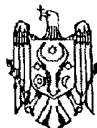




MD 1560 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **1560** ⁽¹³⁾ **G2**

(51) **Int. Cl.⁷**: C 07 C 13/20; C 07 D
211/86, 309/32, 335/02,
405/12, 407/06;
A 61 K 31/365, 31/44;
A 61 P 31/04, 31/12, 31/18

(12)

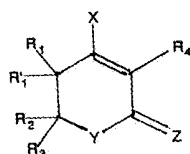
BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 96-0172	(43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 2000.11.30, BOPI nr. 11/2000
(22) Data depozit: 1994.10.26	
(31) Nr.: 08/155, 443; 08/319,821	
(32) Data: 1993.11.19; 1994.10.12	
(33) Țara: US	(85) 1996.05.17
(41) Data publicării cererii: 1999.01.31, BOPI nr. 1/1999	(86) PCT/US94/12234, 1994.10.26
	(87) WO 95/14011; 1995.05.26
(71) Solicitant: PARKE, DAVIS & COMPANY, US	
(72) Inventatori: ELLSWORTH, Edmund, Lee, US; LUNNEY, Elizabeth, US; TAIT, Bradley, Dean, US	
(73) Titular: PARKE, DAVIS & COMPANY, US	
(74) Reprezentant: SIMANENKOVA Tatiana, MD	

(54) **Compuși ciclici, compoziții farmaceutice pe baza lor și metode de
tratament al infecțiilor sau bolilor provocate de retrovirusuri**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la sinteza compușilor ciclici
cu formula generală I:



I

in special la derivați ai 5,6-dihidropironei și
sărurile lor, dehidropiperidine, derivați ai ciclo-

2
hexanonei. Invenția se referă de asemenea la
compoziții farmaceutice și metode de tratament al
infecțiilor sau bolilor provocate de retrovirusuri.
Revendicări: 25

5

10

15

MD 1560 G2

MD 1560 G2

3

Descriere:

Invenția se referă la derivați de 5,6-dihidropironă care sunt inhibitori ai aspartil proteazelor, în particular ai aspartil proteazelor care se găsesc în retrovirusuri inclusiv virusului imunodeficienței umane (HIV). Se așteaptă ca 5,6-dihidropironele să aibă utilitate ca agenți antivirali, pentru tratamentul infecțiilor cauzate de HIV sau alte virusuri care folosesc aspartil proteaze, și să fie utile la tratamentul bolilor cauzate de retrovirusuri, inclusiv SIDA.

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) a fost folosit în 1982 pentru a descrie manifestările clinice ale imunodeficienței. Agentul etiologic al SIDA a fost asociat mai târziu cu un retrovirus, virusul imunodeficienței umane (HIV), din subfamilia lentivirusurilor. Cel puțin două specii infecțioase de HIV au fost identificate, HIV-1 și HIV-2. Aici se va utiliza HIV ca un termen general care descrie speciile și mutanții imunodeficienței umane. Studiul detaliat al HIV a dat naștere la multe abordări ale dezvoltării medicamentelor antivirale incluzând inhibarea aspartil proteazei virale (D.Richman, Control of Virus Diseases, 45th Symposium of the Society for General Microbiology, 261-313 (1990)).

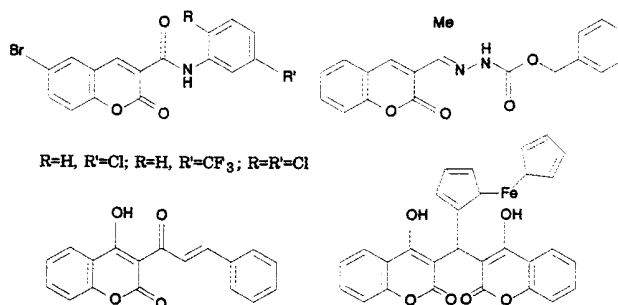
Aspartil proteazele au fost descoperite în multe retrovirusuri inclusiv virusul imunodeficienței feline (FIV), virusul asociat mieloblastozei (MAV), HIV și virusul sarcomului roșu (RSV) [H.Toth et al. Nature, 315:691 (1985); J.Kay, B.M.Dunn, Biochim. Biophys. Acta, 1:1048 (1990); C.Cameron, J.Biological Chem., 168:11711-720 (1993)]. Deoarece printre proteazele retrovirale cunoscute există similarități structurale, compuși care inhibă proteaza HIV pot inhiba bine alte proteaze retrovirale.

Aspartil proteaza HIV este responsabilă pentru procesarea posttranslațională a poliproteinelor virale precum ar fi pol și ga. (M. Graves, Structure & Function of the Aspartic Proteases, 395-405 (1991)). Scindarea acestor poliproteine este esențială pentru maturarea virusului, deoarece activitatea proteolitică necesară pentru procesarea poliproteinei nu poate fi asigurată de enzimele celulare gazdă. O descoperire importantă a fost că virusurile sunt lipsite de această protează sau conțin un mutant care este o protează defectivă, nu sunt infecțioase [C.Ping et al., J.Virol, 63:2550-556 (1989) și N.Kohl et al., Proc.Nati.Acad.Sci.USA, 85:4686-90 (1987)]. Astfel, un inhibitor selectiv al proteazei HIV s-a arătat că inhibă răspândirea virală și producția de efecte citopatologice la culturile de celule infectate acut (J.C.Craig, Antiviral Research, 16:295-305 (1991)). Din acest motiv, se crede că inhibarea proteazei HIV este o abordare viabilă a terapiei antivirale.

Inhibitori de protează HIV au fost trecuți în revistă pe larg (v., de ex., A.Tomasselle et al., Chimica Oggi, 6-27 (1991) și T.Meek, J.Enzyme Inhibition 6:65-98 (1992)). Totuși, majoritatea acestor inhibitori sunt peptide și astfel medicamente nedorite din cauza bine cunoscutelor deficiențe farmacologice prezentate de cele mai multe medicamente peptidice (excreție biliară, bioaccesibilitate și stabilitate scăzută în mediu fiziologic etc.). Inhibitorii nepeptidici ai proteazei HIV sunt prin urmare foarte importanți, deoarece aceștia pot conduce la agenți terapeutici utili.

Hei 3-227923 a revendicat cumarine cu activitate anti-HIV. Totuși, numai 4-hidroxycumarina a fost descrisă în mod specific fără discutarea mecanismului de acțiune.

Publicația de brevet WO 89/07939 a revendicat 8 derivați de cumarină ca inhibitori ai revers-transcriptazei HIV cu activitate antivirală potențială. Acești derivați sunt hexaclorocumarina, 7-acetoxicumarina și structurile arătate mai jos.

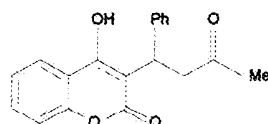


R=H, R'=Cl; R=H, R'=CF₃; R=R'=Cl

Warfarinul, adică (3-acetonilbenzil)-4-hidroxycumarina, indicat mai jos, a fost prezentat de R.Nagorny et al., in AIDS 7:129-130 (1993) ca inhibitor al infecției HIV fără celulă și mediată de celulă. Totuși, warfarinul este singurul analog de pironă studiat și nu a fost specificat mecanismul lui de acțiune la inhibarea HIV.

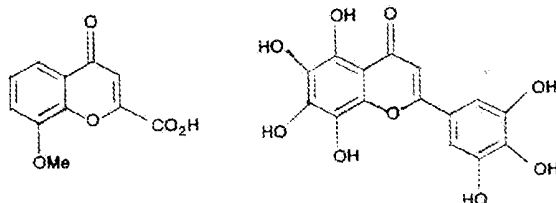
MD 1560 G2

4



Flavone selectate, diferite structural de 5,6-dihidropironele din prezenta invenție, au fost studiate de Fairli et al., ca fiind inhibitori ai proteazei HIV-1. Acești compuși sunt arătați mai jos.

5

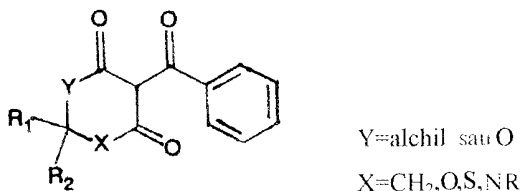


Sunt cunoscute mai multe pirone, in mod specific 4-hidroxi-6-aryl-2-pirone 3-substituite ca agenți antihipertensivi [2]. Totuși, gama de substituenți de la poziția 3 a acestor heterocicluri este limitată la halogen și grupe amino și derivați alcanoilamino.

10

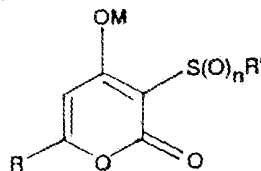
Este cunoscut și un procedeu de preparare a pironelor menționate mai sus [3].

În literatură sunt descrise câteva 2-benzoil-1,3-dione cu activitate erbicidă [4]. Toți acești compuși posedă substituenți 3-benzoil. Structurile lor în formele tautomerice ceto, sunt arătate mai jos.



15

Sunt de asemenea cunoscuți mai mulți derivați de pironă, în mod specific 4-hidroxipirone cu lanțuri de carbon conținând sulf la poziția 3, ca inhibitori ai creșterii și agenți antimicrobieni [5]. Aceste pirone sunt substituite după cum urmează: R=Me; M=H sau metal alcalin; și R'=H, alchil, fenil, halofenil, nitrofenil, alchilfenil inferior, benzil, fenetil, naftilmetil, halobenzil, alchilbenzil inferior, nitrobenzil, propargil, alil, ciclohexil, alchil inferior, tialchil inferior sau adamantil; și n=0 la 2.



R=Me

20

R=Me

În brevet se aduc la fel exemple de compoziții farmaceutice pe baza derivaților pironiei precum și procedeele de aplicare a compușilor indicați în calitate de regulatori ai creșterii plantelor și substanțe antimicrobiene. Compușii indicați se referă la clasa derivaților pironiei ce conțin sulf.

25

Prezenta invenție se bazează în bună măsură pe descoperirea extraordinară că noii derivați de 5,6-dihidropirone și compușii înrudiți, selectați dintr-un spectru larg de structuri moleculare proiectate, inhibă potențial aspartil proteaza HIV blocând infectarea cu HIV. Prezenta invenție se bazează de asemenea pe înțelegerea mecanismului de acțiune a medicamentelor antivirale, în special așa cum au relevat studiile asupra relațiilor structură-activitate caracteristice la compușii anti-HIV care includ derivați de 5,6-dihidropironă.

MD 1560 G2

5

5,6-Dihidropironele inventate se așteaptă să fie extrem de utile pentru proiectarea unor tratamente pentru infecțiile provocate de virusuri, în special de retrovirusuri care se bazează pe activitățile aspartil proteazei pentru replicare și infectare. Un astfel de virus este HIV. Pentru acest motiv, 5,6-dihidropironele antivirale se așteaptă să fie de asemenea utile pentru tratamentul bolilor și sindroamelor asociate cu patogenii virali. Un astfel de sindrom este SIDA.

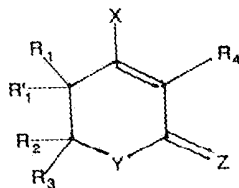
Se descriu sinteze eficiente ale 5,6-dihidropironelor active din punct de vedere biologic implicand fie asamblări de novo ale nucleelor 5,6-dihidropironelor funcționalizate în mod adecvat. Mai mult, sunt date multe exemple de realizare care subliniază prepararea 5,6-dihidropironelor specifice ale căror structuri conțin grupările funcționale dorite în aranjamente geometrice exacte.

Testarea 5,6-dihidropironelor specifice, ca inhibitori ai aspartil proteazei HIV, bazată pe studiul hidrolizei unui substrat enzimatic undecapeptidic, și testarea 5,6-dihidropironelor ca inhibitori ai dezvoltării și infecției virale, bazată pe studiul infectării liniilor celulare H9 de către specia HIV-1_{III}, sunt de asemenea descrise. Se observă inhibări remarcabile ale enzimei, la niveluri nanomolare, cu activități anti-HIV corespunzătoare.

În cele din față s-a abordat prepararea unor compoziții antivirale, utile din punct de vedere farmacologic, cuprinzand una sau mai multe 5,6-dihidropirone inventate, singure sau în combinație cu alte tratamente antivirale, pentru tratamentul infecțiilor și bolilor provocate de retrovirusuri, inclusiv SIDA.

De asemenea s-a abordat și prepararea unor compoziții antibacteriene, utile din punct de vedere farmaceutic, cuprinzand una sau mai multe 5,6-dihidropirone inventate și compuși înrudiți și un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

Prezenta invenție se referă la compușii sau la sărurile lor acceptabile din punct de vedere farmaceutic, cu formula I:



in care

X este OR₅, NHR₅, CH₂OR₅, CO₂R₆ sau SR₅ în care R₅ este R₆ sau COR₆ unde R₆ este independent H, o grupă alchil cu catenă lineară conținând 1 la 6 atomi de carbon, o grupă alchil ramificată sau ciclică conținând 3 la 7 atomi de carbon, un alchilcicloalchil de 5-9 atomi de carbon, benzil, fenil sau un heterociclu; Z este O sau S; Y este O, S, C (R₆)₂, NF sau NR₆;

R₁ și R₁' sunt fiecare independent [CH₂]_{n1}-[W₁]_{n2}-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇;

R₂ este selectat în mod independent din grupa de structuri din care este selectat R₁, cu condiția că dacă W₁ este un heteroatom, n₁ este un întreg de la 1 la 4;

R₃ este selectat în mod independent din grupa de structuri din care este selectat R₁ cu condiția că dacă W₁ este un heteroatom, n₁ este un întreg de la 1 la 4;

R₂ și R₃ pot fi luați împreună pentru a forma un ciclu cu 3, 4, 5, 6, sau 7 membri nesubstituit sau substituit, în care substituenții sunt una sau mai multe din grupările R₇ indicate mai jos;

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

n₁, n₂, n₃, n₄ și n₅ sunt independent întregi de la 0 la 4, 0 la 1, 0 la 4, 0 la 1 și, respectiv, 0 la 2;

W₁, W₂ și W₄ sunt independent O, OCONR₇, S(O)_{n5}, CO, C(=NR₇) NR₇, CR₇=CR₇, C=C, NR₇, CS, C=NR₇, C=NOR₇, NR₇SO₂, SO₂NR₇, C=C(R₇)₂, CR₇N(R₇)₂, CR₇OR₇, C(R₇)₂, NCO₂R₇, NR₇CO₂, CO₂, NCON(R₇)₂, NR₇CONR₇, NCOR₇, NR₇CO sau CONR₇;

W₃ este selectat dintre O, OCONR₇, S(O)_{n5}, NR₇SO₂, SO₂NR₇, NCO₂R₇, NR₇CO₂, -O-CO, NCON(R₇)₂, NR₇CONR₇, NCOR₇ și NR₇CO;

R₇ este independent H, Ar, o grupă alchil sau alchenil lineară sau ramificată conținând de la 1 la 6 atomi de carbon, sau doi R₇ pot fi luați împreună pentru a forma un ciclu de 3-7 atomi, sau un derivat substituit al acestora, în care substituenții sunt unul sau mai mulți dintre CO₂R₆, COR₆, CON(R₆)₂, NR₆CON(R₆)₂, NR₆COR₆, OR₆, S(O)_{n5}R₆, N(R₆)₂, Cl, Br, F, CF₃, Ar, OAr, sau S(O)_{n5}Ar; Ar este independent fenil, naftil, un heterociclu de 5 sau 6 membri conținând 1 la 4 heteroatomii, un cicloalchil conținând 3 la 6 atomi, un sistem ciclic fuzionat 8-10 atomi sau un derivat substituit al acestora în care substituenții sunt F, Cl, Br, CN, NO₂, (CH₂)_{n6}R₆, (CH₂)_{n6}C(Me)=CH₂, (CH₂)_{n6}N(R₂)₂, (CH₂)_{n6}NR₆CON(R₆)₂, (CH₂)_{n6}NR₆COR₆, (CH₂)_{n6}OR₆, (CH₂)_{n6}OCOR₆, (CH₂)_{n6}OCON(R₆)₂, (CH₂)_{n6}NR₆CO₂R₆, (CH₂)_{n6}CON(R₆)₂, (CH₂)_{n6}COR₆, CF₃(CH₂)_{n6}S(O)_{n5}R₆, OCH₂O sau O(CH₂)₂O;

n₆ este independent un întreg de la 0 la 3.

MD 1560 G2

6

- Compușii mai preferați din prezenta invenție sunt cei cu formula I în care X este OR₅ în care R₅ este H sau COR₆ unde R₆ este definit ca mai sus; Z este O; Y este O, S sau CH₂;
- R₁ și R₁' sunt independent H, F, (CH₂)_{n1}OR₆, sau (CH₂)_{n1}CON(R₆)₂;
- R₂ este [CH₂]_{n1}-[W₁]_{n2}-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇ cu condiția că dacă W₁ este un heteroatom, n1 este un întreg de la 1 la 4;
- R₃ este selectat în mod independent din grupa de structuri din care este selectat R₂;
- R₂ și R₃ pot fi parte a unui ciclu cu 5, 6 sau 7 membri substituit opțional cu grupe selectate din grupa de structuri din care este selectat R₇;
- R₄ este [W₃]-[CH₂]_{n3}-[W₄]_{n4}-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇; n1, n2, n3, n4 și n5 sunt definiți ca mai sus;
- W₁ este O, S(O)_{n5}, CO, CR₇=CR₇, NR₇, CR₇OR₇C(R₇)₂, NR₇CO₂, NR₇CONR₇, CONR₇ sau NR₇CO;
- W₂ este definit ca mai sus;
- W₃ este oxigen, S(O)_{n5}, NR₇, NR₇CO₂, NR₇CO₂NR₇ sau NR₇CO;
- W₄ este oxigen, S(O)_{n5}, NR₇, CR₇OR₇, C(R₇)₂, NR₇CO₂, NR₇CONR₇, NR₇CO sau CONR₇;
- R₇, Ar și n6 sunt definiți ca mai sus.
- Compușii mai preferați din prezenta invenție sunt cei cu formula I în care X este OH;
- Z este O sau CH₂; R₁ și R₁' sunt H; R₂ este [CH₂]_{n1}-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇ cu condiția că dacă W₁ este un heteroatom, n1 este întreg de la 1 la 4; R₃ este [CH₂]_{n1}-[A₂]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇;
- R₂ și R₃ pot fi parte a unui ciclu cu 5, 6 sau 7 membri, structură substituită opțional cu grupe selectate dintre grupele din care este selectat R₇;
- R₄ este [W₃]-[CH₂]_{n3}-[W₄]_{n4}-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇;
- n1, n2, n3, n4 și n5 sunt definiți ca mai sus; W₁ este O, S(O)_{n5}, NR₇, CONR₇ sau C(R₇)₂;
- W₂ este definit ca mai sus; W₃ este O, S(O)_{n5} sau NR₇; W₄ este independent CR₇=CR₇, NR₇CONR₇, C(R₇)₂, NR₇CO, CO sau CO₂;
- R₆; R₇; Ar și n6 sunt definiți ca mai sus.
- Și mai preferați sunt compușii cu formula I în care X este OH; Z este O; R₁ și R₁' sunt H; R₂ este CH₂-Ar-(CH₂)_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, CH₂-CH₂-Ar-(CH₂)_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, CH₂OAr-(CH₂)_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, ciclopentilmetil, (CH₂)₄CON(R₇)₂, ciclohexilmetil, 2-(2- sau 3-tetrahidrofuranil)etil, 2-(2- sau 3-furanil)etil, propil, butil, izobutil, pentil, izopentil, 2-(ciclopropil)etil, (CH₂)₂C(CH₃)=CH₂, Ar-(CH₂)_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, fenil sau 2-, 3- sau 4-piridil;
- R₃ este Ar-(CH₂)_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, fenil, ciclopentil, ciclohexil, 2- sau 3-furanil, 2- sau 3-tienil, 2-, 3- sau 4-piridil, izobutil, pentil, CH₂-CH₂-Ar sau izopentil;
- R₂ și R₃ pot fi parte a unei structuri ciclice de 5, 6 sau 7 membri substituită unde substituenții sunt independent unul sau mai mulți dintre cei indicați pentru R₇ mai sus; R₄ este așa cum a fost definit mai sus pentru compușii mai preferați din invenție cu formula I;
- n1, n2, n3, n4 și n5 sunt definiți ca mai sus;
- W₂, W₃ și W₄ sunt definiți ca pentru cei mai preferați compuși din invenție;
- R₆; R₇; A₂ și n6 sunt definiți ca mai sus.
- Unii dintre cei mai preferați compuși din prezenta invenție sunt următorii:
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenilet)l)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(3-fenilpropil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenoxietil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-3-[(2-fenilet)l)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5-(3-clorfenil)-2-[(2-fenilet)l)tio]-1,3-ciclohexadionă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metiltofenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilfenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1,1-dimetilet)l)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 6-(4-clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 6-(3-clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-3-[(2-fenilet)l)tio]-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-6-(4-metoxifenil)-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-6-(4-metilfenil)-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-6-(4-metilfenil)-3-[(2-fenilet)l)tio]-2H-piran-2-onă;
- 6-[1,1'-bifenil]-4-il-5,6-dihidro-3-[(2-fenilet)l)tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-6-[4-(1,1-dimetilet)l)fenil]-3-[(2-fenilet)l)tio]-2H-piran-2-onă;
- 6-(3-clorfenil)-5,6-dihidro-3-[(2-fenilet)l)tio]-2H-piran-2-onă;
- 6-[(1,1'-bifenil)-4-iloxi]metil]-5,6-dihidro-3-[(2-fenilet)l)tio]-2H-piran-2-onă;

MD 1560 G2

7

- 6-[1,1'-bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 4-[2,3-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-il]benzonitril;
 6-(4-trifluormetilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 6-(3,5-diclorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5 6-(pentafluorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilfenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 6-(2-clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 6-[1,1'-bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 10 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-propil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-6-propil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 15 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-3-[(metilbutil)-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 20 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-6-(2-feniletil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 acid 1-[4-[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]fenil-1H-pirol-2-propanoic;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-3-[[[(2-(1-metiletil)fenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[[[(3-(fenilmetoxi)fenil)metil]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[5-metil-2-(1-metiletil)fenoxi]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă;
 25 N-(1,1-dimetiletil)-1-[(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il[metil]-
 ciclohexancarboxamidă;
 6-butil-3-[(1-etil-1H-indol-3-il)tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-hidroxifenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-hidroxifenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 30 acid [4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-6-il]fenoxi]acetic;
 acid [4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-6-il]fenoxi]acetic;
 ester etilic al acidului [4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-6-il]fenoxi]acetic;
 ester etilic al acidului [4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-6-il]fenoxi]acetic;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 35 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(feniletil)tio]-6-[4-[2-(4-tiomorfolinil)etoxi]fenil]-2H-piran-2-onă-S,S-dioxid;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-feniletil)tio]-6-[4-[2-(4-tiomorfolinil)etoxi]fenil]-2H-piran-2-onă-S,S-dioxid;
 acid 4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-6-il]benzoic;
 acid 4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-6-il]benzoic;
 40 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-3-[5-metil-1(fenilmetil)hexil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 3-[1-(ciclohexiltio)-5-metilhexil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 3-[2-ciclohexil-1-[(3-metilbutil)amino]etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 45 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-3-[(4-metilpentil)(fenilmetil)amino]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[tetrahidro-3-furanil]metil]-2H-piran-2-onă;
 2,3-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-3-acetamidă;
 2,3-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-3-butanamidă;
 5-(4-hidroxibutil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 50 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2(1H)-piridinonă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-1-metil-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2(1H)-piridinonă;
 2-(1-metiletil)-2-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]metil]hidrazincarboxilat de
 fenilmetil;
 N-[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]metil]ciclopentil]uree;
 55 N-[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]metil]ciclopentil]-N'-(fenilmetil)uree;
 [1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]metil]ciclopentil]carbamate de fenilmetil;
 6-[(2,3-dimetil-1H-pirol-1-il)metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;

MD 1560 G2

8

- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-morfolinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-morfolinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-morfolinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-tiomorfolinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-tiomorfolinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-tiomorfolinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-morfolinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-morfolinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-morfolinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-tiomorfolinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-tiomorfolinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-tiomorfolinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(4-morfolin-4-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(5-morfolin-4-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(3-tiomorfolin-4-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(4-tiomorfolin-4-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(5-tiomorfolin-4-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(3-piperazin-1-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(4-piperazin-1-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(5-piperazin-1-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxopentil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-morfolin-4-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(5-morfolin-4-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(3-tiomorfolin-4-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-tiomorfolin-4-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(5-tiomorfolin-4-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(3-piperazin-1-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-piperazin-1-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(5-piperazin-1-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxopentil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 2-t-butil-3-[[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-3-il]tio]benzoat de metil;
 acid 5-[3,6-dihidro-4-hidroxi-5-[(5-metil-3-[3-piridinilmetoxi]-2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il]pentanoic;
 3-[[5-etil-2-(1-metil-2-hidroxietyl)fenil]tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă;
 acid 5-[5-[(2-ciclopentil-5-izopropilfenil)tio]3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il]pentanoic;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[[2-[2-(3-piridinil)etil]fenil]tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[[5-(2-hidroxietyl)-3-(2-feniletil)-2-izopropilfenil]tio]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă;
 4-[[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6,6-difenil-2H-piran-3-il]tio]-2-hidroxindan;
 3-[[4,5-dietyl-2-(1-hidroxietyl)fenil]tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă;

