmány szerinti vegyületek kétféle tautomer formában, vagyis az enol- és keto-formában létezhetnek, lásd az A-reakcióvázlatot. Mindkét forma, valamint ezek keverékei is beletartoznak a jelen találmány szerinti vegyületek előnyös körébe.

A helyettesített fenil-propiofenon-származékokat úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő kalkonokat tetrahidrofuránban, 5 %-os, bárium-szulfátra lecsapott palládium mint katalizátor jelenlétében hidrogénezzük.

A kalkonokat Kohler és Chadwell módszerével állítjuk elő [Org. Synth. Coll. Vol. I, 78. (1941)].

Az 5,6-dihidro-piron-származékok előállításai módszerei

1. számú általános módszer

Hexánnal kimosott nátrium-hidrid vízmentes tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0°C hőmérsékleten aceticet-sav-metil-észtert csepegtetünk, és a reakcióelegyet 15 perc és 1 óra közötti ideig 0°C hőmérsékleten keverjük. Utána 0°C hőmérsékleten n-butil-lítiumot adunk hozzá, és az elegyet 15 perc és 1 óra közötti ideig 0°C hőmérsékleten keverjük. Ezt követően a dianionhoz hozzáadjuk az aldehid vagy keton tetrahidrofuránnal készült oldatát, és az elegyet 15 perc és 24 óra közötti ideig



- 50 -

0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és további 15 perc és 24 óra közötti ideig keverjük. Ezután a reakcióelegyhez vizet adunk, majd az elegyet keverjük, a keverés tarthat 15 percig vagy ennél hosszabb ideig, akár éjszakán át is. Az elegyet dietil-éterrel kirázzuk, a vizes részt 0°C hőmérsékleten 2 - 6 normál sósavval pH = 1 - 2-re savanyítjuk, és a vizes részt etil-acetáttal vagy diklór-metánnal kirázzuk. A savas oldat kirázásával kapott szerves részeket egyesítjük, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk.

A. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 13,67 g acetecetsav-metil-észtert, 8,5 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 73,6 ml 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 10 g benzaldehidet és 300 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig -78°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. Az elegy betöményítése után a szilárd anyagot kiszűrjük, op.: 145-146°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,8 - 3,05 (m, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,7 (d, 1 H), 5,7 (dd, 1 H), 7,3 - 7,5 (m, 5 H).

B. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(2-metil-propil)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 12 g acetecetsav-metil-észtert, 4,3 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 64,5 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 10 g izovalerofenont és 300 ml tetrahidrofuránt használva. Az izovalerofenon hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig -78°C hőmérsékleten, majd 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyersterméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 60:40-től 40:60-ig változó arányú elegyeit használjuk. A szilárd terméket dietil-éterrel eldörzsöljük, op.: $123,5-125^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , delta):

0,81 (d, 3 H), 0,89 (d, 3 H), 1,6 - 1,7 (m, 1 H),
1,91 (m, 2 H), 2,90 (d, 1 H), 2,95 (d, 1 H),
3,25 (d, 1 H), 3,35 (d, 1 H), 7,25 - 7,45 (m, 5 H).

C. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 5 ml acetecetsav-metil-észtert, 2,0 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 25 ml 2,0 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 7,0 ml 4-metoxi-benzaldehydet és 150 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: $159-162^{\circ}\text{C}$ (bomlik).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,91 (dd, 2 H), 3,57 (dd, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 5,66
(dd, 1 H), 6,93-6,97 (m, 2 H), 7,30 - 7,34 (m, 2 H).

D. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-[4-(metil-tio)-fenil]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 10 ml acetecetsav-metil-észtert, 4,0 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 60 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 18,8 ml 4-metil-tio-benzaldehydet és 200 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: $139-141^\circ\text{C}$.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,51 (s, 3 H), 2,92 (dd, 2 H), 3,58 (dd, 2 H), 5,68
(dd, 1 H), 7,27-7,31 (m, 4 H).

E. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-fenil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 10 ml acetecetsav-metil-észtert, 3,7 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 58 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 10,9 ml p-tolualdehydet és 250 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagy-

juk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 138-139°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,39 (s, 3 H), 2,93 (dd, 2 H), 3,58 (dd, 2 H), 5,69 (dd, 1 H), 7,23-7,31 (m, 4 H).

F. példa

(+)-6-[4-(Tercier-butil)-fenil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 5,0 ml acetecetsav-metil-észtert, 2,0 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 31,5 ml 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 9,0 ml 4-(tercier-butyl)-benzaldehydet és 100 ml tetrahydrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 164-165°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

1,33 (s, 9 H), 2,94 (dd, 2 H), 3,59 (dd, 2 H), 5,69 (dd, 1 H), 7,31-7,47 (m, 4 H).

G. példa

(+)-6-(4-Klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 10 ml acetecetsav-metil-észtert, 3,9 g nátrium-

-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 58 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 13,5 g 4-klór-benzaldehydet és 250 ml tetrahydrofuránt használva. Az aldehyd hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 149-150°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,83 (dd, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 3,60 (dd, 2 H), 5,67 (dd, 1 H), 7,33-7,44 (m, 4 H).

H. példa

(+)-6-(3-Klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 5,0 ml acetecetsav-metil-észtert, 2,0 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 25 ml 2,0 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 6,5 ml 3-klór-benzaldehydet és 150 ml tetrahydrofuránt használva. Az aldehyd hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 122-124°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,83 (dd, 1 H), 2,96 (dd, 1 H), 3,60 (dd, 2 H), 5,68 (dd, 1 H), 7,25-7,42 (m, 4 H).

I. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-benziloxi-fenil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 5,0 ml acetecetsav-metil-észtert, 2,0 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 25 ml 2,0 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 12,0 g 4-benziloxi-benzaldehydet és 150 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 165-166°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,91 (dd, 2 H), 3,56 (dd, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 5,65 (dd, 1 H), 6,98-7,04 (m, 2 H), 7,30 - 7,44 (m, 7 H).

J. példa

(+)-6-(1,1'-Bifenil)-4-il-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 13,0 g acetecetsav-etil-észtert, 5,3 g nátrium-hidridet (50 %-os olajos diszperzió formájában), 60 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 16,3 g 4-bifenilil-karboxaldehydet és 300 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 150-152°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,97 (dd, 2 H), 3,60 (dd, 2 H), 5,77 (dd, 1 H),

7,27 - 7,68 (m, 9 H).

K. példa

(+)-6-[[(1,1'-Bifenil)-4-il-oxil-metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 4,76 g acetecetsav-metil-észtert, 1,97 g nátrium-hidridet (50 %-os olajos diszperzió formájában), 19,5 ml 2,1 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 8,7 g [(1,1'-bifenil)-4-il-oxil]-acetaldehydet és 200 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 60 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 152-154°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,83 (dd, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 3,61 (dd, 2 H), 4,23 (dd, 1 H), 4,38 (dd, 1 H), 5,03 - 5,07 (m, 1 H), 6,94 - 6,98 (m, 2 H), 7,30 - 7,57 (m, 7 H).

L. példa

(+)-6-(1,1'-Bifenil)-4-il-6-butyl-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 13 g acetecetsav-etil-észtert, 5,3 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 60 ml 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 21 g 1-(1,1'-bifenil)-4-il-1-pentanont és 300 ml tetrahidrofuránt használva. A keton hoz-

záadása után a reakcióelegyet 15 percig -78°C hőmérsékleten, majd 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyers reakcióelegyből szilárd anyagot kapunk, amelyet diklór-metánnal, majd kétszer etil-acetáttal mosunk, op.: $165-170^{\circ}\text{C}$.

^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, delta):

0,7 - 1,9 (m, 7 H), 2,0 (m, 2 H), 3,0 (s, 2 H), 4,9
(s, 1 H), 7,3 - 7,8 (m, 9 H), 11,3 (s, 1 H).

M. példa

(+)-4-(2,3-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-pirán-2-il)-benzonitril

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 5,0 ml acetecetsav-metil-észtert, 2,0 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 25 ml 2,0 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 7,6 g 4-ciano-benzaldehydet és 150 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 10 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: $149-152^{\circ}\text{C}$.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,80 (dd, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 3,65 (dd, 2 H), 5,75
(dd, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,75 (d, 2 H).

N. példa

(+)-6-(4-Trifluor-metil-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 10 ml acetecetsav-metil-észtert, 3,7 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 58 ml 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 11,5 g 4-trifluor-metil-benzaldehydet és 250 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 10 percig 0°C hőmérsékleten, majd 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 155-156°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,83 (dd, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 3,58 (dd, 2 H), 5,76 (dd, 1 H), 7,50-7,76 (m, 4 H).

0. példa

(+)-6-(3,5-Diklór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,5 ml acetecetsav-metil-észtert, 1,0 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 12,5 ml 2,0 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 5,1 g 3,5-diklór-benzaldehydet és 75 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 10 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 135-137°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,78 (dd, 1 H), 2,97 (dd, 1 H), 3,63 (dd, 2 H), 5,64 (dd, 1 H), 7,31-7,40 (m, 3 H).

P. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(pentafluor-fenil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,5 ml acetecetsav-metil-észtert, 1,0 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 12,5 ml 2,0 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 3,4 ml pentafluor-benzaldehidet és 75 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 10 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 176-178°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,89 (dd, 1 H), 3,15 (dd, 1 H), 3,70 (dd, 2 H), 6,02 (dd, 1 H).

Q. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-fenil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 ml acetecetsav-metil-észtert, 0,8 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 10 ml 2,0 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 2,6 ml 3-metil-benzaldehidet és 100 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 10 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 137-138°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,38 (s, 3 H), 2,88 (dd, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 3,57
(dd, 2 H), 5,68 (dd, 1 H), 7,16 - 7,33 (m, 4 H).

R. példa

(+)-6-(2-Klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,5 ml acetecetsav-metil-észtert, 1,0 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 12,5 ml 2,0 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 3,3 ml 2-klór-benzaldehidet és 75 ml tetrahidrofuránt használva. Az aldehid hozzáadása után a reakcióelegyet 10 percig 0°C hőmérsékleten, majd 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: $124-125^\circ\text{C}$.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,63, (dd, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 3,68 (dd, 2 H), 6,07
(dd, 1 H), 7,3-7,65 (m, 4 H).

S. példa

(+)-6-Butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,7 ml acetecetsav-metil-észtert, 1,1 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 12,5 ml 2,0 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 5,1 ml valerofenont és 125 ml tetrahidrofuránt használva. A keton hozzáadása után a reakcióelegyet 10 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át keverjük. A nyersterméket

dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 124-126°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,85 (t, 3 H), 1,28 (m, 4 H), 1,97 (m, 2 H), 2,90
(dd, 2 H), 3,30 (dd, 2 H), 7,28 - 7,42 (m, 5 H).

T. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-propil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 5 mmól acetecetsav-metil-észtert, 5,5 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 5,5 mmól 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 5,5 mmól butirofenont és 14 ml tetrahidrofuránt használva. A keton hozzáadása után a reakcióelegyet 1,5 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük. Utána telített ammónium-klorid-oldatra öntjük és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 80:20 arányú elegyét használjuk. Az aldol típusú terméket 100 ml 0,1 normál nátrium-hidroxid-oldattal 3,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakcióelegyet az 1. számú általános módszer leírásában ismertetett módon dolgozzuk fel. A terméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 131,5-132°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,88 (t, 3 H), 1,1 - 1,4 (m, 2 H), 1,95 (m, 2 H), 2,90
(d, 1 H), 2,92 (d, 1 H), 3,25 (d, 1 H), 3,35 (d, 1 H),
7,2 - 7,4 (m, 5 H).

U. példa

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

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 10 mmól acetecetsav-metil-észtert, 11 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 10,5 mmól 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 10 mmól hexanofenont és 28 ml tetrahidrofuránt használva. A reakcióelegy betöményítése során szilárd anyag válik ki, amelyet dietil-éterrel eldörzsölünk és kiszűrünk, op.: 123-124°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

0,83 (t, 6 H), 1,1 - 1,4 (m, 6 H), 1,9 - 2,0 (m, 2 H),
2,90 (d, 1 H), 2,92 (d, 1 H), 3,25 (d, 1 H), 3,35
(d, 1 H), 7,2 - 7,5 (m, 5 H).

V. példa

(+)-5,6-Dihidro-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 25 mmól acetecetsav-metil-észtert, 27,5 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 26,25 mmól 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 25 mmól izohexanofenont és 70 ml tetrahidrofuránt használva. A reakcióelegy betöményítése során szilárd anyag válik ki, amelyet dietil-éterrel eldörzsölünk és kiszűrünk, op.: 134-136°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

0,83 (dd, 6 H), 1,1 - 1,3 (m, 2 H), 1,4 - 1,6 (m, 1 H),
1,9 - 2,1 (m, 2 H), 2,90 (d, 1 H), 2,92 (d, 1 H), 3,25
(d, 1 H), 3,35 (d, 1 H), 7,2 - 7,5 (m, 5 H).

W. példa

(+)-5,6-Dihidro-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 20 mmól acetecetsav-metil-észtert, 22 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 21 mmól 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 20 mmól benzofenont és 70 ml tetrahidrofuránt használva. A reakcióelegy betöményítése során szilárd anyag válik ki, amelyet dietil-éterrel eldörzsölünk és kiszűrünk, op.: 170,5-173°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

3,18 (s, 2 H), 3,4 (s, 2 H), 7,3 - 7,5 (m, 10 H).

X. példa

(+)-5,6-Dihidro-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 25 mmól acetecetsav-metil-észtert, 27,5 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 26,25 mmól 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 25 mmól 3-fenil-propiofenont és 70 ml tetrahidrofuránt használva. A reakcióelegy betöményítése során szilárd anyag válik ki, amelyet dietil-éterrel eldörzsölünk és kiszűrünk, op.: 130-130,55°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,2 - 2,4 (m, 2 H), 2,4 - 2,6 (m, 1 H), 2,6 - 2,8 (m, 1 H), 2,9 (d, 1 H), 3,0 (d, 1 H), 3,3 (d, 1 H), 3,4 (d, 1 H), 7,0 - 7,5 (m, 15 H).

Y. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2(1H)-piridinon

A cím szerinti vegyületet úgy állítjuk elő, hogy az Ashton és munkatársai módszerével [Heterocycles, 28, (2) 1015. (1989)] előállított 6-fenil-2,4-dioxo-piperidin-3-karbonsav-metil-észtert Toda és munkatársai módszerével [J. Antibiotics 23, (2) 173. (1980)], acetonitrilben forralva dekarboxilezzük. Az oldószer ledesztillálása után szilárd terméket kapunk, op.: 166-169°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,77 (dd, 1 H), 2,90 (dd, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 4,80 (dd, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 7,32 - 7,46 (m, 5 H).

Z. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenoxi-metil-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,85 ml acetecetsav-metil-észtert, 350 mg nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 5 ml 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 2,0 g 2-fenoxi-1-fenil-etanont és 60 ml tetrahidrofuránt használva. A keton hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 1 órán át keverjük. A nyers-terméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 133-135°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

3,03 (d, 1 H), 3,35 (d, 1 H), 4,18 (dd, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 6,92 - 6,95 (m, 3 H), 7,24 - 7,49 (m, 7 H), 11,56 (s, 1 H).

A1. példa

(+)-6-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,22 ml acetecetsav-metil-észtert, 90 mg nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 1 ml 2,1 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 500 mg 3-(3,4-metiléndioxi-fenil)-propiofenont és 15 ml tetrahidrofuránt használva. A keton hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 2 órán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 112-114°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,20 - 2,28 (m, 2 H), 2,37 - 2,44 (m, 1 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H), 2,95 (dd, 2 H), 3,32 (dd, 2 H), 5,90 (s, 2 H), 6,52 - 6,70 (m, 3 H), 7,33 - 7,44 (m, 5 H).

B1. példa

6-[2-(3,4-Diklór-fenil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,7 ml acetecetsav-metil-észtert, 630 mg nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 9,85 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 4,0 g 3-(3,4-diklór-fenil)-propiofenont és 150 ml tetrahidrofuránt használva. A keton hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten ke-

verjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 4 órán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 145-147°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,18 - 2,35 (m, 2 H), 2,39 - 2,50 (m, 1 H), 2,68 - 2,80 (m, 1 H), 2,96 (dd, 2 H), 3,36 (dd, 2 H), 6,90 - 7,50 (m, 8 H).

C1. példa

(+)-6-[2-(4-Fluor-fenil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 3,1 ml acetecetsav-metil-észtert, 1,2 mg nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 18 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 6,0 g 3-(4-fluor-fenil)-propiofenont és 200 ml tetrahidrofuránt használva. A keton hozzáadása után a reakcióelegyet 15 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 4 órán át keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 155-157°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,23 - 2,29 (m, 2 H), 2,42 - 2,52 (m, 1 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 2,97 (dd, 2 H), 3,35 (dd, 2 H), 7,34 - 7,47 (m, 5 H), 6,91 - 7,07 (m, 4 H).

D1. példa

(+)-5,6-Dihidro-6-hexil-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on



- 67 -

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 25 mmól acetecetsav-metil-észtert, 27,5 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 26,25 mmól 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 25 mmól heptanofenont és 70 ml tetrahidrofuránt használva. A reakcióelegy betöményítése során szilárd anyag válik ki, amelyet dietil-éterrel eldörzsölünk és kiszűrünk, op.: 119-120,5°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,84 (t, 3 H), 1,1 - 1,4 (m, 8 H), 1,9 - 2,0 (m, 2 H),
2,89 (d, 1 H), 2,93 (d, 1 H), 3,24 (d, 1 H), 3,35
(d, 1 H), 7,2 - 7,5 (m, 5 H).

El. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-pentil)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 14,2 mmól acetecetsav-metil-észtert, 15,6 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 14,9 mmól 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 14,2 mmól izoheptanofenont és 50 ml tetrahidrofuránt használva. Az izoheptanofenont úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő savkloridot a Vogel által szerkesztett műben leírt módon [Practical Organic Chemistry (Gyakorlati szerves kémia) 1978, 770-775.] benzolban alumínium-kloriddal reagáltatjuk. A reakcióelegy betöményítése során szilárd anyag válik ki, amelyet etil-acetátból átkristályosítunk, op.: 124-125°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

- 68 -

0,80 (dd, 6 H), 1,1 - 1,2 (m, 2 H), 1,15 - 1,40 (m, 2 H),
1,4 - 1,5 (m, 1 H), 1,9 - 2,0 (m, 2 H), 2,88 (d, 1 H),
2,9 (d, 1 H), 3,2 (d, 1 H), 3,3 (d, 1 H), 7,2 - 7,5
(m, 5 H).

F1. példa

(+)-6-(Ciklopentil-metil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán- -2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 25 mmól acetecetsav-metil-észtert, 27,5 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 26,25 mmól 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 25 mmól 2-ciklopentil-1-fenil-etanont és 70 ml tetrahidrofuránt használva. A 2-ciklopentil-1-fenil-etanont úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő savkloridot a Vogel által szerkesztett műben leírt módon [Practical Organic Chemistry (Gyakorlati szerves kémia) 1978, 770-775.] benzolban alumínium-kloriddal reagáltatjuk. A reakcióelegy betöményítése során szilárd anyag válik ki, amelyet etil-acetátból átkristályosítunk, op.: 158-160°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

0,8 - 0,9 (m, 1 H), 1,0 - 1,1 (m, 1 H), 1,2 - 1,8 (m,
7 H), 1,9 - 2,1 (m, 2 H), 2,9 (ABq, 2 H), 4,8 (s, 1 H),
7,2 - 7,4 (m, 5 H), 11,3 (s, 1 H).

G1 példa

(+)-3,4-Dihidro-4'-hidroxi-spiro[naftalin-1(2H),2'-[2H]pirán]-6'- (3'H)-on



- 69 -

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 25 mmól acetecetsav-metil-észtert, 27,5 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 26,25 mmól 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 25 mmól α -tetralont és 70 ml tetrahidrofuránt használva. A terméket etil-acetát és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, op.: 117-119°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

1,7 - 1,9 (m, 1 H), 1,9 - 2,1 (m, 2 H), 2,1 - 2,3 (m, 1 H), 2,7 - 3,0 (m, 2 H), 2,95 (d, 1 H), 3,1 (d, 1 H), 3,5 (s, 2 H), 7,1 - 7,2 (m, 1 H), 7,2 - 7,3 (m, 2 H), 7,4 - 7,5 (m, 1 H).

H1. példa

(+)-3-(3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-propionsav

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 25 mmól acetecetsav-metil-észtert, 27,5 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 26,25 mmól 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 50 ml tetrahidrofuránt és 25 mmól 3-benzoil-propionsav-nátriumsó 60 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát használva. A 3-benzoil-propionsav-nátriumsót úgy állítjuk elő, hogy 25 mmól savat tetrahidrofuránban, 0°C hőmérsékleten 30 percig 26,25 mmól, hexánnal mosott nátrium-hidriddel reagáltatunk. A nyersterméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ecetsav 90:10:0,2 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkozus, mézgaszerű anyagot kapunk.



- 70 -

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,1 - 2,6 (m, 4 H), 2,9 (d, 1 H), 3,0 (d, 1 H), 3,3
(d, 1 H), 3,4 (d, 1 H), 7,2 - 7,5 (m, 5 H).

I1. példa

(+)-4-(3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-vajsav

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 25 mmól acetecetsav-metil-észtert, 27,5 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 26,25 mmól 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 50 ml tetrahydrofuránt, és 25 mmól 4-benzoil-vajsav-nátriumsó 100 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát használva. A 4-benzoil-vajsav-nátriumsót úgy állítjuk elő, hogy 25 mmól savat tetrahydrofuránban, 0°C hőmérsékleten 25 percig 17,5 mmól, hexánnal mosott nátrium-hidriddel reagáltatunk. A nyerste-terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ecetsav 99:1:0,1-től 97,5:2,5:0,1-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk.

Op.: $134-137^\circ\text{C}$.

^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, delta):

1,1 - 1,2 (m, 1 H), 1,4 - 1,6 (m, 1 H), 1,8 - 2,0
(m, 2 H), 2,0 - 2,2 (m, 2 H), 2,9 (ABq, 2 H), 4,85
(s, 1 H), 7,2 - 7,4 (m, 5 H).

J1. példa

(+)-5-(3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-

-pentánsav

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 25 mmól acetecetsav-metil-észtert, 27,5 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 26,25 mmól 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 50 ml tetrahydrofuránt, és 25 mmól 5-benzoil-pentánsav-nátriumsó 100 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát használva. Az 5-benzoil-pentánsav-nátriumsót úgy állítjuk elő, hogy 25 mmól savat tetrahydrofuránban, 0°C hőmérsékleten 25 percig 27,5 mmól, hexánnal mosott nátrium-hidriddel reagáltatunk. A szilárd nyersterméket etil-acetátból átkristályosítjuk, op.: 136-140°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

0,8 - 1,0 (m, 1 H), 1,1 - 1,3 (m, 1 H), 1,3 - 1,5 (m, 2 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H), 2,1 (t, 2 H), 2,9 (ABq, 2 H), 4,85 (s, 1 H), 7,2 - 7,4 (m, 5 H), 11,4 (bs, 1 H), 12,0 (bs, 1 H).

K1. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-piridin-4-il-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 90 mmól acetecetsav-etil-észtert, 99 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 95 mmól 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 90 mmól 4-benzoil-piridint és 250 ml tetrahydrofuránt használva. A reakcióelegyet ecetsavval megsavanyítjuk, és a szilárd nyers-terméket jeges vízzel mossuk, op.: 148-150°C.

L1. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-[(metil-fenil-amino)-metil]-6-fenil-
-2H-pirán-2-on

A 2-(metil-fenil-amino)-1-fenil-etanont úgy állítjuk elő, hogy 50 mmól N-metil-anilint, 50 mmól α -bróm-acetofenont és 55 mmól trietil-amint dietil-éterben éjszakán át szobahőmérsékleten reagáltatunk. Utána a dietil-étert ledesztilláljuk, p-dioxánnal helyettesítjük, és az elegyet 15 órán át forraljuk. Ezután a szilárd trietil-amin-hidrokloridot kiszűrjük, a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk, és a szilárd maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. Így szilárd anyag formájában a kívánt vegyületet kapjuk, op.: 118-120°C.

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 6,7 mmól acetecetsav-metil-észtert, 7,3 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 7,0 mmól 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot, 6,7 mmól 2-(metil-fenil-amino)-1-fenil-etanont és 40 ml tetrahidrofuránt használva. A reakcióelegyet pH-ját tömény sósavval 7-re állítjuk, majd ecetsavval pH = 3-ig eltoljuk. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyét használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 152-153°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,9 (d, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 3,1 (d, 1 H), 3,2 (d, 1 H), 3,3 (d, 1 H), 3,7 (ABq, 2 H), 6,7 - 6,8 (m, 3 H), 7,2 - 7,3 (m, 2 H), 7,3 - 7,5 (m, 5 H).

M1. példa

(+)-N-Benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-N-metil-vajsav-amid

Az 5-oxo-5-fenil-pentánsav-benzil-metil-amidot úgy állítjuk elő, hogy 10,5 mmól N-metil-benzil-amin és 10,5 mmól 6-fenil-3,4-dihidro-pirán-2-on toluollal készült elegyét 1 órán át forraljuk, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána 100 ml etil-acetát és 100 ml 1 normál sósav kétfázisú elegyére öntjük. A szerves részeket 100 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal, majd 100 ml vízzel mossuk és magnézium-szulfáton megszáritjuk. A nyersterméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyét használjuk. Ily módon olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,0 - 2,2 (m, 2 H), 2,5 (t, 2 H), 2,93/2,96 (s/s, 3 H),
3,0 - 3,2 (m, 2 H), 4,5/4,6 (s/s, 2 H), 7,1 - 7,6 (m,
8 H), 7,8 - 8,0 (m, 2 H).

A cím szerinti vegyületet az 1. számú általános módszerrel állítjuk elő, 5,6 mmól acetecetsav-metil-észtert, 6,1 mmól nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió formájában), 5,9 mmól 1,6 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot, 5,6 mmól 5-oxo-5-fenil-pentánsav-benzil-metil-amidot és 25 ml tetrahidrofuránt használva. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyét használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 47-51°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

1,1 - 1,3 (m, 1 H), 1,4 - 1,6 (m, 1 H), 1,8 - 2,0
(m, 2 H), 2,2 - 2,4 (m, 2 H), 2,75/2,81 (s/s, 3 H),
2,85 - 3,1 (m, 2 H), 4,4/4,5 (s/s, 2 H), 4,85/4,9
(s/s, 1 H), 7,1 - 7,4 (m, 10 H), 11,36/11,38 (s/s,
1 H).

2. számú általános módszer

A tiotozilát reagenseket úgy állítjuk elő, hogy egy alkil-
-halogenid és kálium-tiotozilát molárisan egyenértékű mennyi-
ségeit vízmentes etanolban 24 órán át forralva, vagy pedig
dimetil-formamidban 12-72 órán át szobahőmérsékleten keverve
reagáltatjuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztill-
láljuk, a maradékot feloldjuk etil-acetátban és az oldatot vízzel
mossuk. Egy másik változat szerint az elegyhez vizet adunk, és
a vizes elegyet dietil-éterrel vagy etil-acetáttal kirázzuk. A
szerves részeket magnézium-szulfáton megszáritjuk és az oldószert
csökkentett nyomáson ledesztilláljuk.

Egy további módszer szerint a tiotozilát reagenseket az M.
G. Ranasinghe és P. L. Fuchs által leírt módon [Syn. Comm.
18(3), 227. (1988)] állítjuk elő.

AA. példa

Benzil-p-toluol-tioszulfonát

A cím szerinti vegyületet a 2. számú általános módszerrel
állítjuk elő, 0,05 mól benzil-kloridot, 0,05 mól kálium-tioto-
zilátot és 150 ml etanolt használva. A maradékot feloldjuk
hexánban, és az oldatot a termék egy kristályával beoltjuk. Ily

módon 10,8 g (hozam: 77 %) benzil-p-toluol-tioszulfonátot kapunk,
op.: 52-56,5°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,45 (s, 3 H), 4,26 (s, 2 H), 7,18 - 7,30 (m, 7 H),
7,74 (d, 2 H).

BB. példa

2-Fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát

A cím szerinti vegyületet a 2. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,088 mmól fenil-etil-bromidot, 0,088 mól kálium-tiotozilátot és 250 ml vízmentes etanolt használva. Ily módon tiszta olajat kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,47 (s, 3 H), 2,92 (t, 2 H), 3,24 (t, 2 H), 7,1 - 7,4
(m, 7 H), 7,84 (d, 2 H).

CC. példa

3-Fenil-propil-p-toluol-tioszulfonát

A cím szerinti vegyületet a 2. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,044 mmól 1-bróm-3-fenil-propánt, 0,044 mmól kálium-tiotozilátot és 125 ml vízmentes etanolt használva. Ily módon olajat kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

1,95 (kvintett, 2 H), 2,459 (s, 3 H), 2,63 (t, 2 H),
2,95 (t, 2 H), 7,0 - 7,4 (m, 8 H), 7,7 (d, 2 H).

DD. példa

2-Fenoxi-etil-p-toluol-tioszulfonát

A cím szerinti vegyületet a 2. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,025 mmól 2-fenoxi-etil-bromidot, 0,025 mmól kálium-tiozozilátot és 100 ml dimetil-formamidot használva. Ily módon szilárd anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,45 (s, 3 H), 3,34 (t, 2 H), 4,14 (t, 2 H), 6,80 (d, 2 H), 6,95 (t, 1 H), 7,26 (t, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 7,82 (d, 2 H).

3. számú általános módszer

A 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on típusú közti-termékeket úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő, az 1. számú általános módszerrel előállított 6-helyettesített-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-on-származékokat vízmentes tercier-butanolban, sötétben 1,0 egyenértéknyi mennyiségű N-bróm-szukcinimiddel reagáltatjuk. Utána az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot megosztjuk kloroform és víz között. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk.

AAA. példa

3-Bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 3. számú általános módszerrel állítjuk elő, 4,0 mmól, a W. példában leírt módon előállított 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont és 4,0 mmól N-bróm-szukcinimidet használva. Ily módon szilárd anyag formájában

kapjuk a terméket.

^1H -NMR-spektrum (DMSO-d_6 , delta):

3,68 (s, 2 H), 7,27 - 7,40 (m, 10 H).

BBB. példa

(+)-3-Bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 3. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 mmól, az X. példában leírt módon előállított 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont és 2,0 mmól N-bróm-szukcinimidet használva.

^1H -NMR-spektrum (DMSO-d_6 , delta):

2,16 - 2,58 (m, 4 H), 3,30 (m, 2 H), 7,04 - 7,60
(m, 10 H).

CCC. példa

(+)-3-Bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 3. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 mmól, az V. példában leírt módon előállított 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-ont és 2,0 mmól N-bróm-szukcinimidet használva.

^1H -NMR-spektrum (DMSO-d_6 , delta):

0,80 (m, 6 H), 1,00 (m, 1 H), 1,14 (m, 1 H), 1,42
(m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 7,25 - 7,52
(m, 5 H).

DDD. példa

(+)-5-(5-Bróm-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il)-pentánsav

A cím szerinti vegyületet a 3. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,4 mmól, a J1. példában leírt módon előállított 5-(4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il)-pentánsavat és 1,4 mmól N-bróm-szukcinimidet használva.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

0,94 (m, 1 H), 1,22 - 1,40 (m, 3 H), 1,92 (m, 2 H),
2,13 (t, 2 H), 3,28 (q, 2 H), 7,16 - 7,52 (m, 5 H).

4. számú általános módszer

A kívánt vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy reakcióedénybe bemérjük az 5,6-dihidro-2H-pirán-2-ont, vízmentes etanolt, a p-toluol-tioszulfonát reagenst és a trietil-amint, majd az oldatot szobahőmérséklet és az elegy forrpointja közötti hőmérsékleten 4 óra és 1 hét közötti ideig keverjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot megosztjuk 1 normál sósav és diklór-metán vagy etil-acetát között. A vizes részt elválasztjuk és diklór-metánnal vagy etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük és magnézium-szulfáton megszáritjuk.

1. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,1 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-

-2-ont, 10 ml vízmentes etanolt, 2,3 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonátot és 2,3 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. Az oldatot 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradék szilárd anyagot felaprítjuk és dietil-éter és etil-acetát segítségével felszuszpendáljuk. A szilárd részeket kiszűrjük és a szűrletről az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99:1-től 97:3-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az egyesített frakciókból szilárd anyag formájában 0,365 g (hozam: 55 %) kívánt terméket kapunk, op.: 150-151,5°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,65 (dd, 1 H), 2,78 (dd, 1 H), 3,85 (d, 1 H), 3,94 (d, 1 H), 5,29 (dd, 1 H), 7,2 - 7,4 (m, 11 H).

2. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,1 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 6 ml vízmentes etanolt, 2,3 mmól 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 6 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 2,3 mmól trietil-amin 3 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 4 napig szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99:1-től 97:3-ig változó arányú

elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus, kenőcsszerű anyagot dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 98-99°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,8 - 3,1 (m, 6 H), 5,3 (dd, 1 H), 7,1- 7,7 (m, 11H).

3. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(3-fenil-propil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,63 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 7 ml vízmentes etanolt, 2,76 mmól 3-fenil-propil-p-toluol-tioszulfonát 6 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 2,89 mmól trietil-amin 2 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 2 napig szobahőmérsékleten keverjük. A terméket etil-acetáttal eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 134-135°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

1,8 (kvintett, 2 H), 2,6 - 2,8 (m, 4 H), 2,87 (dd, 1 H),
3,01 (dd, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 7,1 - 7,5 (m, 10 H),
7,81 (bs, 1 H).

4. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenoxi-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,54 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 7 ml vízmentes etanolt, 0,57 mmól 2-fenoxi-etil-p-to-

luol-tioszulfonát 6 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 0,06 mmól trietil-amin 2 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 2 napig szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, majd dietil-éterrel eldörzsöljük. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 107-108°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

2,80 (dd, 1 H), 2,9 - 3,0 (m, 2 H), 3,08 (dd, 1 H),
4,07 (t, 2 H), 5,47 (dd, 1 H), 6,9 - 7,0 (m, 3 H),
7,2 - 7,5 (m, 7 H).

5. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(2-metil-propil)-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,61 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metil-propil)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 0,67 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 3 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 0,67 mmól trietil-amin 2 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99,5:0,5 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,72 (d, 3 H), 0,90 (d, 3 H), 1,5 - 1,7 (m, 1 H), 1,81
(dd, 1 H), 1,91 (dd, 1 H), 2,95 (ABq, 2 H), 3,53 (d,
1 H), 3,75 (d, 1 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,1 - 7,4

(m, 8 H).

6. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(2-metil-propil)-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,61 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metil-propil)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 0,67 mmól 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 3 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 0,67 mmól trietil-amin 2 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99,5:0,5 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

0,75 (d, 3 H), 0,89 (d, 3 H), 1,5 - 1,7 (m, 1 H), 1,87 (dd, 1 H), 1,95 (dd, 1 H), 2,2 - 2,3 (m, 1 H), 2,4 - 2,5 (m, 1 H), 2,6 - 2,8 (m, 1 H), 3,13 (ABq, 2 H), 6,90 - 6,95 (m, 2 H), 7,1 - 7,4 (m, 8 H).

7. példa

5-(3-Klór-fenil)-2-[(2-fenil-etil)-tio]-1,3-ciklohexán-dion

Az 5-(3-klór-fenil)-1,3-ciklohexán-diont a J. Med. Chem. 35, (19), 3429-3447. (1992) alatti közleményben leírt módon állítjuk elő.

Egy 50 ml térfogatú reakcióedénybe bemérjük 0,30 g (1,35 mmól) 5-(3-klór-fenil)-1,3-ciklohexán-dion 5 ml vízmentes etanol-

lal készült oldatát, 0,43 g (1,48 mmól) 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 3 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 0,16 g (1,62 mmól) trietil-amin 2 ml vízmentes etanollal készült oldatát. A reakcióelegyet 27 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az etanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 200 ml dietil-éter és 100 ml 1 normál sósav kétfázisú elegyében. A vizes részt kétszer 100 ml dietil-éterrel kirázzuk, a szerves részeket egyesítjük, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyét használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 69-73°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,5 - 3,1 (m, 8 H), 3,3 (m, 1 H), 7,1 - 7,4 (m, 9 H),
7,9 (bs, 1 H).

8. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 300 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)-2H-pirán-2-ont, 500 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd

anyagot kapunk, op.: 168-170°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,60 (dd, 1 H), 2,77 (dd, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,89
(dd, 2 H), 5,23 (dd, 1 H), 6,89 - 7,33 (m, 10 H).

9. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-4-(4-metil-tio-fenil)-3-(benzil-tio)-
-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 480 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-tio-fenil)-2H-pirán-2-ont, 620 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,34 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 185-188°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,49 (s, 3 H), 2,62 (dd, 1 H), 2,75 (dd, 1 H), 3,90
(dd, 2 H), 5,25 (dd, 1 H), 7,19 - 7,32 (m, 10 H).

10. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-fenil)-3-(benzil-tio)-2H-
-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 123 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-fenil)-2H-pirán-2-ont, 170 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,90 ml

triethyl-amint és 3 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 166-167°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,36 (s, 3 H), 2,62 (dd, 1 H), 2,77 (dd, 1 H), 3,94 (dd, 2 H), 5,25 (dd, 1 H), 7,19 - 7,32 (m, 10 H).

11. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-[4-(tercier-butyl)-fenil]-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 445 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-tercier-butyl)-fenil]-2H-pirán-2-ont, 550 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,3 ml triethyl-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 140-142°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

1,32 (s, 9 H), 2,65 (dd, 1 H), 2,79 (dd, 1 H), 3,89 (dd, 2 H), 5,27 (dd, 1 H), 7,18 - 7,43 (m, 10 H).

12. példa

(+)-6-(4-Klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 250 mg 6-(4-klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, 315 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,16 ml triethyl-amint és 8 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot

éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 167-170°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,62 (dd, 1 H), 2,74 (dd, 1 H), 3,90 (dd, 2 H), 5,21 (dd, 1 H), 7,23 - 7,41 (m, 10 H).

13. példa

(+)-6-(3-Klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 300 mg 6-(3-klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, 450 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 139-142°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,64 (dd, 1 H), 2,73 (dd, 1 H), 3,89 (dd, 2 H), 5,25 (dd, 1 H), 7,18 - 7,41 (m, 10 H).

14. példa

(+)-5,6-Dihidro-3-[(2-etil-fenil)-tio]-6-(4-benziloxi-fenil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 109 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-benziloxi-fenil)-2H-pirán-2-ont, 114 mg 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,06 ml trietil-amint és 3 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 99-101°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,78 (dd, 1 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,92 - 3,11 (m, 4 H),
5,07 (s, 2 H), 5,30 (dd, 1 H), 6,97 - 7,44 (m, 14 H),
7,62 (s, 1 H).

15. példa

(+)-5,6-Dihidro-6-(4-metoxi-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 300 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)-2H-pirán-2-ont, 500 mg 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 112 - 115°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,78 (dd, 1 H), 2,86 (dd, 1 H), 2,92 - 3,11 (m, 4 H),
3,81 (s, 3 H), 5,31 (dd, 1 H), 6,91 - 7,35 (m, 10 H).

16. példa

(+)-5,6-Dihidro-6-(4-metil-tio-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-
-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 430 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-tio-fenil)-2H-pirán-2-ont, 585 mg 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,3 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 135-137°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,48 (s, 3 H), 2,77 - 3,10 (m, 6 H), 5,32 (dd, 1 H),
7,16 - 7,33 (m, 9 H), 7,63 (s, 1 H).

17. példa

(+)-5,6-Dihidro-6-(4-metil-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-
-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 500 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-fenil)-2H-pirán-2-ont, 720 mg 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,4 ml trietil-amint és 12 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az

így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 112-113°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,36 (s, 3 H), 2,79 (dd, 1 H), 2,84 (dd, 1 H),
2,91 - 3,10 (m, 4 H), 5,33 (dd, 1 H), 7,16 - 7,33 (m,
9 H), 7,61 (s, 1 H).

18. példa

(+)-(1,1'-Bifenil)-4-il-5,6-dihidro-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-
-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 200 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(1,1'-difenil)-4-il-2H-pirán-2-ont, 300 mg 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 130-133°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,84 - 2,89 (m, 2 H), 2,96 - 3,12 (m, 4 H), 5,42 (dd,
1 H), 7,08 - 7,67 (m, 15 H).

19. példa

(+)-5,6-Dihidro-6-[4-(tercier-butyl)-fenil]-3-[(2-fenil-etil)-tio]-
-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel

állítjuk elő, 430 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(tercier-butyl)-fenil]-2H-pirán-2-ont, 560 mg 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,28 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot 3 napig szobahőmérsékleten keverjük. A nyerste-terméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 130-131°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

1,31 (s, 9 H), 2,79 - 2,88 (m, 2 H), 2,94 - 3,11 (m, 4 H), 5,34 (dd, 1 H), 7,16 - 7,43 (m, 9 H), 7,61 (s, 1 H).

20. példa

(+)-6-(3-Klór-fenil)-5,6-dihidro-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 300 mg 6-(3-klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, 500 mg 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 99-100°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,78 - 2,91 (m, 2 H), 2,97 - 3,13 (m, 4 H), 5,32 (dd, 1 H), 7,17 - 7,43 (m, 9H), 7,62 (s, 1 H).

21. példa

(+)-6-[[[(1,1'-Bifenil)-4-il-oxi]-metil]-5,6-dihidro-3-[(2-fenil-
-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 150 mg 6-[[[(1,1'-bifenil)-4-il-oxi]-metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, 185 mg 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 5 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 124-126°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,77 (dd, 1 H), 2,88 (dd, 1 H), 2,95 - 3,10 (m, 4 H),
4,19 - 4,28 (m, 2 H), 4,71 - 4,76 (m, 1 H), 6,96 - 7,56
(m, 14 H), 7,65 (s, 1 H).

22. példa

(+)-6-(1,1'-Bifenil)-4-il-6-butyl-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-
-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,388 mmól 6-(1,1'-bifenil)-4-il-6-butyl-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 0,407 mmól 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát, 3 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 0,426 mmól trietil-amin 2 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás

módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyét használjuk. Az így kapott szilárd anyagot etil-acetát és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, op.: 100-104°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,86 (t, 3 H), 1,15 - 1,5 (m, 4 H), 1,9 - 2,1 (m, 2 H),
2,2 - 2,5 (m, 2 H), 2,5 - 2,8 (m, 2 H), 3,2 (ABq, 2 H),
6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,1 - 7,2 (m, 3 H), 7,3 - 7,7 (m, 9 H).

23. példa

(+)-4-[2,3-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-5-(benzil-tio)-2H-pirán-2-il]-benzonitril

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 250 mg 4-(2,3-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-pirán-2-il)-benzonitrilt, 385 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 148-151°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,66 - 2,75 (m, 2 H), 3,91 (dd, 2 H), 5,33 (dd, 1 H),
7,21 - 7,72 (m, 10 H).

24. példa(+)-6-(4-Trifluor-metil-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 211 mg 6-(4-trifluor-metil-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, 273 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 183-186°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,65 - 2,77 (m, 2 H), 3,92 (dd, 2 H), 5,35 (dd, 1 H),
7,19 - 7,68 (m, 10 H).

25. példa(+)-6-(3,5-Diklór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 250 mg 6-(3,5-diklór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, 320 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd

anyagot kapunk, op.: 147-149°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,61 - 2,74 (m, 2 H), 3,90 (dd, 2 H), 5,21 (dd, 1 H),
7,18 - 7,36 (m, 9 H).

26. példa

(+)-6-(Pentafluor-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-
-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 226 mg 6-(pentafluor-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, 269 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 113-115°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,50 (dd, 1 H), 3,14 (dd, 1 H), 3,90 (dd, 2 H), 5,57
(dd, 1 H), 7,19 - 7,365 (m, 6 H).

27. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-
-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 300 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-fenil)-2H-pirán-2-ont, 515 mg 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml

trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 81-83°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,38 (s, 3 H), 2,78 - 3,10 (m, 6 H), 5,35 (dd, 1 H),
7,17 - 7,34 (m, 9 H), 7,61 (s, 1 H).

28. példa

(+)-6-(2-Klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-
-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 200 mg 6-(2-klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, 300 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 89-91°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,58 (dd, 1 H), 2,80 (dd, 1 H), 3,92 (dd, 2 H), 5,64
(dd, 1 H), 7,20 - 7,67 (m, 10 H).

29. példa

(+)-6-Butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 400 mg 6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 540 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 1,0 ml trietil-amint és 10 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon viszkózus olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

0,82 (t, 3 H), 1,0 - 1,4 (m, 4 H), 1,83 - 1,99 (m, 2 H), 2,97 (dd, 2 H), 3,63 (dd, 2 H), 6,83 - 7,41 (m, 11 H).

30. példa

(+)-6-(1,1'-Bifenil)-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,388 mmól 6-(1,1'-bifenil)-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 0,407 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 3 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 0,426 mmól trietil-amin 2 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99:1 arányú ele-

gyét használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 45-52°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,85 (t, 3 H), 1,15 - 1,7 (m, 5 H), 1,9 - 2,1 (m, 2 H),
3,0 (ABq, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,7 (d, 1 H), 6,8 - 6,9
(m, 2 H), 7,0 - 7,7 (m, 12 H).

31. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-propil-2H-
-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,08 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-propil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,29 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát, 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,51 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 75:25 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus olajat kapunk.

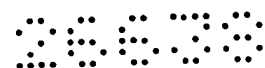
^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,83 (t, 3 H), 1,0 - 1,2 (m, 1 H), 1,3 - 1,5 (m, 1 H),
1,8 - 2,0 (m, 2 H), 2,97 (ABq, 2 H), 3,5 (d, 1 H),
3,7 (d, 1 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,0 - 7,5 (m, 9 H).

32. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-6-
-propil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel



állítjuk elő, 1,08 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-propil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,29 mmól 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,51 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 60:40 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,85 (t, 3 H), 1,1 - 1,3 (m, 1 H), 1,3 - 1,5 (m, 1 H),
1,8 - 2,0 (m, 2 H), 2,2 - 2,3 (m, 1 H), 2,3 - 2,5 (m,
1 H), 2,6 - 2,8 (m, 2 H), 3,1 (ABq, 2 H), 6,9 (d, 2 H),
7,1 - 7,5 (m, 9 H).

33. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,96 mmól 5,6-dihidro-6-pentil-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,05 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,05 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 75:25 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):



- 99 -

0,81 (t, 3 H), 1,0 - 1,4 (m, 6 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H),
2,97 (ABq, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,7 (d, 1 H), 6,8 - 6,9
(m, 2 H), 7,0 - 7,4 (m, 9 H).

34. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-
-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,96 mmól 5,6-dihidro-6-penil-6-fenil-2H-pirán-2-on-t, 5 ml vízmentes etanolt, 1,05 mmól 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát, 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,05 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 70:30 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,82 (t, 3 H), 1,0 - 1,4 (m, 6 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H),
2,2 - 2,3 (m, 1 H), 2,3 - 2,5 (m, 1 H), 2,6 - 2,8 (m,
2 H), 3,13 (ABq, 2 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,1 - 7,5
(m, 9 H).

35. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-3-(benzil-
-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,96 mmól 5,6-dihidro-6-(3-metil-butil)-6-fenil-

-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,05 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,15 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 80:20 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,80 (dd, 6 H), 0,9 - 1,1 (m, 1 H), 1,2 - 1,3 (m, 1 H),
1,3 - 1,5 (m, 1 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H), 2,97 (ABq, 2 H),
3,5 (d, 1 H), 3,7 (d, 1 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H),
7,0 - 7,4 (m, 9 H).

36. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-3-[(2-fenil-
-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,96 mmól 5,6-dihidro-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,05 mmól 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,05 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 80:20 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,80 (dd, 6 H), 1,0 - 1,15 (m, 1 H), 1,2 - 1,3 (m, 1 H),

1,4 - 1,5 (m, 1 H), 1,9 - 2,0 (m, 2 H), 2,2 - 2,3 (m, 1 H), 2,3 - 2,5 (m, 1 H), 2,6 - 2,8 (m, 2 H), 3,15 (ABq, 2 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,1 - 7,5 (m, 9 H).

37. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,94 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,13 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát, 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,31 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 98:2-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 44-47,5°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

3,34 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,1 - 7,5 (m, 14 H).

38. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,94 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,13 mmól 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,31 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült

oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A szilárd terméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 153-154,5°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,3 (t, 2 H), 2,6 (t, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,1 - 7,6 (m, 14 H).

39. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,85 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,02 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,19 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 80:20 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,1 - 2,4 (m, 3 H), 2,7 - 2,8 (m, 1 H), 3,0 (ABq, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,8 (d, 1 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,0 - 7,5 (m, 14 H).

40. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-[(2-fenil-etil)-tiol]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,85 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,02 mmól 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,19 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A szilárd terméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 56-58°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,2 - 2,5 (m, 5 H), 2,6 - 2,8 (m, 3 H), 3,2 (ABq, 2 H),
6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,0 - 7,5 (m, 14 H).

41. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2(1H)-piridinon

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 105 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2(1H)-piridinont, 175 mg 2-fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,1 ml trietil-amint és 5 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 97:3-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott viszkózus olajat dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 111-113°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,80 - 3,03 (m, 6 H), 4,70 (t, 1 H), 5,75 (s, 1 H),
7,16 - 7,40 (m, 11 H).

42. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenoxi-metil-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 200 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenoxi-metil-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 210 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,125 ml trietil-amint és 5 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 161-163°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

3,10 (d, 1 H), 3,52 (d, 1 H), 3,54 (d, 1 H), 3,75 (d, 1 H), 3,97 (d, 1 H), 4,23 (d, 1 H), 6,84 - 7,52 (m, 16 H).

43. példa

(+)-6-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 165 mg 6-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 150 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,075 ml trietil-amint és 5 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 45-50°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,08 - 2,30 (m, 3 H), 2,62 - 2,71 (m, 1 H), 2,98 (dd, 2 H), 3,53 (d, 1 H), 3,76 (d, 1 H), 5,89 (s, 2 H), 6,50 - 6,86 (m, 5 H), 7,06 - 7,26 (m, 4 H), 7,33 - 7,44 (m, 5 H).

44. példa

(+)-6-[2-(3,4-Diklór-fenil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 365 mg 6-[2-(3,4-diklór-fenil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 310 mg benzil-p-toluol-tio-szulfonátot, 0,15 ml trietil-amint és 5 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 43-50°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,07 - 2,16 (m, 1 H), 2,21 - 2,28 (m, 2 H), 2,71 - 2,77 (m, 1 H), 2,99 (dd, 2 H), 3,54 (d, 1 H), 3,78 (d, 1 H), 6,84 - 6,91 (m, 3 H), 7,10 - 7,45 (m, 11 H).

45. példa

(+)-6-[2-(4-Fluor-fenil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 312 mg 6-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-5,6-dihidro-

-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 310 mg benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,15 ml trietil-amint és 5 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 95:5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 86-90°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

2,08 - 2,35 (m, 3 H), 2,70 - 2,77 (m, 1 H), 2,99 (dd, 2 H), 3,54 (d, 1 H), 3,77 (d, 1 H), 6,85 - 7,44 (m, 15 H).

46. példa

(+)-5,6-Dihidro-6-hexil-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,91 mmól (±)-5,6-dihidro-6-hexil-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,1 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,27 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99,5:0,5 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus, mézgaszerű anyagot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

0,81 (t, 3 H), 1,0 - 1,4 (m, 8 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H), 2,97 (ABq, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,7 (d, 1 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,0 - 7,4 (m, 9 H).

47. példa

(+)-5,6-Dihidro-6-hexil-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-
-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,91 mmól (+)-5,6-dihidro-6-hexil-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,09 mmól fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,27 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99,75:0,25-től 99:1-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon viszkózus, mézgaszerű anyagot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

0,84 (t, 3 H), 1,0 - 1,4 (m, 8 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H),
2,2 - 2,3 (m, 1 H), 2,3 - 2,5 (m, 1 H), 2,6 - 2,8
(m, 2 H), 3,13 (ABq, 2 H), 6,9 (dd, 2 H), 7,1 - 7,5 (m,
8 H).

48. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-pentil)-6-fenil-3-(benzil-
-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1 mmól (+)-5,6-dihidro-6-(4-metil-pentil)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,2 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát

és 4 mmól nátrium-hidrogén-karbonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 1,5 órán át 50°C hőmérsékleten melegítjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 99:1-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon viszkózus, mézgaszerű anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,78 (d, 6 H), 1,0 - 1,5 (m, 5 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H),
2,97 (ABq, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,7 (d, 1 H), 6,8 - 6,9
(m, 2 H), 7,0 - 7,4 (m, 9 H).

49. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-pentil)-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1 mmól (+)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-pentil)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,2 mmól fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,4 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 2 órán át 50°C hőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 80:20 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus, mézgaszerű anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,79 (d, 6 H), 1,0 - 1,5 (m, 5 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H),
2,2 - 2,3 (m, 1 H), 2,3 - 2,5 (m, 1 H), 2,6 - 2,8
(m, 2 H), 3,14 (ABq, 2 H), 6,9 (d, 2 H), 7,1 - 7,5 (m,

8 H).

50. példa

(+)-6-Ciklopentil-metil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1 mmól ($\pm$)-6-ciklopentil-metil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,2 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 4 mmól nátrium-hidrogén-karbonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 15 percen át 120°C hőmérsékleten melegítjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 75:25 arányú elegyét, majd diklór-metán és metanol 99,5:0,5 arányú elegyét használjuk. Ily módon viszkózus, mézgaszerű anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,8 - 1,0 (m, 1 H), 1,0 - 1,2 (m, 1 H), 1,3 - 1,6 (m, 5 H), 1,6 - 1,8 (m, 2 H), 1,97 (dd, 1 H), 2,07 (dd, 1 H), 2,97 (ABq, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,7 (d, 1 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,0 - 7,4 (m, 9 H).

51. példa

(+)-6-Ciklopentil-metil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1 mmól ($\pm$)-6-ciklopentil-metil-5,6-dihidro-4-hid-

roxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,2 mmól fenil-etil-p-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,4 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 2 napig szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 75:25-től 60:40-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon viszkózus, mézgaszerű anyagot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

0,8 - 1,0 (m, 1 H), 1,0 - 1,1 (m, 1 H), 1,2 - 1,8 (m, 7 H), 1,9 - 2,1 (m, 2 H), 2,4 (t, 2 H), 2,4 - 2,6 (m, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 6,95 (d, 2 H), 7,1 - 7,4 (m, 8 H).

52. példa

(+)-3,4-Dihidro-4'-hidroxi-5'-(benzil-tio)-spiro[naftalin-1(2H),-2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,1 mmól (±)-3,4-dihidro-4'-hidroxi-spiro[naftalin-1(2H),2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,3 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,5 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 90:10-től 60:40-ig változó arányú elegyeit használva. A kapott terméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.:

143-145°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

1,5 - 1,8 (m, 2 H), 1,8 - 2,1 (m, 2 H), 2,6 (d, 1 H),
2,7 - 2,9 (m, 2 H), 3,0 (dd, 1 H), 3,9 (ABq, 2 H),
7,0 - 7,2 (m, 1 H), 7,2 - 7,4 (m, 7 H), 7,4 - 7,5
(m, 1 H).

53. példa

(+)-3,4-Dihidro-4'-hidroxi-5'-[(2-fenil-etil)-tio]-spiro[naftalin-1(2H),2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,1 mmól ($\pm$)-3,4-dihidro-4'-hidroxi-spiro[naftalin-1-(2H),2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-ont, 5 ml vízmentes etanolt, 1,3 mmól fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 1,5 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 100:0-tól 98:2-ig változó arányú elegyeit használjuk. Az így kapott szilárd terméket diklór-metán és dietil-éter elegyéből átkristályosítva, szilárd anyagot kapunk, op.: 125-126,5°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

1,6 - 1,9 (m, 1 H), 1,9 - 2,1 (m, 1 H), 2,1 - 2,3
(m, 2 H), 2,7 - 3,3 (m, 8 H), 7,1 - 7,4 (m, 7 H),
7,5 - 7,7 (m, 2 H).

54. példa

(+)-3-(3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-

-tiol-2H-pirán-2-il)-propionsav

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,95 mmól ($\pm$)-3-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-propionsavat, 5 ml vízmentes etanolt, 1 mmól fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 2,3 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 2 órán át forraljuk. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ecetsav 95:5:0,05 arányú elegyét használva. A kapott szilárd terméket etil-acetátból átkristályosítjuk, op.: 150,5-152°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,1 - 2,9 (m, 8 H), 3,15 (ABq, 2 H), 6,9 (d, 2 H),
7,1 - 7,4 (m, 8 H).

55. példa

(+)-4-(3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-tiol-2H-pirán-2-il])-vajsav

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,8 mmól ($\pm$)-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-vajsavat, 5 ml vízmentes etanolt, 2,1 mmól fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 4,3 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ecetsav 95:5:0,05 arányú elegyét használjuk. Ily módon amorf szilárd anyagot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

1,4 - 1,6 (m, 1 H), 1,6 - 1,8 (m, 1 H), 1,9 - 2,1
(m, 2 H), 2,2 - 2,4 (m, 3 H), 2,4 - 2,5 (m, 1 H),
2,6 - 2,8 (m, 2 H), 3,15 (ABq, 2 H), 6,9 (d, 2 H),
7,1 - 7,5 (m, 8 H).

56. példa

(+)-5-(3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-
-tio]-2H-pirán-2-il)-pentánsav

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,8 mmól ($\pm$)-5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-pentánsavat, 10 ml vízmentes etanolt, 2,2 mmól fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát és 4,3 mmól trietil-amin 10 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán, metanol és ecetsav 99:1:0,05 arányú elegyét használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 113-119,5°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

0,8 - 1,1 (m, 1 H), 1,1 - 1,3 (m, 1 H), 1,3 - 1,5
(m, 2 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H), 2,1 (t, 2 H), 2,2 (t,
2 H), 2,5 - 2,8 (m, 2 H), 3,2 (ABq, 2 H), 6,9 (d, 2 H),
7,1 - 7,4 (m, 8 H), 11,5 (bs, 1 H), 11,9 (bs, 1 H).

57. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-6-

-piridin-4-il-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,47 mmól ($\pm$)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-piridin-4-il-2H-pirán-2-ont, 0,56 mmól fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát, 2 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,65 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A szilárd terméket etil-acetáttal eldörzsöljük, op.: 203-205°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

2,1 (t, 2 H), 2,5 (t, 2 H), 3,7 (ABq, 2 H), 6,9 (d, 2 H), 7,1 - 7,6 (m, 10 H), 8,6 (d, 2 H).

58. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-[(metil-fenil-amino)-metil]-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,55 mmól ($\pm$)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[(metil-fenil-amino)-metil]-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 0,61 mmól fenil-etil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát, 2,2 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,61 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten, majd 2 órán át 50°C hőmérsékleten keverjük. A szilárd terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyét használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 48-57°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

2,2 - 2,3 (m, 1 H), 2,3 - 2,5 (m, 1 H), 2,6 - 2,8
(m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,15 (d, 1 H), 3,35 (d,
1 H), 3,7 (ABq, 2 H), 6,7 - 6,9 (m, 3 H), 7,1 - 7,6
(m, 12 H).

59. példa

(+)-4-[3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-(benzil-tio)-2H-
-pirán-2-il]-vajsav-amid

Egy 50 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 0,75 mmól ($\pm$)-
-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-propion-
savat, 1,5 mmól 4-metil-morfolint és 7,5 ml diklór-metánt. A
reakcióelegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadjuk 1,5 mmól
klór-hangyasav-metil-észter 3,5 ml diklór-metánnal készült
oldatát. Az elegyet 2 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük, majd
10-15 percen át gázalakú ammóniát vezetünk bele. Ezután a reak-
cióelegyet először félórán át 0°C hőmérsékleten, majd 1,5 órán
át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően etil-acetát és 1
normál sósav kétfázisú elegyére öntjük, a vizes részt etil-
-acetáttal kétszer kirázzuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk,
és az oldószert ledesztilláljuk. A nyersterméket flash-kroma-
tográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán, meta-
nol és ecetsav 98:2:0,05 arányú elegyét használjuk. Ily módon
szilárd anyag formájában ($\pm$)-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-
-fenil-2H-pirán-2-il)-vajsav-amidot kapunk, op.: $51-54^\circ\text{C}$.

^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, delta):

1,0 - 1,2 (m, 1 H), 1,3 - 1,6 (m, 1 H), 1,8 - 2,0

(m, 4 H), 2,9 (ABq, 2 H), 4,8 (s, 1 H), 6,6 (s, 1 H),
7,2 (s, 1 H), 7,2 - 7,5 (m, 5 H), 11,4 (bs, 1 H).

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,42 mmól ($\pm$)-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-vajsav-amidot, 5 ml vízmentes etanolt, 0,58 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát, 1,67 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,42 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 90:10 arányú elegyét használjuk. Ily módon szilárd anyag formájában kapjuk a kívánt vegyületet, op.: 47,5-53°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

1,0 - 1,3 (m, 1 H), 1,3 - 1,6 (m, 1 H), 1,7 - 2,1
(m, 4 H), 3,1 (s, 2 H), 3,5 (ABq, 2 H), 6,7 (s, 1 H),
7,0 - 7,5 (m, 11 H), 11,4 (s, 1 H).

60. példa

(+)-5-[3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-
-tio]-2H-pirán-2-il]-pentánsav-amid

Egy 50 ml térfogatú lombikba bemérünk 1,2 mmól ($\pm$)-
-5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-pentán-
savat, 2,4 mmól 4-metil-morfolint és 10 ml diklór-metánt. A
reakcióelegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadjuk 2,4 mmól
klór-hangyasav-metil-észter 3 ml diklór-metánnal készült
oldatát. Az elegyet 2 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük, majd

10-15 percig gázalakú ammóniát vezetünk bele. Ezután az elegyet félórán át 0°C hőmérsékleten keverjük. Ezt követően etil-acetát és 1 normál sósav kétfázisú elegyére öntjük, a vizes részt etil-acetáttal kirázzuk, a szerves részt magnézium-szulfáton megszá-
rítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A nyers szilárd anyagot diklór-metánnal eldörzsölve szilárd anyag formájában ($\pm$)-5-(3,6-
-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-pentánsav-amidot kapunk, op.: 173-174°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

0,8 - 1,0 (m, 1 H), 1,1 - 1,3 (m, 1 H), 1,3 - 1,5
(m, 2 H), 1,8 - 2,0 (m, 4 H), 2,9 (ABq, 2 H), 4,8 (s,
1 H), 6,6 (s, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 7,2 - 7,5 (m, 5 H),
11,4 (s, 1 H).

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,60 mmól ($\pm$)-5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fe-
nil-2H-pirán-2-il)-pentánsav-amidot, 5 ml vízmentes etanolt, 0,85
mmól fenil-etil-p-toluol-tioszulfonátot, 2,4 mmól nátrium-hidro-
gén-karbonátot és 0,60 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanol-
lal készült oldatát használva. A reakcióelegyet éjszakán át
szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás
módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 90:10
arányú elegyét használjuk. A kapott anyagot dietil-éterrel el-
dörzsölve szilárd anyagot kapunk, amely az olvadáspont megha-
tározás során 100-105°C hőmérsékleten zsugorodik, majd 120°C
hőmérsékleten olvad meg teljesen.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

0,9 - 1,1 (m, 1 H), 1,1 - 1,3 (m, 1 H), 1,3 - 1,5

(m, 2 H), 1,8 - 2,0 (m, 4 H), 2,2 (t, 2 H), 2,5 - 2,6
(m, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 6,6 (s, 1 H), 6,9 (d, 2 H),
7,1 - 7,6 (m, 9 H), 11,5 (bs, 1 H).

61. példa

(+)-N-Benzil-4-[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-(benzil- -tio)-2H-pirán-2-il]-vajsav-amid

Egy 50 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 0,75 mmól ($\pm$)-
-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-propion-
savat, 1,5 mmól 4-metil-morfolint és 7,5 ml diklór-metánt. A
reakcióelegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük és hozzáadjuk 1,5 mmól
klór-hangyasav-metil-észter 3,5 ml diklór-metánnal készült
oldatát. Utána az elegyet 2 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük,
majd hozzáadjuk 1,6 mmól benzil-amin 5 ml diklór-metánnal ké-
szült elegyét. Ezután az elegyet először félórán át 0°C hőmér-
sékleten, majd 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt kö-
vetően etil-acetát és 1 normál sósav kétfázisú elegyére öntjük,
a vizes részt etil-acetáttal kétszer kirázzuk, a szerves részt
magnézium-szulfáton megszárítjuk és az oldószert ledesztillál-
juk. A nyersterméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk,
eluensként diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyét használ-
juk. A kapott, 200 mg tömegű karbamátot úgy hidrolizáljuk el,
hogy 4 ml p-dioxánban 1 órán át szobahőmérsékleten 20 ml 0,1
normál sósavval kezeljük. Ily módon ($\pm$)-N-benzil-4-(3,6-dihidro-
-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-vajsav-amidot kapunk.

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel
állítjuk elő, 0,33 mmól ($\pm$)-N-benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-

-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-vajsav-amidot, 5 ml vízmentes etanolt, 0,47 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát, 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát, 1,33 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,33 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használjuk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 95:5 arányú elegyét használjuk. Ily módon szilárd anyag formájában kapjuk a kívánt vegyületet, op.: 48-52°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

1,1 - 1,3 (m, 1 H), 1,4 - 1,6 (m, 1 H), 1,8 - 1,9 (m, 2 H), 2,0 - 2,2 (m, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 3,6 (ABq, 2 H), 4,2 (d, 2 H), 7,0 (m, 2 H), 7,1 - 7,5 (m, 13 H), 8,3 (t, 1 H), 11,4 (bs, 1 H).

62. példa

(+)-5-[3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-il]-pentánsav-benzil-amid

Egy 50 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 0,83 mmól (+)-5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-pentánsavat, 1,65 mmól 4-metil-morfolint és 10 ml diklór-metánt. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadjuk 1,65 mmól klór-hangyasav-metil-észter 5 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az elegyet 2 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadjuk 1,7 mmól benzil-amin 5 ml diklór-metánnal készült oldatát, és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően etil-acetát és 1 normál sósav kétfázisú elegyére öntjük, a vizes

részt etil-acetáttal kétszer kirázzuk, a szerves részt magnézium-szulfáton megszáritjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A nyers-terméket tisztítás nélkül visszük tovább. A kapott, 200 mg tömegű karbamátot úgy hidrolizáljuk el, hogy 4 ml p-dioxánban 8 órán át szobahőmérsékleten 20 ml 0,1 normál sósavval kezeljük. Ily módon ($\pm$)-N-5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-pentánsav-benzil-amidot kapunk.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

0,8 - 1,0 (m, 1 H), 1,1 - 1,3 (m, 1 H), 1,3 - 1,5
(m, 2 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H), 2,0 - 2,2 (m, 2 H),
2,9 (ABq, 2 H), 4,2 (ABq, 2 H), 4,85 (s, 1 H),
7,1 - 7,5 (m, 10 H), 8,2 (bt, 1 H), 11,4 (s, 1 H).

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,58 mmól ($\pm$)-N-benzil-5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-pentánsav-amidot, 5 ml vízmentes etanolt, 0,82 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 2,34 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,82 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használjva. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyét használjuk. Ily módon szilárd anyag formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet, op.: 47-49°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

1,0 - 1,2 (m, 1 H), 1,3 - 1,5 (m, 1 H), 1,5 - 1,7
(m, 2 H), 1,8 - 2,0 (m, 2 H), 2,0 - 2,2 (m, 2 H), 2,9
(ABq, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,7 (d, 1 H), 4,4 (m, 2 H),
5,7 (bt, 1 H), 6,8 - 6,9 (m, 2 H), 7,0 - 7,5 (m, 13 H).

63. példa

(+)-N-Benzil-4-[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-(benzil-tio)-2H-pirán-2-il]-N-metil-vaajsav

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,66 mmól ($\pm$)-N-benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-N-metil-vaajsav-amidot, 0,92 mmól benzil-p-toluol-tioszulfonát 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát, 2,63 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot és 0,92 mmól trietil-amin 5 ml vízmentes etanollal készült oldatát használva. A reakcióelegyet 2 órán át 50°C hőmérsékleten keverjük. A szilárd terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklór-metán és metanol 99:1-től 98:2-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 47-49°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

1,5 - 1,8 (m, 2 H), 1,9 - 2,1 (m, 2 H), 2,3 (ABq, 2 H),
2,84/2,91 (s/s, 3 H), 2,98 - 3,02 (m, 2 H), 3,5 (dd,
1 H), 3,7 (dd, 1 H), 4,46/4,55 (s/s, 2 H), 6,8 - 6,9
(m, 2 H), 7,0 - 7,5 (m, 13 H).

5. számú általános módszer

A kívánt vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy 1,0 egyenérték 5,6-dihidro-2H-pirán-2-on és 1,05 egyenérték trietil-amin tetrahidrofuránnal készült oldatához 5°C hőmérsékleten 1,05 egyenérték megfelelő savkloridot adunk. A szuszpenziót éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, és vizet adunk hozzá. A szerves részt jéghideg 1 normál sósavval és telített

nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk toluolban, hozzáadunk katalitikus mennyiségű 4-dimetil-amino-piridint és az elegyet 4-8 órán át 80-85°C hőmérsékleten melegítjük. Utána az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és vizet adunk hozzá. A szerves részt jéghideg 1 normál sósavval és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyét használjuk. Ily módon a 3-acilezett köztiterméket kapjuk. Ezt az anyagot feloldjuk ecetsavban, az oldathoz 2 egyenérték nátrium-ciano-bór-hidridet adunk, és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, tömény sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon a kívánt vegyületet kapjuk.

64. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 5. számú általános módszerrel állítjuk elő, először 2,0 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 2,1 mmól fenil-acetil-kloridot, 2,1 mmól trietil-amint és 10 ml tetrahidrofuránt, majd 10 ml toluolt és katalitikus mennyiségű 4-dimetil-amino-piridint használva. A maradékot kromatografálva 1,5 mmól 3-acil köztiterméket kapunk.