MD 1560 G2

9

- 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-izopropil-5-metilfenil)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[[4-(hidroximetil)fenil]metil]-6-pentil-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-izopropil-5-metilfenil)metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[[4-piridin-3-il-metoksi]fenil]metil]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[[2-izopropil-3-[2-(morfolin-4-il)etoksi]fenil]metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-(3-metil-1-fenil-but-2-enil)-6,6-difenil-2H-piran-2-onă;
 3-[(1,4-di-terț-butil-1H-imidazol-2-il)tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-3-(3-metil-1-propil-but-2-enil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 10 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-(hidroximetil)fenil]metil]-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 3-diizobutilamino-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-feniletil)-6-fenil-3-(N-fenil-N-propilamino)-2H-piran-2-onă;
 3-(3,4-dihidro-2H-chinolin-1-il)-6-hexil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)amino]-6,6-difenil-2H-piran-2-onă;
 15 6-butil-3-[(1,4-di-terț-butil-1H-imidazol-2-il)amino]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 6-butil-3-(3,5-dimetilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 3-[4-[(fenilmetoksi)metil]-1-terț-butil-1H-imidazol-2-il]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 3-(1-terț-butil-4-metil-1H-pirol-2-il)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă;
 20 6-[2-[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)fenil]etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 6-[2-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)fenil]etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 6-[2-[4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)fenil]etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 25 1-hidroxi-4-[2-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]etil]-1H-piridin-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1H-indol-5-il)etil]-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-feniletil)-6-fenil-3-(2-fenil-[1,3]ditiolan-2-il)-2H-piran-2-onă;
 30 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-(2-feniletil)-6-[4-[(piridin-3-il)metoksi]fenil]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-fenil-6-[5-(fenilmetil)amino-2,2-dimetil-pentil]-2H-piran-2-onă;
 acid 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]-4,4-dimetil-pentanoic benzilamidă;
 35 1-[2-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]-1-feniletil]-3-piridin-2-ilmetiluree;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(5-hidroxi-pentil)-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 ester terț-butilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
 40 6-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)butil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 ester fenilmetilic al acidului 1-[[3,5-dihidro-4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il]metil]ciclohexilmetil carbamic;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[2-(4-piridil)etil]-2H-piran-2-onă;
 45 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(5-hidroxi-2-metilfenil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(3-(morfolin-4-il)fenil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-feniletil]-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-piridil)-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[2-(2-tienil)etil]-2H-piran-2-onă;
 6-[2-(2-furil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 50 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[2-(1H-pirol-2-il)etil]-2H-piran-2-onă;
 ester metilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
 ester etilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
 ester propilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
 ester izopropilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
 55 ester terț-butilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
 ester benzilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;

MD 1560 G2

10

- ester terț-butilic al acidului [3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]propil]-carbamic;
 ester benilic al acidului [3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]propil]-carbamic;
- 5 1-benzil-3-{3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]propil}-uree;
 acid 4-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]butan-1-sulfonic benzilamidă;
 amida acidului 4-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]butan-1-sulfonic;
 4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-5,6-dihidroxi-1H-piridin-2-onă;
 4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-onă;
- 10 3-hidroxi-2-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-5-fenil-5-(2-feniletil)ciclohex-2-enonă;
 3-hidroxi-2-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-5-fenil-ciclohex-2-enonă;
 4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)sulfonil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 4-hidroxi-3-(2-izopropilbenzoi)-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 4-hidroxi-3-[metoxiamino(fenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidroxi-2H-piran-2-onă;
- 15 4-hidroxi-3-[metilamino(fenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 2,3-dihidro-4'-hidroxi-3,3-dimetil-5'-[(2-izopropilfenil)tio]-spiro[(4H-1-benzopiran-4,2'-[2H]piran]-6'-(3'H)-onă;
 2,3-dihidro-4'-hidroxi-2,2-dimetil-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[1H-inden-1,2'-[2H]piran]-6'-(3'H)-onă;
 2,3-dihidro-4'-hidroxi-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[1H-inden-1,2'-[2H]piran]-6'-(3'H)-onă;
 4"-hidroxi-5"-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-dispiro[ciclopropan-1,2'(3'H)-[1H]inden-1',2'-[2H]piran]-6"(3'H)-onă;
- 20 3,4-dihidro-4'-hidroxi-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[naftalen-1(2H),2'-[2H]piran]-6'(3'H)-onă;
 3,4-dihidro-4'-hidroxi-2,2-dimetil-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[naftalen-1,2'-[2H]piran]-6'(3'H)-onă;
 3',4'-dihidro-4"-hidroxi-5"-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-dispiro[ciclopropan-1,2'(1'H)-naftalen-1',2'[2H]piran]-6"(3'H)-onă;
 4-hidroxi-3-(2-izopropilfenoxi)-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
- 25 4-hidroxi-3-(2-izopropil-5-metilfenoxi)-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 3-(2-terț-butilfenoxi)-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 acid 5-[5-(2-ciclopentilfenoxi)-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
 4-hidroxi-3-(2-izopropil-5-metilfenoxi)-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 6-ciclopentilmetil-4-hidroxi-3-(2-izopropilfenoxi)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
- 30 3-(ciclopropilfenilamino)-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 N-[3-[ciclopropil[4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]amino]fenil]benzensulfonamidă;
 [3-[ciclopropil[4-hidroxi-2-oxo-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]amino]fenil]amida acidului
 chinolinic-8-sulfonic;
 3-(ciclopropilfenilamino)-4-hidroxi-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
- 35 4-hidroxi-6-izobutil-6-(2-feniletil)-3-(fenilpropilamino)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 N-[4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]-N-fenil-metansulfonamidă;
 N-[6-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]-N-(3-metilbutil)benzensulfonamidă;
 3-[ciclopentil(ciclopentilmetil)amino]-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
- 40 4-hidroxi-3-[metoxi(fenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 3-[ciclopentil(ciclopentiloxi)metil]-4-hidroxi-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 3-(1-ciclopentiloxi-3-metilbutil)-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 6-ciclopentil-3-[ciclopentil(izopropoxi)metil]-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
- 45 4-hidroxi-6-izobutil-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 3-[(2-terț-butil-furan-3-il)tio]-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 4-hidroxi-3-[(3-izopropil-piridin-4-il)tio]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 3-[(2-ciclopentil-piridin-3-il)tio]-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 4-hidroxi-6-izobutil-3-[(3-izopropil-izoxazol-4-il)tio]-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
- 50 esterul acidului acetic 5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-2-(2-feniletil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;
 esterul acidului propionic 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il];
 acid 5-[4-izobutiriloxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]-pentanoic.
- 55 Se propun de asemenea compoziții farmaceutice pentru tratarea infecției sau bolilor provocate de bacterii sau retroviruși ce includ în calitate de substanță activă derivații 5,6-dihidropironei cu formula generală I în cantitate suficientă pentru asigurarea dozei antibacteriene eficiente în intervalul de cca 1 la 50 mg/kg pe zi și un purtător acceptabil farmaceutic.

MD 1560 G2

11

Se propun metode de tratare a infecției sau bolilor provocate de retrovirusi, conform cărora bolnavilor li se administrează derivații 5,6-dihidropironei cu formula generală I. Administrarea se propune să fie executată la fel în combinație cu un inhibitor al transcriptazei inverse HIV, cu AZT și cu ddC.

5 Aici, termenul "alchil" înseamnă un radical hidrocarbonat linear sau ramificat având de la 1 la 12 atomi de carbon cu excepția cazului în care se specifică altfel și include, de exemplu, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil, terț-butil, n-pentil, n-hexil, n-octil, n-nonil, n-decil, undecil și dodecil. Grupele alchil pot conține una sau mai multe nesaturări cum ar fi legăturile carbon-carbon duble sau triple. Grupa alchil este nesubstituită sau substituită cu 1 la 3 substituenți selectați dintre alchil, alcoxi, tioalcoxi, toți definiți ca aici, hidroxi, tiol, nitro, halogen, amino, formil, carboxil, nitril, -NH-, CO-R, CO-NH-, CO₂R, COR, aril sau heteroaril în care alchilul (R), arilul sau heteroarilul sunt definiți ca aici.

10 Termenul "cicloalchil" înseamnă un ciclu hidrocarbonat care conține 3 la 12 atomi de carbon cu excepția cazului în care se specifică altfel, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopropil, ciclohexil și adamantucil. Unde este posibil, grupa cicloalchil poate conține legături duble. Cicloalchilul poate fi nesubstituit sau substituit cu 1 la 3 substituenți selectați dintre alchil, alcoxi, tioalcoxi, toți definiți ca aici, hidroxi, tiol, nitro, halogen, amino, formil, carboxil, nitril, -NH-, CO-R, CO-NHR, CO₂R, -COR, aril sau heteroaril în care alchilul (R), arilul sau heteroarilul sunt definiți ca în cele din față.

15 Termenul "alchilcicloalchil" înseamnă o grupă cicloalchil așa cum a fost definit mai sus atașată direct la o grupă alchil așa cum a fost definit mai sus.

Termenii "alcoxi" și "tioalcoxi" sunt O-alchil sau S-alchil așa cum au fost definiți mai sus pentru alchil.

20 Termenul "spirociclul" se referă la un carbociclul sau heterociclul a cărui capete se întâlnesc la un singur carbon dintr-o catenă sau alt ciclu.

25 Termenul "aril" înseamnă un radical aromatic care este o grupă fenil, benzil, naftil, bifenil, pirenil, antracenil, fluorenil sau un ciclu condensat rezultat dintre fenil sau naftil și un ciclu de 5 sau 6 membri conținând de la 0 la 3 heteroatomi selectat dintre chinolone, izochinolone, indoli, indani, benzofurani, benzotiofeni, benzoxazoli, benzotiazoli, benzizoxazoli, cumarine, benzimidazoli etc., nesubstituiți sau substituiți cu 1 la 3 substituenți selectați dintre alchil definit ca mai sus, alcoxi definit ca mai sus, tioalcoxi definit ca mai sus, hidroxi, tiol, nitro, halogen, amino, formil, carboxi, nitril, NHCOR, -CONHR, -CO₂R, -COR, aril sau heteroaril în care alchilul (R), arilul și heteroarilul sunt definiți ca mai sus.

30 Termenii "heteroaril" și "heterociclul", reprezentați prin "Ar", înseamnă un radical heterociclic care este 2- sau 3-tienil, 2- sau 3-furanil, 2- sau 3-pirolil, 2-, 4- sau 5-imidazolil, 3-, 4- sau 5-pirazolil, 2-, 4- sau 5-tiazolil, 3-, 4- sau 5-izotiazolil, 2-, 4- sau 5-oxazolil, 3-, 4- sau 5-izoxazolil, 3- sau 5-1,2,4-triazolil, 4- sau 5-1,2,3-triazolil, tetrazolil, 2-, 3- sau 4-piridinil, 3-, 4- sau 5-piridazinil, 2-pirazinil, 2-, 4- sau 5-pirimidinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- sau 8-chinolinil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- sau 8-izochinolinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- sau 7-indolil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- sau 7-benzol[b]tienil, 2-, 4-, 5-, 6- sau 7-benzoxazolil, 2-, 4-, 5-, 6- sau 7-benzimidazolil, 2-, 4-, 5-, 6- sau 7-benzotiazolil, 1 sau 2-piperazinil, 2-, 3- sau 4-morfolinil, 2-, 3- sau 4-tiomorfolinil, 1-, 2- sau 3-pirolidinil, 2- sau 3-tetrahidrofuranil, 2-, 3- sau 4-tetrahidropiranolil, 2-, 3- sau 4-piperidinil, 1-, 2-, 4-, 5- sau 6-tetrahidropirimidinil, 2-dioxalinil, 2-, 4- sau 5-imidazolidinil, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- sau 7-indolinil, nesubstituit sau substituit cu 1 la 2 substituenți selectați dintre alchil definit ca mai sus, aril definit ca mai sus, alcoxi definit ca mai sus, tioalcoxi definit ca mai sus, hidroxi, tiol, nitro, halogen, formil, amino-, carboxil, nitril, -NHCOR, -CONHR, -CO₂R, -COR, în care alchilul este definit ca mai sus sau fenil.

40 "Halogenul" este fluor, clor, brom sau iod.

Unii dintre compușii cu formula I sunt capabili să formeze suplimentar săruri de adiție de acid și/sau bază, acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

45 Sărurile de adiție de acid, acceptabile, din punct de vedere farmaceutic ale compușilor cu formula I includ săruri derivate de la acizi anorganici netoxici cum ar fi acizii clorhidric, azotic, fosforic, sulfuric, bromhidric, iodhidric, fluorhidric, fosforos etc., ca și săruri derivate de la acizi organici netoxici, cum ar fi acizii alifatici mono- și dicarboxilici, acizii fenil-substituit alcanici, acizii hidroxicanici, acizii alcandioici, acizii aromatici, acizii sulfonici alifatici și aromatici etc. Astfel de săruri includ astfel sulfat, piro-sulfat, bisulfat, sulfat, bisulfat, azotat, fosfat, fosfat monoacid, fosfat diacid, metafosfat, pirofosfat, clorură, bromură, iodură, acetat, trifluoracetat, propionat, caprilat, izobutirat, ozalat, malonat, suberat de succinat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, clorbenzoat, metilbenzoat, dinitrobenzoat, ftalat, benzensulfonat, toluensulfonat, fenilacetat, citrat, lactat, maleat, tartrat, metansulfonat etc. Sunt de asemenea luate în vedere sărurile de aminoacizi cum ar fi alginat și altele similare și gluconat, galacturonat (v., de ex., Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1.19, 1977).

55 Sărurile de adiție de acid ale respectivelor compuși bazici sunt preparate contactând forma de bază liberă cu o cantitate suficientă de acid dorit pentru a produce sarea în manieră convențională.

Sărurile de adiție de bază, acceptabile farmaceutic, se formează cu metale sau amine, cum ar fi metalele alcaline sau alcalino-pământoase sau aminele organice. Exemple de metale utilizate drept cationi sunt sodiu,

MD 1560 G2

12

potasiu, magneziu, calciu etc. Exemple de amine potrivite sunt N,N'-dibenziletildiamina, clorprocaina, colina, dietanolamina, diciclohexilamina și procaina (v., de ex., Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66.1.19, 1977).

5 Sărurile de adiție de bază ale respectivilor compuși acizi sunt preparate contactând forma de acid liber cu o cantitate suficientă de bază dorită pentru a produce sarea în manieră convențională.

Anumiți compuși din prezenta invenție pot exista în forme nesolvate ca și în forme solvate, inclusiv formele hidrate. În general, formele solvate, inclusiv formele hidrate, sunt echivalente formelor nesolvate și se intenționează să fie cuprinse în domeniul prezentei invenții.

10 Anumiți compuși din prezenta invenție posedă unul sau mai mulți centri chirali și fiecare centru poate exista în configurația R(D) sau S(L). Prezenta invenție include toate formele enantiomerice și epimerice ca și amestecurile adecvate ale acestora.

Compușii din prezenta invenție pot fi preparați și administrați într-o mare diversitate de forme de dozare orale și parenterale. Astfel, compușii din prezenta invenție pot fi administrați prin injectare, adică intravenos, intramuscular, intracutanal, subcutanal, intraduodenal sau intraperitoneal. De asemenea, compușii din prezenta
15 invenție pot fi administrați prin inhalare, de exemplu intranasal. În plus, compușii din prezenta invenție pot fi administrați transdermal. Va fi evident pentru specialiștii în domeniu că următoarele forme de dozare pot cuprinde drept componentă activă fie un compus cu formula I, fie o sare corespunzătoare, acceptabilă farmaceutic, a unui compus cu formula I.

Pentru prepararea compozițiilor farmaceutice din compușii conform invenției, purtătorii acceptabili farmaceutic pot fi, fie solizi fie lichizi. Formele solide includ pulberi, tablete, pilule, capsule, cașete, supozitoare și granule dispersabile. Un purtător solid poate fi una sau mai multe substanțe care pot acționa de asemenea ca diluanți, agenți aromatizanți, lianți, conservanți, agenți de dezinfectare sau material de încapsulare.

În pulberi, purtătorul este un solid fin divizat care este în amestec cu componenta activă fin divizată.

În tablete, componenta activă este amestecată cu purtătorul având proprietățile necesare de legare, în proporții
25 potrivite, și compactată în formă și la mărimea dorită.

Pulberile și tabletele conțin preferabil de la 5 sau 10 la cca 70% compus activ. Purtătorii potriviți sunt carbonat de magneziu, stearat de magneziu, talc, zahăr, lactoză, pectină, dextrină, amidon, gelatină, tragacant, metilceluloză, carboximetilceluloză de sodiu, o ceară cu punct de topire scăzut, unt de cacao etc. Termenul
30 "preparat" se intenționează ca purtător, rezultând o capsulă în care componenta activă cu sau fără alți purtători, este înconjurată de un purtător, care este astfel asociat cu ea. În mod similar, sunt incluse și cașetele și pastilele. Tabletele, pulberile, pilulele, cașetele și pastilele pot fi utilizate ca forme solide de dozare potrivite pentru administrare orală.

Pentru prepararea supozitoarelor, mai întâi se topește o ceară cu punct de topire scăzut, cum ar fi un amestec de gliceride ale acizilor grași sau unt de cacao, și componenta activă este dispersată omogen în aceasta, de
35 exemplu prin agitare. Amestecul omogen topit este turnat apoi în matrițe de diversiune convenabilă, este lăsat să se răcească și astfel să se solidifice.

Preparatele în formă lichidă includ soluții, suspensii și emulsii, de exemplu, apă sau soluții apă - propilenglicol. Pentru injectare parenterală preparatele lichide pot fi formulate în soluție apoasă de polietilenglicol.

40 Soluțiile apoase adecvate pentru utilizare orală pot fi preparate dizolvând componenta activă în apă și adăugând după dorință coloranți, arome, stabilizatori sau agenți de îngroșare adecvați.

Suspensiile apoase adecvate pentru utilizare orală pot fi obținute dispersând componenta activă fin divizată în apă ca material vâscos, cum ar fi gume naturale sau sintetice, rășini, metilceluloză, carboximetilceluloză de sodiu și alți agenți cunoscuți de suspendare.

45 Sunt incluse de asemenea preparatele în formă solidă care se intenționează să fie transformate cu puțin înainte de utilizare, în forme lichide pentru administrare orală. Astfel de forme lichide includ soluții, suspensii și emulsii. Aceste preparate pot conține în afară de componenta activă, coloranți, aromatizanți, stabilizatori, tampoane, edulcoranți artificiali și naturali, dispersanți, agenți de îngroșare și solubilizare etc.

Preparatul farmaceutic este preferabil în formă unitară de dozare. În astfel de formă preparatul este divizat în
50 unități de dozare conținând cantități potrivite din componenta activă. Forma unității de dozare poate fi un preparat ambalat, ambalajul conținând cantități discrete de preparat, cum ar fi tablete, capsule ambalate și pulberi în fiole și sticlucțe. De asemenea forma unității de dozare poate fi capsula, tableta, cașeta sau pilula însăși, sau poate fi un număr adecvat din oricare dintre acestea în formă ambalată.

55 Cantitatea de componentă activă într-o unitate de dozare poate varia sau poate fi ajustată de la 0,1 la 100 mg, preferabil 0,5 la 100 mg conform aplicației particulare și potenței componentei active. Compoziția poate să conțină de asemenea, dacă se dorește, și alți agenți terapeutici compatibili.

În utilizarea terapeutică ca antagoniști ai unei proteaze retrovirale, ca agenți pentru tratamentul infecțiilor cauzate de un retrovirus, inclusiv HIV, sau ca agenți pentru tratamentul bolilor datorate SIDA, compușii utilizați

MD 1560 G2

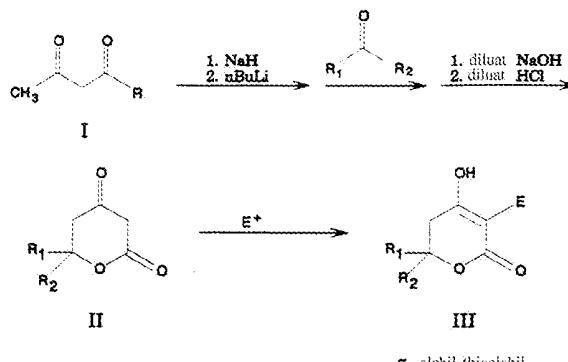
13

5 în metoda farmaceutică din această invenție sunt administrați la doza inițială de cca 0,01 la 100 mg/kg zilnic. O doză zilnică care se situează între cca 0,01 și 10 mg/kg este preferată. Totuși, dozările pot fi variate în funcție de cerințele pacientului, severitatea afecțiunii tratate, compusul folosit. Determinarea dozei adecvate pentru o situație particulară este la latitudinea specialistului în domeniu. În general, tratamentul este inițiat cu doze mai mici, sub nivelul dozei optime de compus. Apoi, doza este mărită prin creșteri mici până ce se obține efectul optim în circumstanțele date. Pentru conveniență, doza zilnică totală poate fi divizată și administrată în porțiuni pe timpul zilei dacă se dorește.

Căi generale de sinteză a derivaților de 5,6-dihidropironă.

Schema I, arătată mai jos, ilustrează prepararea dihidropironelor substituie III.

10 Schema I



15 Metilacetoacetatul (I) este tratat pe rând cu o hidruură de metal preferabil, hidruură de sodiu, în THF sau eter la -20...+10°C, și ca o bază tare, de obicei n-butilitru, într-un solvent cum ar fi THF sau eterul la -20...+10°C, producând dianionul. Amestecul de reacție este stins cu o aldehidă sau cetonă substituită adecvat, mai este lăsat să reacționeze 15 min la 24 h, și în final se prelucrează, furnizând B-cetolactonă(dihidropirona) II. Compusul II este prelucrat la pirona țintă III prin tratare cu un electrofil adecvat, cum ar fi un tiotosilat, o halogenură de alchil sau altele asemenea, în soluție de etanol sau DMF conținând o bază inertă cum ar fi trietilamina și/sau bicarbonatul de sodiu la 25...80°C.

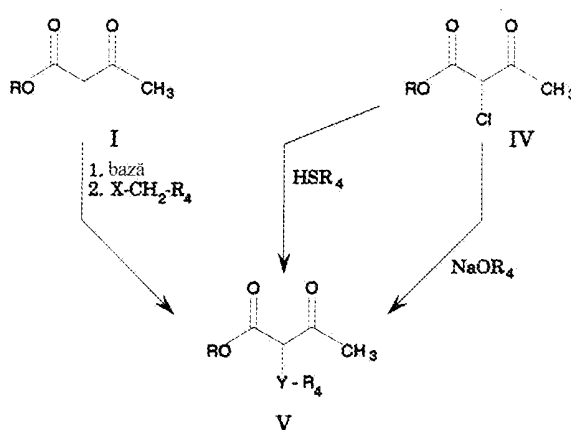
20 Pentru scopurile sintezelor de mai sus sau a altor sinteze din prezenta invenție, grupele funcționale reactive prezente în materiile prime, intermediarii de reacție sau produsele de reacție pot fi protejate pe parcursul reacțiilor chimice utilizând grupe protectoare care fac grupele funcționale reactive, inerte în esență în condițiile de reacție (v. "Protective Groups in Organic Synthesis", 2 ed., T.W. Green & P.G. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY 1991). Astfel, de ex., grupele protectoare cum ar fi următoarele pot fi utilizate pentru a proteja grupele amino, hidroxil și alte grupe adecvate de reactivitate înrudită: grupele acil carboxilic, cum ar fi formil, acetil, trifluoroacetil; grupe acoxicarbonil, cum ar fi etoxicarbonil, t-butoxicarbonil-(BOC), b,b,b-tricloretoxicarbonil; (TCEC), b-iodetoxicarbonil; grupe ariloxycarbonil, cum ar fi benziloxycarbonil, p-metoxibenziloxycarbonil, fenoxycarbonil; grupe trialkilsilil, cum ar fi trimetilsilil și t-butildimetilsilil (TBDMS); și grupe cum ar fi tritil, tetrahidropirasil, viniloxycarbonil, o-nitrofenilsulfenil, difenilfosfinil, p-toluensulfonil și benzil, pot fi toate utilizate. Grupa protectoare poate fi îndepărtată după terminarea reacției respective de sinteză, prin proceduri cunoscute specialiștilor în domeniu. De exemplu, grupa BOC poate fi îndepărtată prin acidoliză, grupa tritil prin hidrogenoliză, TBDMS prin tratare cu ioni de fluorură și TCEC prin tratare cu zinc.

Schema II descrie o sinteză alternativă a dihidropironelor care sunt substituie la C-3.