Ezt az acetyl-származékot 3 mmól nátrium-ciano-bór-hidriddel redukáljuk. A terméket dietil-éterrel eldörzsöljük, op.: 158-159°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

2,31 (m, 4 H), 3,37 (m, 2 H), 6,93 (d, 1 H),
7,07 - 7,17 (m, 3 H), 7,24 - 7,28 (m, 2 H), 7,35 (m, 8 H).

A cím szerinti vegyületet egy másik módszerrel az alábbi módon állíthatjuk elő. 0,25 g (6,2 mmól) nátrium-hidrid 5 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült szuszpenzióját nitrogén-atmoszférában 0°C hőmérsékletre hűtjük és hozzáadjuk 1,40 g (6,0 mmól) 2-(2-fenil-etil)-acetic acid-ethyl ester 2 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát. A kapott oldatot 10 percig 0°C hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 4,3 ml 1,4 molar n-butyl-lithium-oldatot, és az elegyet további 15 percen át keverjük. Ezt követően egyszerre hozzáadjuk 0,55 g (3,0 mmól) benzofenon 3 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát, és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 75 ml vizet adunk hozzá és a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Másnap az oldatot dietil-éterrel mossuk, majd a vizes részt 6 normal sósavval pH = 2-re savanyítjuk és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-sulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot dietil-éter és hexán 1:1 arányú elegyével eldörzsöljük, a szilárd részeket kiszűrjük és megszáritjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk.

65. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-3-(2-fenil-
-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 5. számú általános módszerrel állítjuk elő, először 2,0 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 2,1 mmól fenil-acetil-kloridot, 2,1 mmól trietil-amint és 10 ml tetrahidrofuránt, majd 10 ml toluolt és katalitikus mennyiségű 4-dimetil-amino-piridint használva. A maradékot kromatografálva köztiterméként 1,0 mmól acil-vegyületet kapunk. E köztitermék redukcióját 2 mmól nátrium-ciano-bór-hidriddel végezzük. Ily módon szilárd anyag formájában kapjuk a terméket, op.: 125-126°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

0,76 (m, 7 H), 1,12 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,87
(m, 2 H), 2,27 - 2,46 (m, 4 H), 2,97 (q, 2 H),
6,98 - 7,38 (m, 10 H).

66. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-(3-fenil-propil)-2H-pirán-
-2-on

A cím szerinti vegyületet az 5. számú általános módszerrel állítjuk elő, először 2,5 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 2,7 mmól fenil-acetil-kloridot, 2,8 mmól trietil-amint és 20 ml tetrahidrofuránt, majd 20 ml toluolt és katalitikus mennyiségű 4-dimetil-amino-piridint használva. A maradékot kromatografálva köztiterméként 1,0 mmól 3-acil-vegyületet kapunk. E köztitermék redukcióját 3 mmól nátrium-ciano-bór-hid-

riddel végezzük. A terméket dietil-éterrel eldörzsölve, a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 61-63°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

1,35 (m, 2 H), 2,05 (t, 2 H), 2,14 (t, 2 H), 3,42
(bs, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 7,17 - 7,40 (m, 13 H).

67. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3,6-bisz(2-fenil-etil)-2H-
-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet az 5. számú általános módszerrel állítjuk elő, először 3,0 mmól 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 3,2 mmól hidrocinnamoil-koridot, 3,2 mmól trietil-amint és 30 ml tetrahidrofuránt, majd 30 ml toluolt és katalitikus mennyiségű 4-dimetil-amino-piridint használva. A maradékot kromatografálva köztiterméként 1,5 mmól 3-acil-vegyületet kapunk. E köztitermék redukcióját 3 mmól nátrium-ciano-bór-hidriddel végezzük. A terméket dietil-éter és hexán 1:5 arányú elegyével eldörzsölve a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 68-70°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

2,20 (m, 2 H), 2,35 (m, 2 H), 2,42 - 2,59 (m, 4 H,
plusz DMSO), 3,06 (q, 2 H), 7,00 (dd, 2 H),
7,07 - 7,43 (m, 13 H).

6. számú általános módszer

A kívánt vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy 1,0 mmól, a 3. számú általános módszerrel előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hid-

roxi-2H-pirán-2-on, 1,5 mmól megfelelő tiol és 20 ml diklór-metán jeges fürdőben lehűtött oldatához 1,05 egyenérték piperidint adunk. A reakcióelegyet 8 - 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána vizet adunk hozzá, a szerves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk.

68. példa

4-Hidroxi-3-(2-izopropil-fenil-tio)-5,6-dihidro-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,0 mmól, az AAA. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 1,05 mmól 2-izopropil-tiofenolt, 1,05 mmól piperidint és 20 ml diklór-metánt használva. A terméket dietil-éterrel eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 216-217°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 3,20 (m, 1 H), 3,77 (bs, 2 H), 5,64 (d, 1 H), 6,45 (t, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,32 - 7,48 (m, 10 H).

69. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-fenil-tio-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,96 mmól, az AAA. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 1,0 mmól tiofenolt, 1,0 mmól piperidint és 20 ml diklór-metánt használva. A terméket hexán és dietil-éter 1:1 arányú elegyével el-

dörzsölve szilárd anyagot kapunk, op.: 78-80°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

3,37 (bs, 2 H), 6,35 (m, 2 H), 6,93 (m, 3 H),
7,29 - 7,49 (m, 10 H).

70. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metil-fenil-tio)-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,3 mmól, az AAA. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 1,4 mmól 3-metil-tiofenolt, 1,4 mmól piperidint és 25 ml diklór-metánt használva. A terméket hexán és dietil-éterrel 1:1 arányú elegyével eldörzsölve szilárd anyagot kapunk, amelyet feloldunk 2 normál nátrium-hidroxid-oldatban, és az oldatot dietil-éterrel mossuk. A vizes részt pH = 2-re savanyítjuk és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részt vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 58-60°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

2,07 (s, 3 H), 3,77 (s, 2 H), 6,06 (m, 1 H), 6,45
s, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 7,25 - 7,47 (m, 10 H).

71. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-fenil-tio-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel

állítjuk elő, 1,50 mmól, a BBB. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 1,60 mmól tiofenolt, 1,60 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A terméket hexán és dietil-éter 1:1 arányú elegyével eldörzsölve szilárd anyagot kapunk. A nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 58-60°C.

^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, delta):

2,22 - 2,39 (m, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 3,46 (q, 2 H),
6,48 (m, 2 H), 6,98 (m, 3 H), 7,15 (m, 3 H), 7,25
(m, 2 H), 7,46 (m, 5 H).

72. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(2-izopropil-fenil-tio)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,50 mmól, a BBB. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 1,60 mmól 2-izopropil-tiofenolt, 1,60 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A terméket hexán és dietil-éter 1:1 arányú elegyével eldörzsölve szilárd anyagot kapunk. A nyers-terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 66-67°C.

^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, delta):

1,16 (t, 6 H), 2,21 - 2,35 (m, 3 H), 2,60 (m, 1 H),
3,21 (m, 1 H), 3,42 (q, 2 H), 5,88 (d, 1 H), 6,56

(t, 1 H), 6,94 (t, 1 H), 7,13 (m, 4 H), 7,25 (m, 2 H),
7,45 (m, 5 H).

73. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metil-fenil-tio)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 mmól, a BBB. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 2,2 mmól 3-metil-tiofenolt, 2,2 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 68-70°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

2,06 (s, 3 H), 2,18 - 2,36 (m, 3 H), 2,60 (m, 1 H),
3,38 (2 H + H₂O), 6,26 (d, 1 H), 6,46 (s, 1 H),
6,75 (m, 1 H), 6,83 (t, 1 H), 7,15 (m, 3 H), 7,24
(m, 2 H), 7,45 (m, 5 H).

74. példa

(+)-5-[3,6-Dihidro-4-hidroxi-5-(2-izopropil-fenil-tio)-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il]-pentánsav

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,1 mmól, a DDD. példában leírt módon előállított 5-(5-bróm-3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-pentánsavat, 1,3 mmól 2-izopropil-tiofenolt, 1,3 mmól piperi-

dint és 20 ml diklór-metánt használva. A nyerste­r­méket szili­kagélen kromatografáljuk, eluensként először metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét, majd kloroform, metanol és ecetsav 9:1:0,5 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 145-146°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

1,07 - 1,19 (t, plusz m, 7 H), 1,25 (m, 1 H), 1,43 (m, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 2,15 (t, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 3,41 (2 H + H_2O), 5,81 (d, 1 H), 6,54 (t, 1 H), 6,93 (t, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,29 - 7,44 (m, 5 H).

75. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-3-(2-izopropil-fenil-tio)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 mmól, a CCC. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 2,2 mmól 2-izopropil-tiofenolt, 2,2 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A nyerste­r­méket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 64-66°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

0,80 (m, 6 H), 0,95 (m, 1 H), 1,17 (t, 7 H), 1,42 (m, 1 H), 1,93 (m, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 3,45 (2 H + H_2O), 5,84 (d, 1 H), 6,55 (t, 1 H), 6,93 (t, 1 H),

7,12 (d, 1 H), 7,40 (m, 5 H).

76. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-3-fenil-
-tio-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,5 mmól, a CCC. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 1,6 mmól tiofenolt, 1,6 mmól piperidint és 20 ml diklór-metánt használva. A nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 154-155°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

0,80 (m, 6 H), 0,97 (m, 1 H), 1,16 (m, 2 H), 1,42
(m, 1 H), 1,91 (m, 2 H), 3,40 (2 H + H₂O), 6,45
(m, 2 H), 6,93 (m, 3 H), 7,37 (m, 5 H).

77. példa

2-[[5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-2-oxo-6-fenil-2H-
-pirán-3-il]-tio]-benzoesav-metil-észter

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,9 mmól, a CCC. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 2,2 mmól tioszalicilsav-metil-észtert, 2,1 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd

metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 115-116°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

0,80 (m, 6 H), 1,0 (m, 1 H), 1,17 (m, 1 H), 1,43 (m, 1 H), 1,96 (m, 2 H), 3,4 (2 H + H_2O), 3,81 (s, 3 H), 6,02 (bd, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 7,42 (m, 5 H), 7,80 (dd, 1 H).

78. példa

(+)-2-[[5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-2-oxo-6-fenil-2H-pirán-3-il]-tio]-benzoesav

0,3 mmól, a 77. példában leírt módon előállított vegyület 15 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal készült oldatát 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldatot dietil-éterrel mossuk, majd 6 normál sósavval pH = 2,0-ra savanyítjuk. Ezután a vizes oldatot etil-acetáttal kirázzuk, a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 99-101°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

0,80 (m, 6 H), 0,95 (m, 1 H), 1,15 (m, 1 H), 1,43 (m, 1 H), 1,91 (m, 2 H), 3,4 (2 H + H_2O), 6,05 (d, 1 H), 6,85 (bt, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 7,42 (m, 5 H), 7,79 (dd, 1 H).

79. példa

(+)-5,6-Dihidro-3-(2-szekunder-butyl-fenil-tio)-4-hidroxi-6,6-

-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,6 mmól, az AAA. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 1,7 mmól 2-szekunder-butyl-tiofenolt, 1,7 mmól piperidint és 25 ml diklór-metánt használva. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 161-162°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

0,81 (t, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,43 - 1,64 (m, 2 H),
2,98 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 5,65 (dd, 1 H), 6,47 (t,
1 H), 6,92 (t, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 7,34 - 7,48 (m,
10 H), 12,4 (bs, 1 H).

80. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil-tio)-6,6-difenil-2H-
-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,5 mmól, az AAA. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 1,6 mmól 2-metoxi-tiofenolt, 1,6 mmól piperidint és 25 ml diklór-metánt használva. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 170-172°C (bomlik).

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

3,76 (bs, 5 H), 5,44 (dd, 1 H), 6,26 (t, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 7,34 - 7,50 (m, 10 H).

81. példa

(+)-5,6-Dihidro-3-(2-szekunder-butyl-fenil-tio)-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 mmól, az BBB. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 2,1 mmól 2-szekunder-butyl-tiofenolt, 2,1 mmól piperidint és 25 ml diklór-metánt használva. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 67-68°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

0,82 (q, 3 H), 1,09 (t, 3 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H), 2,26 (m, 2 H), 2,35 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 3,47 (q, 2 H), 5,90 (t, 1 H), 6,56 (t, 1 H), 6,94 (t, 1 H), 7,07 - 7,18 (m, 4 H), 7,25 (m, 2 H), 7,45 (m, 5 H).

82. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(4-metil-2-izopropil-fenil-tio)-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 mmól, az AAA. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 2,1 mmól

4-metil-2-izopropil-tiofenolt, 2,1 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. A termék olvadáspontja 185-186°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

1,17 (d, J = 10 Hz, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 3,17 (m, 1 H),
3,76 (bs, 2 H), 5,56 (d, 1 H), 6,29 (d, 1 H), 6,94
(s, 1 H), 7,32 - 7,47 (m, 10 H).

83. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metoxi-fenil-tio)-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,8 mmól, az AAA. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 2,0 mmól 3-metoxi-tiofenolt, 2,0 mmól piperidint és 25 ml diklór-metánt használva. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. A termék olvadáspontja 61-62°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

3,63 (s, 3 H), 3,76 (s, 2 H), 5,64 (bd, 1 H), 6,42
(s, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 6,74 (t, 1 H), 7,32 - 7,47
(m, 10 H).

84. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(5-metil-2-izopropil-fenil-tio)-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 mmól, az AAA. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 2,1 mmól 5-metil-izopropil-tiofenolt, 2,1 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. A termék olvadáspontja 183-184°C.

^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, delta):

1,15 (d, 6 H), 1,85 (s, 3 H), 3,22 (m, 1 H), 3,80 (bs, 2 H), 5,88 (bs, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 7,32 - 7,47 (m, 10 H).

85. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(5-metil-2-izopropil-fenil-tio)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 mmól, a BBB. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 2,1 mmól 5-metil-2-izopropil-tiofenolt, 2,1 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. A termék olvadáspontja 66-67°C.

^1H -NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, delta):

1,16 (m, 6 H), 1,87 (s, 3 H), 2,26 (m, 3 H), 2,57 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,43 (q, 2 H), 6,01 (bs, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 7,03 - 7,27 (m, 6 H), 7,37 - 7,47 (m, 5 H).

86. példa

5,6-Dihidro-3-(4-klór-2-izopropil-fenil-tio)-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 mmól, az AAA. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 2,1 mmól 4-klór-2-izopropil-tiofenolt, 2,1 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. A termék olvadáspontja 95-96°C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, delta):

1,16 (d, 6 H), 3,23 (m, 1 H), 3,73 (bs, 2 H), 5,60
(d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,32 - 7,48
(m, 10 H).

87. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(4-metil-2-izopropil-fenil-tio)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 2,0 mmól, a BBB. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 2,1 mmól 4-metil-2-izopropil-tiofenolt, 2,1 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. A termék olvadáspontja 75-76°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

1,15 (m, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 2,19 - 2,36 (m, 3 H),
2,62 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,44 (q, 2 H), 5,82 (d,
1 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,10 - 7,18 (m,
3 H), 7,25 (m, 2 H), 7,44 (m, 5 H).

88. példa

(+)-2-[[5,6-Dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-
-2H-pirán-3-ill-tiol-benzoészter

A cím szerinti vegyületet a 6. számú általános módszerrel állítjuk elő, 1,9 mmól, a BBB. példában leírt módon előállított 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 2,2 mmól tioszalicilsav-metil-észtert, 2,1 mmól piperidint és 30 ml diklór-metánt használva. A nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először kloroformot, majd metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk, op.: 91-92°C.

^1H -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , delta):

2,25 (m, 2 H), 2,38 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 3,44
(q, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 6,06 (bd, 1 H), 6,90 (t,
1 H), 7,05 - 7,52 (m, 11 H), 7,81 (dd, 1 H).

7. számú általános módszer

A kívánt vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy lombikba bemérjük az 5,6-dihidro-2H-pirán-2-ont, vízmentes etanolt, a 2. számú általános módszerrel előállított p-toluol-tioszulfonát reagenst, nátrium-hidrogén-karbonátot és trietil-amint. Ezután

az elegyet 4-48 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük. Utána vízzel hígítjuk, tömény sósavval megsavanyítjuk, és a terméket dietil-éterbe, diklór-metánba vagy etil-acetátba átrázzuk. A szerves részeket egyesítjük és nátrium-szulfáton megszárítjuk.

89. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-[(2-tri-fluor-metil-benzil-tiol)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,850 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,350 g (1,02 mmól) (2-tri-fluor-metil)-benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,280 ml (2,00 mmól) trietil-amint, 0,50 g (0,68 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot és 3,0 ml vízmentes etanolt használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2:98 arányú elegyével fejezzük fel. Ily módon 0,316 g szilárd anyagot kapunk, op.: 59-62°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

7,603 - 7,581 (m, 1 H), 7,432 - 7,026 (m, 13 H), 3,780 (d, 1 H, J = 14 Hz), 3,69 (d, 1 H, J = 14 Hz), 3,310 (d, 1 H, J = 17,5 Hz), 3,220 (d, 1 H, J = 17,5 Hz),

2,5677 - 2,505 (m, 1 H), 2,253 - 2,157 (m, 3 H).

90. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(2,5-dimetil-benzil)-tio]-6-fenil- -6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,850 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,312 g (1,02 mmól) 2,5-dimetil-benzil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,230 ml (1,60 mmól) trietil-amint, 0,071 g (0,85 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot és 3,0 ml vízmentes etanolt használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2:98 arányú elegyével fejezzük fel. Ily módon 0,116 g szilárd anyagot kapunk, op.: 54-56°C, amelyet csökkentett nyomáson megszáritunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,498 (bs, 1 H), 7,405 - 7,380 (m, 4 H), 7,327 - 7,285 (m, 1 H), 7,258 - 7,221 (m, 2 H), 7,168 - 7,128 (m, 1 H), 7,090 (d, 2 H, J = 7,5 Hz), 6,970 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6,890 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6,821 (s, 1 H), 3,600 (d, 1 H, J = 11 Hz), 3,505 (d, 1 H, J = 11 Hz), 3,250 (d, 1 H, J = 17 Hz), 3,176 (d, 1 H, J = 17 Hz), 2,619 - 2,564 (m, 1 H), 2,235 - 2,168 (m, 9 H).

91. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(1-naftil-metil-tio)-6-fenil-6-(2-fenil-
nil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,20 g (0,68 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,27 g (0,82 mmól) (1-naftil-metil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,18 ml (1,3 mmól) trietil-amint, 0,68 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot és 3,0 ml vízmentes etanolt használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként diklór-metánt használunk. Ily módon 0,158 g szilárd anyagot kapunk, op.: 132-134°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,533 (bs, 1 H), 8,177 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,886
(dd, 1 H, J = 2 Hz, J = 7 Hz), 7,761 (d, 1 H, J = 8 Hz),
7,501 - 7,05 (m, 14 H), 4,120 (d, 1 H, J = 12 Hz),
3,995 (d, 1 H, J = 12 Hz), 3,274 (d, J = 1H, 18 Hz),
3,194 (d, 1 H, J = 18 Hz), 2,636 - 2,581 (m, 1 H),
2,288 - 2,169 (m, 3 H).

92. példa

(+)-3-(Bifenil-2-il-metil-tio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-
-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszer-

rel állítjuk elő, 0,250 g (0,85 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,360 g (1,02 mmól) (bifenil-2-il-metil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,14 ml (1,0 mmól) trietil-amint, 0,85 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot és 5,0 ml vízmentes etanolt használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1 : 99 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,317 g szilárd anyagot kapunk, op.: 58-60°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,569 (bs, 1 H), 7,429 - 7,066 (m, 19 H), 3,528 (d, 1 H, J = 12 Hz), 3,477 (d, 1 H, J = 12 Hz), 3,280 (dd, 1 H, J = 17 Hz), 3,183 (d, 1 H, J = 17 Hz), 2,607 - 2,502 (m, 1 H), 2,246 - 2,144 (m, 3 H).

93. példa

(+)-3-(2-Klór-benzil-tio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,85 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,320 g (1,02 mmól) (2-klór-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,14 ml (1,0 mmól) trietil-amint és 5,0 ml vízmentes etanolt használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-

-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,317 g szilárd anyagot kapunk, op.: 53-55°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,551 (bs, 1 H), 7,435 - 7,005 (m, 13 H), 6,800 (dd, 1 H, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz), 3,750 (d, 1 H, J = 13 Hz), 3,620 (d, 1 H, J = 13 Hz), 3,251 (d, 1 H, J = 17 Hz), 3,171 (d, 1 H, J = 17 Hz), 2,595 - 2,542 (m, 1 H), 2,233 - 2,125 (m, 3 H).

94. példa

(+)-3-(2-Klór-benzil-tio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,85 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(3-metil-butyl)-2H-pirán-2-ont, 0,390 g (1,24 mmól) (2-klór-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,17 ml (1,24 mmól) trietil-amint, 5,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk,

majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,36 g sűrű olajat kapunk, amelyet csökkentett nyomáson megszárítunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

7,388 - 7,267 (m, 6 H), 7,181 (td, 1 H, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz), 7,052 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 6,800 (dd, 1 H, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz), 3,718 (d, 1 H, $J = 13$ Hz), 3,596 (d, 1 H, $J = 13$ Hz), 3,112 (s, 2 H), 1,921 - 1,797 (m, 2 H), 1,402 - 1,320 (m, 1 H), 1,156 - 1,065 (m, 1 H), 0,844 - 0,739 (m, 7 H).

95. példa

(+)-3-(Bifenil-2-il-metil-tio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,96 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(3-metil-butil)-2H-pirán-2-ont, 0,439 g (1,24 mmól) (2-metil-bifenilil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,17 ml (1,24 mmól) trietil-amint, 3,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót

végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,33 g szilárd anyagot kapunk, op.: 49-51°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

7,425 - 7,153 (m, 13 H), 7,74 (dd, 1 H, J = 1 Hz, J = 7 Hz), 3,480 (dd, 2 H, J = 12 Hz, J = 17 Hz), 3,149 (dd, 2 H, J = 17 Hz, J = 22 Hz), 1,921 - 1,821 (m, 2 H), 1,402 - 1,336 (m, 1 H), 1,161 - 1,071 (m, 1 H), 0,847 - 0,707 (m, 7 H).

96. példa

(+)-5,6-Dihidro-3-(2,5-dimetil-benzil-tio)-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,96 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 0,380 g (1,24 mmól) (2,5-dimetil-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,17 ml (1,24 mmól) trietil-amint, 3,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,286 g sűrű olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,433 (bs, 1 H), 7,380 - 7,251 (m, 5 H), 6,973 (d,

1 H, $J = 7,5$ Hz), 6,905 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz),
6,187 (s, 1 H), 3,584 (d, 1 H, $J = 11,5$ Hz), 3,481
(d, 1 H, $J = 11,5$ Hz), 3,133 (s, 2 H), 2,209 (s, 3 H),
2,184 (s, 3 H), 1,933 - 1,858 (m, 2 H), 1,421 - 1,355
(m, 1 H), 1,177 - 1,086 (m, 1 H), 0,870 - 0,751 (m,
7 H).

97. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metoxi-benzil-tio)-6-fenil-6-
-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,85 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,340 g (1,11 mmól) (3-metoxi-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,25 ml (1,81 mmól) trietil-amint, 3,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,286 g sűrű olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

77,411 - 7,376 (m, 4 H), 7,361 - 7,280 (m, 1 H), 7,235
(t, 2 H, $J = 7$ Hz), 7,146 (t, 1 H, $J = 7$ Hz), 7,078 -
- 7,019 (m, 3 H), 6,769 (d, 1 H, $J = 2$ Hz), 6,762 -

- 147 -

- 6,698 (m, 1 H), 6,555 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 3,694 (s, 3 H), 3,670 (d, 1 H, $J = 13$ Hz), 3,585 (d, 1 H, $J = 13$ Hz), 3,220 (d, 1 H, $J = 17$ Hz), 3,158 (d, 1 H, $J = 17$ Hz), 2,590 - 2,525 (m, 1 H), 2,219 - 2,141 (m, 3 H).

98. példa

3-(Bifenil-2-il-metil-tio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,94 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 0,389 g (1,1 mmól) (2-metil-bifenilil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,26 ml (1,9 mmól) trietil-amint, 5,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,286 g sűrű olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

11,770 (bs, 1 H), 7,434 - 7,148 (m, 18 H), 6,969 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 3,595 (s, 2 H), 3,407 (s, 2 H).

99. példa

(+)-3-(3-Klór-benzil-tio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,85 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,340 g (1,11 mmól) (3-klór-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,25 ml (1,81 mmól) trietil-amint, 3,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledestilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,155 g sűrű olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

7,420 - 7,060 (m, 13 H), 6,848 (d, 1 H, J = 7 Hz),
3,688 (d, 1 H, J = 13 Hz), 3,597 (d, 1 H, J = 13 Hz),
3,219 (d, 1 H, J = 17 Hz), 3,153 (d, 1 H, J = 17 Hz),
2,592 - 2,526 (m, 1 H), 2,241 - 2,120 (m, 3 H).

100. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-3-[(3-trifluor-metil)-benzil-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,85 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-

-fenil-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,380 g (1,11 mmól)
[(3-trifluor-metil)-benzil]-p-toluol-tioszulfonátot, 0,25 ml
(1,81 mmól) trietil-amint, 3,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g
nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán
át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hí-
gítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson
ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon
kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt hasz-
nálunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az
elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével
fejezzük be. Ily módon 0,273 g sűrű olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,60 (bs, 1 H), 7,523 - 7,481 (m, 2 H), 7,392 - 7,124
(m, 9 H), 7,064 (d, 2 H, J = 8 Hz), 3,794 (d, 1 H,
J = 13 Hz), 3,703 (d, 1 H, J = 13 Hz), 3,162 (s, 2 H),
2,583 - 2,525 (m, 1 H), 2,233 - 2,124 (m, 3 H).

101. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metil-benzil-tio)-6-fenil-6-(2-
-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszer-
rel állítjuk elő, 0,250 g (0,85 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-
-fenil-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,298 g (1,02 mmól)
(3-metil-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,25 ml (1,81 mmól)
trietil-amint, 5,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-
-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át
40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hí-

gítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,242 g sűrű olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

11,427 (bs, 1 H), 7,423 - 7,374 (m, 4 H), 7,330 - 7,288 (m, 1 H), 7,238 (t, 2 H, $J = 7$ Hz), 7,145 (t, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,086 - 7,007 (m, 2 H), 6,952 (d, 2 H, $J = 6$ Hz), 6,790 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 3,630 (d, 1 H, $J = 12,5$ Hz), 3,544 (d, 1 H, $J = 12,5$ Hz), 3,227 (d, 1 H, $J = 17,5$ Hz), 3,153 (d, 1 H, $J = 17,5$ Hz), 2,567 (bt, 1 H, $J = 12$ Hz), 2,244 - 2,132 (m, 3 H).

102. példa

(+)-3-[4-Hidroxi-2-oxo-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-pirán-3-il-tio-metil]-benzonitril

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,85 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,309 g (1,02 mmól) (3-ciano-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,25 ml (1,81 mmól) trietil-amint, 5,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon

kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,242 g szilárd anyagot kapunk, op.: 58 - 60°C.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

11,572 (bs, 1 H), 7,585 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 7,499 (s, 1 H), 7,426 - 7,078 (m, 10 H), 7,066 (d, 2 H, $J = 7$ Hz), 3,736 (d, 1 H, $J = 13,5$ Hz), 3,637 (d, 1 H, $J = 13,5$ Hz), 3,185 (AB, 2 H, $J_{AB} = 17,5$ Hz), 2,570 - 2,511 (m, 1 H), 2,207 - 1,074 (m, 3 H).

103. példa

3-(2-Klór-benzil-tio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,94 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 0,304 g (1,10 mmól) (2-klór-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,26 ml (1,9 mmól) trietil-amint, 5,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú

elegyével fejezzük be. Ily módon 0,123 g szilárd anyagot kapunk,
op.: 153 - 155°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

7,415 - 7,271 (m, 11 H), 7,187 (td, 1 H, J = 1,3 Hz,
J = 7 Hz), 7,047 (td, 1 H, J = 1,3 Hz, J = 7 Hz),
6,658 (dd, 1 H, J = 1,5 Hz, J = 7 Hz), 3,610
(s, 2 H), 3,582 (s, 2 H).

104. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-3-[(3-tri-
fluor-metil)-benzil-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,94 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(3-metil-butyl)-2H-pirán-2-ont, 0,43 g (1,24 mmól) (3-trifluor-metil-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,17 ml (1,24 mmól) trietil-amint, 5,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1,5 : 98,5 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,364 g sűrű olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

7,523 - 7,503 (m, 2 H), 7,318 - 7,232 (m, 6 H),
7,188 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 3,781 (d, 1 H, J = 13 Hz),

- 153 -

3,689 (d, 1 H, $J = 13$ Hz), 3,076 (AB, 2 H, $J_{AB} = 14$ Hz),
1,869 - 1,783 (m, 2 H), 1,380 - 1,314 (m, 1 H), 1,141 -
- 1,040 (m, 1 H), 0,828 - 0,727 (m, 7 H).

105. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(metoxi-benzil-tio)-6-(3-metil-
-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,94 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(3-metil-butil)-2H-pirán-2-ont, 0,385 g (1,24 mmól) (3-metoxi-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,17 ml (1,24 mmól) trietil-amint, 3,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1,5 : 98,5 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,364 g sűrű olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

7,365 - 7,243 (m, 5 H), 7,071 (t, 1 H, $J = 8$ Hz),
7,754 - 6,715 (m, 2 H), 6,562 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz),
3,699 (s, 3 H), 3,651 (d, 1 H, $J = 12$ Hz), 3,567
(d, 1 H, $J = 12$ Hz), 3,098 (s, 2 H), 1,869 - 1,819
(m, 2 H), 1,387 - 1,321 (m, 1 H), 1,125 - 1,066
(m, 1 H), 0,809 - 0,702 (m, 7 H).

106. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metil-benzil-tio)-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,94 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(3-metil-butyl)-2H-pirán-2-ont, 0,36 g (1,24 mmól) (3-metil-benzil)-p-toluol-tioszulfonátot, 0,17 ml (1,24 mmól) trietil-amint, 3,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1,5 : 98,5 arányú eleggyel fejezzük be. Ily módon 0,290 g sűrű olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

7,384 - 7,262 (m, 5 H), 7,054 (t, 1 H, J = 7,5 Hz),
6,979 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,937 (s, 1 H), 6,782
(d, 1 H, J = 7,5 Hz), 3,609 (d, 1 H, J = 12,5 Hz),
3,524 (d, 1 H, J = 12,5 Hz), 3,108 (s, 2 H), 2,226
(s, 3 H), 1,902 - 1,803 (m, 2 H), 1,398 - 1,332
(m, 1 H), 1,149 - 1,059 (m, 1 H), 0,849 - 0,709
(m, 7 H).

107. példa

(+)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-tio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-
-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 7. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,85 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,36 g (1,02 mmól) benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-p-toluol-tioszulfonátot, 0,25 ml (1,81 mmól) trietil-amint, 3,0 ml vízmentes etanolt és 0,5 g nátrium-hidrogén-karbonátot használva. A reakcióelegyet 16 órán át 40°C hőmérsékleten melegítjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1,5 : 98,5 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,290 g szilárd anyagot kapunk, op.: 53 - 55°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,404 (bs, 1 H), 7,449 - 7,249 (m, 5 H),
7,239 - 7,216 (m, 2 H), 7,168 - 7,124 (m, 1 H),
7,077 (d, 2 H, J = 7 Hz), 6,683 (d, 1 H, J = 1,5 Hz),
6,607 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6,390 (dd, 1 H, J = 1,5 Hz,
J = 8 Hz), 5,942 (d, 2 H, J = 2Hz), 3,600 (d, 1 H,
J = 13 Hz), 3,509 (d, 1 H, J = 13 Hz), 3,195 (AB, 2 H,
J_{AB} = 17 Hz), 2,595 - 2,511 (m, 1 H), 2,244 - 2,094
(m, 3 H).

8. számú általános módszer

A kívánt vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy lombikba bemérjük az 5,6-dihidro-2H-pirán-2-ont és vízmentes diklór-metánt, majd savkloridot és trietil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd dietil-éterrel hígítjuk. Az elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer mossuk, a szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot ismét feloldjuk acetonitrilben, és az oldathoz trietil-amint és acetoneciánhidrint adunk. A reakcióelegyet 18 órán át keverjük, majd dietil-éterrel hígítjuk. Az elegyet 1,0 normál sósavval mossuk, nátrium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk ecetsavban, és nátrium-ciano-bór-hidridet adunk hozzá. A reakciót félórán át végezzük, majd az elegyhez telített nátrium-klorid-oldatot adunk. Ezt követően az elegyet etil-acetáttal kirázzuk, a szerves részeket egyesítjük, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk.

108. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-benzil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,940 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 0,13 ml (0,94 mmól) trietil-amint, 0,109 ml (0,94 mmól) benzoil-kloridot, 2,0 ml diklór-metánt, 5,0 ml acetonitrilt, 0,01 ml (0,09 mmól) acetoneciánhidrint, 0,27 ml (1,9 mmól) trietil-amint, 10,0 ml ecet-

savat és 0,133 g (2,11 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 4 : 1-től 3 : 2-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon 0,105 g szilárd anyagot kapunk, op.: 63 - 65°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,136 (s, 1 H), 7,501 - 7,280 (m, 11 H),
6,997 - 6,932 (m, 2 H), 6,566 (d, 2 H, J = 7 Hz),
3,530 (s, 2 H), 3,432 (s, 2 H).

109. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-benzil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,850 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,26 ml (1,94 mmól) trietil-amint, 0,109 ml (0,94 mmól) benzoil-kloridot, 2,0 ml diklór-metánt, 5,0 ml acetonitrilt, 0,04 ml (0,43 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,26 ml (1,9 mmól) trietil-amint, 10,0 ml ecetsavat és 0,151 g (2,4 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,384 g sűrű olajat kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

10,922 (bs, 1 H), 7,395 - 7,315 (m, 5 H),
7,297 - 7,126 (m, 3 H), 7,084 - 7,028 (m, 5 H),
6,775 - 6,611 (m, 2 H), 3,423 (s, 2 H), 3,248 (d, 1 H,
 $J = 17$ Hz), 3,175 (d, 1 H, $J = 17$ Hz), 2,619 - 2,551
(m, 1 H), 2,292 - 2,227 (m, 3 H).

110. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(2-metil-benzil)-6-fenil-6-(2-fenil-
-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,850 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,12 ml (0,85 mmól) trietil-amint, 0,11 ml (0,85 mmól) 2-metil-benzoil-kloridot, 5,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,04 ml (0,43 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,24 ml (1,7 mmól) trietil-amint, 10,0 ml ecetsavat és 0,151 g (2,4 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,195 g szilárd anyagot kapunk, op.: 109 - 111°C.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

10,866 (bs, 1 H), 7,457 - 7,359 (m, 5 H), 7,242 (t, 2 H,
 $J = 7$ Hz), 7,169 - 7,130 (m, 1 H), 7,097 (d, 2 H,
 $J = 7,5$ Hz), 7,001 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 6,937

(t, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,695 (t, 1 H, J = 7 Hz),
6,215 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 3,292 (d, 1 H, J = 17 Hz),
3,169 (d, 1 H, J = 17 Hz), 2,643 - 2,584 (m, 1 H),
2,50 - 2,475 (2 H + oldószer), 2,296 - 2,182 (m, 3 H),
2,125 (s, 3 H).

111. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metil-benzil)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,250 g (0,850 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,12 ml (0,85 mmól) trietil-amint, 0,12 ml (0,89 mmól) 3-metil-benzoil-kloridot, 3,0 ml diklór-metánt, 5,0 ml acetonitrilt, 0,037 ml (0,40 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,24 ml (1,8 mmól) trietil-amint, 5,0 ml ecetsavat és 0,16 g (2,6 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 2 : 98 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,250 g szilárd anyagot kapunk, op.: 53 - 55°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

10,884 (bs, 1 H), 7,418 - 7,310 (m, 5 H), 7,231 (t,
2 H, J = 7,5 Hz), 7,148 - 7,122 (m, 1 H), 7,071 (d,
2 H, J = 7 Hz), 6,929 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,843
(d, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,587 (d, 1 H, J = 7,5 Hz),

6,545 (s, 1 H), 3,398 (AB, 2 H, $J_{AB} = 15,5$ Hz),
 3,248 (d, 1 H, $J = 17$ Hz), 3,125 (d, 1 H, $J = 17$ Hz),
 2,607 - 2,511 (m, 1 H), 2,338 - 2,159 (m, 3 H),
 2,094 (s, 3 H).

112. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metil-benzil)-6,6-difenil-2H-pirán-
 -2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,13 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 0,16 ml (1,15 mmól) trietil-amint, 0,15 ml (1,13 mmól) 3-metil-benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,58 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,32 ml (2,3 mmól) trietil-amint, 4,0 ml ecetsavat és 0,28 g (4,5 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1 : 99 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,223 g szilárd anyagot kapunk, op.: 57 - 59°C.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

11,112 (bs, 1 H), 7,414 - 7,270 (m, 10 H),
 6,875 - 6,812 (m, 2 H), 6,429 - 6,392 (m, 2 H),
 3,527 (s, 2 H), 3,409 (s, 2 H), 2,060 (s, 3 H).

113. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(2-metil-benzil)-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,13 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 0,16 ml (1,15 mmól) trietil-amint, 0,15 ml (1,13 mmól) 2-metil-benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,58 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,32 ml (2,3 mmól) trietil-amint, 4,0 ml ecetsavat és 0,28 g (4,5 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1 : 99 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,135 g szilárd anyagot kapunk, op.: 169 - 171°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,102 (bs, 1 H), 7,444 - 7,260 (m, 10 H), 6,981 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,900 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,577 (t, 1 H, J = 7 Hz), 5,897 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 3,557 (s, 2 H), 3,341 (s, 2 H), 2,115 (s, 3 H).

114. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-[(2-trifluor-metil)-benzil]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,02 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,15 ml (1,1 mmól)

trietil-amint, 0,21 ml (1,02 mmól) 2-trifluor-metil-benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,04 ml (0,47 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,29 ml (2,1 mmól) trietil-amint, 3,0 ml ecetsavat és 0,20 g (3,1 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1 : 99 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,102 g olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,21 (bs, 1 H), 7,584 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,457 -
- 7,030 (m, 12 H), 6,179 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 3,594
(s, 2 H), 3,362 (d, 1 H, J = 17 Hz), 3,249 (d, 1 H,
J = 17 Hz), 2,686 - 2,603 (m, 1 H), 2,374 - 2,182
(m, 3 H).

115. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(2-izopropil-benzil)-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,15 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól) trietil-amint, 1,02 mmól 2-izopropil-benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 5,0 ml ecetsavat és 0,50 g (8,5 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A ter-

méket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1 : 99 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,128 g szilárd anyagot kapunk, op.: 224 - 226°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,180 (bs, 1 H), 7,445 - 7,235 (m, 10 H), 7,109 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,970 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,515 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 5,841 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 3,560 (s, 2 H), 3,463 (s, 2 H), 1,174 - 1,094 (m, 7 H).

116. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-3-(3-metil-benzil)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,15 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(3-metil-butyl)-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól) trietil-amint, 0,15 ml (1,15 mmól) 3-metil-benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 4,0 ml ecetsavat és 0,51 g (8,1 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül

metanol és diklór-metán 0,5 : 99,5 arányú elegyével fejezzük be.

Ily módon 0,252 g szilárd anyagot kapunk, op.: 53 - 55°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

7,376 - 7,244 (m, 5 H), 6,915 (t, 1 H, J = 7,5 Hz),
6,831 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,549 (d, 1 H,
J = 7,5 Hz), 6,509 (s, 1 H), 3,369 (AB, 2 H,
J_{AB} = 14,4 Hz), 3,112 (AB, 2 H, J_{AB} = 17,5 Hz),
2,088 (s, 3 H), 1,962 (m, 2 H), 1,416 - 1,333 (m, 1 H),
1,152 - 1,061 (m, 1 H), 0,898 - 0,726 (m, 7 H).

117. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-3-benzil- -2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,15 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól) trietil-amint, 0,13 ml (1,15 mmól) benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 4,0 ml ecetsavat és 0,51 g (8,1 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1 : 99 arányú elegyével fejezzük be.

Ily módon 0,215 g szilárd anyagot kapunk, op.: 46 - 48°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

- 165 -

10,864 (bs, 1 H), 7,375 - 7,248 (m, 7 H), 7,026 -
 - 7,000 (m, 2 H), 6,737 - 6,713 (m, 1 H), 3,393 -
 - 3,332 (2 H, az oldószer jelei elfedik), 3,110
 (AB, 2 H, $J_{AB} = 17$ Hz), 1,933 - 1,870 (m, 2 H),
 1,402 - 1,353 (m, 1 H), 1,132 - 1,084 (m, 1 H),
 0,891 - 0,710 (m, 7 H).

118. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-3-(2-metil-benzil)- -6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,15 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól) trietil-amint, 0,15 ml (1,15 mmól) 2-metil-benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 4,0 ml ecetsavat és 0,51 g (8,1 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1 : 99 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,215 g szilárd anyagot kapunk, op.: 46 - 48°C.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

10,829 (bs, 1 H), 7,395 - 7,303 (m, 5 H), 6,994
 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 6,927 (t, 1 H, $J = 7$ Hz),
 6,674 (t, 1 H, $J = 7$ Hz), 6,149 (d, 1 H, $J = 7$ Hz),

3,305 (AB, 2 H, $J_{AB} = 17$ Hz), 3,158 (AB, 2 H, $J_{AB} = 17,5$ Hz), 2,115 (s, 3 H), 1,988 - 1,854 (m, 2 H), 1,439 - 1,356 (m, 1 H), 1,177 - 1,087 (m, 1 H), 0,943 - 0,852 (m, 1 H), 0,792 - 0,767 (m, 6 H).

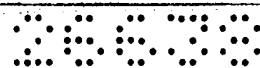
119. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metoxi-benzil)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,02 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,15 ml (1,1 mmól) trietil-amint, 0,17 ml (1,02 mmól) 2-metoxi-benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 5,0 ml ecetsavat és 0,47 g (7,5 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1 : 99 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,227 g szilárd anyagot kapunk, op.: 62 - 64°C.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

10,823 (bs, 1 H), 7,436 - 7,362 (m, 5 H), 7,265 (t, 2 H), 7,176 - 7,098 (m, 3 H), 7,022 (td, 1 H, $J = 1$ Hz, $J = 8$ Hz), 6,815 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 6,400 (td, 1 H, $J = 1$ Hz, $J = 7,5$ Hz), 5,952 (dd,



- 167 -

1 H, $J = 1$ Hz, $J = 7$ Hz), 3,716 (s, 3 H), 3,391 -
- 3,169 (m, 4 H), 2,650 - 2,582 (m, 1 H), 2,354 -
- 2,182 (m, 3 H).

120. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(1-naftil)-metil]-6,6-difenil-
-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,13 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 0,160 ml (1,15 mmól) trietil-amint, 1,13 mmól 1-naftoil-kloridot, 6,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 6,0 ml ecetsavat és 0,50 g (7,9 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 1,5 : 98,5 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,120 g szilárd anyagot kapunk, op.: 203 - 205°C (bomlik).
¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,223 (bs, 1 H), 8,057 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 7,855 -
- 7,821 (m, 1 H), 7,603 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,514 -
- 7,302 (m, 12 H), 6,866 (dd, 1 H, $J = 6,5$ Hz,
 $J = 8$ Hz), 5,975 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 3,874 (s, 2 H),
3,621 (s, 2 H).

121. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(2-izopropil-benzil)-6-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,15 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól) trietil-amint, 1,15 mmól 2-izopropil-benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) acetone-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 5,0 ml ecetsavat és 0,50 g (8,1 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként diklór-metánt használunk. Ily módon 0,118 g szilárd anyagot kapunk, op.: 124 - 126°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

10,855 (bs, 1 H), 7,395 - 7,306 (m, 5 H), 7,115 (dd, 1 H, J = 1 Hz, 7,5 Hz), 6,991 (t, 1 H, J = 7 Hz), 6,622 (td, 1 H, J = 1 Hz, J = 7 Hz), 6,123 (d, 1 H, J = 7 Hz), 3,422 (s, 2 H), 3,210 - 3,102 (m, 3 H), 1,975 - 1,871 (m, 2 H), 1,437 - 1,371 (m, 1 H), 1,142 - 1,084 (m, 7 H), 0,938 - 0,807 (m, 1 H), 0,791 - 0,766 (m, 6 H).

122. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(2-izopropil-benzil)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános mód-

szerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,02 mmól) 5,6-dihidro-4-hidrox-
 oxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól)
 trietil-amint, 1,02 mmól 2-izopropil-benzoil-kloridot, 4,0 ml
 diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) acet-
 on-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 4,0 ml ecet-
 savat és 0,45 g (7,1 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva.
 A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott
 maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk,
 eluensként diklór-metánt használunk. Ily módon 0,130 g szilárd
 anyagot kapunk, op.: 74 - 74°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

7,424 - 7,328 (m, 6 H), 7,259 - 7,222 (m, 2 H),
 7,197 - 7,082 (m, 3 H), 6,996 (t, 1 H, J = 7 Hz),
 6,638 (td, 1 H, J = 1,5 Hz, J = 8 Hz), 6,195 (d, 1 H,
 J = 7 Hz), 3,440 (s, 2 H), 3,268 - 3,133 (m, 2 H),
 2,630 - 2,528 (m, 1 H), 2,332 - 2,147 (m, 3 H),
 2,332 - 2,147 (m, 7 H).

123. példa

(+)-3-(2-Klór-benzil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6- -fenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános mód-
 szerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,15 mmól) 5,6-dihidro-4-hidr-
 oxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól)
 trietil-amint, 0,15 ml (1,15 mmól) 2-klór-benzoil-kloridot,
 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól)
 acet-on-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 4,0 ml

ecetsavat és 0,720 g (11,5 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként diklór-metánt használunk. Ily módon 0,165 g szilárd anyagot kapunk, op.: 51 - 53°C.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

11,062 (bs, 1 H), 7,425 - 7,275 (m, 6 H), 7,072 (td, 1 H, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz), 6,774 (td, 1 H, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,5$ Hz), 6,059 (dd, 1 H, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,5$ Hz), 3,428 (AB, 2 H, $J_{AB} = 16,5$ Hz), 3,191 (AB, 2 H, $J_{AB} = 17$ Hz), 1,964 - 1,884 (m, 2 H), 1,450 - 1,384 (m, 1 H), 1,163 - 1,118 (m, 1 H), 0,951 (m, 1 H), 0,802 - 0,776 (m, 6 H).