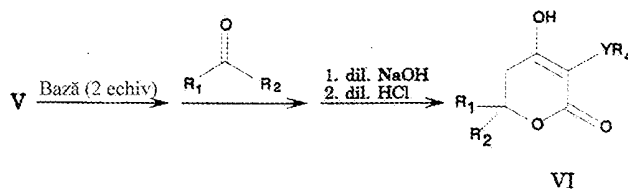
Schema II

MD 1560 G2

14



$\text{Y} = \text{CH}_2, \text{S}_t \text{ sau } \text{O}$
 $\text{R}_4 = \text{alchil sau aril nesubstituit, sau substituit}$
 $\text{R} = \text{alchil}$



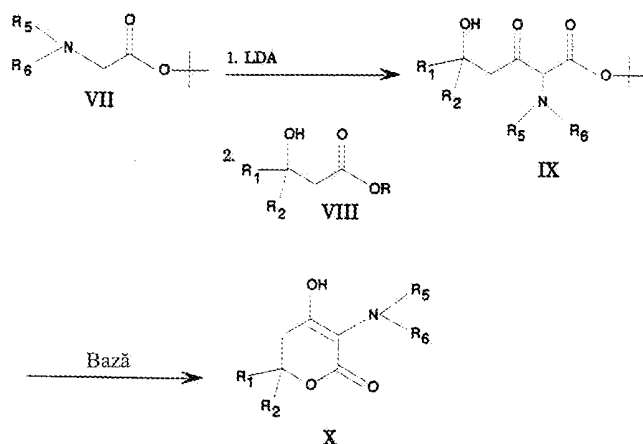
- Acetoacetatul I este tratat cu o bază, cum ar fi hidrură de sodiu sau etoxi de sodiu, într-un solvent adecvat cum ar fi THF, eter sau alcool la $-20...+10^\circ\text{C}$, și anionul rezultat este stopat cu o halogenură de alchil sau benzil substituită adecvat, uzual cu o bromură sau iodură pentru a da cetoesterul V ($\text{Y}=\text{CH}_2$). Alternativ, cloracetatul IV este reacționat cu un tiol, preferabil în prezența unei baze potrivite cum ar fi trietilamina, piperidina sau piridina, într-un solvent potrivit cum ar fi diclormetanul, la $-10...+25^\circ\text{C}$, dând cetoesterul V ($\text{Y}=\text{S}$), (v. Z. Yoshida et al., Tetrahedron 26:2987, 1970). Tiolii necesari pot fi preparați din fenolul corespunzător prin intermediul rearanjării Newman-Kwart (v. de ex., H. Kwart & H. Omura, J. Amer.Chem.Soc. 93:7250 (1971); M.S. Newman & F.W. Hetzel, Org. Syn.Cohl.Vol.VI:824 (1988); M.S. Newman & H.A. Karnes, J.Org. Chem. 31:39801 (1966)) sau din iodbenzenul corespunzător prin dezlocuire nucleofilă cu tiouree în prezența unui catalizator de nichel (K. Takagi, Chem. Letters, 1307 (1985)). În mod similar, reacția compusului IV cu un alcoxid într-un solvent adecvat cum ar fi benzenul, DMF sau amestecul de THF și HMPA, la $-10...+25^\circ\text{C}$, duce la obținerea acetoacetatului V ($\text{Y}=\text{O}$) (v. T. Sasaki et al., Tetrahedron 38:85 (1982)). Intermediarul V este prelucrat apoi până la dihidropirona VI utilizând procedeul general schițat în Schema I mai sus.

Analogii posedând substituenți de amină la poziția 3 pot fi preparați așa cum se arată în Schema III.

Schema III

MD 1560 G2

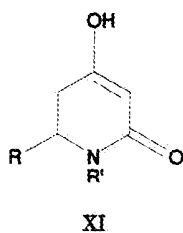
15



5 Esterul VII este tratat cu o bază adecvată, cum ar fi litiu diizopropilamidă, într-un solvent potrivit cum ar fi THF sau eterul, la $-78...0^{\circ}\text{C}$, și anionul rezultat este reacționat cu un agent de acilare substituit adecvat cum ar fi esterul VIII, producând cetoesterul IX. Ciclizarea ultimului, de exemplu, prin tratare cu o bază potrivită cum ar fi hidroxid de sodiu sau alcoxi de sodiu dă dihidropironele X dorite.

10 Oricare dintre 4-hidroxi-2H-piran-2-one cum ar fi III, VI sau X pot fi construite pentru a conține o grupă scindabilă adecvată (cum ar fi halogenul, acetatul, tosilatul etc.) la unul dintre substituenții R_1 sau R_2 . Astfel de grupe scindabile pot fi dezlocuite de amine primare sau secundare pentru a favoriza suplimentar substituenții R_1 sau R_2 . Astfel de dezlocuire va fi condusă într-un alcool sau DMF sau DMSO la $-10...+125^{\circ}\text{C}$. Asemănător, dacă R_1 sau R_2 conțin o grupă înrudită cu acidul carboxilic, atunci prelucrarea suplimentară a acelei grupe va favoriza în plus substituenții R_1 sau R_2 . Astfel de reacții includ esterificarea sau formarea amidei utilizând metode bine cunoscute în domeniu.

15 Mai mult, 4-hidroxi-2(1H)-piridinonele cum ar fi XI, arătate mai jos, sunt cunoscute (v. de ex., M.J. Ashton et al., Heterocycles 28:(2) 1015 (1989)), și pot fi transformate în inhibitorii de protează și agenții antivirali doriți analogici cu 5,6-dihidropironele utilizând reacții similare celor utilizate pentru transformarea compușilor II-III arătate în Schema I mai sus.



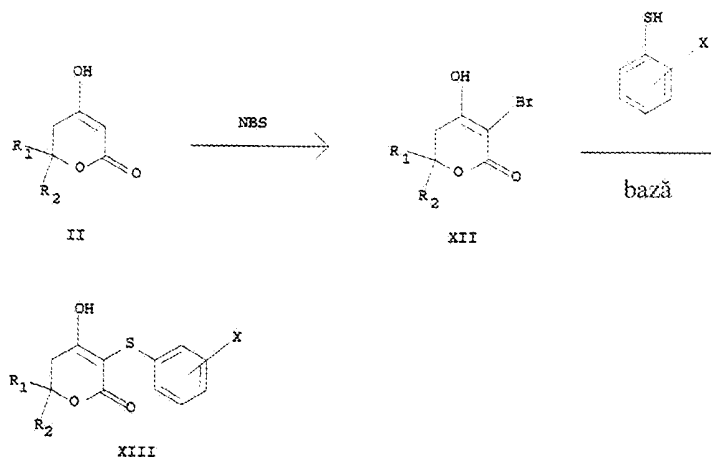
20 1,3-Ciclohexandionele substituite pot fi preparate așa cum este descris de Webel (v. J. Med. Chem. 35:3429-47 (1992) și referințele citate acolo). 1,3-Ciclohexandionele pot fi transformate în analogi substituiți utilizând reacții similare celor utilizate pentru transformările II-III.

25 Derivații tetrahidro(tio)piran-2,4-dionelor pot fi preparați așa cum se descrie în brevetul US 4.842.638 și referințele citate acolo. Tetrahidro(tio)piran-2,4-dionele pot fi transformate în diverși analogi substituiți utilizând reacții similare celor utilizate pentru transformarea lui II-III.

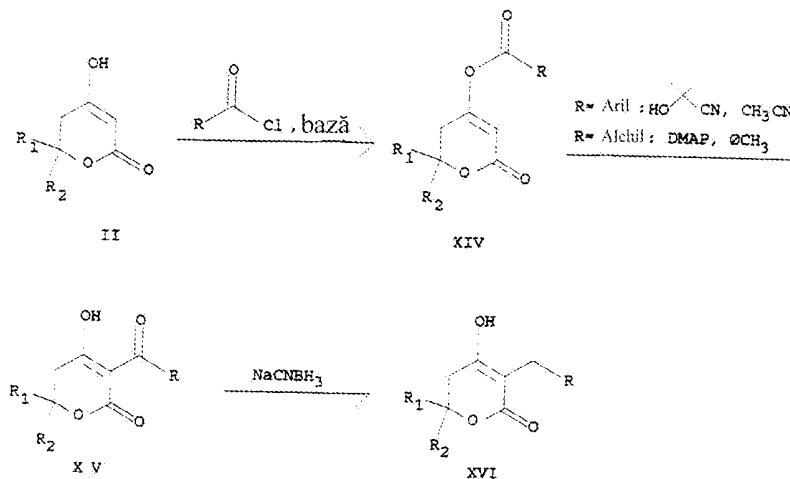
Derivații conținând un radical tio în poziția 3 pot fi preparați de asemenea așa cum se arată în Schema IV. Schema IV

MD 1560 G2

16



- 5 Dihidropirona II este tratată cu un agent adecvat de bromurare, cum ar fi N-bromsuccinimida, într-un solvent potrivit, cum ar fi t-butanol, timp de 1...18 h. Intermediarul bromo XII rezultat este reacționat cu un tiol, de regulă în prezența unei baze potrivite cum ar fi diclormetanul la 0...25°C pentru a obține produsul XIII dorit.
- O sinteză alternativă a derivaților conținând un substituent carbonat în poziția 3 este arătată în Schema V.

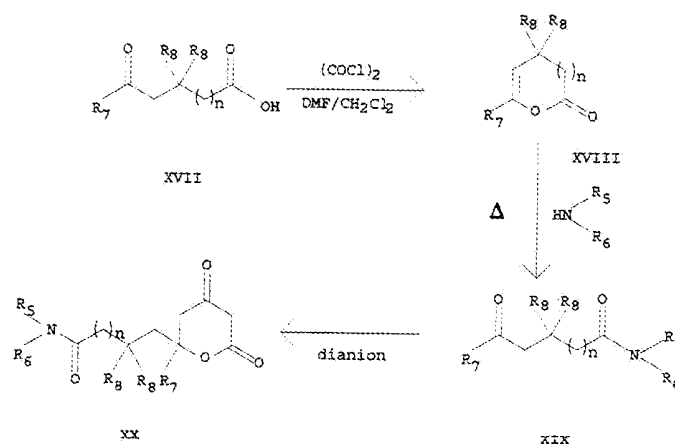


- 10 Dihidropirona II care reacționează cu o clorură acidă adecvată, și produsul este rearanjat pentru a da intermediarul XV conform procedurilor relevate în brevetul US 4.842638 (1989). Grupa ceto a lui XV este redusă la metilen cu un agent reducător adecvat cum ar fi cianoborhidrura sau hidrogenul în prezența unui catalizator, pentru a da compusul XVI.
- 15 În schema VI este arătată o metodă opțională pentru prepararea anumitor 4-hidroxi-2H-piran-2-one (cum ar fi III sau XVI) cu amidă complexă conținând catene laterale cum ar fi R_1 sau R_2 .

Schema VI

MD 1560 G2

17



Acidul XVII de pornire preparat în condițiile din literatură este ciclizat la lactona XVIII în DMF și diclorometan la temperaturi de 0...75°C. Lactonei i se deschide ciclul cu amina substituită adecvat fie ca atare fie în solvenți cum ar fi toluenul, la 75...110°C pentru a produce cetona amidă XIX. Această amidă XIX este tratată cu dianion așa cum se descrie în Schema I pentru a produce lactona XX care este identică cu II în care R₁ este egal cu noua catenă conținând amidă. Lactona XX poate fi transformată în compușii doriți utilizând condițiile descrise în schema I. Compușii din prezenta invenție pot exista în formele lor tautomerice, adică formele enol și ceto arătate în schema I. Ambele aceste forme ca și amestecurile lor sunt aspecte preferate ale invenției de față.

Fenilpropiofenonele substituite sunt preparate prin hidrogenarea chalconelor corespunzătoare în tetrahidrofuran cu Pd 5% pe BaSO₄ drept catalizator.

Chalconele se prepară după Kohler și Chadwell, Org.Synth.Cll. Vol.1, 78, 1941.

Procedee de preparare a derivaților de 5,6-dihidropironă

Procedeele general 1. Metilacetoacetatul se adaugă în picături la o suspensie din hidrură de sodiu spălată cu hexan în tetrahidrofuran la 0°C și reacția se agită la 0°C (15 min...1 h). Apoi se adaugă n-butilitriu la 0°C și reacția se agită la 0°C (15 min...1 h). Aldehida sau cetona în tetrahidrofuran se adaugă la dianion, reacția se agită la 0°C (15 min...24 h) și se lasă să se încălzească la temperatura camerei (15 min...24 h). La amestecul de reacție se adaugă apă și amestecul este lăsat să se agite 15 min peste noapte. După extracție cu eter dietilic, stratul apos la 0°C se acidulează cu acid (HCl₂-6N) la pH 1-2 și stratul apos se extrage cu acetat de etil sau CH₂Cl₂. Extractele organice ale soluției acide se combină, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează.

Exemplul A. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 13,67 g acetat de metil, 8,5 g NaH dispersie 60% în ulei, 73,6 ml n-butilitriu 1,6 M în hexan, 10 g de benzaldehidă și 300 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită 15 min la 78°C, apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. După concentrare se obține prin filtrare un solid (p.t. 145-146°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,8-3,05 (m 2H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 5,7 (dd, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H).

Exemplul B. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 12 g acetat de metil, 4,3 g NaH dispersie 60% în ulei, 64,5 ml n-butilitriu 1,6 M în hexan, 10 g de izovalerofenonă și 300 ml de tetrahidrofuran. După adăugarea fenonei, reacția se agită 15 min la 78°C și 2 h la temperatura camerei. Amestecul brut de reacție se cromatografiază rapid utilizând hexan/acetat de etil 6/40-40/60 ca eluant. Solidul se triturează cu eter dietilic (p.t. 123,5-125°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,81 (d, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,6-1,7 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 2,90 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H).

Exemplul C. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 5 ml de acetat de metil, 2,0 g NaH dispersie 60% în ulei, 25 ml n-butilitriu 2,0 M în hexan, 7,0 ml 4-metoxibenzaldehidă și 150 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C, apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 159-162°C (desc.)). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,91 (dd, 2H), 3,57 (dd, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,66 (dd, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 2H).

Exemplul D. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-[4-(metiltio)fenil]-2H-piran-2-onă (±)

MD 1560 G2

18

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 10 ml de acetat de metil, 4,0 g NaH dispersie 60% în ulei, 60 ml n-butillitiu 1,6 M în hexan, 18,8 ml 4-metilbenzaldehydă și 200 ml de tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C, apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 139-141°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,51 (s, 3H), 2,92 (dd, 2H), 3,58 (dd, 2H), 5,68 (dd, 1H), 7,27-7,31 (m, 4H).

Exemplul E. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 10 ml de acetat de metil, 3,7 g NaH dispersie 60% în ulei, 58 ml n-butillitiu 1,6 M în hexan, 10,9 ml p-tolualdehydă și 250 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C, apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 138-139°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,39 (s, 3H), 2,93 (dd, 2H), 3,58 (dd, 2H), 5,69 (dd, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H).

Exemplul F. 6-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 5,0 ml acetat de metil, 2 g NaH dispersie 60% în ulei, 31,5 ml n-butillitiu 1,6 M în hexan, 9,0 g de 4-(1,1-dimetiletil)benzaldehydă și 100 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C, apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 164-165°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 2,94 (dd, 2H), 3,59 (dd, 2H), 5,69 (dd, 1H), 7,31-7,47 (m, 4H).

Exemplul G. 6-(4-Clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 10 ml acetat de metil, 3,9 g NaH dispersie 60% în ulei, 58 ml n-butillitiu 1,6 M în hexan, 13,5 g 4-clorbenzaldehydă și 20 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 149-150°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,83 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,60 (dd, 2H), 5,67 (dd, 1H), 7,33-7,44 (m, 4H).

Exemplul H. 5-(3-Clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 5,0 ml acetat de metil, 2,0 g NaH dispersie 60% în ulei, 26 ml n-butillitiu 2,0 M în hexan, 6,5 ml 3-clorbenzaldehydă și 150 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 122-124°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,83 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 3,60 (dd, 2H), 5,68 (dd, 1H), 7,25-7,42 (m, 4H).

Exemplul I. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 5,0 ml acetat de metil, 2,0 g NaH dispersie 60% în ulei, 25 ml n-butillitiu 2,0 M în hexan, 12,0 g 4-benziloxibenzaldehydă și 150 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 165-166°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,91 (dd, 2H), 3,56 (dd, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,65 (dd, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 7H).

Exemplul J. 6-[1,1'-Bifenil]-4-il-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 13,0 g de acetat de metil, 5,3 g NaH dispersie 60% în ulei, 60 ml n-butillitiu 1,6 M în hexan, 16,3 g de 4-bifenilcarboxaldehydă și 300 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 150-152°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,97 (dd, 2H), 3,60 (dd, 2H), 5,77 (dd, 1H), 7,27-7,68 (m, 9H).

Exemplul K. 6-[[1,1'-Bifenil]-4-iloxi]metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 4,76 g de acetat de metil, 1,97 g NaH dispersie 60% în ulei, 19,5 ml n-butillitiu 2,1 M în hexan, 8,7 g [[1,1'-bifenil]-4-iloxi]-acetaldehydă și 200 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 60 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 152-154°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,83 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,61 (dd, 2H), 4,23 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 5,03-5,07 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,30-7,57 (m, 7H).

Exemplul L. 6-[1,1'-Bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 13 g de acetat de etil, 5,3 g NaH dispersie 60% în ulei, 60 ml n-butillitiu 1,6 M în hexan, 21 g 1-[1,1-bifenil]-4-il-1-pentanonă și 300 ml tetrahidrofuran. După adăugarea cetonei, reacția se agită 15 min la 78°C și 2 h la temperatura camerei. Amestecul

MD 1560 G2

19

brut de reacție dă un solid care se spală cu CH_2Cl_2 și de 2 ori cu acetat de etil (p.t. 165-170°C). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,7-1,9 (m, 7H), 2,0 (m, 2H), 3,0 (s, 2H), 4,9 (s, 1H), 7,3-7,8 (m, 9H), 11,3 (s, 1H).

Exemplul M. 4-[2,3-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]-benzonitril ($\pm$)

- 5 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 5,0 ml de acetat de metil, 2,0 g NaH dispersie 60% în ulei, 25 ml n-butillitiu 2,0 M în hexan, 7,6 g 4-cianobenzaldehidă și 150 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită 10 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească peste noapte la temperatura camerei. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 149-152°C). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,80 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 3,65 (dd, 2H), 5,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

- 10 *Exemplul N. 6-(4-Trifluormetilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă ($\pm$)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 10 ml acetat de metil, 3,7 g NaH dispersie 60% în ulei, 58 ml n-butillitiu 1,6 M în hexan, 11,5 g 4-trifluormetilbenzaldehydă și 250 ml de tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 10 min la 0°C și apoi 30 de min la temperatura camerei. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 155-156°C). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,83 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 3,58 (dd, 2H), 5,76 (dd, 1H), 7,50-7,76 (m, 4H).

- 15 *Exemplul O. 6-(3,5-Diclorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă ($\pm$)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 2,5 ml acetat de metil, 1,0 g NaH dispersie 60% în ulei, 12,5 ml n-butillitiu 2,0 M în hexan, 5,1 g 3,5-diclorbenzaldehydă și 75 ml de tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 10 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 135-137°C). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,78 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1H), 3,63 (dd, 2H), 5,64 (dd, 1H), 7,31-7,40 (m, 3H).

Exemplul P. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(pentafluorfenil)-2H-piran-2-onă ($\pm$)

- 25 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 2,5 ml acetat de etil, 1,0 g NaH dispersie 60% în ulei, 12,5 ml n-butillitiu 2,0 M în hexan, 3,4 ml pentafluorbenzaldehydă și 75 ml de tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 10 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 176-178°C). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,89 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,70 (dd, 2H), 6,02 (dd, 1H).

Exemplul Q. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilfenil)-2H-piran-2-onă ($\pm$)

- 30 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 2,0 ml acetat de etil, 0,8 g NaH dispersie 60% în ulei, 10 ml n-butillitiu 2,0 M în hexan, 2,0 ml 3-metilbenzaldehydă și 100 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 10 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 137-138°C). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,38 (dd, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,57 (dd, 2H), 5,68 (dd, 1H), 7,16-7,33 (m, 4H).

Exemplul R. 6-(2-Clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 2,5 ml acetat de metil, 1,0 g NaH dispersie 60% în ulei, 12,5 ml n-butillitiu 2,0 M în hexan, 3,3 ml 2-clorbenzaldehydă și 75 ml tetrahidrofuran. După adăugarea aldehidei, reacția se agită timp de 10 min la 0°C și apoi se agită timp de 2 h la temperatura camerei. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 124-125°C). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,63 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,68 (dd, 2H), 6,07 (dd, 1H), 7,3-7,65 (m, 4H).

Exemplul S. 6-Butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

- 45 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 2,7 ml acetat de metil, 1,1 g NaH dispersie 60% în ulei, 12,5 ml n-butillitiu 2,0 M în hexan, 5,1 ml valerofenonă și 12,5 ml de tetrahidrofuran. După adăugarea cetonei, reacția se agită timp de 10 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească peste noapte la temperatura camerei. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 124-126°C). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,85 (t, 3H), 1,28 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 2,90 (dd, 2H), 3,30 (dd, 2H), 7,28-7,42 (m, 5H).

Exemplul T. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-propil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

- 50 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 5 mmoli de acetat de metil, 5,5 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 5,5 mmoli n-butillitiu 1,6 M în hexan, 5,5 mmoli butiriferonă și 14 ml de tetrahidrofuran. După adăugarea cetonei, reacția se agită timp de 90 min la 0°C. Reacția se toarnă peste o soluție saturată de NH_4Cl și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă pe MgSO_4 , se concentrează și reziduul se cromatografiază rapid utilizând ca eluant hexan/acetat de etil - 80/20. Produsul aldolic se agită la temperatura camerei în 100 ml NaOH 0,1 N timp de 3,5 h. Amestecul de reacție se prelucrează ca în procedeul general 1 și produsul se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 131,5-132°C). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H), 1,1-1,4 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,90 (d, 1H), 2,92 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

MD 1560 G2

20

Exemplul U. 5,6-Dihidro-6-pentil-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 10 ml acetat de metil, 11 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 10,5 mmoli n-butilitriu 1,6 M în hexan, 10 mmoli hexafenonă și 28 ml tetrahidrofuran. După concentrarea reacției, se precipită un solid care se triturează cu eter și se filtrează (p.t. 123-124°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,83 (t, 3H), 1,1-1,4 (m, 6H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,90 (d, 1H), 2,92 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H).

Exemplul V. 5,6-Dihidro-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 25 ml acetat de metil, 27,5 mmoli de NaH în hexan, 25 mmoli izohexanofenonă și 70 ml tetrahidrofuran. După concentrarea reacției, se precipită un solid care se triturează cu eter (p.t. 134-136°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,83 (dd, 6H), 1,1-1,3 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,90 (d, 1H), 2,92 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H).

Exemplul W. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 20 mmoli acetat de metil, 22 mmoli NaH dispersie 60% în ulei, 21 mmoli n-butilitriu 1,6 M în hexan, 20 mmoli benzofenonă și 70 ml tetrahidrofuran. După concentrarea reacției se precipită un solid care se triturează cu eter și se filtrează (p.t. 170,5-173°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,18 (s, 2H), 3,4 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 10H).

Exemplul X. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 25 mmoli de acetat de metil, 27,5 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 26,25 mmoli n-butilitriu 1,6 M în hexan, 25 mmoli de 3-fenilpropiofenonă și 70 ml tetrahidrofuran. După concentrarea reacției se precipită un solid care se triturează cu eter și se filtrează (p.t. 130-130,55°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,2-2,4 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 7,0-7,5 (m, 15H).

Exemplul Y. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2(1H)-piridinonă (±)

Compusul din titlu se prepară prin decarboxilarea 6-fenil-2,4-dioxopiperidin-3-carboxilatului de metil (preparat ca în Ashton et al., Heterocycles 28:(2) 10155 (1989)) prin reflux în acetonitril (ca în Toda et al., J. Antibiotics 23: (2) 173 (1980)). Îndepărtarea solventului dă un solid (p.t. 166-169°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,77 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,38 (s, 2H), 4,80 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H).

Exemplul Z. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenoximetil-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 0,85 ml acetat de metil, 350 g NaOH dispersie 60% în ulei, 5 ml n-butilitriu 1,6 M în hexan, 2,0 g 2-fenoxi-1-fenil etanonă și 60 ml tetrahidrofuran. După adăugarea cetonei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C și apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei și se agită timp de 1 h. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 133-135°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,03 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 4,18 (dd, 2H), 4,90 (s, 1H), 6,92-6,95 (m, 3H), 7,24-7,49 (m, 7H), 11,56 (s, 1H).

Exemplul A1. 6-(2-Benzofenil-3-oxo-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 0,22 ml acetat de metil, 90 g NaH dispersie 60% în ulei, 1 ml n-butilitriu 1,6 M în hexan, 500 g 3-(3,4-metilendioxi-fenil)propiofenonă și 15 ml tetrahidrofuran și apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei și se agită timp de 2 h. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 112-114°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,20-2,28 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,95 (dd, 2H), 3,32 (dd, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,52-6,70 (m, 3H), 7,33-7,4 (m, 5H).

Exemplul B1. 6-[2-(3,4-Diclorfenil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 1,7 ml acetat de metil, 630 g NaH dispersie 60% în ulei, 9,85 ml n-butilitriu 1,6 M în hexan, 4,0 g 3-(3,4-diclorfenil)propiofenonă și 150 ml tetrahidrofuran. După adăugarea cetonei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C, apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei și se agită timp de 4 h. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 145-147°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,18-2,35 (m, 2H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,96 (dd, 2H), 3,36 (dd, 2H), 6,90-7,50 (m, 8H).

Exemplul C1. 6-[2-(4-Fluorfenil)-etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 3 ml acetat de metil, 1,2 g NaH dispersie 60% în ulei, 18 ml n-butilitriu 1,6 M în hexan, 6,0 g 3-(4-fluorfenil)propiofenonă și 200 ml tetrahidrofuran. După adăugarea cetonei, reacția se agită timp de 15 min la 0°C, apoi este lăsată să se încălzească la temperatura camerei și se agită timp de 4 h. Produsul brut se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 155-157°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,23-2,29 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,97 (dd, 2H), 3,35 (dd, 2H), 7,34-7,47 (m, 5H), 6,91-7,07 (m, 4H).

Exemplul D1. 5,6-Dihidro-6-hexil-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 25 mmoli de acetat de metil, 27,5 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 26,25 mmoli n-butilitriu 1,6 M în hexan, 25 mmoli

MD 1560 G2

21

heptanofenonă și 70 ml tetrahidrofuran. După concentrarea amestecului de reacție se precipită un solid care se triturează cu eter și se filtrează (p.t. 119-120,5°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,84 (t, 3H), 1,1-1,4 (m, 8H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,89 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H).