124. példa

(+)-3-(2-Klór-benzil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,13 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól) trietil-amint, 0,14 ml (1,15 mmól) 2-klór-benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 4,0 ml ecetsavat és 0,50 g (7,9 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először tiszta diklór-metánt használunk, majd az

eluenshez növekvő mennyiségű metanolt adva, az elúciót végül metanol és diklór-metán 0,5 : 99,5 arányú elegyével fejezzük be. Ily módon 0,130 g szilárd anyagot kapunk, op.: 185 - 187°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

11,351 (bs, 1 H), 7,464 - 7,282 (m, 11 H), 7,054 (t, 1 H, J = 7 Hz), 6,679 (td, 1 H, J = 1 Hz, J = 7,5 Hz), 5,797 (d, 1 H, J = 7 Hz), 3,586 (s, 2 H), 3,472 (s, 2 H).

125. példa

(+)-6-Ciklopentil-metil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-benzil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,10 mmól) 6-ciklopentil-metil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól) trietil-amint, 0,13 ml (1,10 mmól) benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 4,0 ml ecetsavat és 0,50 g (7,9 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként diklór-metánt használunk. Ily módon 0,188 g szilárd anyagot kapunk, op.: 53 - 55°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

10,849 (bs, 1 H), 7,371 - 7,284 (m, 5 H), 7,040 - 7,004 (m, 3 H), 6,747 - 6,724 (m, 2 H), 3,395 (s, 2 H), 3,117 (AB, 2 H, J_{AB} = 17,5 Hz), 2,059 -

- 172 -

- 1,950 (m, 2 H), 1,652 - 1,578 (m, 2 H), 1,561 -
- 1,289 (m, 5 H), 1,021 - 0,844 (m, 2 H).

126. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-benzil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,15 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-n-pentil-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól) trietil-amint, 0,13 ml (1,15 mmól) benzoil-kloridot, 4,0 ml diklór-metánt, 4,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 4,0 ml ecetsavat és 0,50 g (7,9 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként diklór-metánt használunk. Ily módon 0,215 g olajat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

- 10,850 (bs, 1 H), 7,367 - 7,287 (m, 5 H), 7,018 -
- 7,002 (m, 3 H), 6,724 - 6,700 (m, 2 H), 3,380
- (AB, 2 H, J_{AB} = 14 Hz), 3,096 (AB, 2 H, J_{AB} = 17 Hz),
- 1,950 - 1,820 (m, 2 H), 1,230 - 1,100 (m, 5 H),
- 1,080 - 0,920 (m, 1 H), 0,775 (t, 3 H, J = 7 Hz).

127. példa

3-[3-(Klór-metil)-benzil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 8. számú általános módszerrel állítjuk elő, 0,300 g (1,13 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont, 0,17 ml (1,2 mmól) trietil-amint, 0,13 ml (1,13 mmól) 3-(klór-metil)-benzoil-kloridot, 5,0 ml diklór-metánt, 5,0 ml acetonitrilt, 0,05 ml (0,5 mmól) aceton-ciánhidrint, 0,35 ml (2,5 mmól) trietil-amint, 6,0 ml ecetsavat és 0,50 g (7,9 mmól) nátrium-ciano-bór-hidridet használva. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 4 : 1-től 3 : 2-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon 0,118 g szilárd anyagot kapunk, op.: 135 - 137°C.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , delta):

11,211 (s, 1 H), 7,418 - 7,280 (m, 10 H), 7,088 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 6,975 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 6,689 (s, 1 H), 6,513 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 4,498 (s, 2 H), 3,540 (s, 2 H), 3,447 (s, 2 H).

128. példa

5,6-Dihidro-3-(benzoil-karbonil)-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on

A kívánt vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy lombikba bemérünk 0,500 g (1,88 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-ont és 10,0 ml vízmentes diklór-metánt, majd az elegyhez hozzáadunk 0,22 ml (1,88 mmól) benzoil-kloridot és 0,28 ml (2,0 mmól) trietil-amint. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd dietil-éterrel hígítjuk. Utána telített nátrium-

-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer mossuk, és a szerves részt magnézium-szulfáton megszárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot újra feloldjuk acetonitrilben, és hozzáadunk 0,56 ml (4,0 mmól) trietil-amint és acetoneciánhidrint. Az elegyet 18 órán át keverjük, majd dietil-éterrel hígítjuk. Ezt követően az oldatot 1,0 normál sósavval mossuk, nátrium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán és etil-acetát 3 : 2 arányú elegyét használjuk. Ily módon 0,357 g szilárd anyagot kapunk, op.: 66 - 68°C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta):

7,495 - 7,208 (m, 15 H), 3,558 (s, 2 H).

129. példa

5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-dipentil-3-benzil-tio-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 4. számú általános módszerrel állítjuk elő, és olaj formájában kapjuk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , delta):

7,3 - 7,14 (m, 5 H), 3,8 (s, 2 H), 2,54 (s, 2 H),

1,5 - 1,35 (m, 4 H), 1,26 - 1,11 (m, 12 H), 0,87 - 0,80 (t, 6 H).

130. példa

(+)-5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-2(1H)-piridinon

A cím szerinti vegyületet a 3. számú általános módszerrel állítjuk elő, 95,6 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2(1H)-piridinont, 180 mg, a Ranasinghe és Fuchs által leírt módon [Synthetic Communications 18, 227. (1988)] előállított toluol-4-tioszulfonsav-S-(2-izopropil-5-metil-fenil)-észtert, 0,08 ml trietil-amint és 5 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként diklórmetán és izopropanol 99 : 1-től 95 : 5-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 184 - 186°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, delta):

1,28 (d, 3 H), 1,29 (d, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,98 (d, 2 H), 3,52 (qn, 1 H), 4,85 (t, 1 H), 5,63 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 5 H), 7,55 (s, 1 H).

131. példa

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

A kívánt vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy lombikba bemérünk 0,250 g (0,85 mmól) 4-hidroxi-6,6-difenil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-ont és 4,5 ml vízmentes tercier-butanolt, majd hozzáadunk 0,151 g (0,850 mmól) N-bróm-szukcinimidet. A reakcióelegyet 1 órán át sötétben keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk diklórmetánban, és az elegyet vízzel mossuk. A szerves részt nátrium-

-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot ismét feloldjuk 6,0 ml diklór-metánban, és hozzáadunk először 0,184 g (1,28 mmól), az A. F. McKay és munkatársai által leírt módon [J. Am. Chem. Soc., 78, 1618. (1956)] előállított 1-izopropil-imidazolidin-2-tiont, majd 0,084 ml (0,85 mmól) piperidint. Az elegyet 14 órán át sötétben keverjük, majd diklór-metánnal hígítjuk, és az oldatot vízzel mossuk. Ezt követően a szerves részt nátrium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott szilárd anyagot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először diklór-metán és etil-acetát 1 : 1 arányú elegyét használjuk, majd az eluensben az etil-acetát mennyiségét fokozatosan csökkentve, és növekvő mennyiségű metanolt hozzáadva, az elúciót végül diklór-metán, etil-acetát és metanol 14 : 4 : 1 arányú elegyével fejezzük be. Az így kapott szilárd anyagot diklór-metánban ismét feloldjuk, az oldatot egy zsugorított üvegszűrőn átszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 0,234 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 160 - 162°C (bomlik).

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

7,732 (s, 1 H), 7,420 - 7,336 (m, 4 H), 7,277 -
- 7,212 (m, 3 H), 7,137 (t, 1 H, J = 7 Hz),
7,080 - 7,060 (m, 2 H), 3,970 - 3,904 (m, 1 H),
3,842 (t, 2 H, J = 10 Hz), 3,602 - 3,517 (m, 2 H),
2,925 (AB, 2 H, J_{AB} = 16 Hz), 2,617 - 2,540 (m, 1 H),
2,315 - 2,240 (m, 1 H), 2,160 - 2,025 (m, 2 H),
1,206 - 1,180 (m, 6 H).

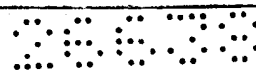
132. példa

4-Hidroxi-3-[(1-izopropil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-
-tio]-6-fenil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 131. példában leírt módon eljárva állítjuk elő, az alábbiakat használva: 0,250 g (0,850 mmól) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on, 3,5 ml tercier-butanol, 0,151 g (0,85 mmól) N-bróm-szukcinimid, 6,0 ml diklór-metán, 0,270 g (1,70 mmól), az A. F. McKay és munkatársai által leírt módon [J. Am. Chem. Soc. 78, 1618. (1956)] előállított 1-izopropil-tetrahidro-pirimidin-2-tion és 0,084 ml (0,85 mmól) piperidin. A terméket úgy tisztítjuk, hogy az utolsó műveletben kapott maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként először diklór-metán és etil-acetát 1 : 1 arányú elegyét használjuk, majd az eluensben az etil-acetát mennyiségét fokozatosan csökkentve és növekvő mennyiségű metanolt hozzáadva, az elúciót végül etil-acetát, diklór-metán és metanol 2 : 14 : 1 arányú elegyével fejezzük be. Az így kapott szilárd anyagot diklór-metánban ismét feloldjuk, az oldatot egy zsugorított üvegszűrőn átszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 0,356 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 103 - 105°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, DMSO-d₆, delta):

7,440 - 7,371 (m, 4 H), 7,296 (t, 1 H, J = 7 Hz),
7,233 (t, 2 H, J = 7 Hz), 7,139 (t, 1 H, J = 7 Hz),
7,077 (d, 2 H, J = 7 Hz), 6,515 (bs, 1 H), 4,365 -
- 4,300 (m, 1 H), 3,335 - 3,308 (m, 2 H), 3,024 -



- 178 -

- 2,924 (m, 4 H), 2,624 - 2,548 (m, 1 H),
2,341 - 2,265 (m, 1 H), 2,156 - 2,061 (m, 2 H),
1,763 - 1,737 (m, 2 H), 1,201 - 1,180 (m, 6 H).

133. példa

(+)-6-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-
-fenil-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on

A cím szerinti vegyületet a 3. számú általános módszerrel állítjuk elő, 400 mg 6-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-ont, 415 mg toluol-4-tioszulfonsav-S-(2-izopropil-5-metil-fenil)-észtert, 0,17 ml trietil-amint és 20 ml vízmentes etanolt használva. Az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként hexán (izomerkeverék) és izopropanol 90 : 10-től 50 : 50-ig változó arányú elegyeit használjuk. Ily módon szilárd anyagot kapunk, op.: 83 - 85°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta):

1,21 (d, 3 H), 1,25 (d, 3 H), 1,93 (s, 3 H), 2,20 -
- 2,40 (m, 3 H), 2,60 - 2,75 (m, 1 H), 3,30 (dd, 2 H),
3,42 (q, 1 H), 5,89 (s, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 6,52
(d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H),
7,07 (d, 1 H), 7,30 - 7,50 (m, 5 H), 7,64 (br s, 1 H).

A HIV proteáz enzim gátlásának meghatározása

Kiindulási anyagok

Ditio-treitol puffer oldat: naponta friss, 1,0 mmólos ditio-treitol oldatot készítünk 0,1 %-os polietilén-glikol-oldattal (molekula-

tömege: 8000), az oldat 80 mmól nátrium-acetátot, 160 mmól nátrium-kloridot és 1,0 mmól etilén-diamin-tetraecetsavat is tartalmaz, pH-ját sósavval 4,7-re állítjuk.

HIV-I. proteáz enzim:

Az enzim a Bachem Bioscience Inc. cégtől származik. A hígítatlan enzimet hagyjuk a -80°C hőmérsékletről felengedni, és a ditio-treit puffer-oldattal 50-szeresre hígítjuk. Az oldatot mindvégig 0°C hőmérsékleten, jeges vízben tartjuk, és a felengedést követően 20 percen belül felhasználjuk a kísérlethez.

Enzim szubsztrát:

A Bachem Bioscience Inc. cég III. számú szubsztrátja a H-His-Lys-Ala-Arg-Val-Leu-p-nitro-fenil-alanin-Glu-Ala-norleucin-Ser-NH₂ undekapeptid (tisztasága >97 %). A szubsztrátból a ditio-treit puffer-oldattal 200 $\mu\text{mólos}$ törzsoldatot készítünk, és ezt jeges fürdőben tároljuk. A szubsztrát oldatát naponta frissen készítjük.

A vizsgált vegyület:

Az inhibitor (I) dimetil-szulfoxiddal készült, 10 mmólos oldatát a ditio-treit puffer-oldattal 200 $\mu\text{mólos}$ koncentrációra hígítjuk. A 200 $\mu\text{mólos}$ törzsoldatból dimetil-szulfoxid 2 %-os, a ditio-treit puffer-oldattal készült oldatával 10 $\mu\text{mólos}$ törzsoldatot készítünk. A két inhibitor oldatból a dimetil-szulfoxid 2 %-os, ditio-treit puffer-oldattal készült oldatának felhasználásával készítünk a mikrotitráló lemez mélyedéseibe bemért,

[I] = 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5 és 0 μmol koncentrációjú mintákat (az inhibitor össztérfogata 50 μl).

A meghatározás menete

A mikrotitráló lemez mélyedéseibe bemérünk 20 μl szubszt-rátot (végső koncentrációja: 40 μl), 50 μl inhibitort (olyan koncentrációban, amelynek révén a végső hígítás a vizsgálati minta kívánt koncentrációját adja) és 20 μl ditio-treit puffer-oldatot. A 96 mélyedést tartalmazó mikrotitráló lemezt legalább 5 percig 37°C hőmérsékleten inkubáljuk.

A mikrotitráló lemezt rázatjuk, és a mélyedésekbe be-mérünk 10 μl hígított proteáz enzim-oldatot. 10 másodperces rá-zatás után a lemezt visszatesszük a 37°C hőmérsékletű melegítő készülékbe. (A reakcióelegy végső térfogata: 100 μl).

A reakcióelegyet 5 percig 37°C hőmérsékleten inkubáljuk. Utána a reakciót úgy fagyasztjuk be, hogy a mikrotitráló lemezt a rázókészülékbe tesszük, a mintákhoz 20 μl 10 %-os trifluor-ecet-sav-oldatot adunk, és a lemezt 10 másodpercig rázatjuk. A proteo-lízis (fehérje-hasítás) mértékét úgy határozzuk meg, hogy fordí-tott fázisú állófázist alkalmazó, nagyfelbontású folyadék-kroma-tográfiás módszerrel szétválasztjuk a nem hasított szubsztrátot és a két hasítási terméket; a három összetevő egymáshoz viszonyí-tott, görbe alatti területét a 220 nm hullámhossznál mért abszor-bancia segítségével határozzuk meg. A relatív, görbe alatti terü-letekből kiszámítjuk a terméké váló %-os átalakulást, az inhibitor koncentrációjának függvényében. Az adatokat grafikusán ábrázol-juk: a %-os gátlást (vagyis az inhibitor jelenlétében és anélkül

- 181 -

mért %-os átalakulások arányát, 100-zal megszorozva) az inhibitor koncentrációjának függvényében ábrázoljuk, és a mérési pontokat illesztjük az $Y = 100 / (1 + (X / IC_{50})^A)$ egyenlethez, ahol

IC_{50} az inhibitornak az 50 %-os gátlást eredményező koncentrációja, és

A a gátlási görbe meredeksége.

Az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. T Á B L Á Z A T

HIV proteáz gátlási eredmények

Példa száma	50 %-os gátló koncentráció ($\mu\text{mól}$)
2.	1,9
5.	0,40
14.	2,5
22.	1,1
29.	0,26
35.	0,12
37.	0,26
39.	0,050
40.	0,060
44.	0,32
50.	0,088
52.	2,0
56.	0,005
57.	0,65
61.	0,22
66.	0,39
70.	0,11
71.	0,10
75.	0,028

1. T Á B L Á Z A T

(folytatás)

90.	0,14
92.	0,27
94.	0,22
95.	1,09
107.	0,110
114.	0,079
119.	0,097

Anti-HIV-1 aktivitás

A Pauwels és munkatársai [J. Virol. Methods, 16, 171 - 185. (1987)], valamint a Mann és munkatársai [AIDS Research and Human Retroviruses, 253 - 255. (1989)] által leírt módszerek alkalmazásával H9 sejt vonalon meghatározzuk az akut HIV-1 fertőzésekkel szemben megnyilvánuló, vírusellenes aktivitást. A sejt-tenyészetekbe 1 ml RPMI 1640 jelzésű közegben, amelyben 10 % borjúmagzat szérum is van, egyszeri fertőzés útján a HIV-1_{iiib} fertőző dózisának 10^5 -szörösét visszük be, így a fertőzés effektív multiplicitása (a fertőző és fertőzött sejtek aránya): 0,01. 2 órás vírus abszorpció (felvétel) után a sejteket egyszer kimossuk, és 96 mélyedést tartalmazó mikrotitráló lemezekre visszük, 10^4 sejt/mélyedés sűrűségben. A mintákhoz a vizsgált vegyületek olyan mennyiségét adjuk, hogy a 200 μ l-es végső térfogatban a vegyület koncentrációja a kívánt érték, a

dimetil-szulfoxid koncentrációja pedig 0,1 % legyen. Ezzel párhuzamosan fertőzetlen tenyészeteket is készítünk, ezekkel 7 nappal a fertőzés után citotoxicitási meghatározást végzünk az XTT festékanyag [2,3-bisz(2-metoxi-4-nitro-5-szulfo-fenil)-2H-tetrazólium-5-karboxanilid-belső-só] alkalmazásával. A vírus replikációt 4 és 7 nappal a fertőzés után a reverz transzkriptáz enzim meghatározásával mérjük.

Vírusellenes aktivitás H9 sejteken

Példa száma	50 %-os védelmet nyújtó koncentráció ($\mu\text{mól}$)
94.	29
95.	39
107.	8
114.	26
119.	59

Ha egy proteáz enzim inhibitort az AIDS kezelésére szolgáló más kezelési módszerekkel, például (de nem kizárólag) azido-timiddinnel vagy didezoxi-citidinnel mint HIV reverz transzkriptáz enzim inhibitorokkal kombinálunk, ez szinergizmust eredményezhet. Lásd J. C. Craig és munkatársai, Antiviral Chem. Chemother., 4/3,

161 - 166. (1993); E. V. Connell és munkatársai, Antimicrob. Agents Chemother., 38, 348 - 352. (1994); D. M. Lambert és munkatársai, Antiviral Res., 21, 327 - 342. (1993); A. M. Caliendo és munkatársai, Clin. Infect. Dis., 18/4, 516 - 524. (1994).

A jelen találmány szerinti vegyületek baktériumellenes hatást mutatnak, amelyet a Heifetz és munkatársai által leírt mikrotitrálósos hígítási módszerrel [Antimicrob. Agents. and Chemother., 6, 124. (1974)] mérhetünk, e közleményre itt utalunk.

A fent említett irodalmi módszer alkalmazásával a jelen találmány szerinti egyes jellemző vegyületekre nézve az alábbi minimális gátló koncentrációkat (MIC, $\mu\text{g/ml}$) mérhetjük klinikailag jelentős, olyan gram pozitív kórokozókkal szemben, amelyek a közelmúltban nagymértékben rezisztenssé váltak a hagyományos kezeléssel szemben.

Baktériumellenes hatás, MIC, µg/ml

	72. példa	107. példa	133. példa
	szerinti	szerinti	szerinti
	vegyület	vegyület	vegyület

Staphylococcus			
aureus H228	25	50	6,25
Staphylococcus			
aureus UC-76	25	100	12,5
Enterococcus			
foecalis MGH2	100	50	25
Streptococcus			
pneumonia 5V-1	25	50	12,5
Streptococcus			
pyogenes C203	25	50	25

A szakemberek számára nyilvánvaló, hogy a jelen leírás utal a leírásban különösen nem leírt, további vegyületekre is. Úgy tekintjük, hogy az ilyen, egyéb vegyületek szintén hozzátartoznak a jelen találmány szelleméhez, és beletartoznak a találmány oltalmi körébe. Ezért a jelen találmányt nem korlátozhatjuk a leírásban ismerttetett különös kiviteli alakokra, hanem a találmány oltalmi körét az alábbi igénypontok szabják meg.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (1) általános képletű, ahol

X jelentése OR_5 , NHR_5 , CH_2OR_5 , CO_2R_6 vagy SR_5 általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése R_6 vagy COR_6 általános képletű csoport, ahol

R_6 jelentése előfordulási helyétől függetlenül hidrogénatom, egyenes szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, elágazó szénláncú vagy gyűrűs, 3-7 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 5-9 szénatomos alkil-cikloalkil-csoport, benzilcsoport, fenilcsoport vagy heterociklusos csoport;

Z jelentése oxigénatom vagy kénatom;

Y jelentése oxigénatom, kénatom, $C(R_6)_2$, NF vagy NR_6 általános képletű csoport;

R_1 és R_1' jelentése egymástól függetlenül $[CH_2]_{n1}-[W_1]_{n2}-[Ar]_{n2}-[CH_2]_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$ általános képletű csoport;

R_2 jelentése a többi helyettesítőtől függetlenül az R_1 jelen-tésére megadott valamely csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha

W_1 jelentése heteroatom, akkor

$n1$ jelentése 1, 2, 3 vagy 4;

R_3 jelentése a többi helyettesítőtől függetlenül az R_1 jelen-tésére megadott valamely csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha

W_1 jelentése heteroatom, akkor

- n_1 jelentése 1, 2, 3 vagy 4;
- R_2 és R_3 együttesen egy helyettesítetlen vagy helyettesített, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűt is képezhet, amelynek helyettesítője egy vagy több, az R_7 jelentésére alább megadott csoport lehet;
- R_4 jelentése $[W_3]-[CH_2]_{n3}-[W_4]_{n4}-[Ar]_{n2}-[CH_2]_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$ általános képletű csoport;
- $n1$ jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4,
- $n2$ jelentése 0 vagy 1,
- $n3$ jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4,
- $n4$ jelentése 0 vagy 1, és
- $n5$ jelentése 0, 1 vagy 2;
- W_1 , W_2 és W_4 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, ONR_7 , $S(O)_{n5}$, CO , $C(=NR_7)NR_7$, $CR_7=CR_7$, $C\equiv C$, NR_7 , CS , $C=N-R_7$, $C=NOR_7$, NR_7SO_2 , SO_2NR_7 , $C=C(R_7)_2$, $CR_7N(R_7)_2$, CR_7OR_7 , $C(R_7)_2$, NCO_2R_7 , NR_7CO_2 , CO_2 , $NCON(R_7)_2$, NR_7CONR_7 , $NCOR_7$, NR_7CO vagy $CONR_7$ általános képletű csoport;
- W_3 jelentése oxigénatom, ONR_7 , $S(O)_{n5}$, NR_7 , NR_7SO_2 , SO_2NR_7 , NCO_2R_7 , NR_7CO_2 , $-O-CO$, $NCON(R_7)_2$, NR_7CONR_7 , $NCOR_7$ vagy NR_7CO általános képletű csoport;
- R_7 jelentése előfordulási helyétől függetlenül hidrogénatom, Ar csoport, egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy alkenilcsoport, vagy pedig két R_7 csoport együttesen egy 3-7-tagú gyűrűs csoportot vagy ennek helyettesített származékát képezi, ahol a helyettesítő egy vagy több CO_2R_6 , COR_6 , $CON(R_6)_2$, $NR_6CON(R_6)_2$, NR_6COR_6 , OR_6 , $S(O)_{n5}R_6$, $N(R_6)_2$ általános képletű csoport, klóratom, bróm-

atom, fluoratom, trifluor-metil-csoport, Ar, OAr vagy

$S(O)_{n_5}Ar$ általános képletű csoport;

Ar jelentése előfordulási helyétől függetlenül fenilcsoport, naftilcsoport, 5- vagy 6-tagú, 1-4 heteroatomot tartalmazó heterociklusból leszármaztatható csoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 8-10 atomot tartalmazó kondenzált gyűrűrendszerből leszármaztatható csoport, vagy ezek helyettesített származéka, ahol a helyettesítő lehet fluoratom, klóratom, brómatom, cianocsoport, nitrocsoport, $(CH_2)_{n_6}R_6$, $(CH_2)_{n_6}C(Me)=CH_2$, $(CH_2)_{n_6}N(R_6)_2$, $(CH_2)_{n_6}NR_6CON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n_6}NR_6COR_6$, $(CH_2)_{n_6}OR_6$, $(CH_2)_{n_6}OCOR_6$, $(CH_2)_{n_6}OCON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n_6}CO_2R_6$, $(CH_2)_{n_6}CON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n_6}COR_6$, CF_3 , $(CH_2)_{n_6}S(O)_{n_5}R_6$ általános képletű csoport, metiléndioxics csoport vagy 1,2-etiléndioxi-csoport; és

n_6 jelentése előfordulási helyétől függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

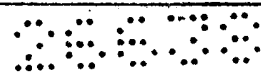
2. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése OR_5 vagy NHR_5 általános képletű csoport;

Z jelentése oxigénatom;

Y jelentése $C(R_6)_2$ általános képletű csoport, kénatom, NF vagy NR_6 általános képletű csoport; és

R_1 és R_1' jelentése hidrogénatom.