Exemplul E1. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilpentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

- 5 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 14,2 mmoli de acetat de metil, 15,6 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 14,9 mmoli n-butillitiu 1,6 M în hexan, 14,2 mmoli de izoheptanfenonă și 50 ml tetrahidrofuran. Izoheptanfenona se prepară reacționând clorura acidă potrivită cu AlCl₃ în benzen așa cum este descris în Vogel în Practical Organic Chemistry 1978, 770-775. După concentrarea reacției se obține un solid care este recristalizat din acetat de etil (p.t. 124-125°C) ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,80 (d,d, 6H), 1,1-1,2 (m, 2H), 1,15-1,40 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,88 (d, 1H), 2,9 (d, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,3 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H).

Exemplul F1. 6-(Ciclopentilmetil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

- 15 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 25 mmoli de acetat de metil, 27,5 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 26,25 mmoli n-butillitiu 1,6 M în hexan, 25 mmoli 2-ciclopentil-1-fenil-etanonă și 70 ml tetrahidrofuran. 2-ciclopentil-1-fenil-etanona se prepară reacționând clorura acidă potrivită cu AlCl₃ în benzen, așa cum este descris de Vogel în Practical Organic Chemistry, 1978, 770-775. După concentrarea reacției, se precipită un solid care se recristalizează din acetat de etil (p.t. 158-160°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,8-0,9 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H), 1,2-1,8 (m, 7H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,9 (ABq, 2H), 4,8 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 11,3 (s, 1H).

- 20 *Exemplul G1. 3,4-Dihidro-4'-hidroxi-spiro-[naftalen-1(2H),2'-[2H]-piran]-6'(3'H)-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 25 mmoli de acetat de metil, 27,5 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 26,25 mmoli n-butillitiu 1,6 M în hexan, 25 mmoli de δ-tetralonă și 70 ml tetrahidrofuran. Produsul se recristalizează din acetat de etil - eter dietilic (p.t. 117-119°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,7-1,9 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,1-2,3 (m, 1H), 2,7-3,0 (m, 2H), 2,95 (d, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,5 (s, 2H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 1H).

- 25 *Exemplul H1. Acid 4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)propionic (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 25 mmoli de acetat de metil, 27,5 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 26,25 mmoli n-butillitiu 1,6 M în hexan și 50 ml tetrahidrofuran, 25 mmoli de sare de sodiu a acidului 3-benzoilpropionic în 60 ml tetrahidrofuran. Sarea de sodiu a acidului 3-benzoilpropionic se prepară reacționând 25 mmoli de acid cu 26,25 mmoli NaH spălată cu hexan în tetrahidrofuran la 0°C timp de 30 min. Produsul brut se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH/CH₃CO₂H (90/10/0,2) pentru a da un ulei vascos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,1-2,6 (m, 4H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H).

- Exemplul I1. Acid 4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)butiric (±)*

- 35 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 25 mmoli de acetat de metil, 27,5 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 26,25 mmoli de n-butillitiu 1,6 M în hexan și 50 ml tetrahidrofuran și 25 mmoli de sare de sodiu a acidului 4-benzoilbutiric în 100 ml tetrahidrofuran. Sarea de sodiu a acidului 4-benzoilbutiric se prepară reacționând 25 mmoli de acid cu 27,5 mmoli NaH spălată cu hexan în tetrahidrofuran la 0°C timp de 25 min. Produsul brut se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH/CH₃CO₂H (99/1/0,1-97,5/2,5/0,1) pentru a da un solid care se recristalizează din acetat de etil (p.t. 134-137°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,1-1,2 (m, 1H), 1,4-1,6 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,9 (ABq, 2H), 4,85 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

- Exemplul J1. Acid 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanoic (±)*

- 45 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 25 mmoli de acetat de metil, 27,5 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 26,25 mmoli n-butillitiu 1,6 M în hexan și 50 ml tetrahidrofuran 25 mmoli de sare de sodiu a acidului 5-benzoilpentanoic în 100 ml tetrahidrofuran. Sarea de sodiu a acidului 5-benzoilpentanoic se prepară reacționând 25 mmoli de acid cu 27,5 mmoli NaH spălată cu hexan, în tetrahidrofuran la 0°C timp de 25 min. Produsul solid se recristalizează din acetat de etil (p.t. 136-140°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,8-1,0 (m, 1H), 1,1-1,3 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,1 (t, 2H), 2,9 (ABq, 2H), 4,85 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 11,4 (bs, 1H), 12,0 (bs, 1H).

- 50 *Exemplul K1. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-piridin-4-il-2H-piran-2-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 90 mmoli de acetat de etil, 99 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 95 mmoli n-butillitiu 1,6 M în hexan, 90 mmoli 4-benzoilpiridină și 250 ml de tetrahidrofuran. Amestecul de reacție se acidulează cu acid acetic și solidul brut se spală cu apă rece, gheață (p.t. 148-150°C).

- 55 *Exemplul L1. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-[(metilfenilamino)metil]-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)*

2-(Metilfenilamino)-1-fenil-etanona se prepară reacționând 50 mmoli de N-metilamină, 50 mmoli δ-bromacetofenonă, 55 mmoli trietilamină în eter dietilic la temperatura camerei peste noapte. Eterul dietilic se

MD 1560 G2

22

evaporă, se înlocuiește cu p-dioxan și amestecul se refluxează timp de 15 h. Clorhidratul de trietilamină, solid se filtrează. Filtratul se concentrează și solidele se recrystalizează din acetat de etil pentru a da compusul dorit sub forma unui solid (p.t. 118-120°C).

5 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 6,7 mmoli de acetat de metil, 7,3 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 7,0 mmoli n-butillitiu 1,6 M în hexan, 6,7 mmoli 2-(metilfenilamino)-1-fenil-etanonă și 40 ml tetrahidrofuran. Amestecul de reacție se acidulează la pH 7 cu HCl conc. și se ajustează apoi la pH 3 cu acid acetic. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH (99/1) pentru a da un solid (p.t. 152-153°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,9 (d, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,1 (d, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,3 (d, 1H), 3,7 (ABq, 2H), 6,7-6,8 (m, 3H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,2-7,5 (m, 5H).

10 *Exemplul M1. N-benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)-N-metilbutiramidă (±)*

Benzilmetilamida acidului 5-oxo-5-fenilpentanoic se prepară refluxând N-metilbenzilamina (10,5 mmoli) și 6-fenil-3,4-dihidropiran-2-ona (10,5 mmoli) în toluen timp de 1 h. Reacția este lăsată să se agite peste noapte la temperatura camerei. Se toarnă peste 100 ml acetat de etil și 100 ml de HCl 1N. Extractele organice se spală cu 100 ml NaOH 1N 100 ml apă și se usucă pe MgSO₄. Produsul brut se cromatografiază rapid (CH₂Cl₂/MeOH 98/2) pentru a da un lichid. ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,0-2,2 (m, 2H), 2,5 (t, 2H), 2,93-2,96 (s/s, 3H), 3,0-3,2 (m, 2H), 7,1-7,6 (m, 8H), 7,8-8,0 (m, 2H).

15 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 1 utilizând 5,6 mmoli de acetat de etil, 6,1 mmoli de NaH dispersie 60% în ulei, 5,9 mmoli n-butillitiu 1,6 M în hexan, 5,6 mmoli benzilmetil amida acidului 5-oxo-5-fenilpentanoic și 25 ml tetrahidrofuran. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH (98/2) pentru a da un solid (p.t. 47-51°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,1-1,3 (m, 1H), 1,4-1,6 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,75/2,81 (s/s, 3H), 2,85-3,1 (m, 2H), 4,4/4,5 (s/s, 2H), 4,85/4,9 (s/s, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H), 11,36/11,38 (s/s, 1H).

20 *Procedeul general 2.* Reactivii tiotosilați sunt preparați prin reacția unor cantități echimolare de halogenură de alchil și tiotosilat de potasiu în etanol absolut și refluxare timp de 24 h sau în DMF și agitare la temperatura camerei timp de 12 la 72 h. Solventul se separă și reziduul se reia în acetat de etil și se spală cu apă. Alternativ, se adaugă apă și stratul apos se extrage cu eter dietilic sau acetat de etil. Extractele organice se usucă pe MgSO₄ și se concentrează în vid.

25 Alternativ, reactivii tiotosilați sunt preparați așa cum este descris de M.G. Ranasinghe & P.L. Fuchs in Syn. ComM. 18(3):227 (1988).

30 *Exemplul AA. Benzil-p-toluentiosulfonat*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 2 utilizând 0,05 mmoli clorură de benzil, 0,05 mmoli tiotosilat de potasiu în 150 ml etanol. Reziduul se dizolvă în hexan și se însămânțează cu un cristal de produs pentru a da 10,8 g (77%) benzil-p-toluentiosulfonat (p.t. 52-56,5°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 7,18-7,30 (m, 7H), 7,74 (d, 2H).

35 *Exemplul BB. 2-Feniletil-p-toluentiosulfonat*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 2 utilizând 0,088 mmoli bromură de fenetil, 0,088 mmoli tiotosilat de potasiu în 250 ml etanol absolut. Se obține un lichid limpede care se utilizează fără purificare. ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,47 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 7,1-7,4 (m, 7H), 7,84 (d, 2H).

40 *Exemplul CC. 3-Fenilpropil-p-toluentiosulfonat*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 2 utilizând 0,044 mmoli 1-brom-3-fenilpropan, 0,044 mmoli tiotosilat de potasiu și 125 ml etanol absolut pentru a da un ulei care se utilizează fără purificare. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,95 (chint., 2H), 2,459 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,7 (d, 2H).

45 *Exemplul DD. 2-Fenoxietil-p-toluentiosulfonat*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 2 utilizând 0,025 mmoli bromură de 2-fenoxietil, 0,025 mmoli tiotosilat de potasiu și 100 ml DMF pentru a da un solid. ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

50 *Procedeul general 3.* Intermediarii 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă se prepară reacționând cantități echimolare din 5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă 6-substituie necesare (preparate prin procedeul general 1) cu N-bromsuccinimidă (1,0-echiv.) în t-butanol anhidru la întuneric. Solventul se evaporă și reziduul se distribuie între cloroform și apă. Stratul organic se spală cu saramură, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează.

Exemplul AAA. 3-Brom-5,6-dihidro-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 3 utilizând 4,0 mmoli 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (preparată în exemplul W) și 4,0 mmoli NBS. Produsul se obține sub forma unui solid. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,68 (s, 2H), 7,27-7,40 (m, 10H).

55 *Exemplul BBB. 3-Brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)*

MD 1560 G2

23

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 3 utilizând 2,0 mmoli 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (preparată în exemplul X) și 2,0 mmoli NBS. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,16-2,58 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 7,04-7,60 (m, 10H).

Exemplul CCC. 3-Brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

- 5 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 3 utilizând 2,0 mmoli 5,6-dihidro-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (±) (preparată în exemplul V) și 2,0 mmoli NBS. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,80 (m, 6H), 1,00 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 7,25-7,52 (m, 5H).

Exemplul DDD. Acid 5-[5-brom-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic (±)

- 10 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 3 utilizând 1,4 mmoli acid 5-[4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic (preparat în exemplul J1) și 1,4 mmoli NBS. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,94 (m, 1H), 1,22-1,40 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,13 (t, 2H), 3,28 (q, 2H), 7,16-7,52 (m, 5H).

- Procedeul general 4.* Compușii doriți sunt preparați adăugând 5,6-dihidro-2H-piran-2-onă, etanol absolut, reactivul p-toluentiosulfonat și Et₃N într-un vas de reacție. Soluția se agită la temperatura camerei în reflux timp de 4 h până la o săptămână. Solventul se separă și reziduul se distribuie între HCl 1N și CH₂Cl₂ sau acetat de etil. Straturile se separă și stratul apos se extrage cu CH₂Cl₂ sau acetat de etil. Straturile organice se combină și se usucă pe MgSO₄.

Exemplul 1. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-(fenilmetil)tio-2H-piran-2-onă (±)

- 20 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 2,1 mmoli de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 10 ml de benzil-p-toluentiosulfonat și 2,3 mmoli de Et₃N în 5 ml de EtOH absolut. Soluția se agită timp de 3 zile la temperatura camerei. Concentrarea în vid dă un solid care se mărunțește și se suspendă în eter dietilic și acetat de etil. Solidul se filtrează și soluțiile-mamă se concentrează și se cromatografiază rapid pe silicagel utilizând CH₂Cl₂/MeOH (99/1 la 97/3) ca eluanți. Frațiunile combinate dau 0,365 g (55%) de produs dorit sub forma unui solid (p.t. 150-151,5°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,65 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 7,2-7,4 (m, 11H).

- 25 *Exemplul 2. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 2,1 mmoli de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 6 ml de EtOH absolut, 2,3 mmoli de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat în 6 ml EtOH absolut și 2,3 trietilamină în 3 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei timp de 4 zile. Produsul se purifică prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/MeOH (99/1 la 97/3) ca eluanți. Pasta vâscoasă utilizată se triturează din eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 98-99°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,8-3,1 (m, 6H), 5,3 (dd, 1H), 7,1-7,7 (m, 11H).

- 30 *Exemplul 3. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(3-fenilpropil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 2,63 mmoli de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 7 ml de EtOH absolut și 2,89 mmoli de trietilamină în 2 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei timp de 2 zile. Produsul se triturează din acetat de etil rezultând sub forma unui solid (p.t. 134-135°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,8 (chint., 2H), 2,6-2,8 (m, 4H), 2,87 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 5,43 (dd, 1H), 7,1-7,5 (m, 10H), 7,81 (bs, 1H).

- 35 *Exemplul 4. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenoxietil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,54 mmoli 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 7 ml de EtOH absolut, 0,57 mmoli 2-fenoxietil-p-toluentiosulfonat în 6 ml EtOH absolut și 0,06 mmoli trietilamină în 2 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei timp de 2 zile. Produsul se cromatografiază rapid și se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 107-108°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,80 (dd, 1H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H), 4,07 (t, 2H), 5,47 (dd, 1H), 6,9-7,0 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 7H).

- 45 *Exemplul 5. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,61 mmoli 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml EtOH absolut, 0,67 mmoli benzil-p-toluentiosulfonat în 3 ml EtOH absolut și 0,67 mmoli trietilamină în 2 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei timp de 18 h. Produsul se cromatografiază rapid (CH₂Cl₂/MeOH 99,5/0,5) pentru a da un ulei vascos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,72 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 1,5-1,7 (m, 1H), 1,81 (dd, 1H), 1,91 (dd, 1H), 2,95 (ABq, 2H), 3,53 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 8H).

- 50 *Exemplul 6. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,61 mmoli 6-*i*-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml de EtOH absolut, 0,67 mmoli 2-feniletil-p-toluentiosulfonat în 3 ml EtOH absolut și 0,67 mmoli trietilamină în 2 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei timp de 18 h. Produsul se cromatografiază rapid (CH₂Cl₂/MeOH 99,5/0,5) pentru a da un ulei vascos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,75 (d, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,5-1,7 (m, 1H), 1,87 (dd, 1H), 1,95 (dd, 1H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,4-2,5 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 1H), 3,13 (ABq, 2H), 6,90-6,95 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 8H).

- 55

MD 1560 G2

24

Exemplul 7. 5-(3-Clorfenil)-2-[(2-feniletil)tio]-1,3-ciclohexandionă

5-(3-Clorfenil)-1,3-ciclohexandiona se poate prepara așa cum se descrie în J. Med.Chem., 1992, 35, 19, 3429-3447.

Intr-un balon de reacție de 50 ml se adaugă 0,30 g (1,35 mmoli) 5-(3-clorfenil)-1,3-ciclohexandionă în 5 ml de EtOH absolut, 0,43 g (1,48 mmoli) de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat în 3 ml EtOH absolut și 0,16 g (1,62 mmoli) Et₃N în 2 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei timp de 27 h. EtOH-ul se îndepărtează în vid și reziduul se dizolvă în 200 ml de eter dietilic și 100 ml HCl 1N. Stratul apos se extrage cu 2 x 100 ml eter dietilic. Extractele organice se combină, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează. Reziduul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH 99/1 pentru a da un solid (p.t. 69-73°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,5-3,1 (m, 8H), 3,3 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 9H), 7,9 (bs, 1H).

Exemplul 8. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 300 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2H-piran-2-onă, 500 mg benzil-p-toluentiosulfonat și 1,0 ml trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos. (p.t. 168-170°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,60 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (dd, 2H), 5,23 (dd, 1H), 6,89-7,33 (m, 10H).

Exemplul 9. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilfenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 480 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-onă, 620 mg benzil-p-toluentiosulfonat și 0,34 ml trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită timp de 3 zile la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid. (p.t. 185-188°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,49 (s, 3H), 2,62 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,90 (dd, 2H), 5,25 (dd, 1H), 7,19-7,32 (m, 10H).

Exemplul 10. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilfenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 123 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-onă, 170 mg benzil-p-toluentiosulfonat și 0,90 ml trietilamină în 3 ml de etanol absolut. Soluția se agită timp de 18 h la temperatura camerei. Produsul brut se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 166-167°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,36 (s, 3H), 2,62 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 3,94 (dd, 2H), 5,25 (dd, 1H), 7,19-7,32 (m, 10H).

Exemplul 11. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 445 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2H-piran-2-onă, 550 mg benzil-p-toluentiosulfonat și 0,3 ml trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită timp de 3 zile la temperatura camerei. Produsul brut se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 140-142°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H), 2,65 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,89 (dd, 2H), 5,27 (dd, 1H), 7,18-7,43 (m, 10H).

Exemplul 12. 6-(4-Clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 250 mg de 6-(4-clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 315 mg de benzil-p-toluentiosulfonat și 0,16 ml de trietilamină în 8 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 167-170°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,62 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 3,90 (dd, 2H), 5,21 (dd, 1H), 7,23-7,41 (m, 10H).

Exemplul 13. 6-(3-Clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 300 mg de 6-(3-clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 450 mg benzil-p-toluentiosulfonat și 1,0 ml trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 139-142°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,64 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 3,89 (dd, 2H), 5,25 (dd, 1H), 7,18-7,41 (m, 10H).

Exemplul 14. 5,6-Dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 109 mg de 6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-2H-piran-2-onă, 114 mg de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat și 0,06 ml de trietilamină în 3 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 99-101°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,78 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,92-3,11 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 5,30 (dd, 1H), 6,97-7,44 (m, 14H), 7,62 (s, 1H).

Exemplul 15. 5,6-Dihidro-6-(4-metoxifenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

MD 1560 G2

25

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 300 mg 6-(4-metoxifenil)-2H-piran-2-onă, 500 mg de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat și 1,0 ml trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Produsul brut se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 112-115°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,78 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,92-3,11 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 5,31 (dd, 1H), 6,91-7,35 (m, 10H).

Exemplul 16. 5,6-Dihidro-6-(4-metiltiofenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 430 mg 6-(4-metiltiofenil)-2H-piran-2-onă, 585 mg de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat și 0,3 ml de trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită timp de 3 zile la temperatura camerei. Produsul brut se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 135-137°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,48 (s, 3H), 2,77-3,10 (m, 6H), 5,32 (dd, 1H), 7,16-7,33 (m, 9H), 7,63 (s, 1H).

Exemplul 17. 5,6-Dihidro-6-(4-metilfenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 500 mg 6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-onă, 720 mg de 2-fenil-p-toluentiosulfonat și 0,4 ml de trietilamină în 12 ml de etanol absolut. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 112-113°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,36 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,91-3,10 (m, 4H), 5,33 (dd, 1H), 7,16-7,33 (m, 9H), 7,61 (s, 1H).

Exemplul 18. 6-[1,1'-Bifenil]-4-il-5,6-dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 200 mg 6-[1,1'-bifenil]-4-il-2H-piran-2-onă, 300 mg de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat și 1,0 ml trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 130-133°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,84-2,89 (m, 2H), 2,96-3,12 (m, 4H), 5,42 (dd, 1H), 7,08-7,67 (m, 15H).

Exemplul 19. 5,6-Dihidro-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 430 mg 6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-2H-piran-2-onă, 560 mg de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat și 0,28 ml trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită timp de 3 zile la temperatura camerei. Produsul brut se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 130-131°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,31 (s, 1H), 2,79-2,88 (m, 2H), 2,94-3,11 (m, 4H), 5,34 (dd, 1H), 7,16-7,43 (m, 9H), 7,61 (s, 1H).

Exemplul 20. 6-(3-Clorfenil)-5,6-dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 300 mg 6-(3-clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 500 mg de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat și 1,0 ml de trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid. (p.t. 99-100°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,78-2,91 (m, 2H), 2,97-3,13 (m, 4H), 5,32 (dd, 1H), 7,17-7,43 (m, 9H), 7,62 (s, 1H).

Exemplul 21. 6-[(1,1'-Bifenil)-4-iloxi]metil]-5,6-dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 150 mg 6-[(1,1'-bifenil)-4-iloxi]metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 185 mg de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat și 1,0 ml de trietilamină în 5 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 124-126°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,77 (dd, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,95-3,10 (m, 4H), 4,19-4,28 (m, 2H), 4,71-4,76 (m, 1H), 6,96-7,56 (m, 14H), 7,65 (s, 1H).

Exemplul 22. 6-[1,1'-Bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,388 mg 6-[1,1'-bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 5 ml de etanol absolut, 0,407 mmoli de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat în 3 ml de EtOH absolut și 0,426 mmoli de trietilamină în 2 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid CH₂Cl₂/MeOH (99/1), pentru a da un solid care se recrystalizează din acetat de etil/eter dietilic (p.t. 100-104°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86 (t, 3H), 1,15-1,5 (m, 4H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,2-2,5 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 3,2 (ABq, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,1-7,2 (m, 3H), 7,3-7,7 (m, 9H).

Exemplul 23. 4-[2,3-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-il]benzonitril (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 250 mg 4-[2,3-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]benzonitril, 3,85 mg de benzil-p-toluentiosulfonat și 1,0 trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 148-151°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,66-2,75 (m, 3H), 3,91 (dd, 2H), 5,33 (dd, 1H), 7,20-7,72 (m, 10H).

MD 1560 G2

26

Exemplul 24. 6-(4-Trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil) tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 211 mg 6-(4-trifluorometilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 273 mg benzil-p-toluentiosulfonat și 1,0 trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 183-186°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,65-2,77 (m, 2H), 3,92 (dd, 2H), 5,35 (dd, 1H), 7,19-7,68 (m, 10H).

Exemplul 25. 6-(3,5-Diclorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil) tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 250 mg 6-(3,5-diclorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 320 mg benzil-p-toluentiosulfonat și 1,0 trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 147-149°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,61-2,74 (m, 2H), 3,90 (dd, 2H), 5,21 (dd, 1H), 7,18-7,36 (m, 9H).

Exemplul 26. 6-(Pentafluorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil) tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 226 mg 6-(pentafluorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 269 mg de benzil-p-toluentiosulfonat și 1,0 trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 113-115°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,50 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,90 (dd, 2H), 5,57 (dd, 1H), 7,19-7,36 (m, 6H).

Exemplul 27. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilfenil)-3-[(2-feniletil) tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 300 mg 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilfenil)-2H-piran-2-onă, 515 mg de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat și 1,0 trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 81-83°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,38 (s, 3H), 2,78-3,10 (m, 6H), 5,35 (dd, 1H), 7,17-7,34 (m, 9H), 7,61 (s, 1H).

Exemplul 28. 6-(2-Clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil) tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 200 mg 6-(2-clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 300 mg de benzil-p-toluentiosulfonat și 1,0 ml de trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 89-91°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,58 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 3,92 (dd, 2H), 5,64 (dd, 1H), 7,20-7,67 (m, 10H).

Exemplul 29. 6-Butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil) tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 400 mg 6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 540 mg de benzil-p-toluentiosulfonat și 1,0 ml de trietilamină în 10 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un ulei vâcos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,82 (t, 3H), 1,0-1,4 (m, 4H), 1,83-1,99 (m, 2H), 2,97 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H), 6,83-7,41 (m, 11H).

Exemplul 30. 6-[1,1'-Bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil) tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,388 mmoli 6-[1,1'-bifenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 5 ml EtOH absolut, 0,407 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 3 ml de EtOH absolut și 0,426 mmoli de trietilamină în 2 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid CH₂Cl₂/MeOH 99/1 pentru a da un solid (p.t. 45-52°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,85 (t, 3H), 1,15-1,7 (m, 5H), 1,9-2,1 (m, 2H), 3,0 (ABq, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,7 (m, 12H).

Exemplul 31. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil) tio]-6-propil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 1,08 mmoli de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-propil-2H-piran-2-onă, 5 ml EtOH absolut, 1,29 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 10 ml de EtOH absolut și 1,52 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid (hexan/acetat de etil 75/25) pentru a da un ulei vâcos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,83 (t, 3H), 1,0-1,2 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,97 (ABq, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,5 (m, 9H).

Exemplul 32. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil) tio]-6-propil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 1,08 mmoli 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-propil-2H-piran-2-onă, 5 ml EtOH absolut, 1,29 mmoli de etil-p-toluentiosulfonat în 10 ml de

MD 1560 G2

27

EtOH absolut și 1,51 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid (hexan/acetat de etil 60/40) pentru a da un ulei vâscos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,85 (t, 3H), 1,1-1,3 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,1 (ABq, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,1-7,5 (m, 9H).

5 *Exemplul 33. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,96 mmoli 5,6-dihidro-6-pentil-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml EtOH absolut, 1,05 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid (hexan/acetat de etil 75/25) pentru a da un ulei vâscos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,81 (t, 3H), 1,0-1,4 (m, 6H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,97 (ABq, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 9H).