3. A 2. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, például az

5-(3-klór-fenil)-2-[(2-fenil-etil)-tio]-1,3-ciklohexán-dion;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2(1H)-
-piridinon;

5,6-dihidro-4-hidroxi-1-metil-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-
-2(1H)-piridinon;

4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-5,6-di-
hidro-1H-piridin-2-on;

4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-6-(2-fe-
nil-etil)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-on;

3-hidroxi-2-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-5-fenil-5-(2-fe-
nil-etil)-ciklohex-2-enon; és

3-hidroxi-2-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-5-fenil-ciklohex-
-2-enon.

4. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése OR_5 vagy NHR_5 általános képletű csoport;

Z jelentése oxigénatom;

Y jelentése oxigénatom; és

R_2 és R_3 egy helyettesítetlen vagy helyettesített, 3-, 4-, 5-,
6- vagy 7-tagú gyűrűből leszármaztatható csoport, ahol a
helyettesítő például hidrogénatom, Ar általános képletű
csoport, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú
alkilcsoport vagy alkenilcsoport, vagy pedig ezek helyette-
sített származéka, ahol ez utóbbi helyettesítő egy vagy

több CO_2R_6 , COR_6 , $\text{CON}(\text{R}_6)_2$, $\text{NR}_6\text{CON}(\text{R}_6)_2$, NR_6COR_6 , OR_6 ,
 $\text{S}(\text{O})_{\text{n}5}\text{R}_6$, $\text{N}(\text{R}_6)_2$ általános képletű csoport, klóratom,
 brómatom, fluoratom, trifluor-metil-csoport, Ar, OAr vagy
 $\text{S}(\text{O})_{\text{n}5}\text{Ar}$ általános képletű csoport.

5. A 4. igénypont szerinti (1) általános képletű
 vegyületek, például a
 2,3-dihidro-4'-hidroxi-3,3-dimetil-5'-[(2-izopropil-fenil)-tio]-
 -spiro[4H-1-benzopirán-4,2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on;
 2,3-dihidro-4'-hidroxi-2,2-dimetil-5'-[(5-metil-2-izopropil-
 -fenil)-tio]-spiro[1H-indén-1,2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on;
 2,3-dihidro-4'-hidroxi-5'-[(5-metil-2-izopropil-fenil)-tio]-
 -spiro[1H-indén-1,2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on;
 4"-hidroxi-5"-[(5-metil-2-izopropil-fenil)-tio]-dispiro[ciklo-
 propán-1,2'(3'H)-[1H]indén-1',2"-[2H]pirán]-6"-(3"H)-on;
 3,4-dihidro-4'-hidroxi-5'-[(5-metil-2-izopropil-fenil)-tio]-
 -spiro[naftalin-1(2H),2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on;
 3,4-dihidro-4'-hidroxi-2,2-dimetil-5'-[(5-metil-2-izopropil-
 -fenil)-tio]-spiro[naftalin-1,2'-[2H]pirán]-6'(3'H)-on; és a
 3',4'-dihidro-4"-hidroxi-5"-[(5-metil-2-izopropil-fenil)-tio]-
 -dispiro[ciklopropán-1,2'(1'H)naftalin-1',2"[2H]pirán]-6"-
 (3"H)-on.

6. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű
 vegyületek, ahol

X jelentése OR_5 vagy NHR_5 általános képletű csoport;

Z jelentése oxigénatom;

Y jelentése oxigénatom; és

R₃ jelentése hidrogénatom.

7. A 6. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, például az

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(3-fenil-propil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenoxi-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxi-fenil)-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-tio-fenil)-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metil-fenil)-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(tercier-butyl)-fenil]-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

6-(4-klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

6-(3-klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-3-[(2-fenil-etil)-tio]-6-(4-benziloxi-fenil)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-6-(4-metoxi-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

- 5,6-dihidro-6-(4-metil-tio-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-6-(4-metil-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;
- 6-[1,1'-bifenil]-4-il-5,6-dihidro-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-6-[4-(tercier-butyl)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;
- 6-(3-klór-fenil)-5,6-dihidro-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;
- 6-[(1,1'-bifenil)-4-il-oxi)-metil]-5,6-dihidro-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;
- 4-[2,3-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-5-(benzil-tio)-2H-pirán-2-il]-benzonitril;
- 6-(4-trifluor-metil-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;
- 6-(3,5-diklór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;
- 6-(pentafluor-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;
- 6-(2-klór-fenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;
- 1-[4-[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-5-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-il]-fenil]-5-fenil-1H-pirrol-2-propionsav;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-hidroxi-fenil)-3-benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-hidroxi-fenil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

[4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-(benzil-tio)-2H-pirán-6-il]-fenoxi]-ecetsav;

[4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-6-il]-fenoxi]-ecetsav;

[4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-(benzil-tio)-2H-pirán-6-il]-fenoxi]-ecetsav-etil-észter;

[4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-6-il]-fenoxi]-ecetsav-etil-észter;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[4-[2-(4-tiomorfolinil)-etoxi]-fenil]-2H-pirán-2-on-S,S-dioxid;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-fenil-etil)-tio]-6-[4-[2-(4-tiomorfolinil)-etoxi]-fenil]-2H-pirán-2-on-S,S-dioxid;

4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-(benzil-tio)-2H-pirán-6-il]-benzoesav;

4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-6-il]-benzoesav;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(hidroxi-metil)-fenil]-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on; és az

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(hidroxi-metil)-fenil]-3-[(2-fenil-

-etil)-tio]-2H-pirán-2-on.

8. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése OR_5 vagy NHR_5 általános képletű csoport;

Z jelentése oxigénatom;

Y jelentése oxigénatom;

R_4 jelentése $-S(O)_{n_5}-[CH_2]_{n_3}-[W_4]_{n_4}-[Ar]_{n_2}-[CH_2]_{n_3}-[W_2]_{n_4}-R_7$ általános képletű csoport; és

R_2 és R_3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, továbbá nem képezik egy helyettesítetlen vagy helyettesített, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű részét.

9. A 8. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, ahol

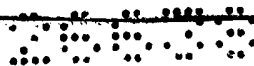
R_4 jelentése $-S-[CH_2]_{n_3}-[W_4]-[Ar]_{n_2}-[CH_2]_{n_3}-[W_2]_{n_4}-R_7$ általános képletű csoport.

10. A 9. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, például a

6-[1,1'-bifenil]-4-il-6-butyl-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-fenil)-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metil-propil)-6-fenil-3-(benzil)-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metil-propil)-6-fenil-3-[(2-fenil)-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;



6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-
-2-on;

6-[1,1'-bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-
-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-propil-2H-pirán-
-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-6-propil-
-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-
-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-
-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-3-(benzil-tio)-
-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-6-fenil-3-[(2-fenil-
-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-
-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-(benzil-tio)-
-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-3-[(2-fenil-
-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-[2-(4-morfolinil)-etoxi]-fenil]-6-
-(2-fenil-etil)-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;



N-(tercier-butyl)-1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-
-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-il)-metil]-ciklohexán-
-karboxamid;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-[(tetrahydro-
-furán-3-il)-metil]-2H-pirán-2-on;

2-izopropil-2-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-
-etil)-tio]-2H-pirán-2-il)-metil]-hidrazin-karbonsav-benzil-
-észter;

N-[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-
-tio]-2H-pirán-2-il)-metil]-ciklopentil]-karbamid;

N-[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-
-tio]-2H-pirán-2-il)-metil]-ciklopentil]-N'-benzil-karbamid;
[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-fenil-etil)-tio]-
-2H-pirán-2-il)-metil]-ciklopentil]-karbaminsav-benzil-észter;

6-[(2,3-dimetil-1H-pirrol-1-il)-metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-
-fenil-3-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)-etil]-6-fenil-3-
-[(2-fenil-etil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-morfolinil)-etil]-6-fenil-3-
-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-morfolinil)-propil]-6-fenil-3-
-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-morfolinil)-butil]-6-fenil-3-
-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-tiomorfolinil)-etil]-6-fenil-3-
-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-tiomorfolinil)-propil]-6-fenil-3-



- (benzil-tio) -2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-tiomorfolinil)-butil]-6-fenil-3-
- (benzil-tio) -2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)-etil]-6-fenil-3-
- (benzil-tio) -2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(1-piperazinil)-propil]-6-fenil-3-
- (benzil-tio) -2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1-piperazinil)-butil]-6-fenil-3-
- (benzil-tio) -2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-etil]-6-
- fenil-3-(benzil-tio) -2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-6-
- fenil-3-(benzil-tio) -2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-6-
- fenil-3-(benzil-tio) -2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[3-(4-morfolinil)-3-
- oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[4-(4-morfolinil)-4-
- oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[5-(4-morfolinil)-5-
- oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[3-(4-tiomorfolinil)-3-
- oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[4-(4-tiomorfolinil)-4-
- oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[5-(4-tiomorfolinil)-5-

-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[3-(1-piperazinil)-3-
 -oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[4-(1-piperazinil)-4-
 -oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[5-(1-piperazinil)-5-
 -oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[3-(4-metil-1-pipera-
 zinil)-3-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[4-(4-metil-1-pipe-
 razinil)-4-oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(benzil-tio)-6-[5-(4-metil-1-pipe-
 razinil)-5-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-[2-(4-piridil)-
 -etil]-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-etil]-6-
 -fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-[3-(4-morfolinil)-fenil]-etil]-6-
 -fenil-3-(benzil-tio)-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-3-(benzil-tio)-6-(4-pi-
 ridil)-2H-pirán-2-on;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-[2-(2-tienil)-
 -etil]-2H-pirán-2-on;
 6-[2-(2-furil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-
 -tio)-2H-pirán-2-on; és az
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(benzil-tio)-6-[2-(1H-pirrol-2-
 -il)-etil]-2H-pirán-2-on.

11. A 8. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, ahol

R_4 jelentése $-S-[Ar]_{n2}-[CH_2]_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$ általános képletű csoport.

12. A 11. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, például az

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

6-butil-3-[(1-etil-1H-indol-3-il)-tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-morfolinil)-etil]-6-fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-morfolinil)-propil]-6-fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-morfolinil)-butil]-6-fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-tiomorfolinil)-etil]-6-fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-tiomorfolinil)-propil]-6-fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-tiomorfolinil)-butil]-6-fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)-etil]-6-fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(1-piperazinil)-propil]-6-fenil-3-



- 201 -

- [(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1-piperazinil)-butil]-6-fenil-3-
- [(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-etil]-6-
- fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-6-
- fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)-butil]-6-
- fenil-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[3-(4-mor-
folinil)-3-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[4-
- (4-morfolinil)-4-oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[5-
- (4-morfolinil)-5-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[3-(4-tio-
morfolinil)-3-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[4-
- (4-tiomorfolinil)-4-oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[5-
- (4-tiomorfolinil)-5-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[3-(1-pipe-
razinil)-3-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[4-
- (1-piperazinil)-4-oxo-butil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;
5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[5-
- (1-piperazinil)-5-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxo-propil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-butyl]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-[5-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxo-pentil]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

2-tercier-butyl-3-[[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-3-il]-tio]-benzoesav-metil-észter;

5-[3,6-dihidro-4-hidroxi-5-[[5-metil-3-(3-piridinil-metoxi)-2-izopropil-fenil]-tio]-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il]-pentánsav;

3-[[5-etil-2-(1-metil-2-hidroxi-etil)-fenil]-tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on;

5-[5-[(2-ciklopentil-5-izopropil-fenil)-tio]-3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il]-pentánsav;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butyl)-6-fenil-3-[[2-[2-(3-piridinil)-etil]-fenil]-tio]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[[5-(2-hidroxi-etil)-3-(2-fenil-etil)-2-izopropil-fenil]-tio]-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on;

4-[[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6,6-difenil-2H-pirán-3-il]-tio]-2-hidroxi-indán;

3-[[4,5-dietil-2-(1-hidroxi-etil)-fenil]-tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on;

3-[(1,4-di-tercier-butyl-1H-imidazol-2-il)-tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-2H-pirán-2-on;

6-[2-[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-fenil]-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

6-[2-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-fenil]-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

6-[2-[4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)-fenil]-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

1-hidroxi-4-[2-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-etil]-1H-piridin-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1H-indol-5-il)-etil]-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-(2-fenil-etil)-6-[4-[(piridin-3-il)-metoxi]-fenil]-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-fenil-6-[5-(benzil-amino)-2,2-dimetil-pentil]-2H-pirán-2-on;

5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-4,4-dimetil-pentánsav-benzil-amid;

1-[2-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-1-fenil-etil]-3-piridin-2-il-metil-karbamid;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(5-hidroxi-pentil)-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-tercier-butyl-észter;

6-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-butyl]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

- 1-[[3,5-dihidro-4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il]-metil]-ciklohexil]-metil-karbaminsav-benzil-észter;
- 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-metil-észter;
- 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-etil-észter;
- 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-propil-észter;
- 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-izopropil-észter;
- 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-tercier-butyl-észter;
- 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav-benzil-észter;
- [3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-propil]-karbaminsav-tercier-butyl-észter;
- [3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-propil]-karbaminsav-benzil-észter;
- 1-benzil-3-[3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-propil]-karbamid;
- 4-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-bután-1-szulfonsav-benzil-amid;
- 4-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-bután-1-szulfonsav-amid;
- 4-hidroxi-3-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-(2-fenil-etil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-6-izobutil-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;
 3-[(2-tercier-butyl-furán-3-il)-tio]-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;
 4-hidroxi-3-[(3-izopropil-piridin-4-il)-tio]-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;
 3-[(2-ciklopentil-piridin-3-il)-tio]-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;
 4-hidroxi-6-izobutil-3-[(3-izopropil-izoxazol-4-il)-tio]-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;
 5-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-2-(2-fenil-etil)-3,6-dihidro-2H-pirán-4-il-ecetsav-észter;
 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-5-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-4-il-propionsav-észter; és az
 5-[4-izobutiriloxi-5-[(2-izopropil-fenil)-tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav.

13. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése OR_5 vagy NHR_5 általános képletű csoport;

Z jelentése oxigénatom;

Y jelentése oxigénatom;

R_2 és R_3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, továbbá nem képezik egy helyettesítetlen vagy helyettesített, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű részét; és

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

általános képletű csoport, ahol

W_3 jelentése oxigénatom, $-OCONR_7$ általános képletű csoport vagy $-OCO$ képletű csoport.

14. A 13. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, ahol

W_3 jelentése oxigénatom.

15. A 14. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, például az

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(5-metil-2-izopropil-fenoxi)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-3-(2-izopropil-fenoxi)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

4-hidroxi-3-(2-izopropil-5-metil-fenoxi)-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

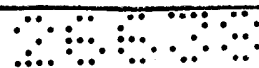
3-(2-tercier-butyl-fenoxi)-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

5-[5-(2-ciklopentil-fenoxi)-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il]-pentánsav;

4-hidroxi-3-(2-izopropil-5-metil-fenoxi)-6-(2-fenil-etil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on; és

6-ciklopentil-metil-4-hidroxi-2-(2-izopropil-fenoxi)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on.

16. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű



vegyületek, ahol

X jelentése OR_5 vagy NHR_5 általános képletű csoport;

Z jelentése oxigénatom;

Y jelentése oxigénatom;

R_2 és R_3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, továbbá nem képezik egy helyettesítetlen vagy helyettesített, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű részét; és

W_3 jelentése NR_7CO_2 , NR_7SO_2 , NR_7 , $NCON(R_7)_2$, NR_7CONR_7 , $NCOR_7$ vagy NR_7CO általános képletű csoport.

17. A 16. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek, például az

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metil-butil)-3-[(4-metil-pentil)-benzil-amino]-6-fenil-2H-pirán-2-on;

3-diizobutil-amino-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-6-fenil-3-(N-fenil-N-propil-amino)-2H-pirán-2-on;

3-(3,4-dihidro-2H-kinolin-1-il)-6-hexil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on;

5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)-amino]-6,6-difenil-2H-pirán-2-on;

6-butyl-3-[(1,4-di-tercier-butyl-1H-imidazol-2-il)-amino]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on;

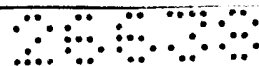
3-(ciklopropil-fenil-amino)-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;

N-[3-[ciklopropil-[4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-3-il]-amino]-fenil]-benzol-szulfonamid;
 [3-[ciklopropil-[4-hidroxi-2-oxo-6-(2-fenil-etil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-pirán-3-il]-amino]-fenil]-amid-kinolin-8-szulfonsav;
 3-(ciklopropil-fenil-amino)-4-hidroxi-6-(2-fenil-etil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;
 4-hidroxi-6-izobutil-6-(2-fenil-etil)-3-(fenil-propil-amino)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on;
 N-[4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-3-il]-N-fenil-metán-szulfonamid;
 N-[6-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-5,6-dihidro-2H-pirán-3-il]-N-(3-metil-butyl)-benzol-szulfonamid; és
 3-[ciklopentil-(ciklopentil-metil)-amino]-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-on.

18. Az alábbi vegyületek:

3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-pirán-2-on;
 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on;
 6-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-2-on;
 3-bróm-5,6-dihidro-4-hidroxi-(3-metil-butyl)-6-fenil-2H-pirán-2-on; és az
 5-(5-bróm-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-pirán-2-il)-pentánsav.

19. Az alábbi vegyületek:



- 209 -

5,6-dihidro-6-fenil-6-(2-fenil-etil)-2H-pirán-2-on;
6-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-
-2H-pirán-2-on;
6-(ciklopentil-metil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-pirán-
-2-on; és az
5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-pirán-2-il)-pentán-
sav.

20. Az alábbi vegyületek:

2-ciklopentil-fenil-merkaptán;
3-metoxi-2-izopropil-fenil-merkaptán;
2-tercier-butyl-4-metoxi-fenil-merkaptán;
2-(ciklopentén-2-il)-fenil-merkaptán;
2-ciklohexil-fenil-merkaptán;
2-tercier-butyl-5-metoxi-fenil-merkaptán;
2-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)-fenil-merkaptán; és a
2-tercier-butyl-4,5-metiléndioxi-fenil-merkaptán.

21. Gyógyászati készítmény valamely baktérium által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igénypont szerinti vegyületnek a baktériumellenes hatás kifejtéséhez szükséges, naponta és testtömegkilogrammonként körülbelül 1 mg és körülbelül 50 mg közé eső dózisát tartalmazza, egy gyógyászatilag elfogadható vivóanyag kíséretében.

22. Gyógyászati készítmény valamely retrovírus által

okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igénypont szerinti vegyületnek a vírusellenes hatás kifejtéséhez szükséges, naponta és testtömegkilogrammonként körülbelül 1 mg és körülbelül 50 mg közé eső dózisát tartalmazza, egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyag kíséretében.

23. Gyógyászati készítmény valamely retrovírus által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, a 2. igénypont szerinti vegyületnek a vírusellenes hatás kifejtéséhez szükséges, naponta és testtömegkilogrammonként körülbelül 1 mg és körülbelül 50 mg közé eső dózisát tartalmazza, egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyag kíséretében.

24. Gyógyászati készítmény valamely retrovírus által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, a 4. igénypont szerinti vegyületnek a vírusellenes hatás kifejtéséhez szükséges, naponta és testtömegkilogrammonként körülbelül 1 mg és körülbelül 50 mg közé eső dózisát tartalmazza, egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyag kíséretében.

25. Eljárás valamely retrovírus által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő egyednek valamely, az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó készítményt adagolunk.

26. Eljárás valamely retrovírus által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő egyednek valamely, az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó készítményt adagolunk, egy HIV reverz transzkriptáz inhibitorral kombinálva.

27. Eljárás valamely retrovírus által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő egyednek valamely, az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó készítményt adagolunk, azido-timidinnel kombinálva.

28. Eljárás valamely retrovírus által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő egyednek valamely, az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó készítményt adagolunk, didezoxi-citidinnel kombinálva.

29. Eljárás valamely retrovírus által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő egyednek valamely, a 2. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó készítményt adagolunk.

30. Eljárás valamely retrovírus által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő egyednek valamely, a 2. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó készítményt adagolunk, egy HIV reverz

transzkriptáz inhibitorral kombinálva.

31. Eljárás valamely retrovírus által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő egyednek valamely, a 4. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó készítményt adagolunk.

32. Eljárás valamely retrovírus által okozott fertőzés vagy betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő egyednek valamely, a 4. igénypont szerinti vegyületet tartalmazó készítményt adagolunk, egy HIV reverz transzkriptáz inhibitorral kombinálva.

A meghatalmazott

+ flg. m



ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Ady utca 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

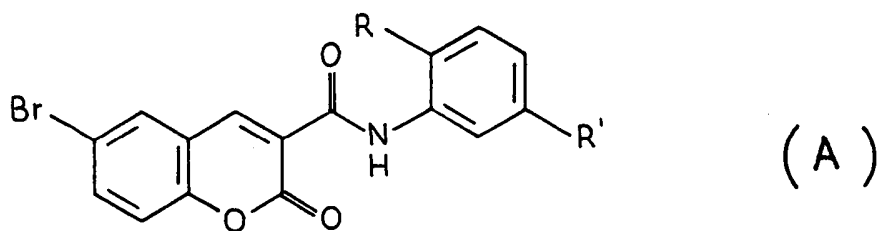
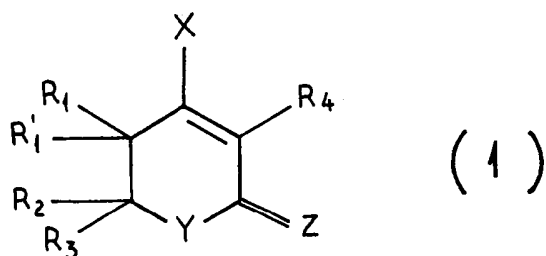
1349/96

XXXXXX

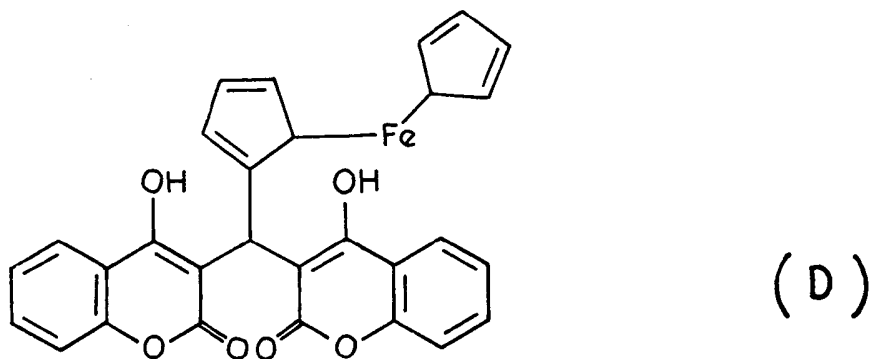
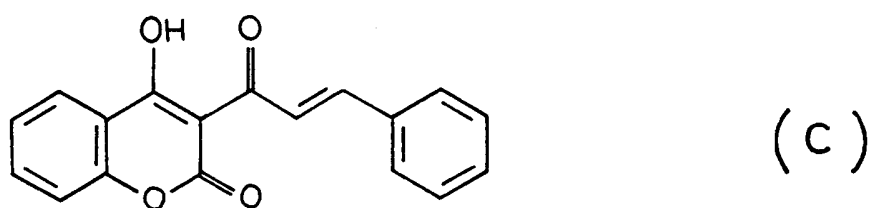
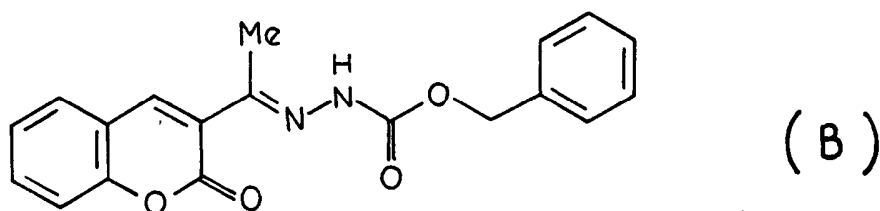
KÖZZÉTÉTEL PELDANY

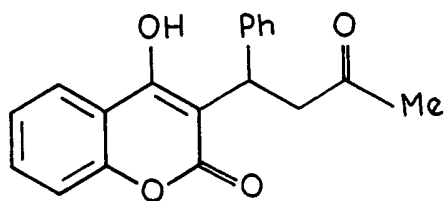
75225

8/1

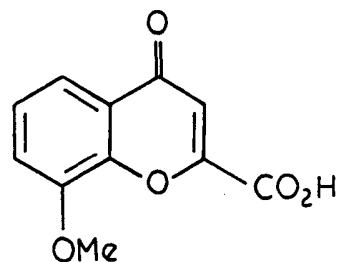


$R=H, R'=Cl; R=H, R'=CF_3; R=R'=Cl$

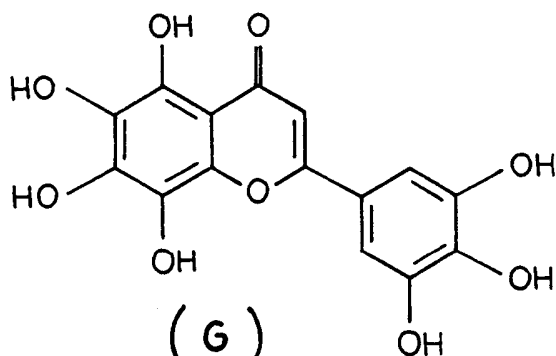




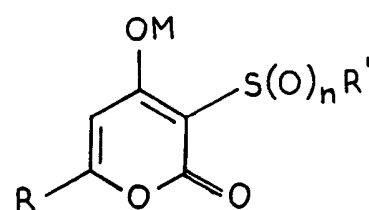
(E)



(F)

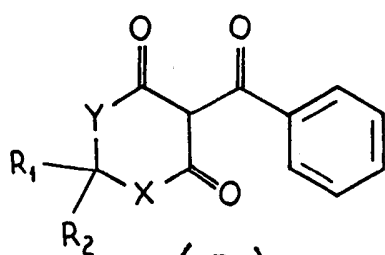


(G)

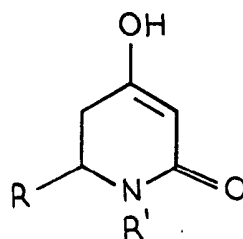


R = Me

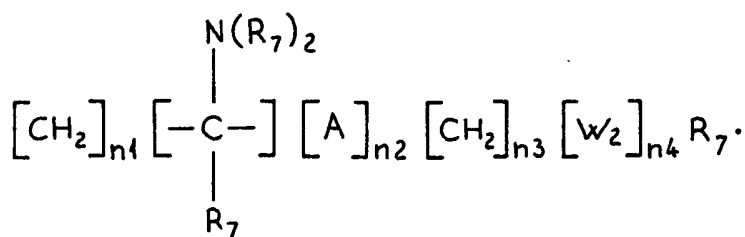
(H)



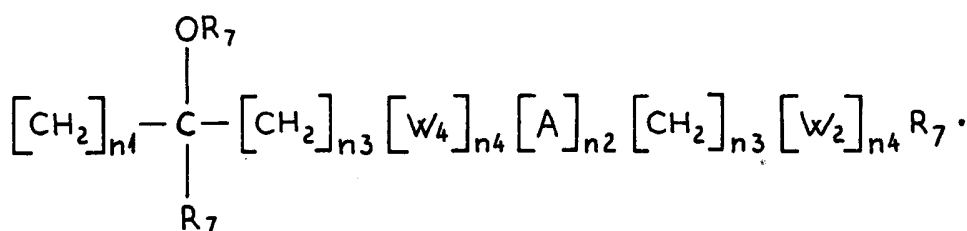
(I)



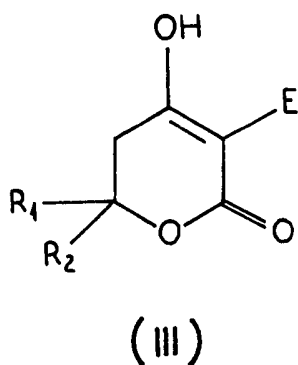
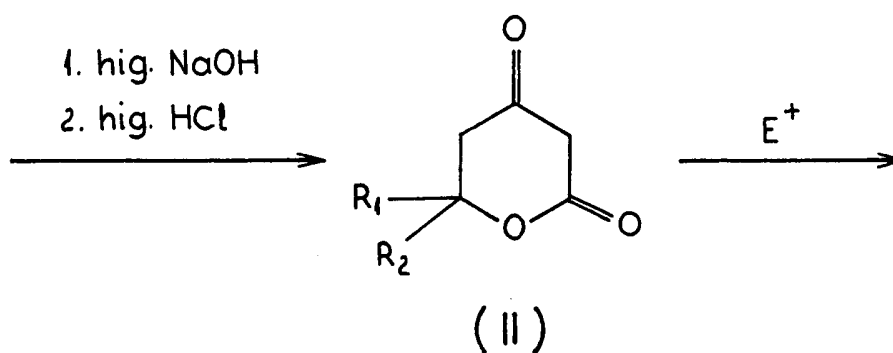
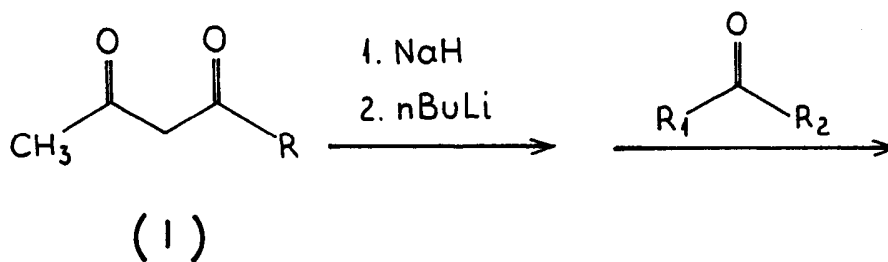
(XI)



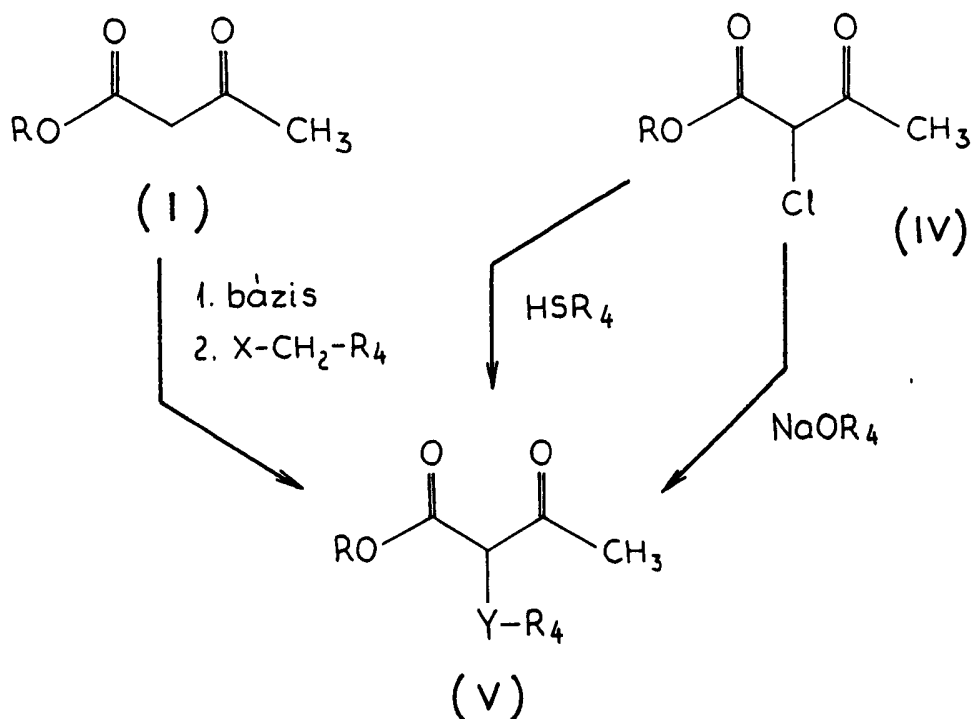
(a)



(b)

A-reakcióvázlat

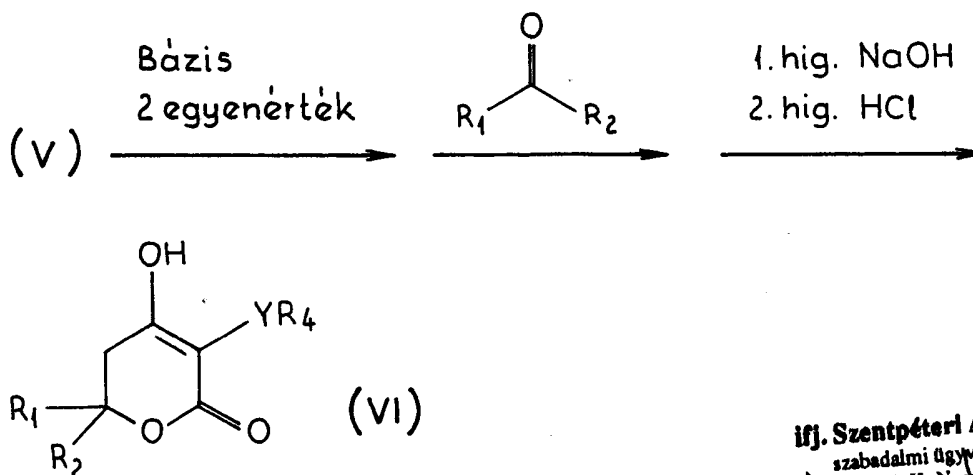
E = alkil, tioalkil

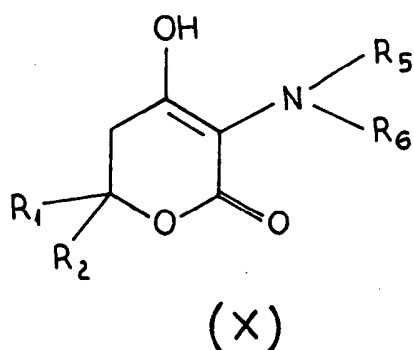
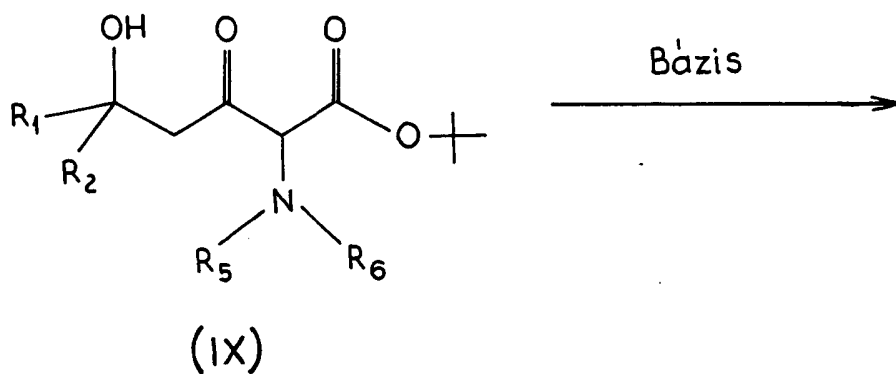
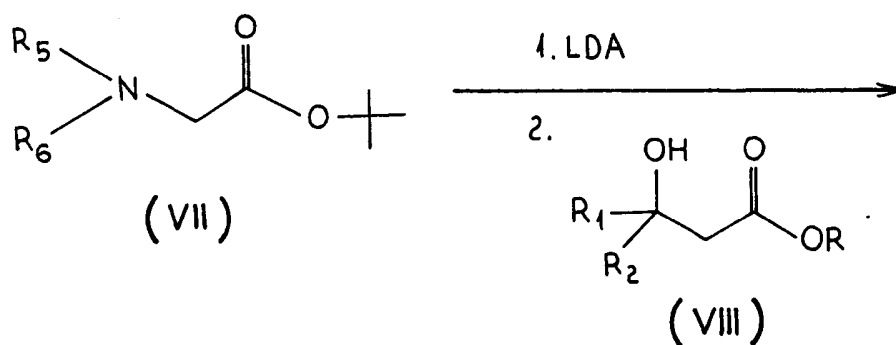
B-reakcióvázlat

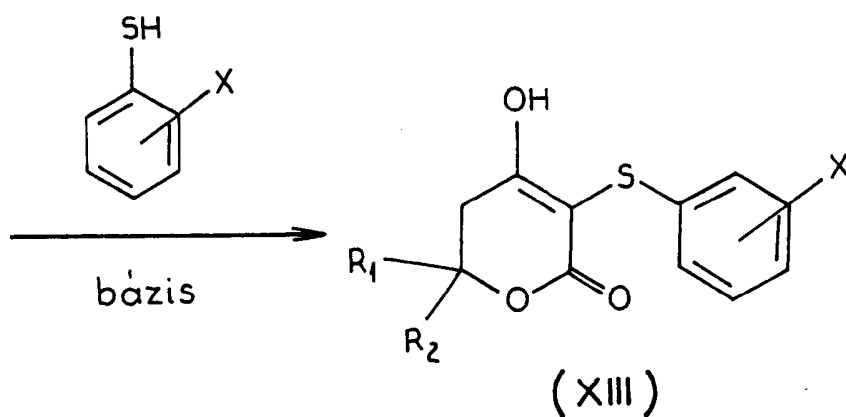
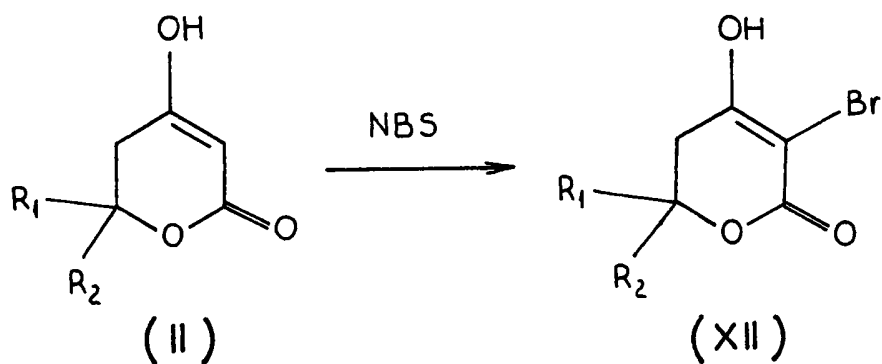
Y = CH₂, S, vagy O

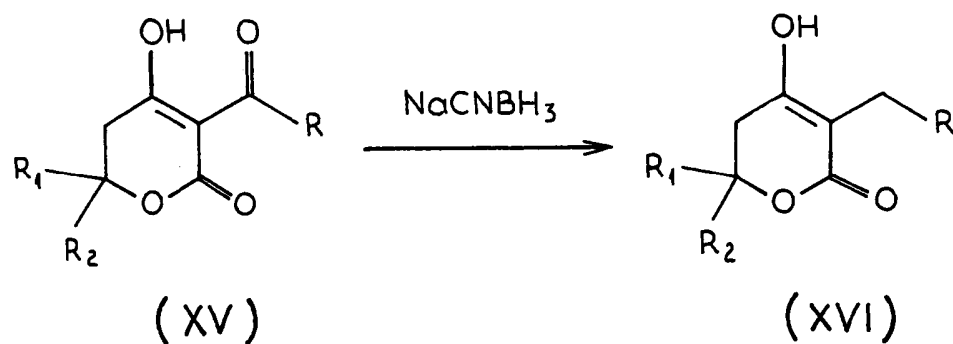
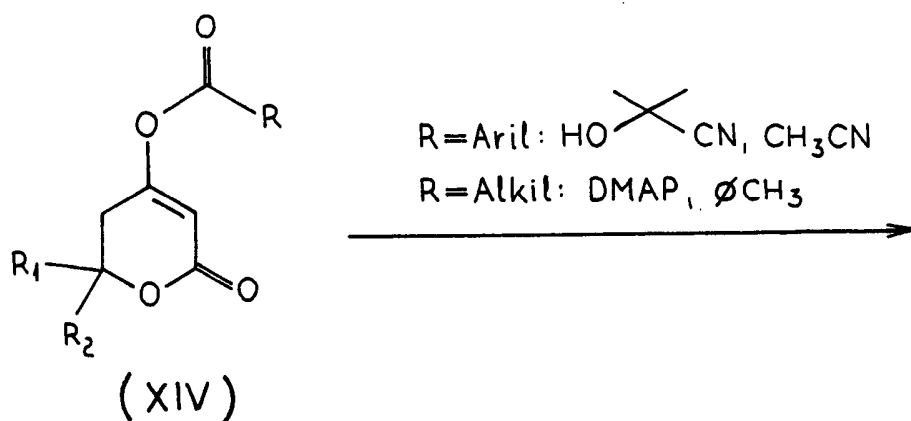
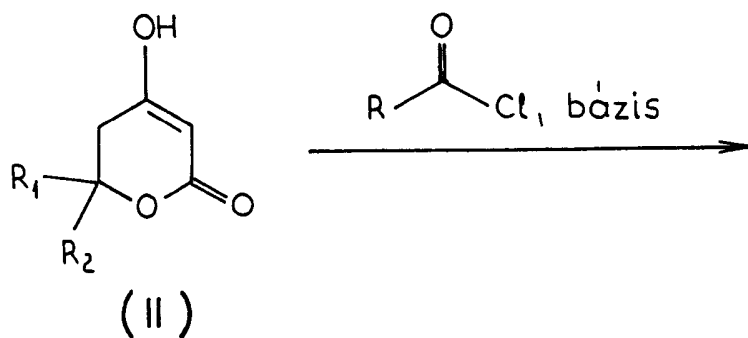
R₄ = helyettesítetlen vagy helyettesített
alkil vagy aril

R = alkil



C-reakcióvázlat

D-reakcióvázlat

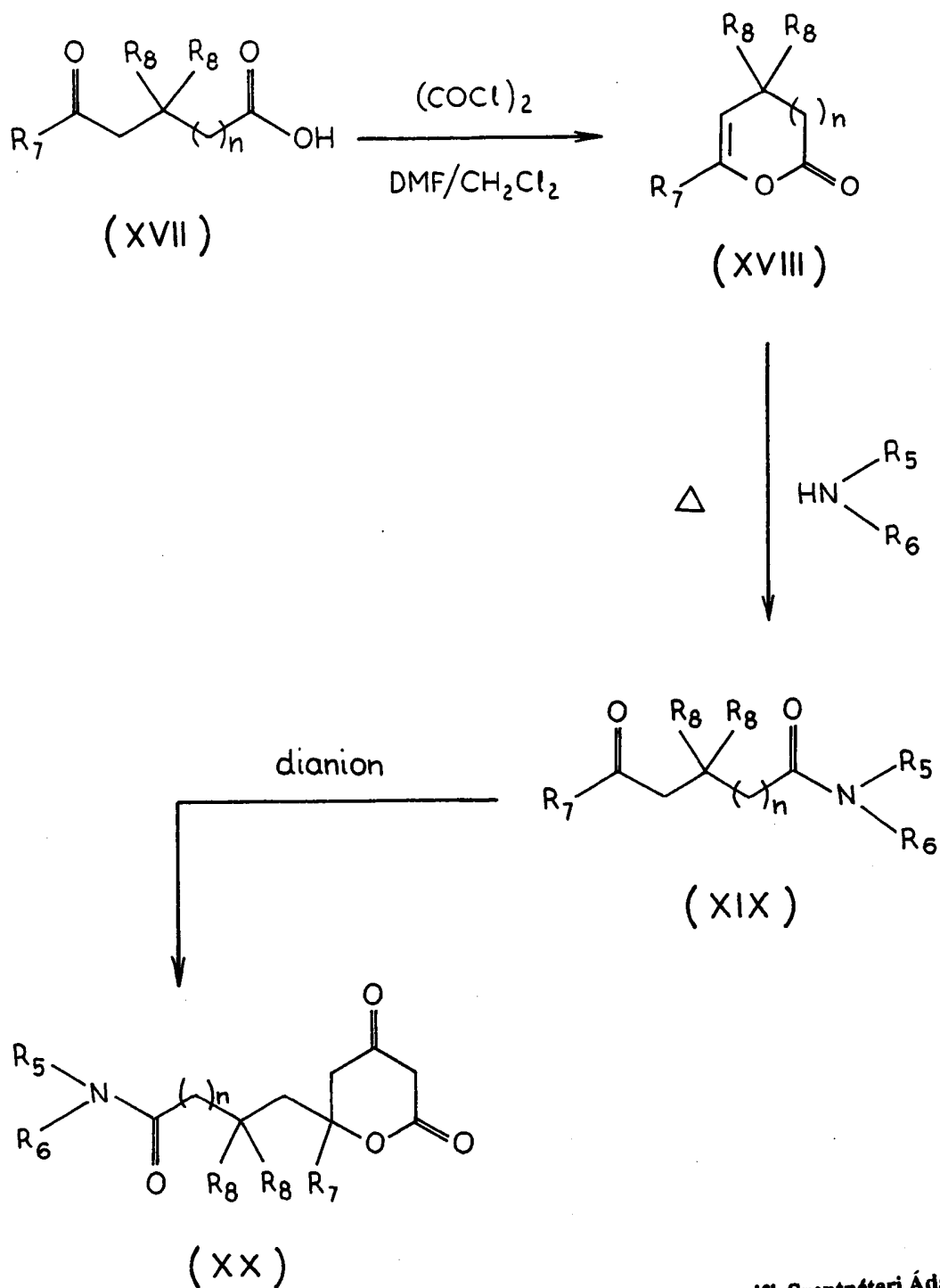
E-reakcióvázlat

134.9/96

KOZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

134.9/96

8/8

F-reakcióvázlat

Ifj. Szentpéteri Ádám
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.G. & K. Nemzetközi
 Szabadalmi Iroda tagja
 H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
 Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323