10 *Exemplul 34. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,96 mmoli 5,6-dihidro-6-pentil-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml EtOH absolut, 1,05 mmoli 2-fenil-p-toluentiosulfonat în 10 ml de EtOH absolut și 1,15 mmoli de trietilamină în 5 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid (hexan/acetat de etil 70/30) pentru a da un ulei vâscos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,82 (t, 3H), 1,0-1,4 (m, 6H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,13 (ABq, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,1-7,5 (m, 9H).

15 *Exemplul 35. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,96 mmoli 5,6-dihidro-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml de EtOH absolut, 1,05 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 10 ml de EtOH absolut și 1,15 mmoli de trietilamină în 5 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid (hexan/acetat de etil 80/20) pentru a da un ulei vâscos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,80 (dd, 6H), 0,9-1,1 (m, 1H), 1,2-1,3 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,97 (ABq, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 9H).

20 *Exemplul 36. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,96 mmoli 5,6-dihidro-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml de EtOH absolut, 1,05 mmoli de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat în 10 ml de EtOH absolut și 1,05 mmoli de trietilamină în 5 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid (hexan/acetat de etil 80/20) pentru a da un ulei vâscos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,80 (dd, 6H), 1,0-1,15 (m, 1H), 1,2-1,3 (m, 1H), 1,4-1,5 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,15 (ABq, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,1-7,5 (m, 9H).

25 *Exemplul 37. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,94 ml 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 5 ml EtOH absolut, 1,13 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 10 ml de EtOH absolut și 1,31 mmoli de trietilamină în 5 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid CH₂Cl₂/MeOH 100/0-98/2 pentru a da un solid (p.t. 44-47,5°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,34 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,1-7,5 (m, 14H).

30 *Exemplul 38. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,94 ml 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 5 ml de EtOH absolut, 1,13 mmoli de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat în 10 ml de EtOH absolut și 1,31 mmoli de trietilamină în 5 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul solid se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 153-154,5°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,3 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 3,49 (s, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,1-7,6 (m, 14H).

35 *Exemplul 39. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,85 mmoli 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 5 ml de EtOH absolut, 1,02 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 10 ml de EtOH absolut și 1,19 mmoli de trietilamină în 5 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid (hexan/acetat de etil 80/20) pentru a da un ulei vâscos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,1-2,4 (m, 3H), 2,7-2,8 (m, 1H), 3,0 (ABq, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,5 (m, 14H).

40 *Exemplul 40. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,85 mmoli 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 5 ml de EtOH absolut, 1,02 mmoli de 2-feniletil-p-toluentiosulfonat în 10 ml de EtOH absolut și 1,19 mmoli de trietilamină în 5 ml EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul solid se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 56-58°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,2-2,5 (m, 5H), 2,6-2,8 (m, 3H), 3,2 (ABq, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,5 (m, 14H).

45 *Exemplul 41. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2(1H)-piridinonă (±)*

MD 1560 G2

28

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 105 mg de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2(1H)-piridinonă, 175 mg 2-feniletil-p-toluentiosulfonat și 0,1 ml de trietilamină în 5 ml etanol absolut. Soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 97/3) ca eluant dă un ulei vâscos care se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 111-113°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,80-3,03 (m, 6H), 4,70 (t, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,16-7,40 (m, 11H).

5 *Exemplul 42. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenoximetil-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 200 mg de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenoximetil-6-fenil-2H-piran-2-onă, 2,10 ml de etanol absolut. Soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un solid (p.t. 161-163°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,10 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 6,84-7,52 (m, 16H).

10 *Exemplul 43 6-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 165 mg de 6-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 150 mg de benzil-p-toluentiosulfonat și 0,075 ml de trietilamină în 5 ml de etanol absolut. Soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un solid (p.t. 45-50°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,08-2,3 (m, 3H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,98 (dd, 2H), 3,53 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 5,89 (s, 2H), 6,50-6,86 (m, 5H), 7,06-7,26 (m, 4H), 7,33-7,44 (m, 5H).

20 *Exemplul 44. 6-[2-(3,4-Diclorfenil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 365 mg de 6-[2-(3,4-diclorfenil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 310 mg de benzil-p-toluentiosulfonat și 0,15 ml de trietilamină în 5 ml de etanol absolut. Soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un solid (p.t. 43-50°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,07-2,16 (m, 1H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,99 (dd, 2H), 3,54 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 6,84-6,91 (m, 3H), 7,10-7,45 (m, 11H).

25 *Exemplul 45. 6-[2-(4-Fluorfenil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 312 mg de 6-[2-(4-fluorfenil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 310 mg de benzil-p-toluentiosulfonat și 0,15 ml de trietilamină în 5 ml de etanol absolut. Soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂/metanol (100/0 la 95/5) ca eluant dă un solid (p.t. 86-90°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,08-2,35 (m, 3H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,99 (dd, 2H), 3,54 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 6,85-7,44 (m, 15H).

30 *Exemplul 46. 5,6-Dihidro-6-hexil-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,91 mmoli de 5,6-dihidro-6-hexil-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml EtOH absolut, 1,1 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut și 1,27 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH (99,5/0,5) pentru a da un ulei vâscos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,81 (t, 3H), 1,0-1,4 (m, 8H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,97 (ABq, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 9H).

40 *Exemplul 47. 5,6-Dihidro-6-hexil-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,91 mmoli de 5,6-dihidro-6-hexil-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml EtOH absolut, 1,09 mmoli de fenetil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut și 1,27 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH (99,75/0,25-99/1) pentru a da un ulei vâscos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,84 (t, 3H), 1,0-1,4 (m, 8H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,13 (ABq, 2H), 6,9 (dd, 2H), 7,1-7,5 (m, 8H).

45 *Exemplul 48. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilpentil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 1 mmol de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilpentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml EtOH absolut, 1,2 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut și 4 mmoli de NaHCO₃ în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se încălzește la 50°C de 1,5 h apoi se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH (100/0-99/1) pentru a da un ulei vâscos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,78 (d, 6H), 1,0-1,5 (m, 5H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,97 (ABq, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 9H).

50 *Exemplul 49. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilpentil)-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)*

55 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 1 mmol de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilpentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml de etanol absolut, 1,2 mmoli de fenetil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut și 1,4 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită timp de 2 h la 50°C. Produsul se cromatografiază rapid utilizând hexan/acetat de etil (80/20) pentru a da un ulei vâscos. ¹H

MD 1560 G2

29

RMN (CDCl₃) δ 0,79 (d, 6H), 1,0-1,5 (m, 5H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,14 (ABq, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,1-7,5 (m, 8H).

Exemplul 50. 6-Ciclopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 1 mmol de 6-ciclopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml de EtOH absolut, 1,2 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut și 4 mmoli de NaHCO₃ în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se încălzește la 50°C timp de 15 min. Produsul se cromatografiază rapid utilizând hexan/acetat de etil (75/25) și apoi CH₂Cl₂/MeOH (99,5/0,5) pentru a da un ulei vascos. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,8-1,0 (m, 1H), 1,0-1,2 (m, 1H), 1,3-1,6 (m, 5H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,97 (dd, 1H), 2,07 (dd, 1H), 2,97 (ABq, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 9H).

Exemplul 51. 6-Ciclopentil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 1 mmol de 6-ciclopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 5 ml de EtOH absolut, 1,2 mmoli de fenil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut și 1,4 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei timp de 2 zile. Produsul se cromatografiază rapid utilizând hexan/acetat de etil (75/25-60/40) pentru a da un ulei vascos. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,8-1,0 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H), 1,2-1,8 (m, 7H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,3 (t, 2H), 2,5-2,6 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,1-7,4 (m, 8H).

Exemplul 52. 3,4-Dihidro-4'-hidroxi-5'-[(fenilmetil)tio]-spiro[naftalen-1(2H),2'-[2H]piran]-6'(3'H)-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 1,1 mmoli de 3,4-dihidro-4'-hidroxi-spiro[naftalen-2(2H),2'-[2H]piran]-6'(3'H)-onă, 5 ml de EtOH absolut, 1,3 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut și 1,5 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid utilizând hexan/acetat de etil (90/10-60/40) și apoi se triturează din eter pentru a da un solid (p.t. 143-145°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,5-1,8 (m, 2H), 1,8-2,1 (m, 2H), 2,6 (d, 1H), 2,7-2,9 (m, 2H), 3,0 (dd, 1H), 3,9 (ABq, 2H), 7,0-7,2 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 7H), 7,4-7,5 (m, 1H).

Exemplul 53. 3,4-Dihidro-4'-hidroxi-5'-[(2-feniletil)tio]-spiro[naftalen-2(2H),2'-[2H]piran]-6'(3'H)-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 1,1 mmoli de 3,4-dihidro-4'-hidroxi-spiro[naftalen-1(2H),2'-[2H]piran]-6'(3'H)-onă, 5 ml de EtOH absolut, 1,3 mmoli de fenetil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut și 1,5 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH (100/0-98/2) pentru a da un solid care se recrystalizează din CH₂Cl₂ eter dietilic pentru a da un solid (p.t. 125-126,5°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,6-1,9 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 1H), 2,1-2,3 (m, 2H), 2,7-3,3 (m, 8H), 7,1-7,4 (m, 7H), 7,5-7,7 (m, 2H).

Exemplul 54. 3-(3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)propanoic (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,95 mmoli de acid 3-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)propanoic, 5 ml de EtOH absolut, 1,1 mmoli de fenetil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut și 2,3 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se refluxează timp de 2 h. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H (95/5/0,05) pentru a da un solid care se recrystalizează din acetat de etil (p.t. 150,5-152°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,1-2,9 (m, 8H), 3,15 (ABq, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,1-7,4 (m, 8H).

Exemplul 55. Acid 4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)butiric (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 1,8 mmoli de acid 4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)butiric, 5 ml de EtOH absolut, 2,1 mmoli de fenetil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut și 4,3 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se refluxează timp de 3 h. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H (95/5/0,05) pentru a da un solid amorf. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,4-1,6 (m, 1H), 1,4-1,8 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,2-2,4 (m, 3H), 2,4-2,5 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,15 (ABq, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,1-7,5 (m, 8H).

Exemplul 56. Acid 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)pentanoic (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 1,8 mmoli de acid 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanoic, 10 ml de EtOH absolut, 2,2 mmoli fenetil-p-toluentiosulfonat în 10 ml de EtOH absolut și 4,3 mmoli de trietilamină în 10 ml de EtOH absolut. Reacția se refluxează timp de 3 h. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CCH₂Cl₂/MeOH/MeCO₂H (99/1/0,05) pentru a da un solid (p.t. 113-119,5°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,8-1,1 (m, 1H), 1,1-1,3 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,1 (t, 2H), 2,2 (t, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 3,2 (ABq, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,1-7,4 (m, 8H), 11,5 (bs, 1H), 11,9 (bs, 1H).

Exemplul 57. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-6-piridin-4-il-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,47 mmoli de acid 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-piridin-4-il-2H-piran-2-onă, 0,56 mmoli fenetil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH

MD 1560 G2

30

absolut, 2 mmoli de NaHCO_3 și 0,65 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul solid se triturează din acetat de etil (p.t.203-205°C). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 2,1 (t, 2H), 2,5 (t, 2H), 3,7 (ABq, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,1-7,6 (m, 10H), 8,6 (d, 2H).

5 ($\pm$) *Exemplul 58. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-[(metilfenilamino)metil]-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,55 mmoli de acid 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[(metilfenilamino)metil]-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,61 mmoli fenetil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH, 2,2 mmoli de NaHCO_3 și 0,61 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte și apoi 2 h la 50°C. Produsul solid se cromatografiază rapid utilizând $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1) pentru a da un solid (p.t. 48-57°C). ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,2-2,3 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,15 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,7 (ABq, 2H), 6,7-6,9 (m, 3H), 7,1-7,6 (m, 12H).

Exemplul 59. 4-(3,6-Dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-il)butiramidă ($\pm$)

Intr-un balon de reacție de 50 ml de adaugă 0,75 mmoli de acid 4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)propanoic, 1,5 mmoli de 4-metilmorfolină și 7,5 ml de CH_2Cl_2 . Reacția se răcește la 0°C și se adaugă 1,5 mmoli de clorformiat de metil în 3,5 ml de CH_2Cl_2 . Reacția se agită la 0°C timp de 2 h. În vas se barbotează amoniac timp de 10-15 min și reacția este lăsată să se agită timp de 30 min la 0°C și apoi 1,5 h la temperatura camerei. Reacția se toarnă peste acetat de etil și HCl 1N, stratul apos se extrage de 2 ori cu acetat de etil, se usucă pe MgSO_4 și se concentrează. Amestecul brut de reacție se cromatografiază rapid utilizând $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{MeCO}_2\text{H}$ (98-2-0,05) pentru a da 4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)butiramida sub forma unui solid (p.t. 51-54°C). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,0-1,2 (m, 1H), 1,3-1,6 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,9 (ABq, 2H), 4,8 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H), 11,4 (bs, 1H).

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,42 mmoli de 4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)butiramidă, 5 ml de EtOH absolut, 0,58 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut, 1,67 mmoli de NaHCO_3 și 0,42 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid utilizând

30 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10) pentru a da compusul dorit sub forma unui solid (p.t. 47,5-53°C). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,0-1,3 (m, 1H), 1,3-1,6 (m, 1H), 1,7-2,1 (m, 4H), 3,1 (s, 2H), 3,5 (ABq, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,0-7,5 (m, 11H), 11,4 (s, 1H).

Exemplul 60. Amida acidului 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)pentanoic ($\pm$)

35 Intr-un balon de reacție de 50 ml se adaugă 1,2 mmoli de acid 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanoic, 2,4 mmoli de 4-metilmorfolină și 10 ml de CH_2Cl_2 . Reacția se agită la 0°C și se adaugă 2,4 mmoli de clorformiat de metil în 3 ml de CH_2Cl_2 . Reacția se agită la 0°C timp de 2 h. În vas se barbotează amoniac la 0°C timp de 2 h și reacția este lăsată să se agite timp de 30 min la 0°C. Reacția se toarnă peste acetat de etil și HCl 1N, stratul apos se extrage cu acetat de etil, se usucă pe MgSO_4 și se concentrează. Solidul brut se triturează utilizând CH_2Cl_2 pentru a da amida acidului 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanoic sub forma unui solid (p.t. 173-174°C). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 0,8-1,0 (m, 1H), 1,1-1,3 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,9 (ABq, 2H), 4,8 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 5H), 11,4 (s, 1H).

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,60 mmoli de amidă a acidului 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanoic, 5 ml de EtOH absolut, 0,85 mmoli de fenetil-p-toluentiosulfonat, 2,4 mmoli de NaHCO_3 și 0,60 mol de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid utilizând $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10), apoi se triturează cu eter dietilic pentru a da un solid (înmuiat la 100-105°C, topit complet la 120°C). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 0,8-1,1 (m, 1H), 1,1-1,3 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,2 (t, 2H), 2,5-2,6 (m, 2H), 3,2 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,1-7,6 (m, 9H), 11,5 (bs, 1H).

50 *Exemplul 61. N-benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-il)butilamidă ($\pm$)*

Intr-un vas de reacție de 50 ml se adaugă 0,75 mmoli de acid 4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)propanoic, 1,5 mmoli de 4-metilmorfolină și 7,5 ml de CH_2Cl_2 . Reacția se recește la 0°C și se adaugă 1,5 mmoli de clorformiat de metil în 3,5 ml de CH_2Cl_2 . Reacția se agită la 0°C timp de 2 h. Se adaugă 1,6 mmoli de benzilamină în 5 ml de CH_2Cl_2 și reacția este lăsată să se agite timp de 30 min la 0°C și apoi 1,5 h la temperatura camerei. Reacția se toarnă peste acetat de etil, se usucă pe MgSO_4 și se concentrează. Amestecul brut de reacție se cromatografiază rapid utilizând CH_2Cl_2 metanol (99/1).

MD 1560 G2

31

Cele 200 mg de carbamat care rezultă se hidrolizează prin tratare cu 20 ml de HCl 0,1N în 4 ml de p-dioxan timp de 1 h la temperatura camerei pentru a da N-benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)butiramidă.

5 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,33 mmoli de N-benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)butiramidă, 5 ml de EtOH absolut, 0,47 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut, 1,33 mmoli de NaHCO₃ și 0,33 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/metanol (95/5) pentru a da compusul dorit sub forma unui solid (p.t. 48-52°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,1-1,3 (m, 1H), 1,4-1,6 (m, 1H), 1,8-1,9 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 3,1 (s, 2H), 3,6 (ABq, 2H), 4,2 (d, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,1-7,5 (m, 13H), 8,3 (t, 1H), 11,4 (bs, 1H).

10 *Exemplul 62. Benzilamida acidului 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il)pentanoic (±)*

Intr-un vas de reacție de 50 ml se adaugă 0,83 mmoli de acid 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanoic (±), 1,65 mmoli de 4-metilmorfolină și 10 ml de CH₂Cl₂. Reacția se răcește la 0°C și se adaugă 1,65 mmoli de clorformiat de metil în 5 ml CH₂Cl₂. Reacția se agită la 0°C timp de 2 h. Se adaugă 1,7 mmoli de benzilamină în 5 ml de CH₂Cl₂ și reacția este lăsată să se agite timp de 2 h la temperatura camerei. Reacția se toarnă peste acetat de etil și HCl 1N, stratul apos se extrage de 2 ori cu acetat de etil, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează. Amestecul brut de reacție se folosește fără purificare.

20 Cele 200 mg de carbamat care rezultă se hidrolizează prin tratare cu 20 ml de HCl 0,1N în 4 ml de p-dioxan timp de 8 h la temperatura camerei pentru a da benzilamida acidului 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanoic (±). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,8-1,0 (m, 1H), 1,1-1,3 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,9 (ABq, 2H), 4,2 (ABq, 2H), 4,85 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 10H), 8,2 (bt, 1H), 11,4 (s, 1H).

25 Compusul de titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,58 mmoli de amidă a acidului N-benzil-5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanoic (±), 5 ml de EtOH absolut, 0,82 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat, 2,34 mmoli de NaHCO₃ și 0,82 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Produsul se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/metanol (99/1) pentru a da compusul dorit sub forma unui solid (p.t. 47-49°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,0-1,2 (m, 1H), 1,3-1,5 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 2H), 1,8-2,0 m(2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,9 (ABq, 2H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,4 (m, 2H), 5,7 (br, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,5 (m, 13H).

30 *Exemplul 63. N-benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-il)-N-metilbutiramidă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 utilizând 0,66 mmoli de N-benzil-4-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)-N-metilbutiramidă, 0,92 mmoli de benzil-p-toluentiosulfonat în 5 ml de EtOH absolut, 2,63 mmoli de NaHCO₃ și 0,92 mmoli de trietilamină în 5 ml de EtOH absolut. Reacția se încălzește timp de 2 h la 50°C. Produsul solid se cromatografiază rapid utilizând CH₂Cl₂/metanol (99/1-98/2) pentru a da un solid (p.t. 47-49°C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,5-1,8 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,3 (ABq, 2H) 2,91 (s/s, 3H), 2,98-3,02 (m, 2H), 3,5 (dd, 1H), 3,7 (dd, 1H), 4,46/4,55 (s/s, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,5 (m, 13H).

40 *Procedeul general 5.* Compușii doriți sunt preparați prin adăugarea a 1,05 echiv. de clorură acidă potrivită la o soluție din 1,0 echiv. de 5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă, 1,05 echiv. de trietilamină și THF la 5°C. Suspensia se agită peste noapte la temperatura camerei și apoi se diluează cu acetat de etil și apă. Faza organică se spală cu HCl 1N la rece cu gheață și saramură, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează. Reziduul se dizolvă în toluen, se tratează cu DMAP catalitic și se încălzește la 80-85°C timp de 4-8 h. Soluția se încălzește la temperatura camerei și se diluează cu apă. Faza organică se spală cu HCl 1H la rece cu gheață și saramură, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează. Produsul se cromatografiază pe silicagel, eluând cu hexan:acetat de etil 5:1, pentru a da intermediarul 3-acilat. Acest material se dizolvă în acid acetic glacial, se tratează cu 2 echiv. de cianoborhidru de sodiu și se agită la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul de reacție se diluează cu apă, se acidulează cu HCl conc. și se extrage cu acetat de etil. Extractul se spală cu saramură, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează pentru a da compusul dorit.

50 *Exemplul 64. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul de titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 5 utilizând 2,0 mmoli de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 2,1 mmoli de clorură de fenilacetat, 2,1 mmoli de trietilamină și 10 ml THF, urmate de 10 ml de toluen și DMAP catalitic. Cromatografia reziduului dă 1,5 mmoli de intermediar compus 3-acil. Reducerea acestui acil derivat se realizează cu 3 mmoli de cianoborhidru de sodiu. Produsul se treturează cu eter (p.t. 158-159°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,31 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,07-7,17 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35 (m, 8H).

2,0 mmoli de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 2,1 mmoli de clorură de fenilacetil, 2,1 mmoli de trietilamină și 10 ml THF, urmate de 10 ml de toluen și DMAP catalitic. Cromatografia reziduului dă 1,5

MD 1560 G2

32

mmoli de intermediar compus 3-acil. Reducerea acestui acil derivat se realizează cu 3 mmoli de cianoborhidruă de sodiu. Produsul se triturează cu eter (p.t. 158-159°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,31 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,07-7,17 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35 (m, 8H).

- Alternativ, compusul din titlu poate fi preparat după cum urmează. O suspensie din 0,25 g (6,2 mmoli) de hidruă de sodiu în 5 ml de THF anhidru se răcește la 0°C sub azot și se tratează cu o soluție din 1,40 g (6,0 mmoli) 2-(2-feniletil)acetoacetat de etil în 2 ml de THF. Soluția se agită la 0°C timp de 10 min, se tratează cu 4,3 ml de n-butilitriu 1,4 N și se agită încă 15 min. Dintr-o singură dată se adaugă o soluție din 0,55 g (3,0 mmoli) benzofenonă în 3 ml THF și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 h. Se adaugă 75 ml de apă și amestecul de agită peste noapte la temperatura camerei. Soluția se spală cu eter. Stratul apos se acidulează la pH cu HCl 6N și se extrage cu acetat de etil extractul se spală cu saramură, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează. Reziduul se tratează cu eter:hexan 1:1, și solidele se filtrează și se usucă pentru a da compusul din titlu.

Exemplul 65. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 5 utilizând 2,00 mmoli de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 2,1 mmoli de clorură de fenilacetil, 2,1 mmoli de trietilamină și 10 ml de THF, urmate de 10 ml de toluen și DMAP catalitic. Cromatografia reziduului dă 1,0 mmoli de intermediar compus acilat. Reducerea acestui intermediar se efectuează cu 2 mmoli de cianoborhidruă de sodiu. Produsul se obține ca un solid (p.t. 125-126°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,76 (m, 7H), 1,12 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 2,27-2,46 (m, 4H), 2,97 (q, 2H), 6,98-7,38 (m, 10H).

- Exemplul 66. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-(3-fenilpropil)-2H-piran-2-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 5 utilizând 2,5 mmoli de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 2,7 mmoli de clorură de fenilacetil, 2,8 mmoli de trietilamină și 20 ml de THF, urmate de 20 ml de toluen și DMAP catalitic. Cromatografia reziduului dă 1,0 mmoli de intermediar compus 3-acilat. Reducerea acestui acid derivat se realizează cu 3 mmoli de cianoborhidruă de sodiu. Produsul se triturează din eter pentru a da compusul din titlu (p.t. 61-63°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,35 (m, 2H), 2,05 (t, 2H), 2,14 (t, 2H), 3,42 (bs, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,17-7,40 (m, 13H).

Exemplul 67. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3,6-bis(2-fenil)etil)-2H-piran-2-onă (±)

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 5 utilizând 3,0 mmoli de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 3,2 mmoli de clorură de hidrocinamoil, 3,2 mmoli de trietilamină și 30 ml de THF, urmate de 30 ml de toluen și DMAP catalitic. Cromatografia reziduului dă 1,5 mmoli de intermediar compus 3-acilat. Reducerea acestui acil derivat se realizează cu 3 mmoli de cianoborhidruă de sodiu. Produsul se triturează din eter:hexan (1:5), pentru a da compusul din titlu (p.t. 68-70°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,20 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,42-2,59 (m, 4H plus DMSO), 3,06 (q, 2H), 7,00 (dd, 2H), 7,07-7,43 (m, 13H).

- Procedeul general 6.** Compușii doriți sunt preparați prin adăugarea a 1,05 echiv. de piperidină la o soluție rece (baie de gheață) de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onă (1,0 mmoli, preparate prin procedeul general 3), 1,05 mmoli de tiol necesar și 20 ml diclormetan. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 8-48 h. Se adaugă apă și faza organică se separă, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează.

Exemplul 68. 4-Hidroxi-3-(izopropilfeniltio)-5,6-dihidro-5,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,0 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul AAA), 1,05 mmoli 2-izopropilbenzotiol și 1,05 mmoli de piperidină în 20 ml de diclormetan. Produsul se triturează cu eter pentru a da un solid (p.t. 216-217°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,17 (d, J=6,8Hz, 6H), 3,20 (m, 1H), 3,77 (bs, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,32-7,48 (m, 10H).

Exemplul 69. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-feniltio-2H-piran-2-onă (±)

- Compusul de titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 0,96 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul AAA), 1,0 mmoli de benzentiol și 1,0 mmoli de piperidină în 20 ml de diclormetan. Produsul se triturează cu hexan:eter (1:1) pentru a da un solid (p.t. 78-80°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,37 (bs, 2H), 6,35 (m, 2H), 6,93 (m, 3H), 7,29-7,49 (m, 10H).

Exemplul 70. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metilfeniltio)-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,3 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul AAA), 1,4 mmoli de 3-metilbenzentiol și 1,4 mmoli de piperidină în 25 ml de diclormetan. Produsul se triturează cu hexan:eter (1:1) pentru a da un solid care se dizolvă în NaOH 2N, se spală cu eter, se acidulează la pH 2 și se extrage cu acetat de etil. Extractul se spală cu apă, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează pentru a da un solid (p.t. 58-60°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,07 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 6,06 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,25-7,47 (m, 10H).

Exemplul 71. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-feniltio-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,50 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(feniletil)-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul BBB), 1,60 mmoli de benzentiol și

MD 1560 G2

33

1,60 mmoli de piperidină în 30 ml diclormetan. Produsul se triturează cu hexan:eter (1:1) pentru a da un solid. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 50% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 58-60°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,22-2,39 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,46 (q, 2H), 6,48 (m, 2H), 6,98 (m, 3H), 7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,46 (m, 5H).

5 *Exemplul 72. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(2-izopropilfeniltio)-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,50 mmoli 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(feniletil)-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul BBB), 1,60 mmoli de 2-izopropilbenzentioil și 1,60 mmoli de piperidină în 30 ml diclormetan. Produsul se triturează cu hexan:eter (1:1) pentru a da un solid. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform pentru a da compusul din titlu (p.t. 66-67°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,16 (t, 6H), 2,21-2,35 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,42 (q, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,56 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,13 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (m, 5H).

10 *Exemplul 73. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metilfeniltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 2,0 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(feniletil)-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul BBB), 2,2 mmoli 3-metilbenzentioil și 2,2 mmoli de piperidină în 30 ml de diclormetan. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 68-70°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,06 (s, 3H), 2,18-2,36 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 3,38 (2H+H₂O), 6,26 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,45 (m, 5H).

20 *Exemplul 74. Acid 5-[3,6-dihidro-4-hidroxi-5-(2-izopropilfeniltio)-6-oxo-2-fenil-2H]-pentanoic (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,1 mmoli de acid 5-[5-brom-3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il]pentanoic (preparat în exemplul DDD), 1,3 mmoli de 2-izopropilbenzentioil și 1,3 mmoli de piperidină în 20 ml de diclormetan. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu metanol 5% în cloroform și apoi cu cloroform:metanol:acid acetic 9:1:0,5 pentru a da compusul din titlu (p.t. 145-146°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,07-1,19 (t plus m, 7H), 1,25 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,41 (2H plus H₂O), 5,81 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H).

25 *Exemplul 75. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-5-fenil-3-(2-izopropilfeniltio)-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 2,0 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul CCC), 2,2 mmoli de 2-izopropilbenzentioil și 2,2 mmoli de piperidină în 30 ml diclormetan. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 64-65°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,80 (m, 6H), 0,95 (m, 1H), 1,17 (t, 7H), 1,42 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,45 (2H plus H₂O), 5,84 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,40 (m, 5H).

35 *Exemplul 76. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-feniltio-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,5 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul CCC), 1,6 mmoli de benzentioil și 1,6 mmoli de piperidină în 20 ml de diclormetan. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform pentru a da compusul din titlu (p.t. 154-155°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,80 (m, 6H), 0,97 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 3,40 (2H plus H₂O), 6,45 (m, 2H), 6,93 (m, 3H), 7,37 (m, 5H).

40 *Exemplul 77. 2-[[5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-2-oxo-6-fenil-2H-piran-3-il]tio]benzoat de metil (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,9 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul CCC), 2,2 mmoli de tiosalicilat de metil și 2,1 mmoli piperidină în 30 ml diclormetan. Produsul brut se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform pentru a da compusul din titlu (p.t. 115-116°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,80 (m, 6H), 1,0 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 3,4 (2H plus H₂O), 3,81 (s, 3H), 6,02 (bd, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,80 (dd, 1H).

50 *Exemplul 78. Acid 2-[[5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-2-oxo-6-fenil-2H-piran-3-il]tio]benzoic (±)*

O soluție din 0,3 mmoli de compus preparat în exemplul 77 în 15 ml de hidroxid de sodiu 1N se agită la temperatura camerei timp de 3 h. Soluția se spală cu eter și apoi se acidulează la pH 2,0 cu acid clorhidric 6N. Soluția se extrage cu acetat de etil și extractul se spală cu saramură, se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează pentru a da compusul din titlu (p.t. 99-101°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,80 (m, 6H), 0,95 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 3,4 (2H plus H₂O), 6,05 (d, 1H), 6,85 (bt, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,79 (dd, 1H).

55 *Exemplul 79. 5,6-Dihidro-3-(2-sec-butilfeniltio)-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)*

MD 1560 G2

34

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,6 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul AAA), 1,7 mmoli de 2-sec-butilbenzentiol și 1,7 mmoli de piperidină în 25 ml de diclormetan. Produsul se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 161-162°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,81 (t, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,43-1,64 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,77 (s, 2H) 5,65 (dd, 1H), 6,47 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,34-7,48 (m, 10H), 12,4 (bs, 1H).

Exemplul 80. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(2-metoxifeniltio)-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,5 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul AAA), 1,6 mmoli de 2-metoxibenzentiol și 1,6 mmoli de piperidină în 25 ml de diclormetan. Produsul se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 170-172°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,76 (bs, 5H), 5,44 (dd, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,34-7,50 (m, 10H).

Exemplul 81. 5,6-Dihidro-3-(2-sec-butilfeniltio)-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 2,0 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(feniletil)-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul BBB), 2,1 mmoli de 2-sec-butilbenzentiol și 2,1 mmoli de piperidină în 25 ml de diclormetan. Produsul se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 67-68°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,82 (q, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,46-1,61 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,47 (q, 2H), 5,90 (t, 1H), 6,56 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,07-7,18 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (m, 5H).

Exemplul 82. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(4-metil-2-izopropilfeniltio)-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 2,0 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul AAA), 2,1 mmoli de 4-metil-2-izopropilbenzentiol și 2,1 mmoli de piperidină în 30 ml de diclormetan. Produsul se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 185-186°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,17 (d, J=10Hz, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,76 (bs, 2H), 5,56 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,32-7,47 (m, 10H).

Exemplul 83. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metoxifeniltio)-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,8 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul AAA), 2,0 mmoli de 3-metoxibenzentiol și 2,0 mmoli de piperidină în 25 ml de diclormetan. Produsul se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 61-62°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,63 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 5,64 (bd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,32-7,47 (m, 10H).

Exemplul 84. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(5-metil-2-izopropilfeniltio)-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 2,0 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul AAA), 2,1 mmoli de 5-metil-2-izopropilbenzentiol, 2,1 mmoli de piperidină în 30 ml de diclormetan. Produsul se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 183-184°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,15 (d, 6H), 1,85 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,80 (bs, 2H), 5,88 (bs, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,32-7,47 (m, 10H).

Exemplul 85. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(5-metil-2-izopropilfeniltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 2,0 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(feniletil)-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul BBB), 2,1 mmoli de 5-metil-2-izopropilbenzentiol și 2,1 mmoli de piperidină în 30 ml de diclormetan. Produsul se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 66-67°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,66 (m, 6H), 1,87 (s, 3H), 2,26 (m, 3H), 2,57 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,43 (q, 2H), 6,01 (bs, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,03-7,27 (m, 6H), 7,37-7,47 (m, 5H).

Exemplul 86. 5,6-Dihidro-3-(4-clor-2-izopropilfeniltio)-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 2,0 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul AAA), 2,1 mmoli de 4-clor-2-izopropilbenzentiol, 2,1 mmoli de piperidină în 30 ml de diclormetan. Produsul se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 95-96°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,16 (d, 6H), 3,23 (m, 1H), 3,73 (bsm, 2H), 5,60 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,32-7,48 (m, 10H).

Exemplul 87. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(4-metil-2-izopropilfeniltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 2,0 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(feniletil)-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul BBB), 2,1 mmoli de 4-metil-2-izopropilbenzentiol, 2,1 mmoli de piperidină în 30 ml de diclormetan. Produsul se cromatografiază pe silicagel,

MD 1560 G2

35

eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 75-76°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,15 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,19-2,36 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,44 (q, 2H), 5,82 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,44 (m, 5H).

Exemplul 88. 2-[[5,6-Dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-3-il]tio]benzoat de metil (±)

- 5 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 6 utilizând 1,9 mmoli de 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(feniletil)-2H-piran-2-onă (preparat în exemplul BBB), 2,2 mmoli de tiosalicilat de metil și 2,1 mmoli de piperidină în 30 ml de diclorometan. Produsul se cromatografiază pe silicagel, eluând mai întâi cu cloroform și apoi cu metanol 5% în cloroform, pentru a da compusul din titlu (p.t. 91-92°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,25 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 3,44 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,06 (bd, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,05-7,52 (m, 11H), 7,81 (dd, 1H).

- 10 *Procedeul general 7.* Compușii doriți se prepară prin adăugarea într-un vas de reacție a 5,6-dihidropiro-2H-piran-2-onei, etanolului absolut, reactivului p-toluentiosulfonat (preparat prin procedeul general 2), bicarbonatului de sodiu și Et₃N. Amestecul este apoi încălzit la 40°C timp de 4-48 h. Amestecul se diluează apoi cu H₂O, se acidulează cu HCl conc. și produsul se extrage cu eter dietilic, CH₂Cl₂ sau acetat de etil. Straturile organice se combină și se usucă cu Na₂SO₄.

- 15 *Exemplul 89. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(2-triflormetilfenil)metiltio]-2H-piran-2-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,850 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,350 g (1,02 mmoli) (2-trifluormetil)benzil-p-toluentiosulfonat, 0,280 ml (2,00 mmoli) Et₃N, 0,50 g (0,68 mmoli) NaHCO₃, 3,0 ml etanol absolut. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ până la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,316 g solid (p.t. 59-62°C). ¹H RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 7,603-7,581 (m, 1H), 7,432-7,026 (m, 13H), 3,780 (d, 1H, J=14Hz), 3,69 (d, 1H, J=14Hz), 3,310 (d, 1H, J=17,5Hz), 3,220 (d, 1H, J=17,5Hz), 2,567-2,505 (m, 1H), 2,253-2,157 (m, 3H).

- 25 *Exemplul 90. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(2,5-dimetilfenil)metiltio]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±).*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,850 mmoli) de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,312 g (1,02 mmoli) 2,5-dimetilbenzil-p-toluentiosulfonat, 0,230 ml (1,60 mmoli) Et₃N, 0,071 g (0,85 mmoli) NaHCO₃, 3,0 ml etanol absolut. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu apă. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ până la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,116 g solid (p.t. 54-56°C). ¹H RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 11,498 (bs, 1H), 7,405-7,380 (m, 4H), 7,327-7,285 (m, 1H), 7,258-7,221 (m, 2H), 7,168-7,128 (m, 1H), 7,090 (d, 2H, J=7,5 Hz), 6,970 (d, 1H, J=8Hz), 6,890 (d, 1H, J=8Hz), 6,821 (s, 1H), 3,600 (d, 1H, J=11Hz), 3,505 (d, 1H, J=11Hz), 3,250 (d, 1H, J=17Hz), 3,176 (d, 1H, J=17Hz), 2,564 (m, 1H), 2,235-2,168 (m, 9H).

- 30 *Exemplul 91. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(naftalen-1-ilmetiltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,20 g (0,68 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,27 g (0,82 mmoli) (1-naftalen-1-ilmetil)-p-toluentiosulfonat, 0,18 ml (1,3 mmoli) Et₃N, 0,68 mmoli NaHCO₃, 3,0 ml de etanol absolut. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂) pentru a da 0,158 g solid (p.t. 132-134°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,533 (bs, 1H), 8,177 (d, 1H, J=8Hz), 7,886 (dd, 1H, J=2Hz, J=7Hz), 7,761 (d, 1H, J=8Hz), 7,501-7,05 (m, 14H), 4,12 (d, 1H, J=12Hz), 3,995 (d, 1H, J=12Hz), 3,274 (d, 1H, J=18Hz), 3,194 (d, 1H, J=18Hz), 2,636-2,581 (m, 1H), 2,288-2,169 (m, 3H).

- 45 *Exemplul 92. 3-(Bifenil-2-ilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)*

- Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,85 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,360 g (1,02 mmoli) (bifenil-2-ilmetil)-p-toluentiosulfonat, 0,14 ml (1,0 mmoli) Et₃N, 0,85 mmoli de NaHCO₃, 5,0 ml etanol absolut. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ până la metanol 1% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,317 g solid (p.t. 58-60°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,569 (bs, 1H), 7,429-7,066 (m, 19H), 3,528 (d, 1H, J=12Hz), 3,477 (d, 1H, J=12Hz), 3,280 (dd, 1H, J=17Hz), 3,183 (d, 1H, J=17Hz), 2,607-2,502 (m, 1H), 2,246-2,144 (m, 3H).

- 50 *Exemplul 93. 3-(2-Clorfenilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)*

- 55 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,85 mmoli) de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,320 g (1,02 mmoli) (2-clorbenzil)-p-toluentiosulfonat, 0,14 ml (1,0 mmoli) Et₃N, 5,0 ml etanol absolut. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml de eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se

MD 1560 G2

36

supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ până la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,317 g solid (p.t. 53-55°C). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,551 (bs, 1H), 7,435-7,005 (m, 13H), 6,800 (dd, 1H, J=1,5Hz, J=7,5Hz), 3,750 (d, 1H, J=13Hz), 3,620 (d, 1H, J=13Hz), 3,251 (d, 1H, J=17Hz), 3,171 (d, 1H, J=17Hz), 2,595-2,542 (m, 1H), 2,233-2,125 (m, 3H).

5 *Exemplul 94. 3-(2-Clorfenilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,85 mmoli) de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,390 g (1,24 mmoli) de (2-clorbenzil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 5,0 ml de etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ până la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,36 g ulei consistent care se usucă în vid. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,388-7,267 (m, 6H), 7,181 (td, 1H, J=1,5Hz, J=7,5Hz), 7,052 (t, 1H, J=7,5Hz), 6,800 (dd, 1H, J=1,5Hz, J=7,5Hz), 3,718 (d, 1H, J=13Hz), 3,596 (d, 1H, J=13Hz), 3,112 (s, 2H), 1,921-1,797 (m, 2H), 1,402-1,320 (m, 1H), 1,156-1,065 (m, 1H), 0,844-0,739 (s, 7H).

15 *Exemplul 95. 3-(Bifenil-2-ilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ până la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,33 g solid (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,425-7,153 (m, 13H), 7,74 (dd, 1H, J=1Hz, J=7Hz), 3,480 (dd, 1H, J=12Hz, J=17Hz), 3,149 (dd, 1H, J=17Hz, J=22Hz), 1,921-1,821 (m, 2H), 1,402-1,336 (m, 1H), 1,161-1,071 (m, 1H), 0,847-0,70 (m, 7H).

20 *Exemplul 96. 5,6-Dihidro-3-(2,5-dimetilfenilmetiltio)-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,380 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ până la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,433 (s, 1H), 7,380-7,251 (m, 5H), 6,973 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,905 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,187 (s, 1H), 3,583 (d, 1H, J=7,5Hz), 3,481 (d, 1H, J=11,5Hz), 3,133 (s, 2H), 2,209 (s, 3H), 2,184 (s, 3H), 1,933-1,858 (m, 2H), 1,421-1,355 (m, 1H), 1,177-1,086 (m, 1H), 0,870-0,751 (m, 7H).

25 *Exemplul 97. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metoxifenilmetiltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,85 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metoxibenzil)-p-toluentiosulfonat, 0,25 ml (1,81 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,411-7,376 (m, 4H), 7,361-7,280 (m, 1H), 7,235 (t, 2H, J=7Hz), 7,146 (t, 1H, J=7Hz), 7,078-7,019 (m, 3H), 6,769 (d, 1H, J=2Hz), 6,762-6,698 (m, 1H), 6,555 (d, 1H, J=7Hz), 3,694 (s, 3H), 3,670 (d, 1H, J=17Hz), 3,585 (d, 1H, J=17Hz), 3,220 (d, 1H, J=17Hz), 3,158 (d, 1H, J=17Hz), 2,590-2,525 (m, 1H), 2,219-2,141 (m 3H).

35 *Exemplul 98. 3-(Bifenil-2-ilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,94 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 0,389 g (1,1 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,26 ml (1,9 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,770 (bs, 1H), 7,434-7,148 (m, 18H), 6,969 (d, 1H, J=7Hz), 3,595 (s, 2H), 3,407 (s, 2H).

50 *Exemplul 99. 3-(3-Clorfenilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,420-7,060 (m, 13H), 6,848 (d, 1H,

MD 1560 G2

37

J=7Hz), 3,688 (d, 1H, J=13Hz), 3,597 (d, 1H, J=13Hz), 3,219 (d, 1H, J=17Hz), 3,153 (d, 1H, J=17Hz), 2,592-2,526 (m, 1H), 2,241-2,120 (m, 3H).

Exemplul 100. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(2-feniletil)-6-fenil-3-[(3-trifluormetil)fenil]metiltio]-2H-piran-2-onă (±)

- 5 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da
- 10 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (bs, 1H), 7,523-7,481 (m, 2H), 7,392-7,124 (m, 9H), 7,064 (d, 2H, J=8Hz), 3,794 (d, 1H, J=13Hz), 3,703 (d, 1H, J=13Hz), 3,162 (s, 2H), 2,583-2,525 (m, 1H), 2,233-2,124 (m, 3H).

Exemplul 101. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metilfenilmetiltio)-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)

- 15 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da
- 20 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,427 (bs, 1H), 7,423-7,374 (m, 4H), 7,330-7,288 (m, 1H), 7,238 (t, 2H, J=7Hz), 7,145 (t, 1H, J=8Hz), 7,086-7,007 (m, 2H), 6,952 (d, 2H, J=6Hz), 6,790 (d, 1H, J=7Hz), 3,630 (d, 1H, J=12,5Hz), 3,544 (d, 1H, J=12,5Hz), 3,227 (d, 1H, J=17,5Hz), 3,153 (d, 1H, J=17,5Hz), 2,567 (bt, 1H, J=12Hz), 2,244-2,132 (m, 3H).

Exemplul 102. 3-[4-Hidroxi-2-oxo-6-(2-feniletil)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-3-iltiometil]benzonitril (±)

- 25 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da
- 30 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,572 (bs, 1H), 7,585 (d, 1H, J=7Hz), 7,499 (s, 1H), 7,426-7,078 (m, 10H), 7,066 (d, 2H, J=7Hz), 3,736 (d, 1H, J=13,5Hz), 3,637 (d, 1H, J=13,5Hz), 3,185 (AB, 2H, JAB=17,5Hz), 2,570-2,511 (m, 1H), 2,207-1,074 (m, 3H).

Exemplul 103. 3-(2-Clorfenilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)

- 35 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da
- 40 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,415-7,271 (m, 11H), 7,187 (td, 1H, J=1,3Hz, J=7Hz), 7,047 (td, 1H, J=1,3Hz, J=7Hz), 6,658 (dd, 1H, J=1,5Hz, J=7Hz), 3,610 (s, 2H), 3,582 (s, 2H).

Exemplul 104. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(trifluormetilfenil)metiltio]-2H-piran-2-onă (±)

- 45 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da
- 50 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,523-7,503 (m, 2H), 7,318-7,232 (m, 6H), 7,188 (d, 1H, J=7,5Hz), 3,781 (d, 1H, J=13Hz), 3,689 (d, 1H, J=13Hz), 3,076 (AB, 2H, JAB=14Hz), 1,869-1,783 (m, 2H), 1,380-1,314 (m, 1H), 1,41-1,40 (m, 1H), 0,828-0,727 (m, 7H).

Exemplul 105. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(metoxifenilmetiltio)-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

- 55 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da
- 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,365-7,243 (m, 5H), 7,071 (t, 1H, J=8Hz), 7,754-6,715 (m, 2H), 6,562 (d, 1H, J=7,5Hz), 3,699 (s, 3H), 3,651 (d, 1H, J=12Hz), 3,567 (d, 1H, J=12Hz), 3,098 (s, 2H), 1,869-1,819 (m, 2H), 1,387-1,321 (m, 1H), 1,125-1,066 (m, 1H), 0,809-0,702 (m, 7H).

MD 1560 G2

38

Exemplul 106. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-(3-metilfenilmetiltio)-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,349-7,262 (m, 5H), 7,054 (t, 1H, J=7,5Hz), 6,979 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,937 (s, 1H), 6,782 (d, 1H, J=7,5Hz), 3,609 (d, 1H, J=12,5Hz), 3,524 (d, 1H, J=12,5Hz), 3,108 (s, 2H), 2,226 (s, 3H), 1,902-1,803 (m, 2H), 1,398-1,332 (m, 1H), 1,149-1,059 (m, 1H), 0,849-0,709 (m, 7H).

Exemplul 107. 3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetiltio)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 7 utilizând următoarele: 0,250 g (0,96 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,439 g (1,24 mmoli) (2-metilbifenil)-p-toluentiosulfonat, 0,17 ml (1,24 mmoli) Et₃N, 3,0 ml etanol absolut, 0,5 g NaHCO₃. Amestecul se încălzește la 40°C timp de 16 h, apoi se diluează cu 100 ml eter dietilic și se spală cu H₂O. Solventul se îndepărtează apoi în vid și reziduul se supune cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la metanol 2% în CH₂Cl₂) pentru a da 0,286 g ulei consistent (p.t. 49-51°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,404 (bs, 1H), 7,449-7,249 (m, 5H), 7,239-7,216 (m, 2H), 7,168-7,124 (m, 1H), 7,077 (d, 2H, J=7Hz), 6,683 (d, 1H, J=1,5 Hz), 6,607 (d, 1H, J=8Hz), 6,390 (dd, 1H, J=1,5 Hz, J=8Hz), 5,942 (d, 2H, J=2Hz), 3,600 (d, 1H, 13Hz), 3,509 (d, 1H, J=13Hz), 3,195 (AB, 2H, JAB=17Hz), 2,595-2,511 (m, 1H), 2,244-2,094 (m, 3H).

Procedeul general 8. Compușii doriți se prepară prin adăugarea într-un vas de reacție a 5,6-dihidro-4-hidroxi-2H-piran-2-onei și diclorometanului anhidru urmat de adăugarea clorurii acide și a Et₃N. Amestecul este lăsat să se agite timp de 15 min și apoi se diluează cu eter dietilic. Amestecul se spală apoi de 2 ori cu NaHCO₃ saturat și stratul organic se usucă pe MgSO₄. Solventul se îndepărtează apoi în vid, reziduul se redizolvă în CH₃CN și se tratează apoi cu Et₃N și cianhidrină de acetonă. Amestecul este lăsat să se agite timp de 18 h și apoi se diluează cu eter dietilic. Amestecul se spală apoi cu HCl 1,0 N, se usucă cu Na₂SO₄ și solventul se îndepărtează în vid. Reziduul se dizolvă apoi în acid acetic glacial și se tratează cu NaBH₃CCN. Reacția este lăsată să se desfășoare timp de 30 min și apoi se tratează cu saramură. Amestecul se extrage apoi cu acetat de etil, straturile organice se combină, se usucă cu MgSO₄ și solventul se îndepărtează în vid.

Exemplul 108. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-fenilmetil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,250 g (0,94 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 0,13 ml (0,94 mmoli) Et₃N, 0,109 ml (0,94 mmoli) clorură de benzoil, 2,0 ml CH₂Cl₂, 5,0 ml acetoneitril, 0,01 ml (0,09 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,27 ml (1,9 mmoli) Et₃N, 10,0 ml acid acetic glacial, 0,133 g (2,11 mmoli) cianoborhidru de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO₂ hexan/acetat de etil 4/1 la hexan/acetat de etil 3/2) pentru a da 0,105 g solid (p.t. 63-65°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,136 (s, 1H), 7,501-7,280 (m, 11H), 6,997-6,932 (m, 2H), 6,566 (d, 2H, J=7Hz), 3,530 (s, 2H), 3,432 (s, 2H).

Exemplul 109. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-fenilmetil-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,250 g (0,850 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,2 ml (1,94 mmoli) Et₃N, 0,109 ml (0,94 mmoli) clorură de benzoil, 2,0 ml CH₂Cl₂, 5,0 ml acetoneitril, 0,04 ml (0,43 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,26 ml (1,9 mmoli) Et₃N, 10,0 ml acid acetic glacial, 0,151 g (2,14 mmoli) cianoborhidru de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la 2% metanol în CH₂Cl₂) pentru a da 0,384 g ulei (p.t. 63-65°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,922 (bs, 1H), 7,395-7,315 (m, 5H), 7,297-7,126 (m, 3H), 7,084-7,028 (m, 5H), 6,775-6,611 (m, 2H), 3,423 (s, 2H), 3,248 (d, 1H, J=17Hz), 3,175 (d, 1H, J=17Hz), 2,619-2,551 (m, 1H), 2,292-2,227 (m, 3H).

Exemplul 110. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(2-metilfenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,250 g (0,940 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,12 ml (0,85 mmoli) Et₃N, 0,11 ml (0,85 mmoli) clorură de 2-metilbenzoil, 5,0 ml CH₂Cl₂, 4,0 ml acetoneitril, 0,04 ml (0,43 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,24 ml (1,7 mmoli) Et₃N, 10,0 ml acid acetic glacial, 0,151 g (2,4 mmoli) cianoborhidru de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la 2% metanol în CH₂Cl₂) pentru a da 0,195 g sodiu (p.t. 109-111°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,886 (bs, 1H), 7,457-7,359 (m, 5H), 7,242 (t, 2H, J=7Hz), 7,169-7,130 (m, 1H), 7,097 (d, 2H, J=7,5Hz), 7,001 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,937 (t, 1H, J=7,5Hz), 6,695 (t, 1H, J=7Hz), 6,215 (d, 1H, J=7,5Hz), 3,292 (d, 1H, J=17Hz), 3,169 (d, 1H, J=17Hz), 2,643-2,584 (m, 1H), 2,50-2,475 (2H + solvent), 2,296-2,182 (m, 3H), 2,125 (s, 3H).

Exemplul 111. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(3-metilfenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă (±)

MD 1560 G2

39

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,250 g (0,940 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,12 ml (0,85 mmoli) Et₃N, 5,0 ml acetonitril, 0,037 ml (0,40 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,24 ml (1,8 mmoli) Et₃N, 5,0 ml acid acetic glacial, 0,16 g (2,6 mmoli) cianoborhidruă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la 2% metanol în CH₂Cl₂) pentru a da 0,250 g solid. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,884 (bs, 1H), 7,418-7,310 (m, 5H), 7,231 (t, 2H, J=7,5Hz), 7,148-7,122 (m, 1H), 7,097 (d, 2H, J=7Hz), 7,071 (d, 1H, J=7Hz), 6,929 (t, 1H, J=7,5Hz), 6,843 (t, 1H, J=7,5Hz), 6,587 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,545 (s, 1H), 3,398 (AB, 2H, JAB=15,5Hz), 3,248 (d, 1H, J=17Hz), 3,125 (d, 1H, J=17Hz), 2,607-2,511 (m, 1H), 2,330-2,159 (m, 3H), 2,094 (s, 3H).

10 *Exemplul 112. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(3-metilfenil)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,13 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 0,16 ml (1,15 mmoli) Et₃N, 0,15 ml (1,13 mmoli) clorură de 3-metilbenzoil, 4,0 ml CH₂Cl₂, 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,58 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,32 ml (2,3 mmoli) Et₃N, 4,0 ml acid acetic glacial, 0,28 g (4,5 mmoli) cianoborhidruă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la 1% metanol în CH₂Cl₂) pentru a da 0,232 g solid (p.t. 57-59°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,112 (bs, 1H), 7,414-7,270 (m, 10H), 6,875-6,812 (m, 2H), 6,429-6,392 (m, 2H), 3,527 (s, 2H), 3,409 (s, 2H), 2,060 (s, 3H).

15 *Exemplul 113. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(2-metilfenil)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,13 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 0,16 ml (1,15 mmoli) Et₃N, 0,15 ml (1,13 mmoli) clorură de 2-metilbenzoil, 4,0 ml CH₂Cl₂, 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,58 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,32 ml (2,3 mmoli) Et₃N, 4,0 ml acid acetic glacial, 0,28 g (4,5 mmoli) cianoborhidruă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la 1% metanol în CH₂Cl₂) pentru a da 0,135 g solid. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,102 (bs, 1H), 7,444-7,260 (m, 10H), 6,981 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,900 (t, 1H, J=7,5Hz), 6,577 (t, 1H, J=7Hz), 5,897 (d, 1H, J=7,5 Hz), 3,557 (s, 2H), 3,341 (s, 2H), 2,115 (s, 3H).

20 *Exemplul 114. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(2-trifluormetilfenil)metil]-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,02 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,15 ml (1,1 mmoli) Et₃N, 0,21 ml (1,02 mmoli) clorură de 2-trifluormetilbenzoil, 4,0 ml CH₂Cl₂, 4,0 ml acetonitril, 0,04 ml (0,47 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,29 ml (2,1 mmoli) Et₃N, 3,0 ml acid acetic glacial, 0,20 g (3,1 mmoli) cianoborhidruă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la 1% metanol în CH₂Cl₂) pentru a da 0,102 g ulei. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,457-7,030 (m, 12H), 6,179 (d, 1H, J=7,5Hz), 3,594 (s, 2H), 3,362 (d, 1H, J=17Hz), 3,249 (d, 1H, J=17Hz), 2,686-2,603 (m, 1H), 2,374-2,182 (m, 3H).

25 *Exemplul 115. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,15 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et₃N, 1,02 mmoli clorură de 2-izopropilbenzoil, 4,0 ml CH₂Cl₂, 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et₃N, 5,0 ml acid acetic glacial, 0,50 g (8,5 mmoli) cianoborhidruă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la 1% metanol în CH₂Cl₂) pentru a da 0,128 g solid (p.t. 224-226°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,180 (bs, 1H), 7,445-7,235 (m, 10H), 7,109 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,970 (t, 1H, J=7,5Hz), 6,515 (t, 1H, J=7,5Hz), 5,841 (d, 1H, J=7,5Hz), 3,560 (s, 2H), 3,463 (s, 2H), 1,174-1,094 (m, 7H).

30 *Exemplul 116. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-3-[(3-metilfenil)metil]-6-fenil-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,15 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(3-metilbutil)-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et₃N, 0,15 ml (1,15 mmoli) clorură de 3-metilbenzoil, 4,0 ml CH₂Cl₂, 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et₃N, 4,0 ml acid acetic glacial, 0,51 g (8,1 mmoli) cianoborhidruă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO₂, 100% CH₂Cl₂ la 0,5% metanol în CH₂Cl₂) pentru a da 0,252 g solid (p.t. 53-55°C). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,376-7,244 (m, 5H), 6,915 (t, 1H, J=7,5Hz), 6,831 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,549 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,509 (s, 1H), 3,369 (AB, 2H, JAB=14,4Hz), 3,112 (AB, 2H, JAB=17,5Hz), 2,088 (s, 3H), 1,962 (m, 2H), 1,416-1,333 (m, 1H), 1,152-1,061 (m, 1H), 0,898-0,726 (m, 7H).

35 *Exemplul 117. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-fenilmetil-2H-piran-2-onă (±)*

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,15 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et₃N, 0,13 ml (1,15

MD 1560 G2

40

mmoli) clorură de benzoil, 4,0 ml CH_2Cl_2 , 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et_3N , 4,0 ml acid acetic glacial, 0,51 g (8,1 mmoli) cianoborhidru de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO_2 , 100% CH_2Cl_2 la 1% metanol în CH_2Cl_2) pentru a da 0,215 g solid (p.t. 46-48°C). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,864 (bs, 1H), 7,375-7,248 (m, 7H), 7,026-7,000 (m, 2H), 7,737-6,713 (m, 1H), 3,393-3,332 (2H, mascat de solvent), 3,110 (AB, 2H, JAB=17Hz), 1,933-1,870 (m, 2H), 1,402-1,353 (m, 1H), 1,132-1,084 (m, 1H), 0,891-0,710 (m, 7H).

Exemplul 118. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-3-[(2-metilfenil)metil]-6-fenil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeu general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,15 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et_3N , 0,15 ml (1,15 mmoli) clorură de 2-metilbenzoil, 4,0 ml CH_2Cl_2 , 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et_3N , 4,0 ml acid acetic glacial, 0,51 g (8,1 mmoli) cianoborhidru de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO_2 , 100% CH_2Cl_2 până la 1% metanol în CH_2Cl_2) pentru a da 0,215 g solid (p.t. 46-48°C). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,829 (bs, 1H), 7,395-7,303 (m, 5H), 6,994 (d, 1H, J=7Hz), 6,927 (t, 1H, J=7Hz), 6,674 (t, 1H, J=7Hz), 6,149 (d, 1H, J=7Hz), 3,305 (AB, 2H, JAB=17Hz), 3,158 (AB, 2H, JAB=17,5Hz), 2,115 (s, 3H), 1,988-1,854 (m, 2H), 1,439-1,356 (m, 1H), 1,177-1,087 (m, 1H), 0,943-0,852 (m, 1H), 0,792-0,767 (m, 6H).

Exemplul 119. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(3-metoxifenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeu general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,02 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,15 ml (1,1 mmoli) Et_3N , 0,17 ml (1,02 mmoli) clorură de 2-metoxibenzoil, 4,0 ml CH_2Cl_2 , 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et_3N , 5,0 ml acid acetic glacial, 0,47 g (7,5 mmoli) cianoborhidru de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO_2 , 100% CH_2Cl_2 la 1% metanol în CH_2Cl_2) pentru a da 0,227 g solid (p.t. 62-64°C). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,823 (bs, 1H), 7,436-7,362 (m, 5H), 7,265 (t, 2H), 7,176-7,098 (m, 3H), 7,022 (td, 1H, J=1Hz, J=8Hz), 6,815 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,400 (td, 1H, J=1Hz, J=7,5Hz), 5,952 (dd, 1H, J=1Hz, J=7Hz), 3,716 (s, 3H), 3,391-3,169 (m, 4H), 2,650-2,582 (m, 1H), 2,354-2,182 (m, 3H).

Exemplul 120. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(naftalen-1-il)metil]-6,6-difenil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeu general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,13 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 0,160 ml (1,15 mmoli) Et_3N , 1,13 mmoli clorură de 1-naftoil, 6,0 ml CH_2Cl_2 , 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et_3N , 6,0 ml acid acetic glacial, 0,50 g (7,9 mmoli) cianoborhidru de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO_2 , 100% CH_2Cl_2 la 1,5% metanol în CH_2Cl_2) pentru a da 0,120 g solid (p.t. 203-205°C (desc.)). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,223 (bs, 1H), 8,057 (d, 1H, J=7Hz), 7,855-7,821 (m, 1H), 7,603 (d, 1H, J=8Hz), 7,514-7,302 (m, 12H), 6,866 (dd, 1H, J=6,5Hz, J=8Hz), 5,975 (d, 1H, J=7Hz), 3,874 (s, 2H), 3,621 (s, 2H).

Exemplul 121. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)metil]-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeu general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,15 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et_3N , 1,15 mmoli clorură de 2-izopropilbenzoil, 4,0 ml CH_2Cl_2 , 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et_3N , 5,0 ml acid acetic glacial, 0,50 g (7,9 mmoli) cianoborhidru de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO_2 , 100% CH_2Cl_2) pentru a da 0,118 g solid (p.t. 124-126°C). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,855 (bs, 1H), 7,395-7,306 (m, 5H), 7,115 (dd, 1H, J=1Hz, J=7,5Hz), 6,991 (t, 1H, J=7Hz), 6,622 (td, 1H, J=1Hz, J=7Hz), 6,123 (d, 1H, J=7Hz), 3,422 (s, 2H), 3,210-3,102 (m, 3H), 1,975-1,871 (m, 2H), 1,437-1,371 (m, 1H), 1,142-1,084 (m, 7H), 0,938-0,807 (m, 1H), 0,791-0,766 (m, 6H).

Exemplul 122. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)metil]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeu general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,02 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et_3N , 1,02 mmoli clorură de 2-izopropilbenzoil, 4,0 ml CH_2Cl_2 , 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et_3N , 4,0 ml acid acetic glacial, 0,45 g (7,1 mmoli) cianoborhidru de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO_2 , 100% CH_2Cl_2) pentru a da 0,130 g solid (p.t. 73-74°C). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,424-7,328 (m, 6H), 7,259-7,222 (m, 2H), 7,197-7,082 (m, 3H), 6,996 (t, 1H, J=7Hz), 6,638 (td, 1H, J=1,5Hz, J=8Hz), 6,195 (d, 1H, J=7Hz), 3,440 (s, 2H), 3,268-3,133 (m, 2H), 2,630-2,528 (m, 1H), 2,332-2,147 (m, 3H), 2,332-2,147 (m, 7H).

Exemplul 123. 3-[(2-Clorfenil)metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeu general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,15 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et_3N , 0,15 ml (1,15 mmoli) clorură de 2-clorbenzoil, 4,0 ml CH_2Cl_2 , 4,0 ml acetonitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă,

MD 1560 G2

41

4,0 ml acid acetic glacial, 0,720 g (11,5 mmoli) cianoborhidru $\acute{r}$ ă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO $_2$, 100% CH $_2$ Cl $_2$) pentru a da 0,165 g solid (p.t. 51-53°C). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d $_6$) δ 11,062 (bs, 1H), 7,425-7,275 (m, 6H), 7,072 (td, 1H, J=1,5Hz, J=7,5Hz), 6,774 (td, 1H, J=1,2Hz, J=7,5Hz), 6,059 (dd, 1H, J=1,2Hz, J=7,5Hz), 3,428 (AB, 2H, JAB=16,5Hz), 3,191 (AB, 2H, JAB=17Hz), 1,964-1,884 (m, 2H), 1,450-1,384 (m, 1H), 1,63-1,118 (m, 1H), 0,951 (m, 1H), 0,802-0,776 (m, 6H).

Exemplul 124. 3-[(2-Clorfenil)metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,13 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et $_3$ N, 0,14 ml (1,15 mmoli) clorură de 2-clorbenzoil, 4,0 ml CH $_2$ Cl $_2$, 4,0 ml acetoneitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et $_3$ N, 4,0 ml acid acetic glacial, 0,50 g (7,9 mmoli) cianoborhidru $\acute{r}$ ă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO $_2$, 100% CH $_2$ Cl $_2$ la 0,5% metanol în CH $_2$ Cl $_2$) pentru a da 0,130 g solid (p.t. 185-187°C). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d $_6$) δ 11,351 (bs, 1H), 7,464-7,282 (m, H), 7,054 (t, 1H, J=7Hz), 6,679 (td, 1H, J=1Hz, J=7,5Hz), 5,797 (d, 1H, J=7Hz), 3,586 (s, 2H), 3,472 (s, 2H).

Exemplul 125. 6-Ciclopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-fenilmetil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,10 mmoli) 6-ciclopentilmetil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et $_3$ N, 0,13 ml (1,10 mmoli) clorură de benzoil, 4,0 ml CH $_2$ Cl $_2$, 4,0 acetoneitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et $_3$ N, 4,0 ml acid acetic glacial, 0,50 g (7,9 mmoli) cianoborhidru $\acute{r}$ ă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO $_2$, 100% CH $_2$ Cl $_2$) pentru a da 0,188 g solid (p.t. 53-55°C). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d $_6$) δ 10,849 (bs, 1H), 7,371-7,284 (m, 5H), 7,040-7,004 (m, 3H), 6,747-6,724 (m, 2H), 3,395 (s, 2H), 3,117 (AB, 2H, JAB=17,5Hz), 2,059-1,950 (m, 2H), 1,652-1,578 (m, 2H), 1,561-1,289 (m, 5H), 1,021-0,844 (m, 2H).

Exemplul 126. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-fenilmetil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,15 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-n-pentil-6-fenil-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et $_3$ N, (0,13 ml, 1,15 mmoli) clorură de benzoil, 4,0 ml CH $_2$ Cl $_2$, 4,0 acetoneitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et $_3$ N, 4,0 ml acid acetic glacial, 0,50 g (7,9 mmoli) cianoborhidru $\acute{r}$ ă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO $_2$, 100% CH $_2$ Cl $_2$) pentru a da 0,215 g ulei. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d $_6$) δ 10,850 (bs, 1H), 7,367-7,287 (m, 5H), 7,018-7,002 (m, 3H), 6,724-6,700 (m, 2H), 3,380 (AB, 2H, JAB=14Hz), 3,096 (AB, 2H, JAB=17Hz), 1,950-1,820 (m, 2H), 1,230-1,100 (m, 5H), 1,080-0,920 (m, 1H), 0,775 (t, 2H, J=7Hz).

Exemplul 127. 3-[(3-Clormetilfenil)metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,300 g (1,13 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă, 0,17 ml (1,2 mmoli) Et $_3$ N, 0,13 ml (1,13 mmoli) clorură de 3-(clormetil)benzoil, 5,0 ml CH $_2$ Cl $_2$, 5,0 acetoneitril, 0,05 ml (0,5 mmoli) cianhidrină de acetonă, 0,35 ml (2,5 mmoli) Et $_3$ N, 6,0 ml acid acetic glacial, 0,50 g (67,9 mmoli) cianoborhidru $\acute{r}$ ă de sodiu. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO $_2$, hexan/acetat de etil 4/1 la hexan/acetat de etil 3/2) pentru a da 0,118 g solid (p.t. 135-137°C). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d $_6$) δ 11,211 (s, 1H), 7,418-7,280 (m, 10H), 7,088 (d, 1H, J=7,5Hz), 6,975 (t, 1H, J=7,5Hz), 6,689 (s, 1H), 6,513 (d, 1H, J=7,5Hz), 4,498 (s, 2H), 3,540 (s, 2H), 3,447 (s, 2H).

Exemplul 128. 5,6-Dihidro-3-(benzoilcarbonil)-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compușii doriți se prepară adăugând într-un vas de reacție 0,500 g (1,88 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă și 10,0 ml diclormetan anhidru urmat de adăugarea a 0,22 ml (1,88 mmoli) clorură de benzoil și 0,28 ml (2,0 mmoli) Et $_3$ N. Amestecul este lăsat să se agite timp de 15 min și apoi se diluează cu eter dietilic. Amestecul se spală apoi de 2 ori cu NaHCO $_3$ saturat și stratul organic se usucă cu MgSO $_4$. Solventul se îndepărtează apoi în vid, reziduul se redizolvă în CH $_3$ CN și se tratează apoi cu 0,56 (4,0 mmoli) Et $_3$ N și cianhidrină de acetonă. Amestecul este lăsat să se agite timp de 18 h și apoi se diluează cu eter dietilic. Amestecul se spală apoi cu HCl 1,0 N și se usucă cu Na $_2$ SO $_4$ și solventul se îndepărtează în vid. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO $_2$, hexan/acetat de etil 3/2) pentru a da 0,357 g solid (p.t. 66-68°C). ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7,495-7,208 (m, 15H), 3,558 (s, 2H).

Exemplul 129. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6,6-dipentil-3-fenilmetiltio-2H-piran-2-onă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 4 pentru a da un ulei. ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7,3-7,14 (m, 5H), 3,8 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,5-1,35 (m, 4H), 1,26-1,11 (m, 12H), 0,87-0,80 (t, 6H).

Exemplul 130. 5,6-Dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-2(1H)-piridinonă ($\pm$)

Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 3 utilizând 95,6 mg de 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2(1H)-piridinonă, 180 mg de ester S-metilfenilic al acidului toluen-4-tiosulfonic (preparat așa

MD 1560 G2

42

cum se descrie în Ranasinghe & Fuchs, Syntetic ComMunications 18:227, 1988) și trietilamină în 5 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând CH_2Cl_2 /izopropanol 99/1 la 95/5 ca eluant dă un solid (p.t. 184-186°C). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,28 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,98 (d, 2H), 3,52 (qn, 1H), 4,85 (t, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,55 (s, 1H).

5 *Exemplul 131. 4-Hidroxi-3-[(1-izopropil-4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)tio]-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-onă ($\pm$)*

Compușii doriți se prepară adăugând într-un vas de reacție 0,250 g (0,85 mmoli) 4-hidroxi-6,6-difenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă și 4,5 de t-butanol anhidru urmate de adăugarea a 0,151 g (0,850 mmoli) n-bromsuccinimidă. Amestecul este lăsat să se agite timp de 1 h la întuneric și solventul se îndepărtează apoi în vid. Reziduul se dizolvă apoi în CH_2Cl_2 și amestecul se spală cu H_2O . Stratul organic se usucă cu Na_2SO_4 și solventul se îndepărtează în vid. Reziduul rezultat se redizolvă apoi în 6,0 ml CH_2Cl_2 și se tratează cu 0,184 g (1,28 mmoli) de 1-izopropilimidazolidin-2-ionă (preparat prin procedeul descris de A.F. McKay et al., J.Am.Chem.Soc. 78:1618, 1956) urmată de 0,084 ml (0,85 mmoli) piperidină. Amestecul este lăsat să se agite 14 h la întuneric și se diluează cu CH_2Cl_2 suplimentar și amestecul se spală cu H_2O . Stratul organic se usucă cu Na_2SO_4 și solventul se îndepărtează în vid. Solidul rezultat se supune apoi cromatografiei pe coloană (SiO_2 CH_2Cl_2 /acetat de etil - 1/1, CH_2Cl_2 /acetat de etil/metanol - 14/4/1) pentru a da un solid care se redizolvă în CH_2Cl_2 , se filtrează printr-un filtru din fibre de sticlă, și solventul se îndepărtează în vid pentru a da 0,234 g compus din titlu (p.t. 160-162°C). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,732 (s, 1H), 7,240-7,336 (m, 4H), 7,277-7,212 (m, 3H), 7,137 (t, 1H), 7,420-7,336 (m, 4H), 7,277-7,212 (m, 3H), 7,137 (t, 1H, J=7Hz), 7,080-7,060 (m, 2H), 3,970-3,904 (m, 1H), 3,842 (t, 2H, J=10Hz), 3,602-3,517 (m, 2H), 2,925 (AB, 2H, JAB=16Hz), 2,617-2,540 (m, 1H), 2,315-2,240 (m, 1H), 2,160-2,025 (m, 2H), 1,206-1,180 (m, 6H).

20 *Exemplul 132. 4-Hidroxi-3-[(1-izopropil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)tio]-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă ($\pm$)*

25 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general 8 utilizând următoarele: 0,250 g (0,850 mmoli) 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă, 3,5 ml t-butanol, 0,151 g (0,85 mmoli) n-bromsuccinimidă, 6,0 ml CH_2Cl_2 , 0,270 g (1,70 mmoli) 1-izopropiltetrahidropirimidin-2-ionă, preparată prin procedeul descris de A.F.McKay et al., J.Am.Chem.Soc. 78:1618 (1956), 0,84 ml (0,85 mmoli) piperidină. Purificarea se realizează supunând reziduul final cromatografiei pe coloană (SiO_2 , CH_2Cl_2 /acetat de etil 1/1 la acetat de etil/ CH_2Cl_2 /metanol - 2/14/1) pentru a da un solid care se redizolvă în CH_2Cl_2 , se filtrează prin filtru din fibre de sticlă și solventul se îndepărtează în vid pentru a da 0,356 g compus din titlu (p.t. 103-105°C). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,440-7,371 (m, 4H), 7,296 (t, 1H, J=7Hz), 7,233 (t, 2H, J=7Hz), 7,139 (t, 1H, J=7Hz), 7,077 (d, 2H, J=7Hz), 6,515 (bs, 1H), 4,365-4,300 (m, 1H), 3,335-3,308 (m, 2H), 4,024-2,924 (m, 4H), 2,624-2,548 (m, 1H), 2,341-2,256 (m, 1H), 2,156-2,061 (m, 2H), 1,763-1,737 (m, 2H), 1,201-1,180 (m, 6H).

30 *Exemplul 133. 6-(2-Benzo)[1,3]dioxol-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-izopropil-5-metil-fenil)tio]-2H-piran-2-onă ($\pm$)*

35 Compusul din titlu se prepară așa cum se descrie în procedeul general iii utilizand 400 mg de 6-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-2H-piran-2-onă, 415 mg de S-(2-izopropil-5-metilfenil), ester al acidului toluen-4-tiosulfonic și 0,17 ml de trietilamină în 20 ml de etanol absolut. Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei. Purificarea prin cromatografie rapidă utilizând hexan/izopropanol (90/10 la 50/50) ca eluant dă un solid (p.t. 83-85°C). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,21 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,20-2,40 (m, 3H), 2,60-2,75 (m, 1H), 3,30 (dd, 2H), 3,42 (q, 1H), 5,89 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,64 (bs, 1H).

Determinarea inhibării HIV

45 *Materii prime*

Tampon DTT. 1,0 mM ditiotreitrol se prepară zilnic proaspăt în polietilenglicol 0,1% (mM 8000) 80 mM NaOAc, 160 mM NaCl, 1,0 mM EDTA și ajustat la pH 4,7 cu HCl.

Proteaza HIV-1. Enzima se obține de la Bachem Bioscience Inc. Enzima nediluată se dizolvă la 80°C și se diluează de 50 de ori cu tampon DTT. Soluția este menținută la 0°C pe gheață cu apă și se utilizează în experiment la 20 min de la dizolvare.

Substrat de enzimă. Substratul III de la Bachem Bioscience Inc. este undecapeptida H-His-Lys-Ala-Arg-Val-Leu-p-Nitrofenilalanină-Glu-Ala-Norleucină-Ser-NH₂ (puritate >97%). Se prepară soluție de rezervă de 200 mM în tampon DTT și se depositează pe gheață. Soluția de substrat se prepară zilnic proaspăt.

55 *Compus de testat.* 10 mM de inhibitor (I) în sulfoxid dimetilic (DMSO) se diluează la 200 mM cu tampon DTT. Din soluția de rezervă 200 mM se obține de rezervă 10 mM cu DMSO 2% în tampon DTT. Cele două soluții de inhibitor se utilizează pentru a obține soluții de (I) finale = 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5 și 0 mM reacție (volumul total de inhibitor 50 ml).

MD 1560 G2

43

Test. În fiecare eprubetă de reacție se adaugă 20 ml de substrat (concentrația finală de 40 mM), 50 ml de inhibitor la o concentrație astfel, încât diluția finală să producă concentrația de testat și 20 ml de tampon DTT. Placa de reacție (cu 96 godeuri) este incubată la 37°C timp de cel puțin 5 min.

- 5 10 ml de protează diluate se adaugă în eprubeta de reacție în timp ce placa este agitată. O dată timp de 10 s, placă este dusă din nou la blocul de încălzire la 37°C (volumul final de reacție 100 ml).

- 10 Reacția este incubată timp de 5 min la 37°C. Reacția este oprită plasând placa de reacție pe agitator și adăugând 20 ml de acid trifluoracetic (TFA) 10% și agitând 10 s. Cantitatea de proteoliză este determinată apoi separând substratul nescindat și două produse scindate prin HPLC cu fază reversată, în timp ce se măsoară absorbanta la 220 nm pentru a determina suprafețele relative ale picurilor celor trei componente. Suprafețele relative ale picurilor sunt utilizate pentru a calcula % de conversie față de produs ca o funcție a concentrației de inhibitor. Datele sunt reprezentate grafic ca % martor (raportul % conversiei în prezența și absența inhibitorului x 100) în funcție de concentrația de inhibitor și prevăzută cu ecuația $Y=100/1 - (X/IC_{50})^A$, unde IC_{50} este concentrația inhibitorului la inhibare 50% și A este panta curbei inhibiției.

Rezultatele inhibării proteazei HIV sunt ilustrate în tabelul 1.

15

Tabelul 1

Exemplu	Concentrația de inhibitori 50% (mM)
2	1,9
5	0,40
14	2,5
22	1,1
29	0,26
35	0,12
37	0,26
39	0,050
40	0,060
44	0,32
50	0,088
52	2,0
56	0,005
57	0,65
61	0,22
66	0,39
70	0,11
71	0,10
75	0,028
90	0,14
92	0,27
94	0,22
95	1,09
107	0,110
114	0,079
119	0,097

Activitatea anti-HIV-1

- 20 Utilizând procedeele generale Pauwels et al. (J.Virol.Methods, 16, 171-185, 1987) și Mann et al. (AIDS Research and Human Retroviruses, 253-255, 1987) se realizează testările antivirale ale infecției active cu HIV-1 pe linia celulară H9. Culturile se infectează sub formă de șarje în 1 ml de mediu RPMI 1640/10% ser fetal de vițel conținând 10^5 doze infecțioase de HIV-1 iib pentru o multiplicare efectivă a infecției de 0,01. După 2 h de absorbție virală, celulele se spală o dată și se introduc în plăci de microtitrare cu 96 godeuri cu o densitate de 10^4 celule la un godeu. Compușii testați se adaugă pentru a produce concentrația dorită de medicamente și 0,1% DMSO într-un volum final de 200 ml. Paralel se mențin culturi neinfectate pentru testul de citotoxicitate XTT la 7 zile după infectare. Culturile se testează pentru determinarea replicării virale prin testul de reverstranscriptază
- 25 la 4 și 7 zile după infectare.

Activitate antivirală pe celulele H9

Exemplu	Concentrația pentru protecție, 50% mM
94	29
95	39

MD 1560 G2

44

107	8
114	26
119	59

- 5 Combi-nația de inhibitor de protează cu alte tratamente de SIDA, cum ar fi inhibitorii de reverstranscriptază HIV-AZT sau ddC, fără a se limita la acestea, poate produce rezultate sinergice (J.C.Craig et al., Antiviral Chem. Chemother., 413-161-166 (1993); E.V.Connell et al., Antimicrob Agents Chemother., 38:348-352 (1994); D.M.Lambert et al., Antiviral Res., 21:327-342 (1993); A.M.Caliedo et al., Clin.Infect.Dis., 1814:516-524 (1994)).

- 10 Compușii din invenție prezintă activitate antibacteriană atunci când sunt testați prin metoda microtitrării la diluție, așa cum au descris Heifetz et al., Antimicrob Agents & Chemother. 6:124 (1974), care este încorporat aici prin referință.

- 10 Utilizând metoda de referință de mai sus, s-au obținut următoarele valori minime ale concentrației inhibitoare (MICs în mg/ml) pentru compușii reprezentativi din invenție față de patogenii grampozitivi relevați clinic care au devenit foarte rezistenți la terapia convențională din ultimii ani.

Activitate antibacteriană, mg/ml

	Exemplul	Exemplul	Exemplul
<i>Staphylococcus aureus</i> H228	25	50	6,25
<i>Staphylococcus aureus</i> VC-76	25	100	12,5
<i>Enterococcus faecalis</i> MGH2	100	50	25
<i>Streptococcus pneumonia</i> 5V-1	25	50	12,5
<i>Streptococcus pyogenes</i> C203	25	50	25

- 15 Specialiștilor în domeniu le va fi clar că sunt posibile și alte compoziții care aici nu sunt descrise în mod specific. Astfel de compoziții sunt considerate ca făcând parte din domeniul prezentei invenții. Prin urmare invenția nu trebuie limitată la descrierea și exemplele prezentate, ci numai de revendicările care urmează.

MD 1560 G2

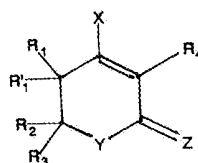
45

(57) Revendicări:

1. Compuși sau sărurile lor farmaceutic acceptabile cu formula generală I

5

10



I

15

in care

X reprezintă OR_5 , NHR_5 , CH_2OR_5 , CO_2R_6 sau SR_5 , in care R_5 reprezintă R_6 sau COR_6 , unde R_6 reprezintă independent H, o grupare alchil cu catenă liniară conținând de la 1 la 6 atomi de carbon, o grupare alchil ramificată sau ciclică conținând de la 3 la 7 atomi de carbon, un alchilcicloalchil de 5-9 atomi de carbon, benzil, fenil sau un heterociclu;

20

Z reprezintă O sau S;

Y este O, S, C (R_6)₂, NF sau NR_6 ;

R_1 și R_1' reprezintă fiecare independent $[CH_2]_{n1}-[W_1]_{n2}-[AR]_{n2}-[CH_2]_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$;

R_2 este selectat in mod independent din grupa de structuri din care este selectat R_1 cu condiția că dacă

25

W_1 reprezintă un heteroatom, $n1$ reprezintă un întreg de la 1 la 4;

R_3 este selectat in mod independent din grupa de structuri din care este selectat R_1 cu condiția că dacă W_1 este un heteroatom, $n1$ este un întreg de la 1 la 4;

R_2 și R_3 pot fi luați împreună pentru a forma un ciclu cu 3, 4, 5, 6, sau 7 membri, nesubstituit sau substituit, în care substituenții sunt una sau mai multe din grupările R_7 definite mai jos;

30

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

$n1$, $n2$, $n3$, $n4$ și $n5$ sunt independent întregi respectiv de la 0 la 4, de la 0 la 1, de la 0 la 4, de la 0 la 1 și de la 0 la 2;

W_1 , W_2 și W_4 reprezintă independent O, $OCONR_7$, $S(O)_{n5}$, CO, $C(\equiv NR_7)$ NR_7 , $CR_7 \equiv CR_7$, $C \equiv C$, NR_7 ,

CS, $C \equiv N-R_7$, $C \equiv NOR_7$, NR_7SO_2 , SO_2NR_7 , $C \equiv C(R_7)_2$, $CR_7N(R_7)_2$, CR_7OR_7 , $C(R_7)_2$, NCO_2R_7 , NR_7CO_2 ,

35

CO_2 , $NCON(R_7)_2$, NR_7CONR_7 , $NCOR_7$, NR_7CO , sau $CONR_7$;

W_3 este selectat dintre O, $OCONR_7$, $S(O)_{n5}$, NR_7 , NR_7SO_2 , SO_2NR_7 , NCO_2R_7 , NR_7CO_2 , $-O-CO$,

$NCON(R_7)_2$, NR_7CONR_7 , $NCOR_7$, și $-NR_7CO$;

R_7 este independent H, Ar, o grupare alchil sau alchenil liniară sau ramificată conținând de la 1 la 6 atomi de carbon, sau doi R_7 pot fi luați împreună pentru a forma un ciclu de 3-7 atomi, sau un derivat substituit al acestora, în care substituenții sunt unul sau mai mulți dintre CO_2R_6 , COR_6 , $CON(R_6)_2$, $NR_6CON(R_6)_2$, NR_6COR_6 , OR_6 , $S(O)_{n5}R_6$, $N(R_6)_2$, Cl, Br, F, CF_3 , Ar, OAr, sau $S(O)_{n5}Ar$;

40

Ar reprezintă independent fenil, naftil, un heterociclu de 5 sau 6 membri conținând de la 1 la 4 heteroatomi, un cicloalchil conținând de la 3 la 6 atomi, un sistem ciclic fuzionat conținând 8-10 atomi, sau un derivat substituit al acestora, în care substituenții sunt selectat din grupa constand din F, Cl, Br, CN, NO_2 ,

45

$(CH_2)_{n6}R_6$, $(CH_2)_{n6}C(Me) \equiv CH_2$, $(CH_2)_{n6}N(R_6)_2$, $(CH_2)_{n6}NR_6CON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n6}NR_6COR_6$, $(CH_2)_{n6}OR_6$, $(CH_2)_{n6}OCOR_6$, $(CH_2)_{n6}OCON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n6}CO_2R_6$, $(CH_2)_{n6}CON(R_6)_2$, $(CH_2)_{n6}COR_6$, CF_3 , $(CH_2)_{n6}S(O)_{n5}R_6$, OCH_2O , sau $O(CH_2)_2O$; și

$n6$ este independent un întreg de la 0 la 3.

2. Compuși conform revendicării 1, în care

50

X reprezintă OR_5 sau NHR_5 ;

Z reprezintă O;

Y reprezintă $C(R_6)_2$, S, NF sau NR_6 ; și

R_1 și R_1' reprezintă H.

3. Compuși conform revendicării 2, care sunt selectați din grupa constând din:

5-(3-clorfenil)-2-[(2-feniletil)tio]-1,3-ciclohexandionă;

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

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

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

MD 1560 G2

46

4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-6(2-feniletil)-5,6-dihidro-1H-piridin-2-onă;
3-hidroxi-2-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-5-fenil-5-(2-feniletil)-ciclohex-2-enonă și
3-hidroxi-2-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-5-fenil-ciclohex-2-enonă.

4. Compuși conform revendicării 1, în care

X reprezintă OR₅ sau NHR₅;

Z reprezintă O;

Y reprezintă O, și

- 5 R₂ și R₃ fac parte dintr-un ciclu de 3, 4, 5, 6 sau 7 membri, nesubstituit sau substituit, fiind selectați din grupa H, Ar, o grupare alchil sau alchenil liniară sau ramificată conținând de la 1 la 6 atomi de carbon sau un derivat substituit al acestora, în care substituenții sunt unul sau mai mulți dintre CO₂R₆, COR₆, CON(R₆)₂, NR₆CON(R₆)₂, NR₆COR₆, OR₆, S(O)_nR₆, N(R₆)₂, Cl, Br, F, CF₃, Ar, OAr sau S(O)_nAr.

5. Compuși conform revendicării 4, care sunt selectați din grupa constând din:

2,3-dihidro-4'-hidroxi-3,3-dimetil-5'-[(2-izopropilfenil)tio]-spiro[4H-1-benzopiran-4,2'-[2H]piran]-6' (3' H)-onă;
2,3-dihidro-4'-hidroxi-2,2-dimetil-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[1H-inden-1, 2'-[2H]piran]-6' (3' H)-onă;
2,3-dihidro-4'-hidroxi-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[1H-inden-1,2'-[2H]piran]-6' (3' H)-onă;
4''-hidroxi-5''-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]dispiro[ciclopropan-1,2' (3' H)-[1H]inden-1', 2''-[2H]piran]-6'' (3'' H)-onă;
3,4-dihidro-4'-hidroxi-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[naftalen-1(2H), 2'-[2H]piran]-6' (3' H)-onă;
3,4-dihidro-4'-hidroxi-2,2-dimetil-5'-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-spiro[naftalen-1,2'-[2H]piran]-6' (3' H)-onă și
3', 4'-dihidro-4''-hidroxi-5''-[(5-metil-2-izopropilfenil)tio]-dispiro[ciclopropan-1,2' (1' H)-naftalen-1', 2''-[2H]piran]-6'' (3'' H)-onă.

- 10 6. Compuși conform revendicării 1, în care

X reprezintă OR₅ sau NHR₅;

Z reprezintă O;

Y reprezintă O și

R₃ reprezintă H.

- 15 7. Compuși conform revendicării 6, care sunt selectați din grupa constând din:

5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(3-fenilpropil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-fenoxietil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metiltiofenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-metilfenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
6-(4-clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
6-(3-clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-6-[4(fenilmetoxi)fenil]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-6-(4-metoxifenil)-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-6-(4-metiltiofenil)-3-[(2-fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-6-(4-metilfenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
6-[1,1'-difenil]-4-il-5,6-dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
6-(3-clorfenil)-5,6-dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
6-[[1,1'-difenil]-4-iloxi]metil]-5,6-dihidro-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
4-[2,3-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-5-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-il]benzonitril;
6-(4-trifluormetilfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
6-(3,5-diclorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
6-(pentafluorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilfenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
6-(2-clorfenil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
acid 1-[4-[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]fenil]-5-fenil-1H-pirol-2-propa-
noic;

MD 1560 G2

47

- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-hidroxifenil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(4-hidroxifenil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 acid [4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-6-il]fenoxi]acetic;
 acid [4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-6-il]fenoxi]acetic;
 ester etilic al acidului [4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-6-il]fenoxi]acetic;
 ester etilic al acidului [4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-6-il]fenoxi]acetic;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[4-[2-(4-tiomorfolin)etoxi]fenil]-2H-piran-2-onă-S,S-dioxid;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-feniletil)tio]-6-[4-[2-(4-tiomorfolin)etoxi]fenil]-2H-piran-2-onă-S,S-dioxid;
 acid 4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-6-il]benzoic;
 acid 4-[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-6-il]benzoic;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă și
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă.
 8. Compuși conform revendicării 1, în care
 X reprezintă OR₅ sau NHR₅;
 Z reprezintă O;
 Y reprezintă O;
- 5 R₄ reprezintă -S(O)_{n5} - [CH₂]_{n3} - [W₄]_{n4} - [Ar]_{n2} - [CH₂]_{n3} - [W₂]_{n4} - R₇;
 R₂ și R₃ nu sunt hidrogen și nu fac parte dintr-un ciclu substituit de 3, 4, 5, 6 sau 7 membri.
 9. Compuși conform revendicării 8, în care
 R₄ reprezintă -S-[CH₂]_{n3}-[W₄]-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇.
10. Compuși conform revendicării 9, care sunt selectați din grupa constând din:
 6-[1,1'-difenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-metilpropil)-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 6-[1,1'-difenil]-4-il-6-butil-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 15 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-propil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-6-propil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 20 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
- 25 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-6-(2-feniletil)-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 N-(1,1'-dimetiletil)-1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]metil]-
 ciclohexancarboxamidă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[(tetrahidro-3-furanyl)metil]-2H-piran-2-onă;
 fenilmetil 2-(1-metiletil)-2-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-
 30 il]metil]hidrazincarboxilat;
 N-[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]metil]ciclopentil]uree;
 N-[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]metil]ciclopentil]-N'-
 (fenilmetil)uree;
 fenilmetil[1-[[3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-5-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-il]metil]ciclopentil]
 35 til]carbamat;
 6-[(2,3-dimetil-1H-pirol-1-il)metil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(2-feniletil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-morfolinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-morfolinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 40 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-morfolinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-tiomorfolinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-tiomorfolinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-tiomorfolinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;

MD 1560 G2

48

- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-morfolin-4-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(5-morfolin-4-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(3-tiomorfolin-4-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-tiomorfolin-4-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(5-tiomorfolin-4-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(3-piperazin-1-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-piperazin-1-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-(5-piperazin-1-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(fenilmetil)tio]-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxopentil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[2-(4-piridil)etil]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(5-hidroxi-2-metilfenil)etil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(3-morfolin-4-il)feniletil]-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-feniletil]-3-[(fenilmetil)tio]-6-(4-piridil)-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[2-(2-tienil)etil]-2H-piran-2-onă;
 6-[2-(2-furil)etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-3-[(fenilmetil)tio]-6-[2-(1H-pirol-2-il)etil]-2H-piran-2-onă.
 11. Compuși conform revendicării 8, în care
 R_4 reprezintă $-S-[Ar]_{n2}-[CH_2]_{n3}-[W_2]_{n4}-R_7$.
 12. Compuși conform revendicării 11, care sunt selectați din grupa constând din:
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-3-[[2(1-metiletil)fenil]tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 6-butil-3-[(1-etil-1H-indol-3-il)tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-morfolinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-morfolinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-morfolinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-tiomorfolinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-tiomorfolinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-tiomorfolinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-6-fenil-3-[(2-izopropilfenil)tio]-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(4-morfolin-4-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(5-morfolin-4-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(3-tiomorfolin-4-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(4-tiomorfolin-4-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(5-tiomorfolin-4-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(3-piperazin-1-il-3-oxopropil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(4-piperazin-1-il-4-oxobutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(5-piperazin-1-il-5-oxopentil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxopentil]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 metil-2-t-butil-3-[[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-3-il]tio]benzoat;

MD 1560 G2

49

- acid 5-[3,6-dihidro-4-hidroxi-5-[[5-metil-3-(3-piridinilmetoxi)-2-izopropilfenil]tio]-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il]pentanoic;
- 3-[[5-etil-2-(1-metil-2-hidroxietyl)fenil]tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă;
- acid 5-[5-[(2-ciclopentil-5-izopropilfenil)tio]-3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il]pentanoic;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-6-fenil-3-[[2-[2-(3-piridinil)etil]fenil]tio]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[[5-(2-hidroxietyl)-3-(2-feniletil)-2-izopropilfenil]tio]-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă;
- 4[[5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6,6-difenil-2H-piran-3-il]tio]-2-hidroxiindan;
- 3-[[4,5-dietil-2-(1-hidroxietyl)fenil]tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă;
- 3-[[1,4-di-terț-butil-1H-imidazol-2-il]tio]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-feniletil)-6-fenil-2H-piran-2-onă;
- 6-[2-[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)fenil]etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
- 6-[2-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)fenil]etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
- 6-[2-[4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)fenil]etil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
- 1-hidroxi-4-[2-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]etil]-1H-piridin-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-[2-(1H-indol-5-il)etil]-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-(2-feniletil)-6-[4-[(piridin-3-il)metoxi]fenil]-2H-piran-2-onă;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-fenil-6-[5-(fenilmetil)amino-2,2-dimetil-pentil]-2H-piran-2-onă;
- benzilamida acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]-4,4-dimetil-pentanoic;
- 1-[2-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]-1-feniletil]-3-piridin-2-ilmetiluree;
- 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(5-hidroxi-pentil)-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
- ester terț-butilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
- 6-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)butil]-5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
- ester fenilmetilic al acidului 1-[[3,5-dihidro-4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il]metil]ciclohexil]metilcarbamic;
- ester metilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
- ester etilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
- ester propilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
- ester izopropilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
- ester terț-butilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
- ester benzilic al acidului 5-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
- ester terț-butilic al acidului [3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]propil]carbamic;
- ester benzilic al acidului [3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]propil]carbamic;
- 1-benzil-3-{3-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]-propil}uree;
- benzilamida acidului 4-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]butan-1-sulfonic;
- amida acidului 4-[4-hidroxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]butan-1-sulfonic;
- 4-hidroxi-3-[(2-izopropilfenil)tio]-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
- 4-hidroxi-6-izobutil-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
- 3-[(2-terț-butil-furan-3-il)tio]-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;

MD 1560 G2

50

- 4-hidroxi-3-[(3-izopropil-piridin-4-il)tio]-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 3-[(2-ciclopentil-piridin-3-il)tio]-4-hidroxi-6-pentil-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 4-hidroxi-6-izobutil-3-[(3-izopropil-izoxazol-4-il)tio]-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 5 ester al acidului 5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-2-(2-feniletil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilacetic;
 ester al acidului 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)etil]-5-[(2-izopropil-5-metilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-4-ilpropionic;
 acid 5-[4-izobutiriloxi-5-[(2-izopropilfenil)tio]-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic.
 13. Compuși conform revendicării 1, în care
 X reprezintă OR₅ sau NHR₅;
 Z reprezintă O;
 Y reprezintă O;
 R₂ și R₃ nu sunt hidrogen și nu fac parte dintr-un ciclu de 3, 4, 5, 6 sau 7 membri; și
 R₄ reprezintă [W₃]-[CH₂]_{n3}-[W₄]_{n4}-[Ar]_{n2}-[CH₂]_{n3}-[W₂]_{n4}-R₇, în care W₃ reprezintă -O, -OCONR₇
 15 sau -OCO.
 14. Compuși conform revendicării 13, în care
 W₃ reprezintă -O.
 15. Compuși conform revendicării 14, care sunt selectați din grupa constând din:
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[5-metil-2-(1-metiletil)fenoxi-6-fenil]-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă;
 20 4-hidroxi-3-(2-izopropilfenoxi)-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 4-hidroxi-3-(2-izopropil-5-metilfenoxi)-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 3-(2-terț-butilfenoxi)-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 acid 5-[5-(2-ciclopentilfenoxi)-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic;
 4-hidroxi-3-(2-izopropil-5-metilfenoxi)-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă și
 25 6-ciclopentilmetil-4-hidroxi-3-(2-izopropilfenoxi)-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă.
 16. Compuși conform revendicării 1, în care
 X reprezintă OR₅ sau NHR₅;
 Z reprezintă O;
 Y reprezintă O;
 30 R₂ și R₃ nu reprezintă hidrogen și nu reprezintă un ciclu de 3, 4, 5, 6 sau 7 membri substituit sau nesubstituit, și
 W₃ este selectat din grupa constând din NR₇CO₂, NR₇SO₂, NR₇, NCON(R₇)₂, NR₇CONR₇, NCOR₇ și NR₇CO.
 17. Compuși conform revendicării 16, care sunt selectați din grupa ce constă din:
 35 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(3-metilbutil)-3-[(4-metilpentil)(fenilmetil)amino]-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 3-diizobutilamino-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-6-(2-feniletil)-6-fenil-3-(N-fenil-N-propilamino)-2H-piran-2-onă;
 3-(3,4-dihidro-2H-chinolin-1-il)-6-hexil-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 5,6-dihidro-4-hidroxi-3-[(2-izopropil-5-metilfenil)amino]-6,6-difenil-2H-piran-2-onă;
 40 6-butyl-3-[(1,4-di-terț-butyl-1H-imidazol-2-il)amino]-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 3-(ciclopropilfenilamino)-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 N-[3-[ciclopropil]-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]amino]fenil]benzensulfonamidă;
 amida acidului [3-[ciclopropil]-4-hidroxi-2-oxo-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]amino]fe-
 45 nil] chinolin-8-sulfonic;
 3-(ciclopropilfenilamino)-4-hidroxi-6-(2-feniletil)-6-propil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 4-hidroxi-6-izobutil-6-(2-feniletil)-3-(fenilpropilamino)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă;
 N-[4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]-N-fenil-metansulfonamidă;
 N-[6-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-4-hidroxi-2-oxo-6-fenil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]-N-(3-
 50 metilbutil)benzensulfonamidă și
 3-[ciclopentil(ciclopentilmetil)amino]-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-onă.
 18. Compuși și anume:
 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6,6-difenil-2H-piran-2-onă;
 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă;
 55 6-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă;
 3-brom-5,6-dihidro-4-hidroxi-(3-metilbutil)-6-fenil-2H-piran-2-onă și
 acid 5-[5-brom-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]pentanoic.
 19. Compuși și anume:

MD 1560 G2

51

5,6-dihidro-6-fenil-6-(2-feniletil)-2H-piran-2-onă;
6-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă;
6-(ciclopentilmetil)-5,6-dihidro-4-hidroxi-6-fenil-2H-piran-2-onă și
acid 5-(3,6-dihidro-4-hidroxi-6-oxo-2-fenil-2H-piran-2-il)pentanoic.

- 5 20. Compoziție farmaceutică pentru tratamentul infecțiilor sau bolilor provocate de bacterii care include o cantitate eficientă de substanță activă și un purtător acceptabil farmaceutic, **caracterizată prin aceea că** în calitate de substanță activă conține compus definit în revendicarea 1.
21. Compoziție farmaceutică pentru tratamentul infecțiilor sau bolilor provocate de retrovirusuri care include o cantitate eficientă de substanță activă și un purtător acceptabil farmaceutic, **caracterizată prin**
- 10 **aceea că** în calitate de substanță activă conține compus definit în revendicarea 1.
22. Metodă de tratament al infecțiilor sau bolilor prvoocate de retrovirusuri ce include administrarea remedului medicinal, **caracterizată prin aceea că** în calitate de remediu medicinal se aplică compus, definit în revendicarea 1, în cantitate necesară pentru asigurarea dozei eficiente de 0,01...100 mg/kg/zi.
- 15 23. Metodă de tratament al infecțiilor sau bolilor provocate de retrovirusuri ce include administrarea remedului medicinal, **caracterizată prin aceea că** în calitate de remediu medicinal se aplică compus, definit în revendicarea 1, în cantitate necesară pentru asigurarea dozei eficiente de 0,01...100 mg/kg/zi, în combinație cu inhibitorul transcriptazei inverse HIV.
- 20 24. Metodă de tratament al infecțiilor sau bolilor provocate de retrovirusuri ce include administrarea remedului medicinal, **caracterizată prin aceea că** în calitate de remediu medicinal se aplică compus, definit în revendicarea 1, în cantitate necesară pentru asigurarea dozei eficiente de 0,01...100 mg/kg/zi, în combinație cu AZT.
- 25 25. Metodă de tratament al infecțiilor sau bolilor provocate de retrovirusuri ce include administrarea remedului medicinal, **caracterizată prin aceea că** în calitate de remediu medicinal se aplică compusul, definit în revendicarea 1, în cantitate necesară pentru asigurarea dozei eficiente de 0,01...100 mg/kg/zi, în combinație cu ddC.

(56) Referințe bibliografice:

1. Biochem. Biophys, Ress.Comm., 188, 1992, p. 631-637
2. US 3 206276 A
3. US 3 931235 A
4. EP 278 742 A
5. US 3 818 046 A

Șef Direcție
Invenții:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria