

HR P20040133A A2



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



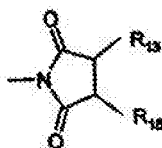
(21) Broj prijave:

HR P20040133A A2

HR P20040133A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

N je 1 do 4, R_2 i R_3 su nezavisno H, niži alkil, niži alkoksi, $-\text{NO}_2$, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NHR}_8$ ili $-\text{COOH}$, R_4 i R_7 su nezavisno H, niži alkil, ili niži hidroksialkil, R_5 je H, niži alkoksi, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$ ili $-\text{CN}$, R_6 je $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{19}$, $-\text{CF}_3$ ili



R_8 i R_{16} su nezavisno H ili acil, R_9 je H ili niži alkil, R_{10} je H, alkilsulfonil ili acil, R_{11} i R_{12} su nezavisno H, niži alkil ili acil, R_{13} i R_{18} su nezavisno H ili $-\text{OR}_{20}$, R_{14} i R_{19} su nezavisno H, acil, alkilsulfonil, $\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{17}$ ili $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{17}$, R_{15} je H ili NH_2 , R_{17} je H ili niži alkil, R_{20} je H ili acil, i njihove farmaceutske prihvatljive soli i esteri. Ovi spojevi su snažni inhibitori mehanizma izmjene $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ iona.

HR P20040133A A2

OPIS IZUMA

Područje tehnike

- 5 Prikazani izum odnosi se na nove terapijski aktivne spojeve kao i na farmaceutski prihvatljive soli i osjete, izum se također odnosi na farmaceutske kompozicije koje imaju navedene spojeve kao aktivnu komponentu. Spojevi koja su predmet izuma pokazuju snažno inhibitorno djelovanje na mehanizam izmjene $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ iona.

Osnova izuma

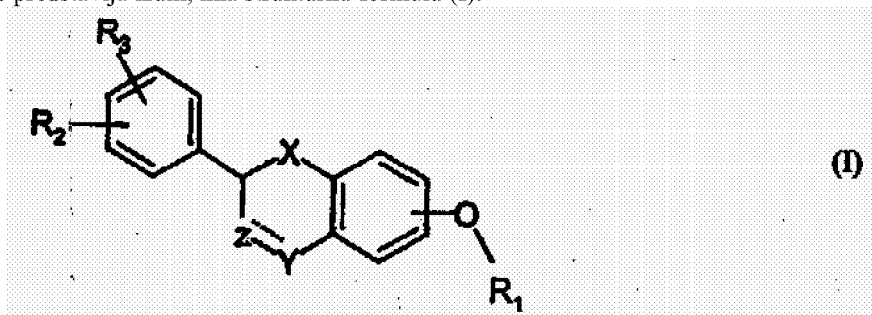
- 10 Mehanizam izbijene $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ iona je jedan od ionski transportnih mehanizama koji reguliraju koncentracije Na^+ i Ca^{2+} iona u stanici. Spojevi koja selektivno inhibiraju mehanizam $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ izmjene iona zato preveniraju suvišno nagomilavanje Ca^{2+} iona u stanici, odnosno predstavljaju osiguranje od mogućih oštećenja srčanog mišića u toku i poslije ishemije kao i u toku normalizacije protoka. Takvi spojevi su vrlo korisni za primjenu u liječenju ishemijske
- 15 bolesti srca, ishemijskih cerebralnih oštećenja, ishemijskih bolesti bubrega, zatim u zaštiti stanica u toku trombolitičke terapije (rastvaranja trombova), operacija na krvnim žilama, operacijama prenosnica na koronarnim arterijama, ili kod transplantacije organa kao i kod aritmija.

- 20 Spojevi sposobni da inhibiraju mehanizam razmjene $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ iona već su opisani ranije npr. u patentnoj publikaciji WO 97/09306, EP 0978506, EP 1031556, JP 1049752 i JP 11302235.

Kratki prikaz izuma

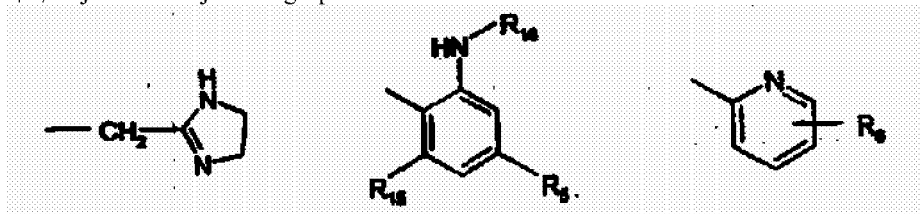
- 25 Za sada je utvrđeno da su spojevi osnovne formule (I) pojedinačno snažni inhibitori mehanizma izmjene $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ iona i kao takvi naročito korisni u terapiji aritmija.

Osnovni spoj koje predstavlja izum, ima strukturnu formulu (I):



gdje su supstituenti

- 30 X je -O-, -CH₂- ili -C(O)-;
 Z je -CHR₉- ili valencijska veza;
 Y je -CH₂-, -C(O)-, CH(OR₁₀)-, -CH(NR₁₁R₁₂)-, -O-, -S-, -S(O)- ili -S(O₂)- pod uvjetom da u slučaju valentno vezanog Z, supstituent za Y nije C(O); točkaste crtice predstavljaju takav primjer dvostruke veze gdje Z je -CR₉- a Y je -CH-, C(OR₁₀)- ili -C(NR₁₁R₁₂)-;
 35 R₁ je -(CH₂)_nNR₄R₇ ili jedna od slijedećih grupa:



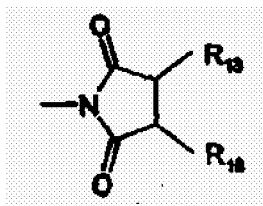
n je 1 do 4,

R₂ i R₃ su nezavisno H, niži alkil radikal, niži alkoksi, -NO₂, halogen, -CF₃, -OH, -NHR₈ ili -COOH,

R₄ i R₇ su nezavisno H, niži alkil ili niži hidroksi alkil radikal,

- 40 R₅ je H, niži alkoksi radikal, -CF₃, -NH₂ ili -CN grupa

R₆ je -NO₂, -NR₁₄R₁₉, ili



R₈ i R₁₆ su nezavisno H ili acil radikal,

R₉ je H ili niži alkil radikal,

R₁₀ je H, alkilsulfonyl ili acil radikal;

R₁₁ i R₁₂ su nezavisno H, niži alkil ili acil radikal,

R₁₃ i R₁₈ su nezavisno H ili -OR₂₀,

R₁₄ i R₁₉ su nezavisno H, acil, alkilsulfonyl, C(S)NHR₁₇ ili C(O)NH R₁₇,

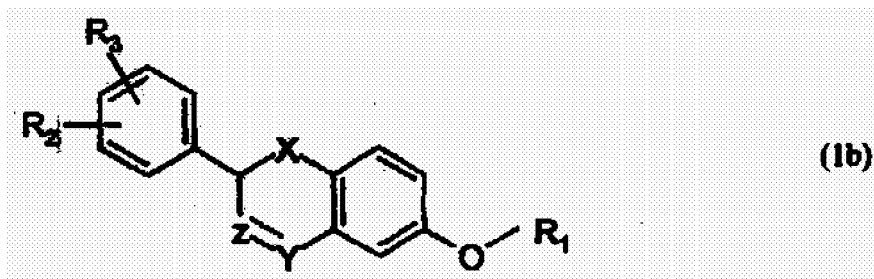
R₁₅ je H ili NH₂,

R₁₇ je H ili niži alkil radikal,

R₂₀ je H ili acil radikal,

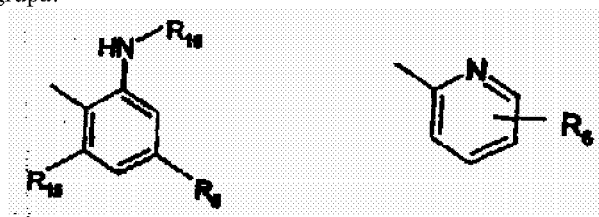
kao i njihove farmaceutski prihvatljive soli odnosno esteri.

U jednoj klasi; najpovoljnijih spojeva i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i estera su i spojevi koji imaju sljedeću formulu:



gdje su R₁, R₂, R₃, X, Y i Z isti kao što je navedeno u ranijem tekstu. U jednoj drugoj klasi povoljnih spojeva i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i estera s osnovnom formulom (I), imaju za X supstituent O a za Z i Y supstituent -CH₂-. Još jedna klasa ovakvih vrlo povoljnih spojeva i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i estera s općom formulom (I) ima za X supstituent O, za Z -CH₂- dok je za Y to CHOH.

Jedna podklasa vrlo povoljnih spojeva i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli i estera također ima opću formulu (I) gdje je R₁ jedna od sljedećih grupa:



U jednoj drugoj podklasi vrlo povoljnih spojeva su oni kod kojih su supstituenti za R₆ ili -NO₂ ili NR₁₄. U jednoj grupi tih podklasa R₁₄ i R₁₉ su nezavisno H, acil ili alkilsulfonyl radikali, dok je za R₁₅ i R₁₆ prvenstveno H, a za R₅ je H ili niži alkoksi radikal.

Sljedeća podklasa vrlo povoljnih spojeva su spojevi gdje su R₂ i R₃ nezavisno H ili halogen. Od halogena najpovoljniji je fluor (F).

Još jedna podklasa vrlo povoljnih spojeva su oni kod kojih je n=2 dok je za R₄, i R₇ najpovoljniji supstituent metil grupa.

Prikazani izum također osigurava farmaceutsku kompoziciju koja sadrži jedan spoj formule (1) s farmaceutski prihvatljivim nosačem.

Prikazani izum dalje osigurava postupak inhibicije mehanizma izmjene Na⁺/Ca²⁺ u stanici, koji se sastoji od davanja subjektu kojem je to potrebno terapijski učinkovite količine jednog spoja formule (I).

Prikazani izum dalje osigurava postupak sprečavanja nagomilavanja kalcijevih (Ca²⁺) iona unutar stanice, koji se sastoji od davanja subjektu kojem je to potrebno terapijski učinkovite količine jednog spoja formule (I).

Prikazani izum dalje osigurava postupak liječenja aritmija, koji se sastoji od davanja subjektu kojem je to potrebno terapijski učinkovite količine jednog spoja formule (I).

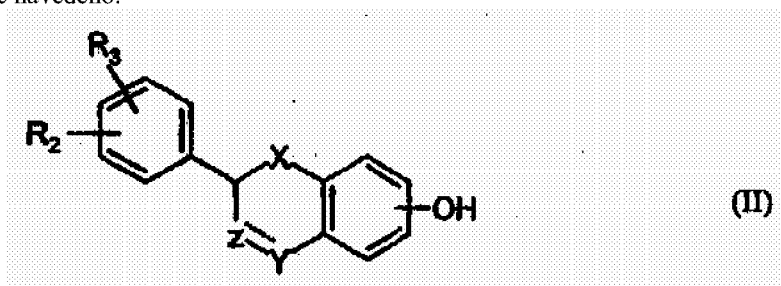
Kratak opis crteža

Crtež br. 1 prikazuje antiaritmijske efekte spoja iz Primjera 27 na ouabain-inducirane naknadne kontrakcije papilarnih mišića izoliranih iz tkiva zamorca.

Crtež br. 2 prikazuje antiaritmijske efekte spoja iz Primjera 67 na ouabain-inducirane naknadne kontrakcije papilarnih mišića izoliranih iz tkiva zamorca.

Detaljan opis izuma

Spojevi prikazanog izuma sintetiziraju se iz odgovarajućih fenolnih derivata (II) ukoliko su R_2 , R_3 , X, Z i Y supstituirani na način kako je ranije navedeno.

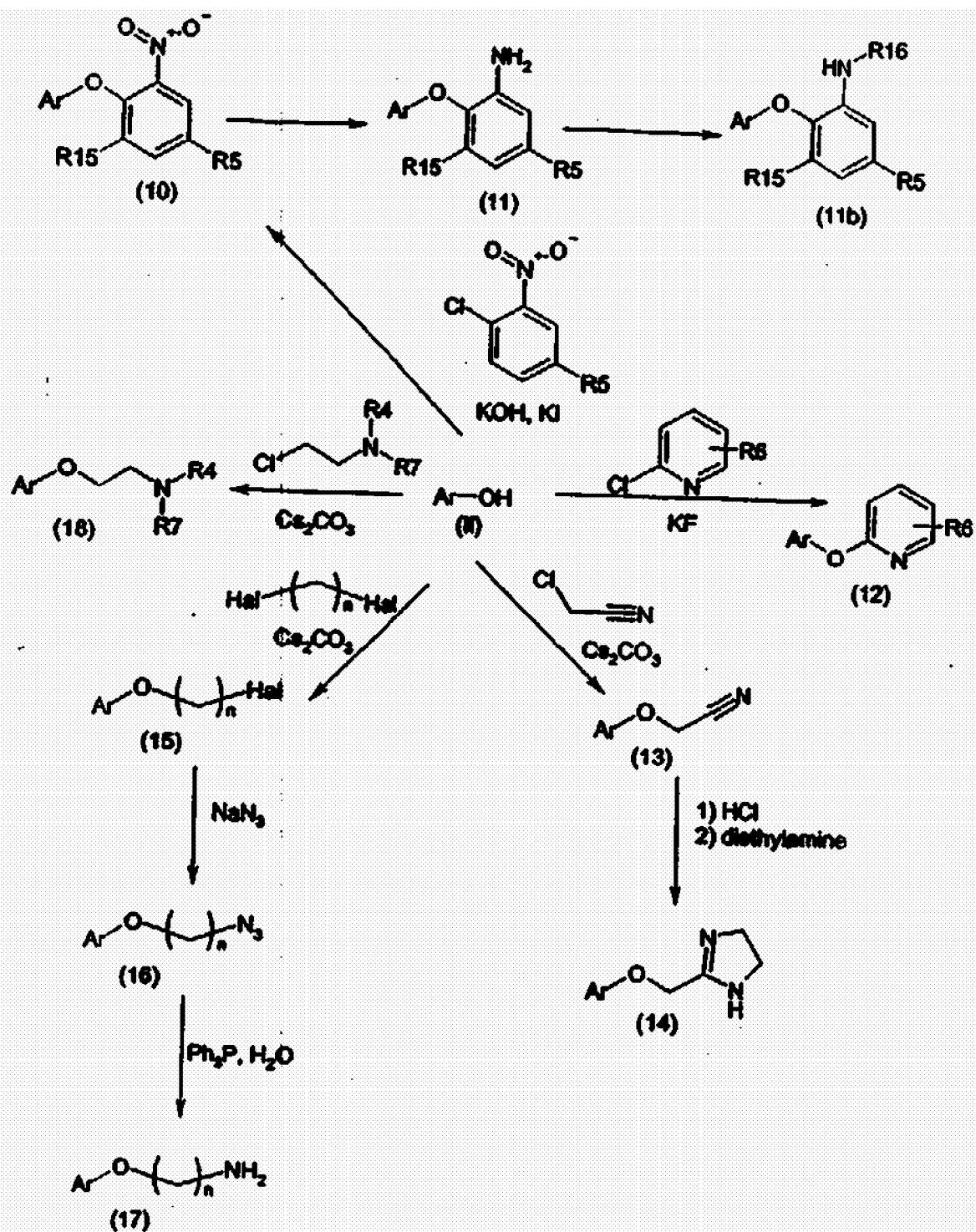


Sinteze su prikazane na shemi 11 gdje je formula (II) skraćeno predstavljena oznakom Ar-OH(II) a R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{15} i R_{16} su iste kao navedene ranije, dok oznaka Hal označava halogen.

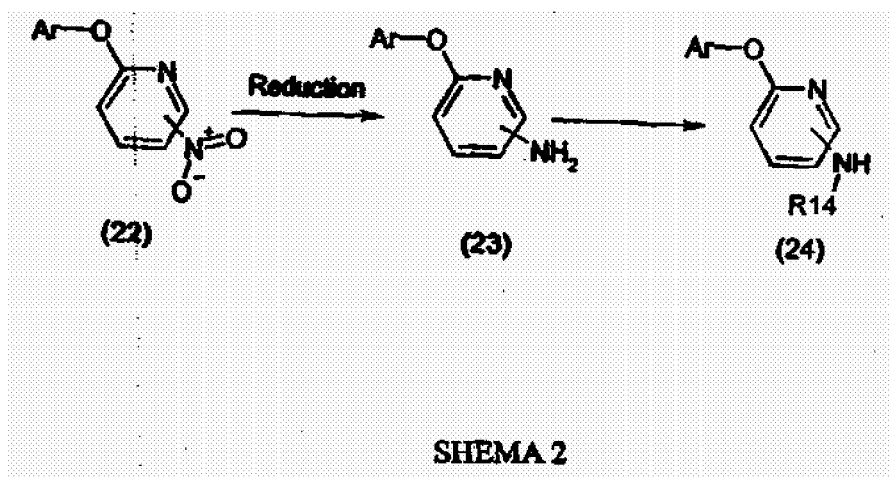
Spojevi osnovne formule (II) stupaju u reakciju s 1-kloro-2-nitrobenzol derivatima dajući nitrofenoksi spojeve (10) koja podvrgnuti hidriranju daju fenilamin derivate (11). Derivati 5-nitropiridin-2-iloksi (12) dobiju se reakcijom s 2-kloro-5-nitropiridinom.

2-oksimetilimidazolin derivati (14) sintetiziraju se od fenolnih derivata (II) preko cianometil etera (13) koji se transformira u imidazolin (14) pomoću poznatih postupaka (npr. *J. Med. Chem.* 1994, 37(12), 1874). Alkoksiazid derivati (16) dobiju se preko odgovarajućih haloalkoksi derivata (15) preko reakcije s natrijazidom. Azidi (16) se transformiraju do amina (17) reakcijom s trifenilaminom. Derivati 2-(dimetilamino)etoksi (18) dobiju se direktnom reakcijom fenilnog spoja formule (II) s 2-(dimetilamino)etil kloridom.

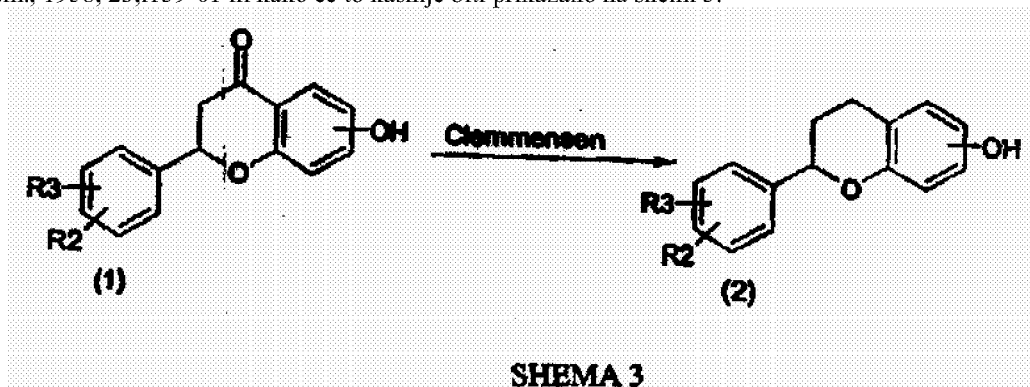
Redukcija nitropiridina (22) praćena aciliranjem, mezliranjem itd. proizvodi spojeve formule (24) kao što je prikazano na shemi 2.



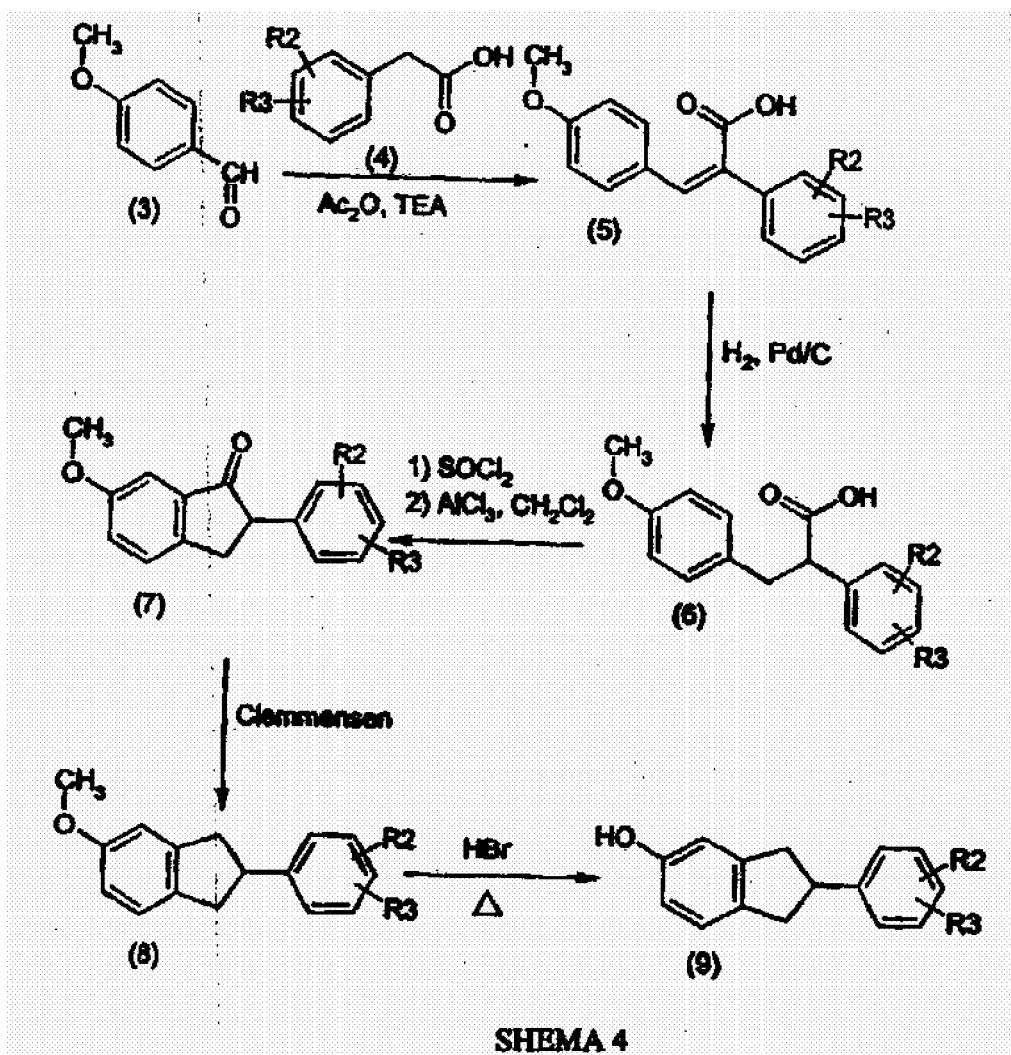
HEMA 1



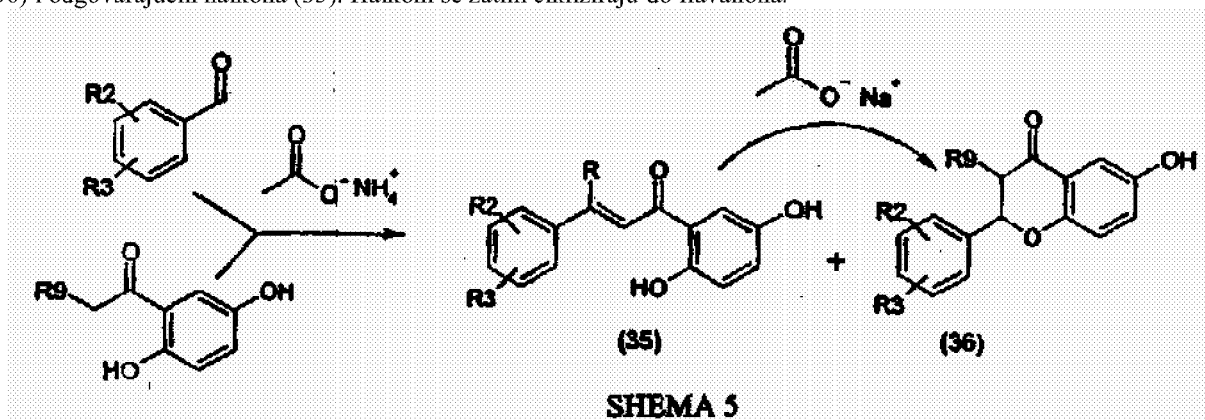
Kao što je prikazano u slijedećoj shemi 3 gdje su R_2 i R_3 isti kao ranije navedeno, 6- i 7-hidroksiflavan derivati (2) su dobiveni iz odgovarajućih flavanona (1) pomoću Clemmensenove reakcije. Spojevi 6- i 7-hidroksiflavanoni (1) su komercijalno iskoristivi ili su sintetizirani pomoću postupak opisanih u literaturi, npr. J.C. Org. Chem. 1960, 25, 1247-9 i J. Org. Chem., 1958, 23, 1159-61 ili kako će to kasnije biti prikazano na shemi 5.



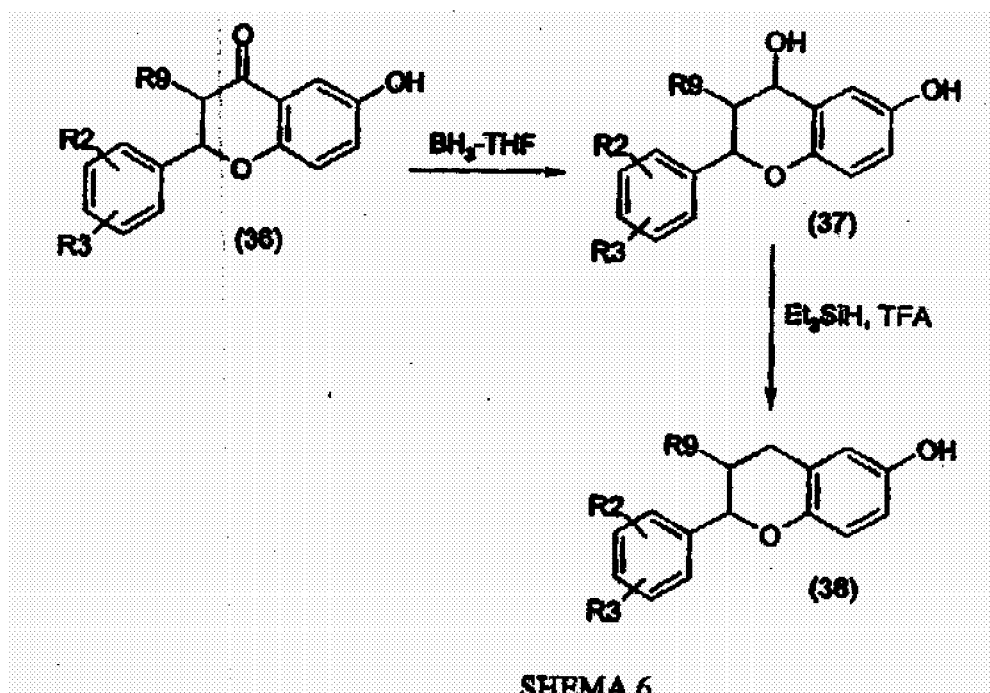
Slijedeća shema 4 gdje su R_2 i R_3 isti kao što je navedeno ranije, opisuje sintezu 2-fenil indan-5-ola (9). Kondenzacijom *p*-anisaldehida (3) sa supstituiranom feniloktenom kiselinom (4) nastaje smjesa *cis*- i *trans*-izomera odgovarajuće akrilne kiseline (5). Poslije hidriranja i intramolekularne reakcije Friedel-Crafts funkcionalnost karbonila u 1-indanonu (7) je smanjena pomoću Clemmensenove redukcije. Nakon toga metokst indan (8) se podvrgava refluksu u hidrobromnoj kiselini i dobiju se 2-fenil indan-5-oli (9).



6-Hidroksiflavanon derivati se sintetiziraju kao što je prikazano na shemi S. Spoj 2',5'-dihidroksiacetofinon ili odgovarajući propiofenon se kondenzira s odgovarajućim benzaldehidom dajući smjesu poželjnih 6-hidroksiflavanona (36) i odgovarajućih halkona (35). Halkoni se zatim cikliziraju do flavanona.

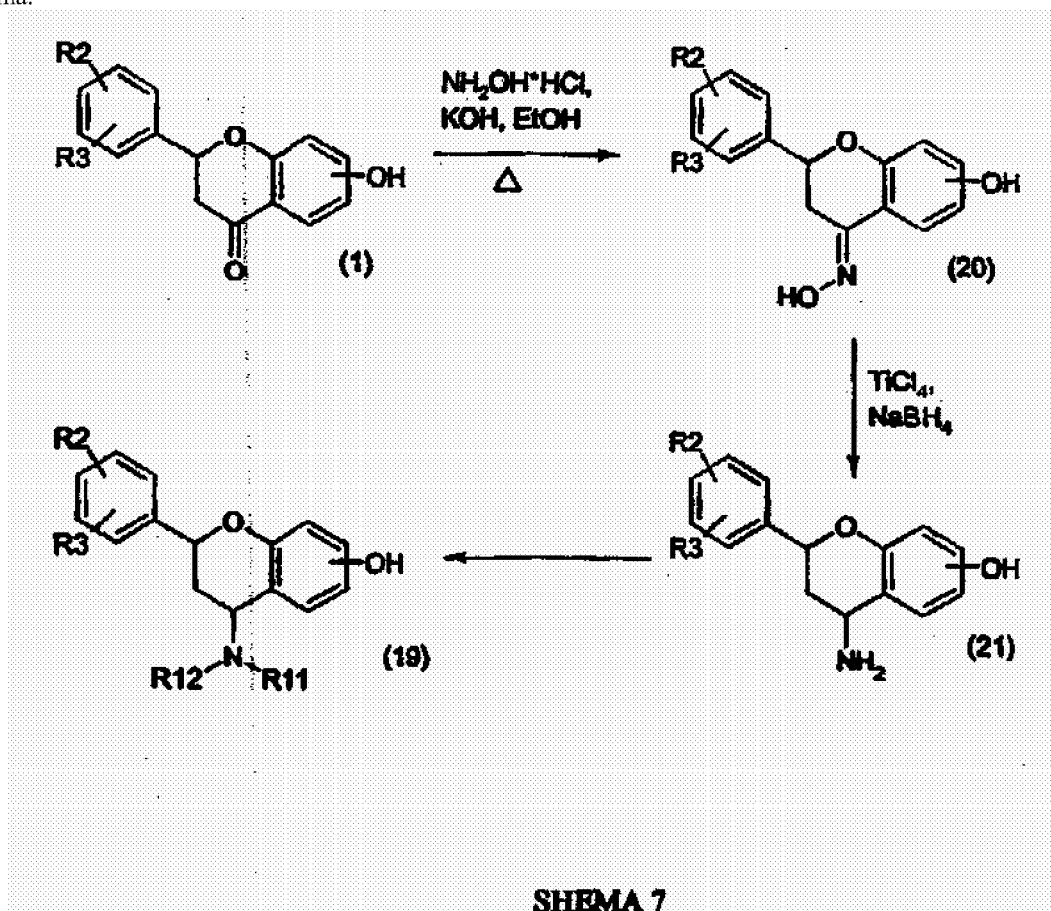


2-fenilkroman-4,6-diol derivati (37) se dobiju iz odgovarajućeg 6-hidroksiflavanona (36) pomoću redukcije kao što je prikazano na shemi 6. Ti diol derivati se reduciraju dalje u 6-hidroksiflavane. (38).



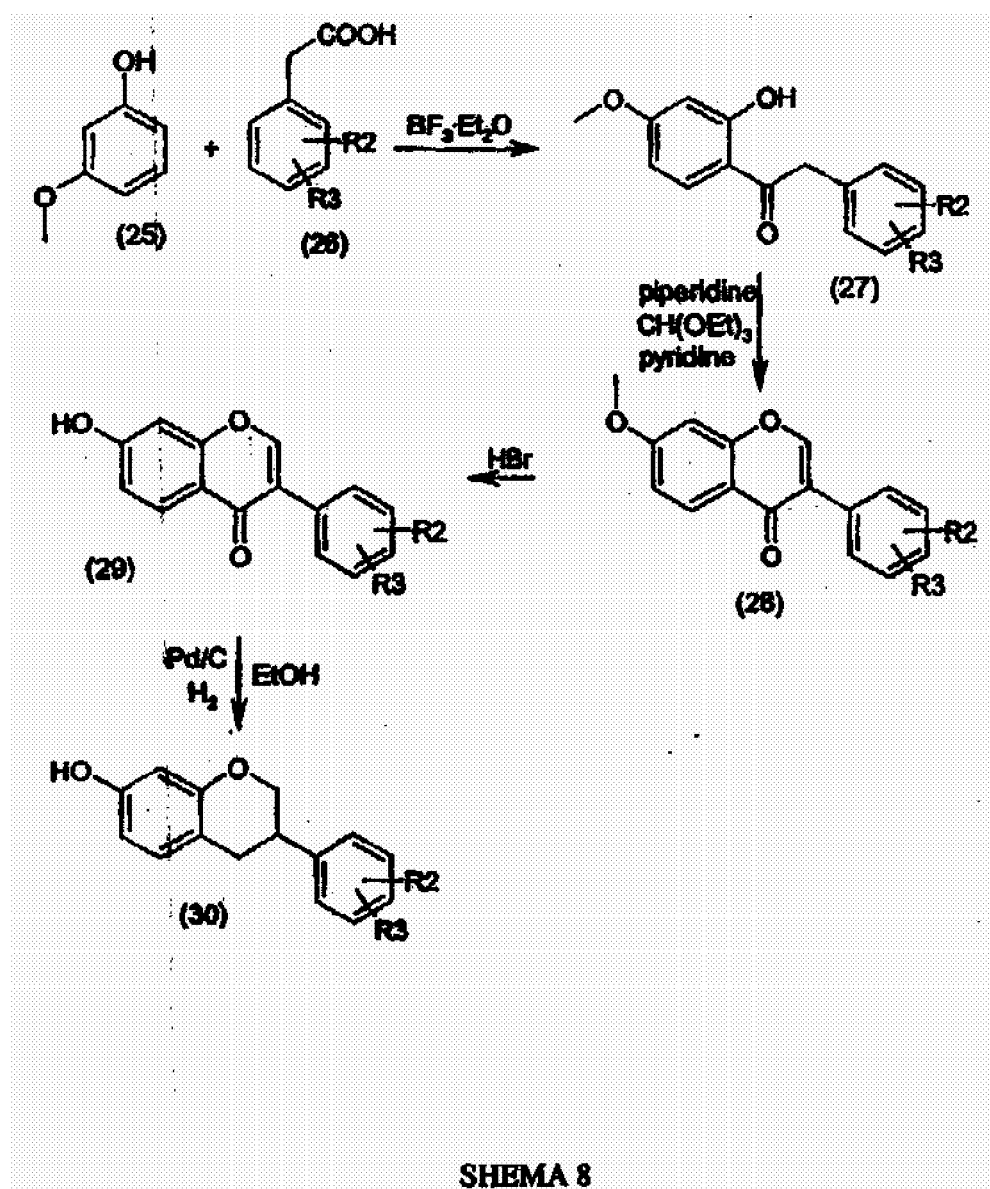
SHEMA 6

Kao što je prikazano na shemi 7, 4-amino-2-fenilkromanoli derivati (19) se sintetiziraju iz odgovarajućih flavanona (1) pomoću hidroksi-2-fenilkroman-4-on oksima (20). Reduciranjem derivata oksuna dobiju se 4-amino-2-fenilkromanoli (21) koji se alkiliraju ili aciliraju općim postupcima. Derivat 4-hidroksi-2-fenilkromanola se tretira jednostavnim postupcima.



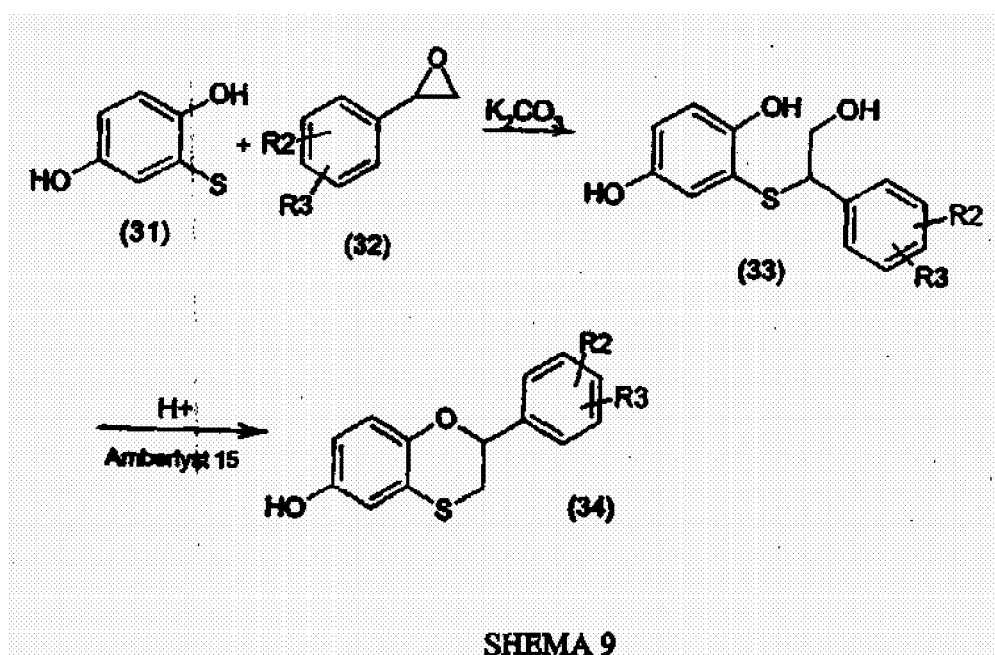
SHEMA 7

Iz sheme 8 gdje su R₂ i R₃ kao što je ranije navedeno, prati se sinteza 7-hidroksiizoflavanona (29) i 7-hidroksiizoflavana (30). Acitiranjem 3-metoksifenola sa supstituiranom fenilactenom kiselinom, dobiju se odgovarajući 2-hidroksideoksibenzoini (27) koju se cikliziraju sa trietilortoformiatom i daju kao prinos izoflavane (28). Reakcija sa hidrobromnom kiselinom i katalitička hidracija daju 7-hidroksiizoflavane. (30).

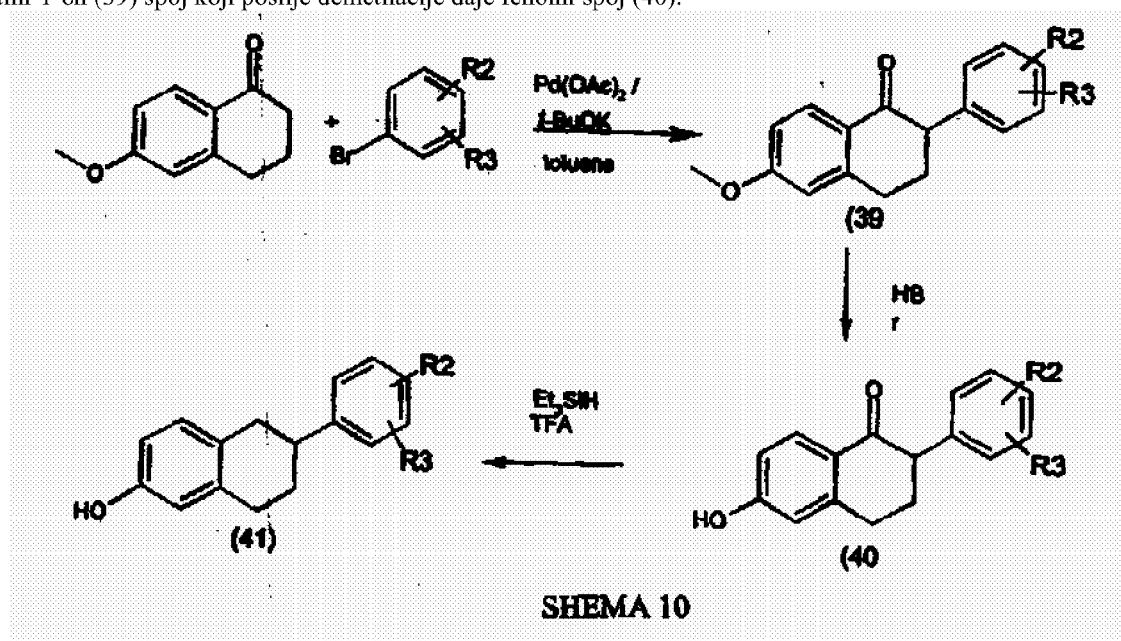


SHEMA 8

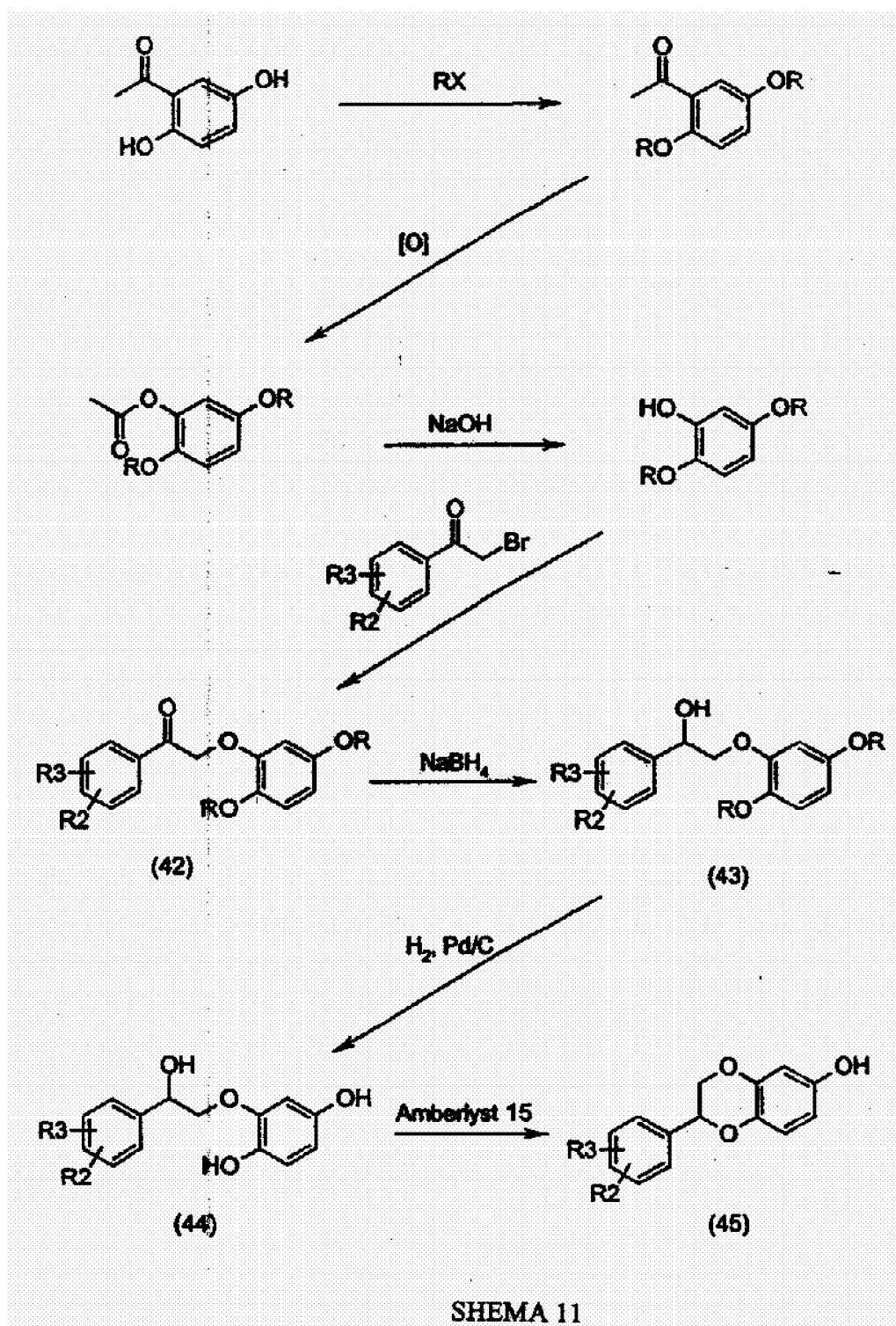
U sljedećoj shemi 9 opisana je sinteza 2-fenil-2,3-dihidrobenzo (1,4) oksatin-6-ol (34). Reakcija 2-merkaptobenzol-1,4-diola sa stirolepksidom u prisutnosti baze, daje sulfide (33). Zatvaranje prstena s ionom kiseline omogućuje nastanak 2-fenil-2,3-dihidrobenzo (1,4) oksatin-6-ola (34).



Iz sheme 10 prati se sinteza 6-fenil-5,6,7,8-teterahidronaftalina-2-ola (41) i 6-hidroksi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-ona (40). Pd-katalizirana α -arilacija primjenjena je na 6-metoksi-1-tetralon dajući 6-metoksi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-on (39) spoj koji poslije demetilacije daje fenolni spoj (40).



Iz sheme 11 gdje su R_2 i R_3 supstituenti kao što je ranije navedeno, opisana je sinteza 2,3-dihidro-2-fenilbenzo [1,4] dioksin-6-ola (45). Poslije zaštite hidroksil grupa iz 2,5-dihidroksiacetofenona, taj keton je povrgnut pomoću peridselina rearanžiranju dajući fenol poslije hidrolize. Fenol je zatim podvrgnut reakciji kondenzacije s haloketonom a poslije redukcije i uklanjanja zaštitnih grupa, hidroksifenol (44) je cikliziran do 2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]-dioksin-6-ola (45).



Soli i esteri spojeva prema izuma sintetiziraju se poznatim postupcima. Fiziološki prihvatljive soli su korisne kao aktivni lijekovi. Kao primjer navode se soli s neorganskim kiselinama kao što su klorovodonična, bromovodonična ili dušična kiselina kao i soli spojeva s organskim kiselinama kao što je metilsulfonska, limunska ili vinska kiselina. I fiziološki prihvatljivi esteri se također koriste kao aktivni lijekovi. Takvi su esteri s alifatskim ili aromatskim kiselinama, kao što je octena kiselina ili pak s alifatskim odnosno aromatskim alkoholima.

Termin "alkil" kako se ovdje koristi sam ili kao dio druge grupe uključuje i radikale otvorenog niza, razgranatog ili s prstenom do 18 ugljikovih atoma, uglavnom od 1 do 7, a najpovoljnije radikale od 1 do 4 ugljikova atoma. Izraz "niži alkil" kako se ovdje koristi samostalno ili kao dio druge grupe uključuje otvoreni niz, razgranati niz ili radikal s prstenom od 1 do 7 ugljikovih atoma, povoljnije od 1 do 4, najpovoljnije od 1 do 2 ugljikova atoma. Specifični primjeri

za termin "alkil" i "niži alkil" ostatak su grupe metil, etil, propil, izopropil, butil, tercijarni butil, pentil, ciklopentil, heksil, cikloheksil, oktil, decil i dodecil uključujući i njihove razgranate nizove izomera.

Termin "alkoksi" kako se ovdje koristi samostalno ih' kao dio druge grupe uključuje i alkil grupu kao što je navedeno ranije vezanu preko atoma kisika.

Termin "acil" kako se ovdje koristi sam ili kao dio druge grupe odnosi se na alkilkarbonil ili alkenilkarbonil grupu, a alkil i alkenil grupa su već navedene ranije.

Spojevi prema ovom izumu daju se pacijentima u terapijski učinkovitim količinama. Te količine se kreću uglavnom u granicama od oko 0,05 do 200 mg., povoljnije od oko 0,1 do 100 mg., a najpovoljnije od oko 0,5 do 50 mg., dnevno i ovisi od starosti, tjelesne težine i stanja pacijenta, načina davanja i vrste inhibitora izmjene $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ koji se koristi. Spojevi prema ovom izumu pripremaju se u dozirnim oblicima koristeći pravila poznata u struci. Pacijentima se daju kao takvi ili u kombinaciji s povoljnim farmaceutskim nosačem u obliku tableta, granula, kapsula, supozitorija, emulzija, suspenzija ih' otopina. Izbor povoljnih sastojaka za formiranje kompozicije je rutinski posao za stručnjake. Potpuno je jasno da se koriste povoljni nosači, otopine, sastojci za formiranje gela, sredstva za raspršivanje u formi spreja, antioksidansi, boje, sladila, sredstva za korekciju vlage i slični drugi sastojci koji se normalno primjenjuju u ovom području tehnologije. Kompozicije koje sadrže aktivni spoj daju se enteralno ili parenteralno, s time da je oralni put povoljniji. Sadržaj aktivnog spoja u kompoziciji kreće se između 0,5 do 100%, povoljnije od 0,5 do 20% računalo prema težini ukupne kompozicije.

EKSPERIMENTI

Efekti spojeva prema izumu su ispitivani na ouabain-induciranim aritmijama na papilarnim mišićima zamorca.

Postupci

Papilarni mišići tkiva zamorca su stavljeni u horizontalnu kivetu za mišiće. Kuka koja je povezana s transduktorom sile pričvršćena je na drugi kraj mišića. Mišićni preparati su izloženi takt-impulsima od 1 Hz sa stimulacijom preko platinskih elektroda. Modificirana Tatrodova otopina korištena je za superfuziju mišićnih preparata. Tatrodova otopina se sastoji od (Mm): NaCl 135, $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 1, KCl 5, $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 2, NaHCO_3 15, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 1, i glukoze 10. Kroz Tatrodovu otopinu su propušteni plinovi, u obliku kombinacije karbogen (95% O_2 , 5% CO_2) da se pH stabilizira na 7,4. Eksperiment su izvedeni na 37 °C. Tok i analiza intenziteta treperenja mišića izvedeni su sustavom mjerenja potencijala i snage djelovanja (Action Potential and Force Measurement System) (ACFOv1.0, Fision Ltd., Finland).

Inhibicija ouabain-induciranih aritmija

Ouabain blokiranjem natrij-kalij ATP (adenozintrifosfataze), povećava intrastanični nivo natrija koji se mijenja za kalcij putem NCX. Povećavanje intrastaničnog nivoa kalcija dovodi do preopterećenja sarkoplazmičkog retikuluma (SR) i spontanog oslobađanja kalcija iz SR proizvodeći zakasnele polarizacije (DADs). Proporcionalno snazi DADs signala javljaju se naknadne kontrakcije (ACs) koje se opažaju kao spontano treperenje poslije ritmički kontroliranog treperenja.

Spojevi prema izumu odgađala su pojavu i smanjivala amplitudu naknadnih kontrakcija. Kao što je prikazano na slici 1, nazivni spoj Primjera 27 u koncentracijama od 30 μM odgađa pojavu [$38 \pm 7,5$ min prema prijenosniku: $25 \pm 8,9$ min (srednja vrijednost $\pm$ SD), $p=0,013$, $n=5$] i smanjuje maksimum amplitude naknadnih kontrakcija #1 (74 ± 16 mg prema prijenosniku: 143 ± 54 mg, $p=0,008$ jednokratno ANOVA praćena LSD-om; $n=5$). Kao što je prikazano na slici 2, nazivni spoj Primjera 67, koncentracije 10 μM snižava maksimum amplitude naknadnih kontrakcija #1 (88 ± 22 mg prema prijenosniku: 143 ± 54 mg, $p=0,027$, $n=5$).

PRIMJERI

Primjer 1:

5-Nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin

a) 2-fenilkroman-6-ol

Cink (5,4 g, 83,2 mmol), živin (II) klorid (340 mg), koncentrirana solna kiselina (0,2 ml) i voda, miješani su na sobnoj temperaturi u toku od 15 minuta a smjesa je zatim dekantirana. Spoj 6-hidroksiflavanon (1,0 g) dodat je kao suspenzija u smjesi octene kiseline (25 ml), koncentrirane solne kiseline (5,2 ml) i vode (2 ml). Reakcijska mješavina je podvrgnuta refluksu 1 1/2 A sata. Poslije hlađenja na sobnu temperaturu, reakcijska mješavina je profiltrirana a filtrat ekstrahiran pomoću etilacetata. Spojeni organski slojevi su ispirani otopinom zasićenog NaHCO_3 , a zatim je voda uklonjena pomoću Na_2SO_4 . Spoj 2-fenilkroman-6-ol je zatim pročišćavan kromatografijom na koloni korištenjem heptan-etil acetata (2:1) kao eluarfa. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.78 (s, 1H), 7.43-7.31 (m, 5H), 6.63 (d, 1H, J 8.6 Hz) δ . 51

(dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 6.48 (d, 1H, J 2.9 Hz), 4.98 (dd, 1H, J, 9.9, 2.2 Hz), 2.89 (ddd, 1H, J -16.7, 11.3, 6.1 Hz), 2.63 (ddd, 1H, J -16.7, 5.5, 3.3 Hz) 2.10 (m, 1H), 1.94 (m, 1H).

b) 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin

- 5 Kalijev fluorid (225 mg) dodavao je u otopinu 2-fenilkroman-6-ola (300 mg) u suhi DMF (3 ml). Poslije miješanja u otopinu koja je dobivena na 120 °C u toku 30 min dodavan je 2-kloro-5-nitropiridin (195 mg). Reakcijska miješvina je podvrgnuta miješanju u toku 6H sati na 120 °C, Poslije hlađenja na sobnu temperaturu 1 M otopine solne kiseline dodavan je a smjesa je zatim ekstrahirana pomoću etilacetata. Spojeni organski slojevi su zatim ispirani vodom, i zasićenom otopinom NaCl te na kraju sušeni Na₂SO₄. Spoj 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridina je rekristaliziran iz otopine aceton-2-propanol (1:5). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.00 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.2, 2.9 Hz), 7.47-7.32 (m, 5H), 7.20 (d, 1H, J 9.2 Hz), 7.00-6.89 (m, 3H), 5.15 (dd, 1H, J 10.1, 2.2 Hz), 2.99 (ddd, 1H, J -16.8, 11.3, 6.2 Hz), 2.75 (ddd, 1H, J -16.8, 5.4, 3.3 Hz) 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 1H).

Primjer 2:

15

Dimetil [2-(2-fenilkroman-6-iloksi)etil]amin

- 20 Cezijev karbonat (230 mg) i višak 2-(dimetilamino) etil klorida u etilacetatu dodavan je u otopinu 2-fenilkroman-6-ola (150 mg) u acetonitrilu (5 ml). Reakcijska miješvina je podvrgnuta refluksu u; toku 30 minuta. Poslije uklanjanja otapala ostatak se prebacuje u vodu i ekstrahira pomoću etilacetata. Sakupljeni organski slojevi se ispiru vodom, zatim sa zasićenom otopinom NaCl i sušene s Na₂SO₄. Spoj dimetil[2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-etil] amin rekristaliziran je zatim iz heptana. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.43-7.30 (m, 5H) 6.75-6.67 (m, 3H), 5.03 (dd, 1H, J 10.0, 2.2 Hz), 3.95 (t, 2H, J 5.9 Hz), 2.94 (ddd, 1H, J -16.7, 10.9, 5.8 Hz), 2.69 (d&J, 1H, J -16.7, 5.2, 3.3 Hz), 2.58 (t, 2H, J 5.9 Hz) 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H).

25

Primjer 3:

5-metoksi-2-(2-fenil-kroman-6-iloksi)fenilamin hidroklorid

- 30 a) 6-(4-metoksi-2-nitrofenoksi)-2-fenilkroman
Spojevi 2-fenilkroman-6-ol (500 mg) i 1-kloro-4-metoksi-2-nitrobenzen (390 mg) su otopljeni u DMSO (10 ml)- Zatim su dodavani kalijev hidroksid (230 mg) kalijev jodid (520 mg) te je ta reakcijska miješvina, miješana na 90°C u toku 1 sata. Poslije hlađenja u nju je usipana 20 ml 1 M HCl otopina, te je izvedena ekstrakcija s diklormetanom. Sakupljeni organski slojevi ispirani su prvo s vodom do neutralne reakcije a zatim sa zasićenom otopinom NaCl i sušeni pomoću Na₂SO₄. Poslije isparavanja organskog otapala spoj 6-(4-metoksi-2-nitrofenoksi)-2-fenilkroman dobijen je trituracijom iz metanola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.58 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.45-7.33 (m, 6H), 7.28 (dd, 1H, J 9.2 Hz, 3.1 Hz) 7.10 (d, 1H, J 9.2 Hz), 6.86-6.78 (m, 3H), 5.10 (dd, 1H, J 10.0, 1.9 Hz), 3.83 (s, 3H) 2.92 (ddd, 1H J -16.9, 11.2, 5.9 Hz), 2.75 (ddd, 1H, J -16.9, 7.9, 4.2 Hz) 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

- 40 b) 5-metoksi-2-(2-fenil-kroman-6-iloksi) fenilamin hidroklorid

- Spoj 6-(4-metoksi-2-nitrofenoksi)-2-fenilkroman u količini od 360 mg otopljeno je u etilacetatu, u koji je dodan i ugljik s 10% paladija (90 mg). Reakcijska miješvina je podvrgnuta hidriranju u toku 2 sata, na normalnom tlaku i sobnoj temperaturi. Zatim je miješvina propušтана preko Celita i ispirana etilacetatom. Spoj 5-metoksi-2-(2-fenil-kroman-6-iloksi)fenilamin je izoliran kao hidrokloridna sol. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.44-7.33 (m, 5H), 6.83-6.72 (m, 4H), 6.68 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.48 (dd, 1H, J 8.9, 2.8 Hz) 5.07 (dd, 1H, J 10.0, 2.2 Hz), 3.70 (s, 3H) 2.93 (ddd, 1H, J -17.0, 11.1, 6.1 Hz), 2.68 (ddd, 1H, J -17.0, 8.3, 4.5 Hz) 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

Primjer 4:

- 50 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)etilamin metan sulfonat

a) 6-(2-azidoetoksi)-2-fenilkroman

- 2-fenilkroman-6-ol u iznosu od 340 mg, zatim 1-bromo-2-kloretan (1,25 ml) i cezij karbonat u iznosu od 977 mg otopljeni su u acetonitrilu (4 ml). Reakcijska miješvina podvrgnuta je refluksu tokom 4 sata. Poslije hlađenja na sobnu temperaturu miješvina je osipana u otopinu 1 M HCl-a i ekstrahirana pomoću diklormetana. Spojeni diklonnetanski ekstrakti su prvo ispirani vodom a zatim sušeni s Na₂SO₄ Smjesa je propušтана kroz kolonu silikagela korištenjem etil acetata i heksazta (1:7) kod čega je eluent dao prinos od 190 mg haloetan derivata. On je zatim otopljen s DMF (5 ml) uz dodavanje 214 mg natrijazida. Reakcijska smjesa je podvrgnuta refluksu u trajanju od 2 sata. Smjesa je zatim filtrirana. Etilacetat je dodan u filtrat a zatim ispiran jednom s 1M otopinom HCl, nekoliko put s vodom i sužen s Na₂SO₄. Otapala su zatim uklonjena pod smanjenim tlakom te je najzad dobijen spoj 6-(2-azidoetoksi)-2-fenilkroman. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.44-7.32 (m, 5H) 6.78-6.71 (m, 3H), 5.04 (dd, 1H, J 10.1, 2.3 Hz), 4.10 (t, 2H, J 4.8

Hz), 3,60 (t, 2H, J 4.8 Hz), 2.95 (ddd, 1H, J -16.8, 11.1, 6.0 Hz), 2.70 (ddd, 1H, J -16.8, 5.3, 3.3 Hz), 2.14 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

b) 2-(2-fenilroman-6-iloksi)etilamin metan sulfonat

- 5 Trifenilfosfin iznosu od 165 mg u 40 µl vode dodavan je u otopinu pripremljenu od 6-(2-azidoetoksi)-2-fenilkromana (155 mg) u tetrahidroniranu. Nastala miješvina je miješana 2 sata na sobnoj temperaturi. Spoj 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-etilamin izoliran je kao njen metan sulfonatna sol. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.91 (bs, 3H), 7.44-7.32 (m, 5H), 6.81-6.75 (m, 3H), 5.05; (dd, 1H, J 9.9, 2.3 Hz), 4.08 (t, 2H, J 5.1 Hz), 3.19 (m, 2H), 2.95 (ddd, 1H, J-16.8, 11.0, 5.9 Hz), 2.71 (ddd, 1H, J - 16.8, 5.2, 3.4 Hz), 2.30 (s, 3H) 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

10

Primjer 5:

2-(2-fenilkroman-6-iloksimetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol hidroklorid

- 15 a) (2-fenilkroman-6-iloksi)acetonitril

Cesij karbonat (310 mg) i kloracetonitril (62 µl) dodati su u otopinu 2-fenilkroman-6-ola (200 mg) u acetonitrilu (3 ml). Nastala smjesa je držana pod refluksom 6 sati, te ohlađena na sobnu temperaturu. Dodat joj je 1M HCl otopine te je izvršena ekstrakcija pomoću etil acetata. Sakupljeni organski slojevi su ispirani vodom zatim zasićenom otopinom NaCl sušeni pomoću Na₂SO₄. Otapala su uklonjena pod sniženim tlakom tako da se dobije spoj (2-fenilkroman-6-iloksi)acetonitril. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.44-7.30 (m, 5H), 6.86-6.81(m, 3H), 5.08 (dd, 1H, J 9.8, 2.2 Hz), 5.07 (s, 2H), 2.97 (ddd, 1H, J -16.9, 10.9, 6.0 Hz), 2.71 (ddd, 1H, J - 16.9, 5.0, 3.4 Hz), 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

20

b) 2-(2-fenilkroman-6-iloksimetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol hidroklorid

- 25 Suhi plim HCl je propušan kroz otopinu (2-fenilkroman-6-iloksi) acetonitrila (270 mg) u dietil eteru uz dodatak 90 µl apsolutnog etanola uz hlađenje u ledenoj kupki. Reakcijska smjesa je isparavana do suhog, nakon formiranja intermedijatnog imidata. Talog je otopljen u apsolutnom etanolu uz dodatak 252 µl etilen diamina te je usipano u ohlađenu otopinu. Reakcijska miješvina je zatim ostavljena zagrijati se na sobnu temperaturu, uparena do suhog, otopljena u diklormetanu i isprana vodom. Sakupljeni organski slojevi su sušeni i tretirani aktivnim ugljenom. Spoj 2-(2-fenilkroman-6-iloksimetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol je izoliran kao njegova HCl sol. ¹H NMR (d₆-MeOH) δ: 7.5-7.2 (m, 5H), 6.85-6.75 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, J 8.8 Hz), 4.97 (s, 2H) 4.00 (s, 4H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H). (M)⁺=308 (100%)

30

Primjer 6:

- 35 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-on

Spoj 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-on pripreman je kao što je opisano za spoj 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) korištenjem 200 mg 6-hidroksiflavanona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.03 (bs, 1H), 8.64 (d, 1H, J 9.0 Hz), 7.59-7.41 (m, 7H), 7.31 (d, 1H, J 9.0 Hz), 7.23 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.75 (dd, 1H, J 12.3, 2.9 Hz), 3.30 (dd, 1H, -16.3, 12.3= Hz), 2.87 (dd, 1H, -16.3, 2.9 Hz).

40

Primjer 7:

7-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-on

- 45 Spoj 7-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-on pripreman je kao što je opisano za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) korištenjem 150 mg 7-hidroksiflavanona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.07 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.67 (dd, 1H, J 9.0, 2.8 Hz), 7.89 (d, 1H, 8.6 Hz), 7.60-7.35 (m, 6H), 7.04 (d, 1H, 2.1 Hz), 6.97 (dd, 1H, 8.6, 2.1 Hz), 5.75 (dd, 1H, J 13.0, 2.7 Hz), 3.32 (dd, 1H, 16.9, 13.0 Hz), 2.85 (d, -16.9, 2.7 Hz).

50

Primjer 8:

6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-ol

- 55 a) 2-fenilkroman-4,6-diol

U suspenziju spoja 6-hidroksiflavanona (1.0 g) u suhom THF (11,5 ml) dodavana je kap po kap otopina bor-THF kompleksa (12,5 ml, 1,0 M u THF) pod dušikom. Reakcija se odvija pod refluksom u toku 1 sata. Poslije hlađenja na sobnu temperaturu usipana je ledena 2 M HCl otopina. Spoj 2-fenilkroman-4,6-diol je filtriran. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.83 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.89 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.59 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.41 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.11 (dd, 1H, J 11.7, 1.2 Hz), 4.87 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.90 (m, 1H).

60

b) 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-ol

Spoj 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-ol, pripreman kao što je opisano za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeni 1(b) polazeći od 1,5 g 2-fenilkroman-4,6-diola. Proizvod je propuštanjem kroz kolonu sa silikagelom uz primjenu toluen i etilacetata (4:1) kao eluanta. Kristalizacija je izvedena iz 2-propanola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.7 Hz), 7.50-7.36 (m, 5H), 7.25 (d, 1H, J 2.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.00 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 6.88 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.65 (d, 1H, J 6.3 Hz), 5.30 (4d, 1H, J 11.9, 1.3 Hz), 4.99 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.98 (m, 1H).

Primjer 9:2-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on

Spoj 2',5'-dihidroksiacetofenon (1.50 g) otopljeno je u toploj glacialnoj octenoj kiselini (26 ml) te je zatim dodano (1,35 g) 3-fluorbenzaldehida i (0,98 g) amontjevog acetata. Reakcijska mješvina je podvrgavana refluksu u toku 2 sata. Ostavljena je ohladiti se do sobne temperature i sipana na led. Taloženjem i filtriranjem dobiveno je 2,2 g smjese 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-ona i i-(2,5-dihidroksifenil)-3-(3-fluorfenil)-propanona. Dobivena smjesa je otopljena u etanolu (90 ml) i dodat je natrijev acetat u iznosu od (1,75 g). Reakcijska mješvina je pod refluksom reagirala 5 sati. Nakon što je ohlađena na sobnu temperaturu i razrijeđena vodom, filtrirana je. Nastali 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on, rekristaliziran je iz octene kiseline. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.45 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.59 (dd, 1H, J 13.0, 2.9 Hz), 3.21 (dd, 1H, J -16.9, 13.0 Hz), 2.82 (dd, 1H, J -16.9, 2.9 Hz).

b) 2-(3-fluorfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(3-fluorfenil)kroman-4,6-diol je pripreman prema opisu za 2-fenilkroman-4,6-diol u Primjeru 8(a), polazeći od 220 mg 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-ona ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.62 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.44 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.15 (d, 1H, J 10.7 Hz), 4.86 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.86 (m, 1H).

c) 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol

Trietilsilan (9601 μl) je usipano lagano u otopinu od 2-(3-fluorfenil)kroman-4,6-diola (195 mg) u diklormetafiskom otapalu (4 ml). U reakcijsku smjesu je zatim dodano (1,9 ml) trifluor octene kiseline u kapima a zatim je mješvina držana u miješalici na sobnoj temperaturi još 5 sati. Poslije toga reakcijska mješvina je usipana u ledenu vodu i ekstrahirana pomoću diklormetana. Ostatak je isparen pod sniženim tlakom uz prisutnost toluena, te se na kraju dobije 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.78 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.66 (d, 1H, J 8.5 Hz), 6.52 (dd, 1H, J 8.5, 2.7 Hz), 6.49 (d, 1H, J 2.7 Hz), 5.103 (dd, 1H, J 9.9, 2.1 Hz), 2.86 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.93 (m, 1H).

d) 2-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman na isti način kao i u postupku opisanom za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin, u Primjeru 1(b) polazeći od 210 mg 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ola. Proizvod je zatim kristaliziran iz 2-propanola. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.07 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.46 (dd, 1H, J 9.0, 2.8 Hz), 7.36 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, J 9.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.92 (dd, 1H, J 8.6, 2.7 Hz), 6.90 (d, 1H, J 2.7 Hz), 5.09 (dd, 1H, J 10.3, 2.4 Hz), 3.01 (ddd, 1H, J -16.9, 11.4, 6.0 Hz), 2.82 (ddd, 1H, J -16.9, 5.1, 3.2 Hz), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

Primjer 10:5-nitro-2-(2-fenilkroman-7-iloksi)piridin

a) 2-fenilkroman-7-ol

Spoj 2-fenilkroman-7-ol pripreman je po postupku opisanom za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1 (a) polazeći od 1,0 g 7-hidroksi flavanona. Proizvod je pročišćavao na koloni za kromatografiju, korištenjem otapala heptan-etil acetata u odnosu (2:1) kao eluenta. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.41-7.28 (m, 5H), 6.86 (d, 1H, J 8.2 Hz), 6.32 (dd, 1H, J 8.2, 2.4 Hz), 6.29 (d, 1H, J 2.4 Hz), 5.00 (dd, 1H, J 9.9, 2.4 Hz), 2.84 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

b) 5-nitro-2-(2-fenilkroman-7-iloksi)piridin

Spoj 5-nitro-2-(2-fenilkroman-7-iloksi)piridin pripreman je kao što je opisano za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 115 mg 2-fenilkroman-7-ola. Proizvod je pročišćavan na tankom sloju preparativnom kromatografijom, preko silikagela a pomoću eluenta toluen-etil acetata u odnosu (15:1). ¹H NMR (400 MHz, d₆ DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.46-7.32 (m, 5H), 7.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.20

(d, 1H, J 8,9 Hz), 6.72 (dd, 1H, 8.9, 2.3 Hz), 6.72 (d, 1H, J 2.3 Hz), 5.16 (dd, 1H, J 10.1, 2.1 Hz), 2.97 (ddd, 1H, J-16.7, 11.3, 5.9 Hz), 2.77 (ddd, 1H, J-16.7, 8.1, 4.5 Hz) 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 1H).

Primjer 11:

2-[2-(2,4-diklorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(2,4-diklorfenil)-6-hidroksikroman-4-on

Spoj 2-(2,4-diklorfenil)-6-hidroksikroman-4-on je pripreman kao što je opisano za 2-f3-fluorofenil)-6-hidroksikroman-4-on u Primjeru 9(a) polazeći od 1.0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 1,4 g 2,4-diklorobenzaldehida. Proizvod je rekristaliziran iz octene kiseline. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.49 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J 8.5 Hz), 7.71 (d, 1H, J 2.0 Hz), 7.57 (dd, 1H, J 8.5, 2.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.97 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.77 (dd, 1H, J 13.5, 2.7 Hz), 3.18 (dd, 1H, J 6.9, 13.5 Hz), 2.78 (dd, 1H, J-16.9, 2.7 Hz).

b) 2-(2,4-diklorfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(2,4-diklorfenil)kroman-4,6-diol je pripreman kao što je opisano za 2-fenilkroman-4,6-diol u Primjeru 8(a) polazeći od 1,2 g 2-(2,4-diklorofenil)-6-hidroksikroman-4-ona. Proizvod je pročišćavan kromatografijom na koloni korištenjem heptan - etil acetata u odnosu (2:1) kao eluanta. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.89 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J 2.1 Hz), 7.64 (d, 1H, J 8.5 Hz), 7.51 (dd, 1H, J 2.1, 8.5 Hz), 6.89 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.63 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 2.7, 8.7 Hz), 5.50 (d, 1H, J 6.8 Hz), 5.37 (d, 1H, J 10.4 Hz), 4.90 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

c) 2-(2,4-diklorfenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(2,4-diklorfenil)kroman-6-ol je pripreman po postupku opisanom za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol; u Primjeru 9(c), polazeći od 625 mg 2-(2,4-diklorfenil)kroman-4,6-diol. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J 2.2 Hz), 7.57 (d, 1H, J 8.4 Hz), 7.49 (dd, 1H, J 8.4, 2.2 Hz), 6.67-6.51 (m, 3H), 5.21 (dd, 1H, J 10.3, 2.1 Hz), 2.91 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

d) 2-[2-(2,4-diklorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[2-(2,4-diklorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin pripreman je po postupku opisanom za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 530 mg 2-(2,4 diklorfenil)kroman-6-ola. Proizvod je pročišćavan preparativno na pločama sa silikagelom korištenjem kombinacije heptan-etil acetat u odnosu (3:1) kao eluant. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.06 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.47 (dd, 1H, J 9.0, 2.7 Hz), 7.56 (d, 1H, J 8.4 Hz), 7.41 (d, 1H, J 2.0 Hz), 7.33 (dd, 1H, J 8.4, 2.0 Hz), 7.02 (d, 1H, J 9.0 Hz) 6.99-6.92 (m, 3H), 5.39 (dd, 1H, J 10.4, 2.2 Hz), 3.06 (ddd, 1H, J-16.9, 11.9, 6.0 Hz), 2.83 (ddd, 1H, J-16.9, 5.3, 2.7 Hz) 2.34 (m, 1H) 1.89 (m, 1H).

Primjer 12:

2-[2-(3-klorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(3-klorfenil)-6-hidroksikroman-4-on

Spoj 2-(3-klorfenil)-6-hidroksikroman-4-on je pripreman po postupku opisanom za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-ona u Primjeru 9(a) polazeći od 2,0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 1,85 g 3-klorobenzaldehida. Proizvod je rekristaliziran iz otopine octene kiseline. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.47 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.58 (dd, 1H, J 13.1, 2.9 Hz), 3.18 (dd, 1H, J-16.9, 13.1 Hz), 2.81 (dd, 1H, J-16.9, 2.9 Hz).

b) 2-(3-klorfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(3-klorfenil)kroman-4,6-diol pripreman je kao što je opisano u sintezi 2-fenilkroman-4,6-diola u Primjeru 8(a), polazeći od 730 mg 2-(3-klorofenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J 1.7 Hz), 7.46-7.38 (m, 3H), 6.88 (d, 1H, J 2.5 Hz), 6.62 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.6 Hz), 5.44 (d, 1H, J 6.6 Hz), 5.15 (dd, 1H, J 10.4, 1.4 Hz), 4.87 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

c) 2-(3-klorfenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(3-klorfenil)kroman-6-ol pripreman je na način kao i u sintezi 2-(3-klorfenil)kroman-6-ola u Primjeru 9(c), polazeći od 635 mg 2-(3-klorfenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.79 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J 0.7 Hz), 7.42-7.37 (m, 3H), 6.71-6.49 (m, 3H), 5.04 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 1H).

d) 2-[2-(3-klorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridina

Spoj 2-[2-(3-klorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman prema opisu za sintezu 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridina u Primjeru 1(b) polazeći od 590 mg 2-(3-klorfenil)kroman-6-ola. Proizvod je rekristaliziran iz miješvine (3:1) 2-propanol i etila cetata. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.0, 2.9 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.20 (d, 1H, J 9.0 Hz), 7.00 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 6.97 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.94 (d, 1H, J 8.7 Hz),

5.18 (dd, 1H, J 10.2, 2.2 Hz), 2.97 (ddd, 1H, M7.0, 11.5, 5.9 Hz), 2.83 (ddd, 1H, J-17.0, 8.1, 4.5 Hz), 2.21 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Primjer 13:

2-[2-(3,5-difluorofenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridina

a) 2-(3,5-difluorofenil)-6-hidroksikroman-4-on

Spoj 2-(3,5-difluorofenil)-6-hidroksikroman-4-on je pripreman po opisu sinteze 2-(3-fluorofenil)-6-hidroksikroman-4-ona u Primjeru 9(a), polazeći od 1.0 g 2',5'-dihidroksi-acetofenona i 1,12 g 3,5-difluorbenzaldehida. Nastali proizvod je prekrizaliziran iz octene kiseline. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.47 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 7.00 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.60 (dd, 1H, J 13.1, 2.8 Hz), 3.15 (dd, 1H, J-16.8, 13.1 Hz), 2.85 (dd, 1H, M6.8, 2.8 Hz).

b) 2-(3,5 difluorofenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(3,5-difluorofenil)-6-hidroksikroman-4-on je pripreman po opisu sinteze 2-(3-fluorofenil)-6-hidroksikroman-4-ona u Primjeru 9(a), polazeći od 1.0 g 2',5'-dihidroksi-acetofenona i 1,12 g 3,5-difluorbenzaldehida. Nastali proizvod je prekrizaliziran iz octene kiseline. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.47 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 7.00 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.60 (dd, 1H, J 13.1, 2.8 Hz), 3.15 (dd, 1H, J-16.8, 13.1 Hz), 2.85 (dd, 1H, J-16.8, 2.8 Hz).

b) 2-(3,5 difluorofenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(3,5-difluorofenil)kroman-4,6-diol je pripreman prema opisu za sintezu 2-fenilkroman-4,6-diola kao u Primjeru 8(a) polazeći od 800 mg 2-(3,5-difluorofenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.88 (d, 1H, J 2.4 Hz), 6.64 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 2.4, 8.7 Hz), 5.47 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.17 (d, 1H, J 10.5 Hz), 4.86 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

c) 2-(3,5-difluorofenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(3,5-diklorofenil)kroman-6-ola je pripreman prema opisu kao 2-(3-fluorofenil)kroman-6-ol u Primjeru 9(c) polazeći od 500 mg 2-(3,5-difluorofenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.82 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 6.68 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.53 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.50 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 5.05 (dd, 1H, J 9.8, 2.2 Hz), 2.88 (ddd, 1H, J-16.7, 10.8, 5.9 Hz), 2.62 (ddd, 1H, J-16.7, 8.9, 5.0 Hz), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 1H).

d) 2-[2-(3,5-difluorofenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridina

Spoj 2-[2-(3,5-difluorofenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman prema opisu za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b), polazeći od 340 mg od 2-(3,5-difluorofenil)kroman-6-ola. Pročišćavanje proizvoda je izvedeno preparativno na TCL pločama prevučanim silikagelom i korištenjem smjese toluene-etil acetat za eluant i za kristalizaciju iz 2-propanol. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1 2.9 Hz), 7.23-7.19 (m, 4H), 7.01-6.95 (m, 3H), 5.18 (dd, 1H, J 10.0, 2.1 Hz), 2.97 (ddd, 1H, J-16.9, 10.9, 5.7 Hz), 2.76 (ddd, 1H, J-16.9, 8.4, 4.7 Hz), 2.22 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

Primjer 14:

2-[2-(2,5-difluorofenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(2,5-difluorofenil)-6-hidroksikroman-4-on

Spoj 2-(2,5-difluorofenil)-6-hidroksikroman-4-on pripreman je kao 2-(3-fluorofenil)-6-hidroksikroman-4-on u Primjeru 9(a), polazeći od 3,0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 2,57 ml 2,5-difluorobenzaldehida. Nastali proizvod je rekristaliziran iz octane kiseline. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.46 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.97 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.76 (dd, 1H, J 13.6, 2.7 Hz), 3.26 (dd, 1H, J -16.8, 13.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J-16.8, 2.7 Hz).

b) 2-(2,5-difluorofenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(2,5-difluorofenil)kroman-4,6-diol je pripreman prema opisu za 2-fenilkroman-4,6-diol iz Primjera 8(a), polazeći od 1,0 g 2-(2,5-difluorofenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 3H), 6.89 (d, 1H, J 6.8 Hz), 6.63 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.50 (d, 1H, J 6.8 Hz), 5.35 (d, 1H, J 11.2 Hz), 4.89 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).

c) 2-(2,5-difluorofenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(2,5-difluorofenil)kroman-6-ol je pripreman prema opisu za 2-(3-fluorofenil)kroman-6-ol u Primjeru 9(c) polazeći od 420 mg 2-(2,5-difluorofenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.82 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 6.71-6.51 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 1H).

d) 2-[2-(2,5-difluorofenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[2-(2,5-difluorofenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman prema opisu za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b), polazeći od 100 mg 2-(2,5-difluorofenil)kroman-6-ola. Proizvod je rekristaliziran iz 2-propanola. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.07 (dd, 1H, J 2.8, 0.4 Hz), 8.47 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.26 (m, 1H), 7.05-6.91 (m, 6H), 5.35 (dd, 1H, J 10.3, 1.5 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J -16.9, 11.7, 6.0 Hz), 2.82 (ddd, 1H, J -16.9, 5.2, 3.0 Hz), 2.29 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

Primjer 15:

2-[2-(3-bromfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(3-bromfenil)-6-hidroksikroman-4-on

Spoj 2-(3-bromfenil)-6-hidroksikroman-4-on je pripreman prema opisu za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on iz Primjera 9(a) polazeći od 3,0 g od 2',5'-dihidroksiacetofenona i 2,3 ml 3-brombenzaldehida. Nastali proizvod rekristaliziran je iz octane kiseline. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.41 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.98 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.57 (dd, 1H, J 13.0, 2.9 Hz), 3.12 (dd, 1H, J -16.9, 13.0 Hz), 2.81 (dd, 1H, J -16.9, 2.9 Hz).

b) 2-(3-bromfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(3-bromfenil)kroman-4,6-diol je pripreman prema opisu za 2-fenilkroman-4,6-diol iz Primjera 8(a) polazeći od 1,0 g 2-(3-bromfenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.83 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.62 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.7, 2.9 Hz), 5.42 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.14 (d, 1H, J 10.5 Hz), 4.86 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.84 (m, 1H).

c) 2-(3-bromfenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(3-bromfenil)kroman-6-ol je pripreman kao što je opisano za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol iz Primjera 9(c), polazeći od 700 mg 2-(3-bromfenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.81 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.67-6.48 (m, 3H), 5.01 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H).

d) 2-[2-(3-bromfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[2-(3-bromfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin pripreman je po opisu za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 1(b) polazeći od 339 mg 2-(3-bromfenil)kroman-6-ola. Proizvod je profiltriran kroz kolonu silikagela, a eluant je smjesa toluen-etil acetat. Kristalizacija je iz 2-propanola. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.2, 2.9 Hz), 7.66 (bs, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J 9.2 Hz), 7.01-6.93 (m, 3H), 5.17 (dd, 1H, J 10.1, 2.2 Hz), 2.97 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Primjer 16:

2-[2-(4-etilfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(4-etilfenil)-6-hidroksikroman-4-on

Spoj 2-(4-etilfenil)-6-hidroksikroman-4-on je pripreman po opisu za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on iz Primjera 9(a), polazeći od 1,0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 0,8 ml 4-etilbenzaldehida. Dobijeni proizvod rekristaliziran je iz octene kiseline. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.43 (d, 2H, J 8.1 Hz), 7.25 (d, 2H, J 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.03 (dd, 1H, J 8.9, 3.1 Hz), 6.93 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.51 (dd, 1H, J 13.0, 2.9 Hz), 3.15 (dd, 1H, J -16.9, 13.0 Hz), 2.75 (dd, 1H, J -16.9, 2.9 Hz), 2.62 (q, 2H, J 7.5 Hz), 1.18 (t, 3H, J 7.5 Hz).

b) 2-(4-etilfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(4-etilfenil)kroman-4,6-diol je pripreman prema opisu za 2-fenilkroman-4,6-diol u Primjeru 8(a) polazeći od 474 mg 2-(4-etilfenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.81 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J 8.0 Hz), 7.22 (d, 2H, J 8.0 Hz), 6.88 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.57 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.53 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 5.39 (d, 1H, J 7.1 Hz), 5.06 (d, 1H, J 10.7 Hz), 4.86 (m, 1H), 2.61 (q, 2H, J 7.6 Hz), 2.29 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.19 (t, 3H, J 7.6 Hz).

c) 2-(4-etilfenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(4-etilfenil)kroman-6-ol je pripreman prema opisu za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol iz Primjera 9(c), polazeći od 425 mg 2-(4-etilfenil)kroman-4,6-diola. Proizvod je pročišćavan korištenjem heptana-etil acetata u odnosu (3:1) kao eluanta. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.26 (d, 2H, J 8.2 Hz), 7.13 (d, 2H, J 8.2 Hz), 6.65 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.65 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 6.51 (d, 1H, J 2.8 Hz), 4.83 (dd, 1H, J 10.1, 2.3 Hz), 2.84 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.59 (q, 2H, J 7.6 Hz), 2.03 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.19 (t, 3H, J 7.6 Hz).

d) 2-[2-(4-etilfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[2-(4-etilfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman kao što je opisano za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 1(b) polazeći od 205 mg 2-(4-etilfenil)kroman-6-ola. Proizvod je rekristaliziran iz smjese 2-propanola i acetona. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.36 (d, 2H, J 8.1 Hz), 7.24 (d, 2H, J 8.1 Hz), 7.20 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.00 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.96 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 6.89 (d, 1H, J 2.7 Hz), 5.11 (dd, 1H, J 10.1, 2.2 Hz), 2.98 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.62 (q, 2H, J 7.5 Hz), 2.16 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.19 (t, 3H, J 7.5 Hz).

Primjer 17:2-(3-metil-2-fenilkroman-6-iloksi)-5-nitropiridin

a) 6-hidroksi-3-metil-2-fenilkroman-4-on

Spoj 6-hidroksi-3-metil-2-fenilkroman-4-on je pripreman prema opisu za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on, u Primjeru 9(a) polazeći od 2,0 g 2,5-dihidroksipropiofenona i 1,63 ml benzaldehida. Proizvod je pročišćavan na koloni za kromatografiju uz eluant sastavljen od heptana-etil acetata (3:1). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.37 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.02 (dd, 1H, J 8.9, 3.1 Hz), 6.89 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.17 (d, 1H, J 12.3), 3.18 (dq, 1H, J 12.3, 6.9 Hz), 0.84 (d, 3H, J 6.9 Hz).

b) 3-metil-2-fenilkroman-4,6-diol

Spoj 3-metil-2-fenilkroman-4,6-diol je pripreman prema opisu za 2-fenilkroman-4,6-diol u Primjeru 8(a) polazeći od 474 mg 6-hidroksi-3-metil-2-fenilkroman-4-ona. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.79 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 6.88 (bs, 1H), 6.53 (m, 2H), 5.37 (d, 1H, J 8.0 Hz), 4.70 (d, 1H, J 10.6 Hz), 1.94 (m, 1H), 0.73 (d, 3H, J 6.7 Hz).

c) 3-metil-2-fenilkroman-6-ol

Spoj 3-metil-2-fenilkroman-6-ol je pripreman prema opisu za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol u Primjeru 9(c), polazeći od 605 mg 3-metil-2-fenilkroman-4,6-diola. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.77 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 6.59-6.48 (m, 3H), 4.56 (d, 1H, J 9.2 Hz), 2.73 (dd, 1H, J -16.5, 5.0 Hz), 2.54 (dd, 1H, J -16.5, 5.8 Hz), 2.11 (m, 1H), 0.72 (d, 3H, J 6.6 Hz).

d) 2-(3-metil-2-fenilkroman-6-iloksi)-5-nitropiridin

Spoj 2-(3-metil-2-fenilkroman-6-iloksi)-5-nitropiridin je pripreman prema opisu za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b), polazeći od 600 mg 3-metil-2-fenilkroman-6-ol. Proizvod je pročišćen na kromatografskoj koloni korištenjem eluanta heptan - 2-propanol (20:1). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.59 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.43-7.36 (m, 5H), 7.19 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.00 (d, 1H, J 2.6 Hz), 6.95 (dd, 1H, J 8.7, 2.6 Hz), 6.86 (d, 1H, J 8.7 Hz), 4.73 (d, 1H, J 9.3 Hz), 2.85 (dd, 1H, J -16.7, 5.0 Hz), 2.64 (dd, 1H, J -16.5, 10.9 Hz), 2.18 (m, 1H), 0.77 (d, 3H, J 6.7 Hz).

Primjer 18:3-metil-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-on

Spoj 3-metil-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-on je pripreman prema opisu za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 200 mg 6-hidroksi-3-metil-2-fenilkroman-4-on. Proizvod je pročišćen na kromatografskoj koloni korištenjem eluanta heptan - etil acetat u odnosu (2:1). Kristalizacija je zatim izvedena iz miješvine 2-propanola i acetona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.03 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.64 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.50-7.32 (m, 4H), 7.30 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.18 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.38 (d, 1H, J 12.5 Hz), 3.36 (dd, 1H, J 12.5, 6.9 Hz), 0.86 (d, 3H, J 6.9 Hz).

Primjer 19:2-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(2-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on

Spoj 2-(2-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on je pripreman prema opisu za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on u Primjeru 9(a) polazeći od 2,0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 1,4 ml 2-fluorbenzaldehida. Nastali proizvod je kristaliziran iz octene kiseline. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.45 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.9, 3.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.77 (dd, 1H, J 13.5, 2.8 Hz), 3.26 (dd, 1H, J -16.9, 13.5 Hz), 2.76 (dd, 1H, J -16.9, 2.8 Hz).

b) 2-(2-fluorfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(2-fluorfenil)kroman-4,6-diol je pripreman prema opisu za 2-fenilkroman-4,6-diol iz Primjera 8(a) polazeći od 1.19 g 2-(2-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40 (m,

1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.60 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.46 (d, 1H, J 6.9 Hz), 5.35 (d, 1H, J 10.6 Hz), 4.89 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.98 (m, 1H).

c) 2-(2-fluorfenil)kroman-6-ol

- 5 Spoj 2-(2-fluorfenil)kroman-6-ol je pripreman prema opisu za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol iz Primjera 9(c), polazeći od 800 mg 2-(2-fluorfenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.50 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 5.21 (dd, 1H, J 10.2, 2.3 Hz), 2.98 (ddd, 1H, J -16.9, 11.2, 6.0 Hz), 2.66 (ddd, 1H, J -16.9, 5.0, 2.9 Hz), 2.11 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

10 d) 2-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

- Spoj 2-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman prema opisu za 5-nitro-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 390 mg 2-(2-fluorfenil)kroman-6-ola. Nastali proizvod pročišćen je kromatografijom na koloni koristeći heptan - etil acetat u odnosu (4:1) kao eluant. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J 9.1 Hz), 15 7.02 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.98 (dd, 1H, J 8.7 Hz), 6.91 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.37 (dd, 1H, J 10.6, 2.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J -17.0, 11.5, 6.0 Hz), 2.82 (ddd, 1H, J -17.0, 5.1, 2.8 Hz) 2.18 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

Primjer 20:

20 2-(2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]doksina-6-iloksi)-5-nitropiridin

a) 1-[2,5-Bis(benziloksi)fenil]etanon

- Kombinacija sastavljena od 1-(2,5-dihidroksifenil)etanona (3,16 g), benzil klorida (7,04 g), kalijevog karbonata (12,4 g) i 18-Crown-6 (30 mg) u 2-butanonu (50 ml) zagrijavana je pod refluksom u toku 5 sati. Poslije hlađenja nastali talog je 25 filtriran. Filtrat je uparen do suhog pod sniženim tlakom, te je zatim na suhi ostatak dodano 50 ml etera. Otopina je zatim ispirana dva puta s razrijeđenom otopinom natrijevog hidroksida, te zatim dva puta ispirana razrijeđenom solnom kiselinom. Nakon toga otopina je sušena preko natrijevog sulfata, a tek onda uparena do suhog pod sniženim tlakom. Ostatak je zatim trituiran iz hladnog n-heptana (30 ml) a talog filtriran pod vakuumom dajući poslije sušenja prinos od 2,85 g 1-[2,5-bis(benziloksi)fenil]etanona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.50 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 30 7.20-7.50 (m, 13H).

b) 2,5-bis(benziloksi)fenil ester octene kiseline

- Smjesa 2,25 g 1-[2,5-bis(benziloksi)fenil]etanona, zatim 1,63 ml 40% peroctene kiseline i 5,4 ml octene kiseline miješa se u toku 1 sata na 60 °C. Poslije hlađenja do sobne temperature, talog se sakupi filtriranjem, ispire hladnim eterom i suši 35 pod sniženim tlakom. Proizvod 2,5-bis(benziloksi)fenil ester octene kiseline se kristalizira iz 2-propanola. Prinos je 1,87 g. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.23 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.84-7.44 (m, 13H).

c) 2,5-Bis(benziloksi)fenol

- Otopina u kojoj je 1,85 g 2,5-bis(benziloksi)fenil estera octene kiseline i 10,6 ml 5M otopine natrijevog hidroksida u 11 ml etanola, grije se pod refluksom u toku 6,5 sati. Pošto je etanol uklonjen pod sniženim tlakom, bistara otopina je 40 zakiseljena razrijeđenom solnom kiselinom. Nastali proizvod je zatim filtriran, ispran hladnom vodom i osušen pod sniženim tlakom. Prinos je 0,56 g. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 4.97 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.34 (dd, J=3.1, 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28-7.46 (m, 10H), 9.1 (br s, 1H).

d) 2-[2,5-bis(benziloksi)fenoksi]-1-feniletanon

- Mješavina 0,28 g 2,5-bis(benziloksi)fenola, 0,22 g 2-bromacetofenona, 0,25 g kalijevog hidrokarbonata i 3 mg 18-Crown-6 u 4,2 ml acetonitrila ostavljena je miješati se na 22 °C tjedan dana. Reakcijska smjesa je filtrirana i uparena do suhog pod sniženim tlakom. Ostatak je samljeven sa smjesom 8,2 ml etera i 1,4 ml vode na temperaturi ledene 50 kupke. Nastali proizvod je zatim prikupljen filtriranjem, ispran hladnim eterom i osušen pod sniženim tlakom. Prinos je 0,14 gr. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 4.98 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.51 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.28-8.03 (m, 15H).

e) 2-[2,5-bis(benziloksi)fenoksi]-1-feniletanol

- U otopinu 0,14 g 2-[2,5-bis(benziloksi)fenoksi]-1-feniletanona u 0,5 ml metanola, i 1,9 ml tetrahidrofuran dodato je 6,5 mg natrijevog borhidrida na temperaturi od 0 °C. Reakcijska mješavina je miješana 15 minuta na 0 °C, a zatim 2 sata na temperaturi od 22 °C. Poslije dodavanja 5 ml vode, metanol i tetrahidrofuran su otpareni. Ostatak je zatim miješan na 22 °C ½ sati a nastali proizvod filtriran, ispiran hladnom vodom i sušen pod sniženim tlakom. Prinos je iznosio 0,09 g. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 4.05 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.59 (d, J=4.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, 60 J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24-7.45 (m, 15H).

f) 2-(2-hidroksi-2-feniletoksi)benzen-1,4-diol

Otopina dobijena od 3,9 g 2-[2,5-bis(benziloksi)fenoksi]-1-feniletanola u 175 ml etanolu hidrirana je u prisutnosti 10% paladija na 100 mg ugljenu i na 30 psi. Katalizator je uklonjen filtriranjem a otapalo ispareno pod sniženim tlakom. Ostatak je kristaliziran iz smjese toluol - etil acetat (8:1) (15 ml). Prinos 2-(2-hidroksi-2-feniletoksi)-benzol-1,4-diola je 1,2 g. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 3.79 (dd, J=9.6, 8.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=9.6, 3.6 Hz, 1H), 4.94 (ddd, J=3.6, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 5.66 (d, J=3.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J=2.3, 1H), 6.57 (d, J=8.5, 1H), 7.26-7.47 (m, 5H), 7.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

g) 2,3 -dihidro-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-ol

Otopina 1,2 g 2-(2-hidroksi-2-feniletoksi)benzen-1,4-diola u 75 ml totuola je zagrijavana s 0,5 g katalizatora Amberlyst 15 pod refluksom tokom 7 sati. Poslije filtriranja otapalo je otpareno pod sniženim tlakom. Ostatak je počišćen na kromatografskoj koloni sa silikagelom dok je eluant toluen - etil acetat - octena kiselina (8:1:1). Prinos je 0,5 g 2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-ola. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 4.02 (dd, J=8.5, 11.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=2.3, 11.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, J=2.8, 8.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 8.99 (s, 1H).

h) 2-(2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-iloksi)5-nitropiridin

Otopina 80 mg 2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-ola, 56 mg 2-kloro-5-nitropiridina i 52 mg kalijevog karbonata u 1,0 ml dimetilformamida podvrgnut je miješanju na 120 °C tokom 2 sata. Poslije hlađenja na sobnu temperaturu u reakcijsku smjesu dodato je 10 ml vode a nastali talog je filtriran, ispiran vodom i 2-propanolom, a zatim sušen pod sniženim tlakom. Prinos je 60 mg, točke taljenja 163-170 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 4.16 (dd, J=8.5, 11.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=11.6, 2.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J=2.6, 8.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.39-7.52 (m, 5H), 8.60 (dd, J=2.8, 9.1 Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.8 Hz, 1H).

Primjer 21:2-(2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-iloksi)-3-nitropiridin

Spoj 2-(2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-iloksi)-3-nitropiridin, je pripreman na isti način kao i 2-(2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-iloksi)-5-nitropiridin što je ranije navedeno iz 2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-ol (80 mg) i 2-kloro-3-nitropiridina (56 mg). Prinos je iznosio 30 mg, točka taljenja <60 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 4.16 (dd, J=8.6, 11.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=11.4, 2.5 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=2.5, 8.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.5, 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.34-7.52 (m, 6H), 8.43 (dd, J=1.9, 4.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, J=7.8, 1.9 Hz, 1H).

Primjer 22:2-(2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-iloksi)-5-trifluormetilpiridin

Spoj 2-(2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-iloksi)-5-trifluormetilpiridin, pripremano je isto kao ranije navedeni spoj 2-(2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-iloksi)-5-nitropiridin iz 2,3-dihidro-2-fenil-benzo[1,4]dioksin-6-ola (80 mg) i 2-kloro-5-(trifluormetil)piridina (64 mg). Prinos je 50 mg, točka taljenja 104-110 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 4.15 (dd, J=8.3, 11.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=2.3, 11.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=2.8, 8.8 Hz), 6.84 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39-7.52 (m, 5H), 8.20 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.6 Hz, 1H).

Primjer 23:5-nitro-2-(6-fenil-5,6,7,8-teterahidro-naftalen-2-iloksi)-piridin

a) 6-metoksi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on

Smjesa sastavljena od paladijevog(II) acetata (0,57 g), racemat-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (1,91 g) i kalijevog tert-butoksida (4,15 g) u suhom toluenu miješana je pod argonom 10 minuta. Spoj brombenzen (5,34 g) i 6-metoksi-1-tetralon (3,0 g) otope se u suhom toluenu a zatim priključe osnovnoj smjesi i miješaju na temperaturi od 100°C 2 sata. Reakcijska mješavina je ohlađena na sobnu temperaturu i usipana u zasićenu vodu otopena amonijevog klorida a zatim ekstrahirana s etil eterom. Organski ekstrakt je ispiran sa slanom otopinom, sušen i uparen, a čvrsti proizvod je pročišćen kratkotrajno kromatografski na silikagelu korištenjem kombinacije toluen i toluene-etil acetat (9:1) kao eluant. ¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ: 7.87 (d, 1H, J 7.8 Hz), 7.16-7.33 (m, 5H), 6.91-6.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.23-2.38 (m, 2H).

b) 6-hidroksi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on

Spoj 6-metoksi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on (1,0 g) podvrgnuto je refluksu s 47% HBr (20 ml) sve do nestanka polaznih materijala. Smjesa je usipana u vodu i ekstrahirana etil acetatom. Etil acetat je osušen i isparen. Proizvod je

kristaliziran iz toluena. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.35 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J 8.6 Hz), 7.15-7.33 (m, 5H), 6.75 (dd, 1H, J 8.6, 2.4 Hz), 6.68 (d, 1H, J 2.3 Hz), 3.79-3.85 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 2H).

c) 6-fenil-5,6,7,8-teterahidro-naftalen-2-ol

Otopini 6-hidroksi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on (50 mg) u trifluoroctenoj kiselini, dodati je trietilsilan (98 mg). Smjesa je zagrijavana na 60 °C u toku 3 sata. Otapalo je otpareno, ostatku je dodana voda a smjesa je ekstrahirana s etil acetatom. Organski ekstrakt je zatim sušen i uparen. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.02 (s, H), 7.18-7.32 (m, 5H), 6.87 (d, 1H, J 7.9), 6.50-6.53 (m, 2H), 2.68-2.92 (m, 5H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H).

d) 5-nitro-2-(6-fenil-5,6,7,8-teterahidro-naftalen-2-iloksi)-piridin

Smjesa spojeva 6-fenil-5,6,7,8-teterahidro-naftalen-2-ol (30 mg), 2-kloro-5-nitropiridina (21 mg) i kalijevog fluorida (23 mg) u suhom dimetilformamidu, zagrijava se na 120 °C dok nije nestao polazni materijal. Dodana je zatim voda i 1N HCl, te je zatim cjelokupna masa ekstrahirana etil acetatom. Etil acetat je ispiran slanom otopinom i vodom, a zatim sušen i uparen. Proizvod je rekristaliziran iz toluena. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.4 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.0, 2.5), 7.18-7.35 (m, 7H), 6.95-6.99 (m, 2H), 2.83-3.01 (m, 5H), 1.87-2.04 (m, 2H).

Primjer 24:

6-(5-nitro-piridin-2-iloksi)-2-fenil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on

Spoj 6-(5-nitro-piridin-2-iloksi)-2-fenil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on je pripreman na isti način kao spoj 5-nitro-2-(6-fenil-5,6,7,8-teterahidro-naftalen-2-iloksi)-piridin u Primjeru 23(d) korištenjem 50 mg 6-hidroksi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on, 33 mg 2-kloro-5-nitropiridina i 37 mg kalijevog fluorida. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.07 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.68 (dd, 1H, J 9.0, 2.9), 8.01 (d, 1H, J 8.5), 7.37 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.21-7.38 (m, 7H), 3.96-4.04 (m, 1H), 3.15-3.23 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H).

Primjer 25:

3-N-acetilamino-4-(2-fenilkroman-6-iloksi)anisol

Spoj 3-amino-4-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anisol iz Primjera 3 (0,174 g) otopljen je u 2 ml suhog piridina pod dušikom. Poslije toga u reakcijsku mješavinu dodati su anhidrid octene kiseline (0,15 ml) i 10 mol% otopina 4-(N,N-dimetilamino)piridin (DMAP), te je zatim reakcijska otopina miješana u toku 2,5 sata, na sobnoj temperaturi, pa je zatim reakcija ugašena dodavanjem 1 ml H₂O. Toluen je dodan u reakcijsku masu, a zatim je sve ispareno do suhog. Isparavanje s toluenom je ponovljeno, a nastali proizvod je pročišćen na kromatografskoj koloni pri čemu su korišteni (CH₂Cl₂: EtOAc 98 : 2). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 9.38 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47-7.25 (m, 5H), 6.85-6.66 (m, 4H), 6.63 (dd, 1H, J=8.8 Hz, J=3.0 Hz), 5.07 (dd, 1H, J=9.9 Hz, J=1.9 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.0-2.85 (m, 1H), 2.75-2.62 (s, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 1H).

Primjer 26:

5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin

Spoj 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin iz Primjera 1 (2,26 g) otopljen je u 350 ml glacijalne octene kiseline. Poslije je dodan cink u prahu (8,48 g) u malini porcijama da se osigura egzotermna reakcija. Smjesa je zatim miješana na sobnoj temperaturi 2 sata a zatim filtrirana. Cink je ispran pomoću glacijalne octene kiseline. Kiseline je isparena a zatim je dodat toluen i isparan ponovo. Proizvod je zatim otopljen u CH₂Cl₂ i ispiran s 1M NaOH. Vodena faza je dalje ispirana s CH₂Cl₂. Obje organske frakcije su spojene i sušene preko Na₂SO₄. Proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 7.52 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.05 (dd, 1H, J=8.6 Hz, J=3.0 Hz), 6.82-6.72 (m, 3H), 6.69 (d, 1H, J=8.6 Hz), 5.08 (dd, 1H, J=10.0 Hz; J=2.1 Hz), 5.00 (s, 2H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H).

Primjer 27:

5-N-acetilamino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin

Spoj 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin iz Primjera 26 (0,955 g) otopljen je u 8 ml suhog piridina pod dušikom. Poslije toga dodano je (0,038 g) DMAP, a zatim AcCl (0,26 ml) na sobnoj temperaturi kap po kap jer se radi o snažnoj egzotermnoj reakciji. Reakcijska mješavina je miješana u toku 90 min na sobnoj temperaturi. Reakcija se prekinula poslije dodavanja 1 ml vode. Dodat je toluen (50 ml) i smjesa je uparena do suhog. Isparavanje s toluenom je ponovljeno dva puta. Smečkasti proizvod je pročišćen na kromatografskoj koloni, a za eluant je poslužila kombinacija (EtOAc:CH₂Cl₂ 60:40) dajući kristalni žućkasti proizvod. Proizvod je dalje pročišćen rekristalizacijom iz MeOH:H₂O (71:29). Talog je filtriran i ispiran s 2 x 10 ml ledene smjese MeOH:H₂O u odnosu (1:1). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 10.04 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.01 (dd, 1H, J=8.9 Hz; J=2.8 Hz), 7.47-7.31 (m, 5H), 6.93 (d, 1H,

J=8.9 Hz), 6.85 (d, 2H, J=6.8 Hz), 6.84 (s, 1H), 5.11 (dd, 1H, J=10.1 Hz; J=2.2 Hz), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.71 (ddd, 1H, J=16.8 Hz; J=5.1, J=1.8 Hz), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 1H).

Primjer 28:

5-N,N-diacetilamino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin

Spoj 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin iz Primjera 26 (0,40 g) je otopljeno u 1.5 ml suhog piridina pod dušikom, zatim je dodan DMAP (10 mol%) i Ac₂O (1,0 ml), a zatim je otopina miješana na sobnoj temperaturi u toku 2,5 sata. Poslije je dodan toluen i isparen do suhog. Isparavanje toluena ponovljeno je dva puta. Proizvod je zatim pročišćen kromatografski na koloni (EtOAc:CH₂Cl₂ 60:40). ¹H-NMR (400MHz; d₆-DMSO) δ: 8.05 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.78 (dd, 1H, J=8.7 Hz; J=2.6 Hz), 7.48-7.31 (m, 5H), 7.07 (d, 1H, J=8.9 Hz), 6.99-6.85 (m, 3H), 5.13 (dd, 1H, J=10.1 Hz; J=1.9 Hz), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H).

Primjer 29:

2-(2-fenilkroman-6-iloksi)anilin

a) 2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)benzen

Spoj 6-hidroksiflavan (0,150 g) je otopljen u suhom DMSO (5 ml) pod dušikom. Dodato je 0,166 g KI i 0,074 g KOH i otopina je miješana na sobnoj temperaturi u toku 15 minuta. Poslije toga je dodan spoj 2-kloro-1-nitrobenzen (0,104 g) i otopina miješana na 90 °C u toku 2,5 sata. Ohlađena otopina je ekstrahirana s CH₂Cl₂ i ispire vodom i 2M NaOH. Faze se odjele i vodena faza se ispere s CH₂Cl₂. Sve organske faze su spoje i ispiranu s 1M HCl a zatim vodom (do pH~7) i slanom otopinom. Otopina je sušena s Na₂SO₄ i pročišćena filtracijom kroz male kolone silakagela te eluanta CH₂Cl₂ - n-heptan (60:40). ¹H-NMR (300 MHz; d₆-DMSO) δ: 8.01 (dd, 1H, J=8.1 Hz, J=1.7 Hz), 7.69 (m, 1H), 7.50-7.31 (m, 5H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H, J=8.5 Hz; J=1.2 Hz), 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H, J=10.1 Hz; J=2.3 Hz), 2.95 (ddd, 1H, J=16.9 Hz; J=11.2 Hz, J=5.8 Hz), 2.73 (ddd, 1H, J=16.9 Hz; J=3.2 Hz, J=1.7 Hz), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 1H).

b) 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin

Spoj 2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-benzen (0.160 g) je uglavnom otopljen u 30 ml glacijalne octene kiseline. Cink u prahu (1,190 g) dodan je u malim porcijama u smjesu koja je miješana 90 min. na sobnoj temperaturi. Cink je filtriran i ispran s glacijalnom octenom kiselinom a zatim uparen. Ostatak je poslije uporenja otopljen u toluenu i ponovo uporen. Suhi ostatak je otopljen u CH₂Cl₂ i ispran s 1M NaOH. Otopina s NaOH je dalje ispirana s CH₂Cl₂. Obje organske frakcije su prikupljene zajedno i sušene preko Na₂SO₄, a pročišćavanje sirovog proizvoda provedeno je eluantom CH₂Cl₂ preko malih kolona silikagela. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 7.45-7.28 (m, 5H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.80 (d, 1H, J=8.5 Hz), 6.77 (dd, 1H, J=8.0 Hz; J=1.7 Hz), 6.73-6.67 (m, 3H), 6.54-6.48 (m, 1H), 5.06 (dd, 1H, J=10.1 Hz; J=2.3 Hz), 4.85 (s, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H).

Primjer 30:

5-Trifluorometil-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin

a) 2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-4-trifluormetilbenzen

Spoj 2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-4-trifluormetilbenzen je pripreman na isti način kao stoje opisano za 2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-benzen iz Primjera 29(a), osim što je 6-hidroksiflavan (0,339 g) otopljen u 7 ml suhog DMSO-a pod dušikom. Također su KI (0,374 g) i KOH (0,168 g) kao i 4-kloro-3-nitro-1-trifluormetilbenzen (0,24 ml) dodani na isti način. Proizvod je pročišćen na kromatografskoj koloni, a eluant je (CH₂Cl₂ : n-heptan 60:40). ¹H-NMR (300 MHz; d₆-DMSO) δ: 8.44 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.99 (dd, 1H, J=9.0 Hz; J=2.2 Hz), 7.51-7.29 (m, 5H), 7.15 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.09-6.91 (m, 3H), 5.15 (dd, 1H, J=10.1 Hz; J=2.3 Hz), 3.08-2.90 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H).

b) 5-trifluormetil-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin

Spoj 2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-4-trifluormetilbenzen (0,311 g) je reduciran u 25 ml glacijalne octene kiseline pomoću cinka (1,48 g) kao što je to opisano za 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)anilin u Primjeru 29. Proizvod je bio pročišćen preko kromatografske kolone s CH₂Cl₂ : n-heptane 70:30 kao eluantima. ¹H-NMR (300 MHz; d₆-DMSO) δ: 7.48-7.28 (m, 5H), 7.06 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.86 (dd, 1H, J=7.8 Hz, J=1.5 Hz), 6.85-6.56 (m, 3H), 6.72 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.40 (s, 2H), 5.10 (dd, 1H, J=10.0 Hz; J=2.3 Hz), 3.04-2.87 (m, 1H), 2.87-2.65 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 1H).

Primjer 31:5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin

- 5 a) 2,4-dinitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-benzen
 Spoj 2,4-dinitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-benzen je pripreman na isti način kao i 2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-benzen u Primjeru 29(a) osim što je 6-hidroksiflavan (0,226 g) otopljen u 5 ml suhog DMSO pod dušikom, kao i što su KI (0,249 g) i KOH (0,112 g) i 2,4-dinitroklorbenzen (0,210 mg) dodani na isti način. Proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni s CH₂Cl₂: n-heptan u odnosu 75:25 kao eluantom. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 8.88 (d, 1H, J=2.8 Hz), 8.45 (dd, 1H, J=9.4 Hz, J=2.9 Hz), 7.48-7.30 (m, 5H), 7.14 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.10 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.05 (dd, 1H, J=8.8 Hz, J=2.9 Hz), 6.98 (d, 1H, J=8.7 Hz), 5.16 (dd, 1H, J=10.2 Hz, J=2.1 Hz), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H).
- 15 b) 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)anilin
 Spoj 2,4-dinitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)benzen (0,04 g) otopljen je u 12 ml glacijalne octene kiseline te je u reakcijsku miješvinu dodat cink (0,131 g). Sve je to miješano na sobnoj temperaturi 30 min. Postupak je dalje pripreman na isti način kao što je opisano za 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)anilin u Primjeru 29. Pročišćavanje je provedeno na kromatografskoj koloni s CH₂Cl₂: Et₃N 96:4 kao eluantima. ¹H-NMR (300 MHz; d₆-DMSO) δ: 7.48-7.28 (m, 5H), 6.74 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.63 (dd, 1H, J=8.8 Hz, J=2.9 Hz), 6.57 (d, 1H, J=2.8 Hz), 6.49 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.02 (d, 1H, J=2.6 Hz), 5.81 (dd, 1H, J=8.4 Hz, J=2.6 Hz), 5.03 (dd, 1H, J=10.0 Hz, J=2.3 Hz), 4.62 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 1H).

Primjer 32:25 5-ciano-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin

- a) 4-ciano-2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-benzen
 Spoj 4-ciano-2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-benzen je pripreman na isti način kao 2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-benzol u Primjeru 29(a) osim što je spoj 6-hidroksiflavan (0,453 g) otopljen u 10 ml suhog DMSO pod dušikom, a takode su i KI (0,498 g) i KOH (0,224 g) kao i 4-kloro-3-nitro benzonitrila (0,365 mg) dodavani na isti način. Pročišćavanje je izvedeno na koloni za kromatografiju kombinacijom otapala CH₂Cl₂: n-heptan (90:10) kao eluanta. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 8.64 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.06 (dd, 1H, J=8.8 Hz, J=2.1 Hz), 7.08 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.07-6.93 (m, 3H), 5.15 (dd, 1H, J=10.1 Hz, J=2.1 Hz), 3.05-2.91 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 1H).
- 35 b) 5-ciano-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin
 Spoj 4-ciano-2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-benzen (0,155 g; 0,4 mmol) reducirano je do odgovarajućeg anilina kao što je opisano za 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin u Primjeru 29 osim što je uzeto 40 ml glacijalne octene kiseline i 0,93 g cinka u prahu. Proizvod je pročišćen na kromatografskoj koloni a eluant je 100% CH₂Cl₂. ¹H-NMR (300 MHz; d₆-DMSO) δ: 7.57-7.28 (m, 5H), 7.06 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.95-6.78 (m, 4H), 6.65 (d, 1H, J=8.3 Hz), 5.46 (s, 2H), 5.11 (dd, 1H, J=10.0 Hz, J=2.1 Hz), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 1H).

Primjer 33:45 N-Acetil-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin

- Spoj 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin (0,093 g) je otopljen u 1 ml suhog piridina pod dušikom. Zatim je u otopinu dodano (10 mol%) DMAP i anhidrid octene kiseline (0,1 ml), koja je zatim 4 sata miješana na sobnoj temperature, a reakcija je prekinuta dodavanjem 0,5 ml H₂O. Otopina je zatim uparavana do suhog i dva puta je dodavan toluol i ponovno uparavan. Tako nastali proizvod je onda pročišćen na koloni za kromatografiju uz eluant sastavljen od CH₂Cl₂: i-PrOH 98:2 i rekristaliziran iz 0,5 ml zagrijanog apsolutnog etanola, hlađenjem i dodavanjem 0,5 ml. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 9.43 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.89-6.74 (m, 4H), 5.10 (dd, 1H, J=9.9, J=2.0), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 1H), 2.06 (s, 3H).

55 **Primjer 34:**3-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin

- 0,150 g spoja 6-hidroksiflavana otopljeno je u 3 ml suhog DMF pod dušikom. Nakon toga je dodano (0,117 g) KF te je otopina miješana 30 minuta na 120 °C. Otopina je zatim malo hladena te joj je dodano (0,212 g) 2-kloro-3-nitropiridina i miješana je 7 sati na 120 °C a zatim preko noći na sobnoj temperaturi. Ovaj miješvini je zatim dodano EtOAc i 1M HCl i voda tako da su razdvojene faze. Organska faza je ispirana vodom a pH doveden pomoću 1M NaOH do 7.

Organska faza je dalje ispirana vodom i slanom otopinom a zatim sušena pomoću Na₂SO₄. Proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni uz eluant CH₂Cl₂ : n-heptan 80:20. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 8.55 (dd, 1H, J=7.9 Hz, J=1.7 Hz), 8.42 (dd, 1H, J=4.9 Hz, J=1.7 Hz), 7.51-7.29 (m, 6H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, J=8.7 Hz), 5.14 (dd, 1H, J=10.0 Hz, J=2.1 Hz), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H).

Primjer 35:

3-amino-5-(trifluormetil)-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin

a) 2,6-dinitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-4-trifluormetilbenzen

Spoj 2,6-dinitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-4-trifluormetilbenzen je pripreman na isti način kao 2-nitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-benzen u Primjeru 29(a) osim što je 6-hidroksiflavan (0,453 g) otopljen u 10 ml suhog DMSO pod dušikom. Spojevi KI (0,498 g), KOH (0,224 g) i 4-kloro-3,5-dinitrobenzotrifluorid (0,541 mg) su dodana reakcijskoj smjesi na isti način. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 2H), 7.46-7.29 (m, 5H), 6.89-6.75 (m, 4H), 5.09 (dd, 1H, J=10.3 Hz, J=2.1 Hz), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H).

b) 3-amino-5-(trifluormetil)-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin

Spoj 2,6-dinitro-1-(2-fenilkroman-6-iloksi)-4-trifluormetilbenzen (0,198 g; 0,43 mmol) reduciran je u odgovarajući diamino spoj kao što je opisano za 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-anilin u Primjeru 29 osim što je 25 ml glacijalne octene kiseline i 1,525 g metalnog cinkovog praha takođe upotrebjeno. Proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni s 100% CH₂Cl₂ kao eluantom. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 7.45-7.28 (m, 5H), 6.76 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.65 (dd, 1H, J=8.7 Hz, J=3.0 Hz), 6.62 (d, 1H, J=2.8 Hz), 5.04 (dd, 1H, J=10.0 Hz, J=2.1 Hz), 4.98 (s, 4H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H).

Primjer 36:

5-sukcinimido-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin

Spoj 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin (0,16 g) iz Primjera 26 je otopljeno u 7,5 ml glacijalne octene kiseline pod dušikom. Nakon što je sukein anhidrid (0,0563 g.) dodan, reakcijska mješovina je podvrgnuta refluksu 60 minuta, otopina ohlađena i isparavana do suhog. Toluena (25 ml) je dodan suhom ostatku i upravan ponovo do suhog. Nastali proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni s eluantom CH₂Cl₂ : i-PrOH 95:5). ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 8.03 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=8.7 Hz, J=2.6 Hz), 7.48-7.31 (m, 5H), 7.10 (d, 1H, J=8.7 Hz), 6.95 (d, 1H, J=2.6 Hz), 6.92 (dd, 1H, J=8.7 Hz, J=2.7 Hz), 6.88 (d, 1H, J=8.6 Hz), 5.13 (dd, 1H, J=10.2 Hz, J=2.2 Hz), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.84-6.68 (m, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 1H).

Primjer 37:

5-(O,O'-diacetil-L-imidotartarat)-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin

Spoj 5-(O,O'-diacetil-1-imidotartarat)-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin je pripreman na isti način kao 5-sukcinimido-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin u Primjeru 36 osim što su 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-piridin (0,318 g) i anhidrid (+)-diacetil-1-vinske kiseline (0,227 g) podvrgnuti refluksu u 15 ml glacijalne octene kiseline u toku od 60 minuta. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 8.10 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.79 (dd, 1H, J=8.7 Hz, J=2.6 Hz), 7.49-7.30 (m, 5H), 7.13 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.97 (d, 1H, J=2.5 Hz), 6.93 (dd, 1H, J=8.7 Hz, J=2.7 Hz), 6.88 (d, 1H, J=8.7 Hz), 6.08 (s, 2H), 5.13 (dd, 1H, J=10.1 Hz, J=1.9 Hz), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.08-1.93 (m, 1H).

Primjer 38:

5-nitro-2-(2-fenilindan-5-iloksi)piridin

a) 3-(4-metoksifenil)-2-fenilakrilna kiselina

Trietilamin je dodan otopini p-anisaldehida (10 g) i fenil octene kiseline (10 g) u anhidrid octene kiseline (25 ml). Reakcijska mješovina je miješana na 90 °C u toku 8 sati, zatim ohlađena te joj je dodano 600 ml vode i 81 g kalijevog karbonata. Poslije dodavanja reakcijska mješovina je zagrijana na 60 °C u toku 1 sata. Prije neutralizacije s koncentriranom solnom kiselinom, reakcijska mješovina je ohlađena na temperaturu ispod 10 °C. Precipitat je filtriran i ispran vodom. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 12.6 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 2H), 7.0-6.9 (m, 2H), 6.8-6.7 (m, 2H), 3.70 (s, 3H). (M)⁺ = 254 (100%).

b) 3-(4-metoksifenil)-2-fenilpropionska kiselina

13 g spoja 3-(4-metoksifenil)-2-fenilakrilne kiseline otopljen je u 600 ml etil acetata a 2,6 g 10% paladija na ugljiku dodano je u inertnoj atmosferi. Početni materijal je hidriran na sobnoj temperaturi i dao je kvantitativni prinos 3-(4-metoksifenil)-2-fenilpropionske kiseline. ¹H-MMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 12.3 (bs, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 7.1-7.0 (m, 2H), 6.8-6.7 (m, 2H), 3.79 (dd, 1H, J 6.9, 8.7 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H, J 8.7, 13.7 Hz), 2.87 (dd, 1H, J 6.9, 13.7 Hz).

c) 6-metoksi-2-fenilindan-1-on

U otopinu 4.6 g 3-(4-metoksifenil)-2-fenilpropionske kiseline u 26 ml suhog metilenklorida, dodane su dvije kapi suhog DMF. Zatim je dodano 3 ml tionilklorida u reakcijsku miješevinu, te je ostavljena miješiti se na 40°C u toku od 4 sata. Otapalo je zatim upareno pod vakuumom. Precipitat je otopljen u metilenkloridu. Otopina je zatim ohlađena na temperaturu od 0-3 °C, te je uz dodatak 2.5 g aluminijevog klorida miješana lagano 4 sata uz održavanje temperature do 4 °C. Reakcijska miješevina je zatim miješana na sobnoj temperaturi još 2 sata. Reakcija je prekinuta ulijevanjem ledene razrijeđene solne kiseline. Slojevi su zatim odvojeni a vodena otopina je ekstrahirana s metilenkloridom. Kombinovani organski slojevi su ispirani vodom, sušeni i uparvani. Sirovi proizvod je trituratiran s prinosom od 2.9 g 6-metoksi-2-fenilindan-1-on. ¹H -NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 7.56 (d, 1H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 3H), 4.02 (dd, 1H, J 3.9, 8.0 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.61 (dd, 1H, J 8.0, 17.2 Hz), 3.11 (dd, 1H, J 3.9, 17.2 Hz).

d) 5-metoksi-2-fenilindan

Spoj 5-metoksi-2-fenilindan je pripreman na isti način kao 2-fenilkroman-6-ol u Primjeru 1(a) korištenjem 600 mg 6-metoksi-2-fenilindan-1-ona. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 7.32-7.27 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, J 8.2 Hz), 6.83 (d, 1H, J 2.4 Hz), 6.72 (dd, 1H, J 2.4, 8.2 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.64 (k, 1H, J 8.5 Hz), 3.23 (dt, 2H, J 8.5, 15.9 Hz), 2.92 (m, 2H).

e) 2-fenilindan-5-ol

Mješavina 200 mg 5-metoksi-2-fenilindana i 4 ml koncentrirane HBr stavljena je pod refluks u toku 5,5 sata. Reakcijska miješevina je zatim ohlađena na sobnu temperaturu, dodano joj je 20 ml ledene vode i ekstrakcija je zatim izvedena pomoću metilenklorida. Sakupljeni organski slojevi ispirani su slanom otopinom a zatim sušeni s Na₂SO₄. Otapala su isparena, a ostatak je prinos 2-fenilindan-5-ola. ¹H -NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 9.05 (bs, 1H), 7.3-7.28 (m, 4H), 7.26-7.15 (m, 1H), 7.0 (d, 1H, J 8.1 Hz), 6.64 (d, 1H, J 1.9 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 1.9, 8.1 Hz), 3.60 (k, 1H, J 8.6 Hz), 3.18 (m, 2H), 2.86 (dt, 2H, J 8.6, 16 Hz).

f) 5-nitro-2-(2-fenilindan-5-iloksi)piridin

Spoj 5-nitro-2-(2-fenilindan-5-iloksi)piridin je pripreman na isti način kao što je opisano za 2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) od 107 mg 2-fenilindan-5-ola. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 2.9, 9.1 Hz), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, J 2.2 Hz), 7.00 (dd, 1H, J 2.2, 8.0 Hz), 3.72 (k, 1H, J 8.9 Hz), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.01 (dd, 2H, J 8.9, 15.3 Hz).

Primjer 39:5-metoksi-2-(2-fenilindan-5-iloksi)fenilamin

a) 5-(4-metoksi-2-(nitrofenoksi)-2-fenilindan

Spoj 5-(4-metoksi-2-(nitrofenoksi)-2-fenilindan je pripreman na isti način kao što je opisano za 6-(4-metoksi-2-nitrofenoksi)-2-fenilkromana u Primjeru 3(a) polazeći od 575 mg 2-fenilindan-5-ola. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 7.60 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.35-7.28 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.86 (d, 1H, J 2.3 Hz), 6.78 (dd, 1H, J 2.3, 8.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.67 (k, 1H, J 8.3 Hz), 3.25 (dd, 2H, J 8.3, 15.7 Hz), 2.95 (m, 2H). (M)⁺ = 361 (60%), 209 (100%).

b) 5-metoksi-2-(2-fenilindan-5-iloksi)fenilamin

Spoj 5-metoksi-2-(2-fenilindan-5-iloksi)fenilamin je pripreman na isti način kao u opisu za 5-metoksi-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)fenilamin u Primjeru 3(b) polazeći od 200 mg 5-(4-metoksi-2-nitrofenoksi)-2-fenilindana. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 7.33-7.27 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.82 (d, 1H, J 8.4 Hz), 6.81 (s, 1H), 6.77 (dd, 1H, J 2.3, 8.4 Hz), 6.69 (d, 1H, J 2.3 Hz), 6.48 (bd, 1H, J 6.4 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.66 (k, 1H, J 8.3 Hz), 3.24 (dd, 2H, J 8.3, 15.6 Hz), 2.93 (m, 2H). (M)⁺ = 331 (100%).

Primjer 40:2-[2-(3-fluorfenil)-indan-5-iloksi]-5-metoksifenilamin

a) 2-(3-fluorfenil)indan-5-ol

Spoj 2-(3-fluorfenil)indan-5-ol je pripreman na isti način kao u opisu za 2-fenilindan-5-ol u Primjeru 25(a-e) uz korištenje 5 g 3-fluorfenilactene kiseline. ¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO) δ: 9.09 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.14-7.09

(m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.64 (d, 1H, J 1.7 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 2.3, 8.1 Hz), 3.63 (k, 1H, J 8.3 Hz), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 2H).

b) 5-metoksi-2-[(2-(3-fluorfenil)indan-5-iloksi)fenilamin

5 Spoj 5-metoksi-2-[(2-(3-fluorfenil)indan-5-iloksi)fenilamin je pripreman na isti način kao u postupku opisanom za 5-metoksi-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)fenilamin u Primjeru 3(a-b) uz korištenje 500 mg 2-(3-fluorfenil)indan-5-ola. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.26-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.09 (d, 1H, J 8.2 Hz), 7.02 (d, 1H, J 7.7 Hz), 6.96-6.88 (m, 4H), 6.83 (d, 1H, J 9.1 Hz), 6.72 (dd, 1H, J 2.9, 9.1 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.65 (k, 1H, J 8.8 Hz), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.94 (dd, 2H, J 8.8, 15.1 Hz).

Primjer 41 :

2-(2-fenilindan-5-iloksi)fenilamin

15 a) 5-(2-nitrofenoksi)-2-fenilindan

Spoj 5-(2-nitrofenoksi)-2-fenilindan je pripreman na isti način kao što je opisano za 6-(4-metoksi-2-nitrofenoksi)-2-fenilkroman u Primjeru 3(a) uz korištenje 200 mg 2-fenilindan-5-ol i 150 mg 1-kloro-2-nitrobenzol. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.04 (dd, 1H, J 1.6, 8.3 Hz), 7.68 (ddd, 1H, J 1.6, 7.4, 8.3 Hz), 7.36-7.27 (m, 6H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H, J 1.1, 8.4 Hz), 6.98 (bd, 1H, J 2.3 Hz), 6.89 (dd, 1H, J 2.3, 8.1 Hz), 3.69 (k, 1H, J 8.5 Hz), 3.28 (dd, 2H, J 8.5, 15.8 Hz), 3.05-2.95 (m, 2H).

b) 2-(2-fenilindan-5-iloksi)fenilamin

Spoj 2-(2-fenilindan-5-iloksi)fenilamin je pripreman na isti način kao što je opisano za 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)fenilamin u Primjeru 29(b) uz korištenje 170 mg 5-(2-nitrofenoksi)-2-fenilindan. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.32-7.27 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.81-6.71 (m, 4H), 6.56-6.53 (m, 1H), 4.85 (bs, 2H), 3.65 (k, 1H, J 8.3 Hz), 3.23 (dd, 2H, J 8.3, 15.5 Hz), 2.97-2.88 (m, 2H).

Primjer 42:

2-(2-fenilindan-5-iloksi)-5-trifluorometilbenzen-1,3-diamin

a) 5-(2,6-dinitro-4-trifluorometilfenoksi)-2-fenilindan

117 mg kalij-t-butoksida dodano je u otopinu pripremljenu od 200 mg 2-fenilindan-5-ola u 3 ml suhog DMF. Poslije miješanja reakcijske mješvine u toku 30 min na sobnoj temperaturi dodano je još 275 mg 4-kloro-3, 5-dinitrobenzotrifluorida. Reakcijska mješvina miješana je još tri sata na temperaturi od 150 °C. Poslije hlađenja na sobnu temperaturu, mješvini su dodani voda i etil acetat. U vodeni sloj je dodana 1M solne kiseline a otopina je ekstrahirana s etil acetatom. Sakupljeni organski slojevi su ispirani prvo vodom, zatim slanom otopinom, te sušeni s Na₂SO₄ i uparavani. Proizvod 5-(2,6-dinitro-4-trifluorometilfenoksi)-2-fenilindan je zatim kristaliziran iz etanola. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.89 (s, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J 2.5 Hz), 6.83 (dd, 1H, J 2.5, 8.2 Hz), 3.67 (k, 1H, J 8.6 Hz), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H).

b) 2-(2-fenilindan-5-iloksi)-5-trifluorometilbenzen-1,3-diamin

Spoj 2-(2-fenilindan-5-iloksi)-5-trifluorometilbenzol-1,3-diamin je pripreman na isti način kao u opisu za 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)-5-trifluorometilbenzen-1,3-diamin iz Primjera 35(b) koristeći 230 mg 5-(2,6-dinitro-4-trifluorometilfenoksi)-2-fenilindana. ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.33-7.27 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J 8.1 Hz), 6.73-6.69 (m, 2H), 6.31 (s, 2H), 4.98 (s, 4H), 3.64 (k, 1H, J 8.5 Hz), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H).

Primjer 43:

6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-ilamin a) 6-hidroksi-2-fenilkroman-4-one oksim

122 mg natrijevog hidroksida dodano je u hladanu otopinu 2 g 6-hidroksiflavanona i 900 mg hidroksilamin hidroklorida otopljenog u 5 ml etanola i 2 ml vode. Dobijena mješvina je zatim refluksirana 6 sati, a svakih 45 min je dodavano još po 450 mg hidroksilamin hidroklorida i 61 mg natrijevog hidroksida. Poslije hlađenja na sobnu temperaturu u mješvinu je dodano 23 ml vode i 5,6 ml koncentrirane solne kiseline. Nastali talog je filtriran, ispiran vodom i sušen pod vakuumom. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 11.3 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.80 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.72 (dd, 1H, J 2.9, 8.8 Hz), 5.07 (dd, 1H, J 3.2, 11.9 Hz), 3.28 (dd, 1H, J 3.2, 17.1 Hz), 2.64 (dd, 1H, J 11.9, 17.1 Hz).

b) 4-amino-2-fenilkroman-6-ol

Otopina 2,07 g 6-hidroksi-2-fenilkroman-4-on oksima u 20 ml 1,2-dimetoksi etana dodana je u ohlađeni 1,9 ml titan(IV)klorid i otopinu 1,29 g natrijborhidrida u 20 ml 1,2-dimetoksi etana. Nastala miješvina je miješana tokom 4 sata na sobnoj temperaturi. Reakcija je zatim prekinuta dodavanjem leda a pH-vrijednost je namještena na 2-3, zatim je cijela miješvina ekstrahirana toluenom. Vodeni sloj je namješten do alkalne reakcije pomoću otopine natrijevog hidroksida. Tamno obojeni talog je filtriran i ispran metanolom. Metanol je poslije ispiranja isparen do suhog, otopljen u vodi i neutraliziran i nakon toga je talog filtriran. Nastala smjesa diastereomera 4-amino-2-fenilkroman-6-ola je izolirana u obliku hidrokloridne soli. $(M)^+ = 241$ (4,4%), 224 (10%), 137 (100%).

c) 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-ilamin

Spoj 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-ilamin je pripreman na isti način kao što je opisano za 2-fenilkroman-6-iloksi)piridina u Primjeru 1(b) korištenjem 100 mg hidrokloridne soli 4-amino-2-fenilkroman-6-ola. Smjesa nastalih diastereomera 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-ilamina je izolirana kao hidrokloridna sol. $(M)^+ = 363$ (22%), 259 (100%), 242 (70%), 224 (64%) i 223 (62%).

Primjer 44:N-[6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-il]-acetamid

Anhidrid octene kiseline (60 ul) dodan je u ohlađenu otopinu 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-ilamin hidroklorida (100 mg) i piridina (41 ul) u suhom DMF. Nastala miješvina je miješana u toku 20 sati na 0°C. Reakcija je prekinuta ledenom vodom, a zatim neutralizirana. Mješavina je ekstrahirana diklormetanom, zatim sušena preko Na_2SO_4 i uparena. Nastala smjesa diastereomera N-[6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-il]-acetamida je kristalizirana iz diklormetana. $(M)^+ = 405$ (24%), 301 (14%), 259 (100%), 242 (55%), 224 (96%).

Primjer 45:Dimetil-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-il]-amin

a) 4-N,N-dimetilamino-2-fenilkroman-6-ol

274 mg natrijevog cijanoborhidrida dodano je u 263 mg otopine slobodne baze 4-amino-2-fenilkroman-6-ola i 37% formaldehida (1,4 ml) u 15 ml acetomtrilu. Posle 30 minuta pH je namješten na nivo pH 6-7 pomoću octene kiseline. Nastala reakcijska miješvina je miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Reakcijska miješvina je isparena do suhog, a precipitat je otopljen u 10% otopini kalijevog hidroksida i ekstrahiran metilenkloridom. Sakupljeni organski slojevi su sušeni a zatim upareni do uklanjanja organskog otapala te je suhi ostatak dao prinos 4-N,N-dimetilamino-2-fenilkroman-6-ol kao smjesu diastereomera. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.79 (bs, 1H, najviše i najniže), 7.5-7.3 (m, 5H, najviše i najniže), 6.96 (d, 1H, J 2.8 Hz, najviše), 6.75 (d, 1H, J 2.9 Hz, najniže), 6.69 (d, 1H, 8.7 Hz, najniže), 6.63-6.60 (m, 1H, najviše i najniže), 6.53 (dd, 1H, J 2.8, 8.7 Hz, najviše) 5.17 (dd, 1H, J 2.7, 9.7 Hz, najviše), 5.04 (d, 1H, J 10.7 Hz, najviše), 4.17 (dd, 1H, J 5.7, 11.4 Hz, najviše), 3.35 (m, 1H, najniže), 2.24 (s, 3H, najniže), 2.21 (s, 3H, najviše), 2.2-1.7 (m, 2H, najviše i najniže).

b) Dimetil-[6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-il]-amin

Spoj N,N-dimetil-[6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-il]-amin je pripreman na isti način kao u opisu za spoj 2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) korištenjem 220 mg 4-N,N-dimetilamino-2-fenilkroman-6-ola. N,N-dimetil-[6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-il]-amin je izoliran kao smjesa diastereomera $(M)^+ = 391$ (8%), 347 (8%), 346 (8%), 287 (68%), 147 (100%).

Primjer 46:N-[6-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin-3-il]metilsulfonamid

Piridin (77 ul) i metansulfonil klorid (32 ul) dodani su u ohlađenu otopinu 6-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin-3-ilamina (121 mg) u 2 ml suhog THF. Poslije miješanja reakcijske miješvine na 0 °C u toku 2 sata dodana je i 1M solna kiselina. Otopina je zatim ekstrahirana pomoću etil acetata. Sakupljeni organski slojevi su sušeni preko Na_2SO_4 i evaporirani. N-[6-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin-3-il]metilsulfonamid je kristaliziran iz dietil etera. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 9.64 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.67 (dd, 1H, J 2.8, 8.8 Hz), 7.47-7.31 (m, 5H), 6.97 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.89-6.82 (m, 3H), 5.12 (dd, 1H J 2.2, 10.1 Hz), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H).

Primjer 47:1-metil-3-(6-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin-3-iltiourea

5 Otopina 6-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin-3-ilamina (150 mg) i metil izotiocianata (94 ul) u etanolu je refluksirana u toku od 10 sati. Poslije hlađenja otapala su isparenja a sirovi ostatak 1-metil-3-[6-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin-3-iltiourea je pročišćen pomoću kolonske kromatografije (5% metanola u diklormetanu). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.45 (bs, 1H), 8.02 (d, 1H, J 2.7 Hz), 7.81 (dd, 1H, J 2.7, 8.8 Hz), 7.70 (bs, 1H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 4H), 5.12 (dd, 1H, J 2.3, 10.1 Hz), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.90 (d, 3H, J 4.3 Hz), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 1H).

Primjer 48:3-[6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-2-il]fenol

15 a) 6-hidroksi-2-(3-hidroksifenil)kroman-4-on
Spoj 6-hidroksi-2-(3-hidroksifenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisano za 6-hidroksi-2-(3-fluorfenil)kroman-4-on u Primjeru 9(a). Nastali proizvod je kristaliziran iz etanola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.50 (bs, 1H), 9.41 (bs, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.03 (dd, 1H, J 3.0, 8.9 Hz), 6.64 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.46 (dd, 1H, J 2.9, 12.7 Hz), 3.09 (dd, 1H, J 12.7, 16.9 Hz), 2.75 (dd, 1H, J 2.9, 16.9 Hz).

25 b) 2-(3-hidroksifenil)kroman-4,6-diol
Spoj 2-(3-hidroksifenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisano za 2-fenilkroman-4,6-diol u Primjeru 8(a) polazeći od 6-hidroksi-2-(3-hidroksifenil) kroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.43 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.84-6.82 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.58 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.53 (dd, 1H, J 2.7, 8.7), 5.01 (d, 1H, J 11.3 Hz), 4.86 (dd, 1H, J 6.2, 10.8 Hz), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H).

30 c) 2-(3-hidroksifenil)kroman-6-ol
Spoj 2-(3-hidroksifenil)kroman-6-ol je pripreman na isti način kao u opisu za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol u Primjeru 9(c) polazeći od 2-(3-hidroksifenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (400 MHz, (k)-DMSO) δ: 9.38 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 2H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.52-6.47 (m, 2H), 4.89 (dd, 1H, J 2.1, 9.9 Hz), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H).

35 d) 3-[6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-2-il]fenol
Spoj 3-[6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-2-il]fenol je pripreman na isti način kao što je opisano za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 1(b) polazeći od 2-(3-hidroksifenil)kroman-6-ola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.44 (s, 1H), 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 2.8, 9.1 Hz), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 3H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.06 (dd, 1H, J 2.1, 9.9 Hz), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H).

Primjer 49:6-[2-(2,5-difluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin

45 Spoj 6-[2-(2,5-difluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao u opisu za 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 26 polazeći od 830 mg 2-[2-(2,5-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin (u Primjeru 14(d)). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.51 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 6.84-6.68 (m, 4H), 5.29 (d, 1H, J 8.6), 4.99 (s, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

Primjer 50:N-{6-[2-(2,5-difluorofenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid

55 Spoj N-{6-[2-(2,5-difluorofenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid je pripreman na isti način kao u opisu za 5-N'-acetilamino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 27 polazeći od 370 mg 6-[2-(2,5-difluorofenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin (Primjer 49). Proizvod je pročišćen tankoslojnom kromatografijom (TCL) preparativno na silikagelu korišćenjem kombinacije etil acetat-heptan (4:1) kao eluant. ¹H NMR (400 MHz, CD₂D₃D) δ: 8.27 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.01 (dd, 1H, J 8.9, 2.7 Hz), 7.26 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 4H), 5.32 (dd, 1H, J 10.1, 1.6 Hz), 2.99 (ddd, 1H, J-16.9, 11.4, 5.9 Hz), 2.78 (ddd, 1H, J-16.9, 8.4, 5.1 Hz), 2.26 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (m, 1H).

Primjer 51:6-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-piridin-3-ilamin

Spoj 6-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao u opisu za 5-amino-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin u Primjeru 26 polazeći od 240 mg 2-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridina u Primjeru 19(d). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 3.0 Hz), 6.81-6.73 (m, 3H), 6.70 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.31 (dd, 1H, J 10.3, 2.2 Hz), 5.00 (s, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

Primjer 52:N-{6-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid

Spoj N-{6-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid je pripreman na isti način kao što je opisano za 5-N'-acetilamino-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin u Primjeru 27 polazeći od 220 mg 6-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin (Primjer 51). Proizvod je kristaliziran iz smjese metanola i dietil etara. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.6 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.01 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.89-6.85 (m, 3H), 5.34 (dd, 1H, J 10.2, 2.2 Hz), 3.01 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H).

Primjer 53:N-6-{2-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}metansulfonamid

Spoj N-6-{2-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}metilsulfonamid je pripreman na isti način kao što je opisano za N-[6-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il]metansulfonamid u Primjeru 46 polazeći od 400 mg 6-[2-(2-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin (Primjer 51). Proizvod je bio kristaliziran iz smjese metanola i dietil etara. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.67 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.67 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H, J 8.8 Hz), 6.92-6.94 (m, 3H), 5.35 (dd, 1H, J 10.4, 2.3 Hz), 3.01 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 1H).

Primjer 54:6-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-piridin-3-ilamin

Spoj 6-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao što je opisano za 5-amino-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin u Primjeru 26 polazeći od 2,34 g 2-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin (Primjer 9(d)). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.51 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.44 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 3.0 Hz), 6.83-6.73 (m, 3H), 6.69 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.13 (dd, 1H, J 10.0, 3.0 Hz), 5.00 (s, 2H), 2.93 (ddd, 1H, -16.8, 10.5, 5.3 Hz), 2.68 (ddd, 1H, J -16.8, 8.0, 4.4 Hz), 2.18 (m, 1H), 1.96 (m, 1H).

Primjer 55:N-(6-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid

Spoj N-{6-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid je pripreman na isti način kao što je opisano za 5-N'-acetilamino-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin u Primjeru 27 polazeći od 300 mg 6-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamina (Primjer 54). Nastali proizvod je kristaliziran iz smjese metanola i dietil etara. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.09 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.02 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 7.46 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.89-6.83 (m, 3H), 5.16 (dd, 1H, J 10.1, 2.1 Hz), 2.95 (ddd, 1H, J -16.5, 11.0, 6.5 Hz), 2.71 (ddd, 1H, J -16.5, 8.7, 4.4 Hz), 2.19 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (m, 1H).

Primjer 56:6-(5-aminopiridin-2-iloksi)-2-fenil)kroman-4-on

Spoj 6-(5-aminopiridin-2-iloksi)-2-fenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisano za 5-amino-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin u Primjeru 26 polazeći od 100 mg 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenil)kroman-4-on (Primjer 6). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.62 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 3H),

7.06 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.76 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.50 (dd, 1H, J 13.0, 2.9 Hz), 3.08 (dd, 1H, -17.0, 13.0 Hz), 2.82 (dd, 1H, J-17.0, 2.9 Hz).

Primjer 57:

6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-il estar octene kiseline

0,26 ml anhidrida octene kiseline dodavano je kap po kap u otopinu 100 mg 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-fenilkroman-4-ola (Primjer 8(b)) u suhom piridinu. Reakcijska miješvina je držana pod refluksom 1½ sata. Poslije toga miješvina je usipana u hladnu vodu i ekstrahirana pomoću etil acetata. Organska faza je ispirana s 1M solne kiseline, vodom i zasićenom otopinom NaCl. Otopina je zatim sušen preko MgSO₄ i isparena do suhog. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.05 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.52-7.35 (m, 5H), 7.23 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.98 (d, 1H, J 8.5 Hz), 6.18 (dd, 1H, J 10.1, 6.4 Hz), 5.44 (dd, 1H, J 11.4, 1.4 Hz), 2.51 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (s, 3H).

Primjer 58:

6-(2-aminoetoksi)-2-fenilkroman-4-on-metansulfonat

a) 6-(2-azidoetoksi)-2-fenilkroman-4-on

Spoj 6-(2-azidoetoksi)-2-fenilkroman-4-on je pripreman na isti način kao u opisu za 6-(2-azidoetoksi)-2-fenilkroman u Primjeru 4(a) polazeći od 1.0 g 6-hidroksiflavanona. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.53-7.51 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.22 (dd, 1H, J 9.0, 3.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J 9.0 Hz), 5.51 (dd, 1H, J 13.1, 3.0 Hz), 4.17 (t, 2H, J 4.9 Hz), 3.60 (t, 2H, J 4.9 Hz), 3.11 (dd, 1H, J-16.9, 13.1 Hz), 2.85 (dd, 1H, J-16.9, 3.0 Hz).

b) 6-(2-aminoetoksi)-2-fenilkroman-4-on metansulfonat

Spoj 6-(2-aminoetoksi)-2-fenilkroman-4-on metansulfonata je pripreman na isti način kao što je opisano za 2-(2-fenilkroman-6-iloksi)etilamin metilsulfonata u Primjeru 4(b) polazeći od 6-(2-azidoetoksi)-2-fenilkroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.91 (bs, 3H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.31 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.28 (dd, 1H, 8.8, 3.1 Hz), 7.12 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.63 (dd, 1H, J 13.0, 3.0 Hz), 4.17 (t, 2H, J 5.1 Hz), 3.25 (dd, 1H, J -16.9, 13.0 Hz), 3.23 (m, 2H), 2.86 (dd, 1H, J -16.9, 3.0 Hz), 2.29 (s, 3H).

Primjer 59:

2-(3-bromfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

Spoj 2-(3-bromfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridina u Primjeru 1 (b) polazeći od 215 mg 2-(3-bromfenil)kroman-4,6-diola (Primjer 15(b)). Proizvod je kristaliziran iz smjese 2-propanola i acetona. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.69 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, J 2.7 Hz), 7.22 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.02 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 6.91 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.65 (d, 1H, J 6.4 Hz), 5.33 (d, 1H, J 10.8 Hz), 4.97 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.94 (m, 1H).

Primjer 60:

2-(2-fluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

Spoj 2-(2-fluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridina u Primjeru 1(b) polazeći od 315 mg 2-(2-fluorfenil)kroman-4,6-diola. (Primjer 19(b)). Proizvod je kristaliziran iz smjese 2-propanola i acetona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.61 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.23 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.02 (dd, 1H, J 8.7, 3.1 Hz), 6.89 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.69 (d, 1H, J 6.3 Hz), 5.55 (d, 1H, J 11.9 Hz), 5.00 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.07 (m, 1H).

Primjer 61:

2-(2,5-difluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

Spoj 2-(2,5-difluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 200 mg 2-(2,5-difluorfenil)kroman-4,6-diol-a (Primjer 14(b)). Proizvod je pročišćen preparativno na tankom sloju silikagela (TCL) korišćenjem toluol - etil acetata (4:1) za eluant. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.03 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.50 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 5H), 5.50 (d, 1H, J 11.1 Hz), 5.09 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Primjer 62:2-(3-fluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

- 5 Spoj 2-(3-fluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)piridina u Primjeru 1(b) polazeći od 890 mg 2-(3-fluorfenil)kroman-4,6-diola (Primjera 9(b)). Proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni korištenjem gradienta s etil acetat - heptan (20% > 33%) za eluantom a zatim je izvršena kristalizacija iz smjese 2-propanola i acetona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.48 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.02 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.91 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.67 (d, 1H, J 6.4 Hz), 5.34 (d, 1H, J 10.4 Hz), 4.98 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

Primjer 63:2-[2-(2,5-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-etoksifenilamin hidroklorid

- 15 a) 1-kloro-4-etoksi-2-nitrobenzen
Spoj 4-kloro-3-nitrobenzen (5,0 g) je otopljeno u acetonu i etil jodidu (2,5 ml) i kalijev karbonatu (4,4 gr). Reakcijska smjesa je miješana na 40 °C u toku 4½ sata. Poslije hlađenja na sobnu temperaturu, smjesa je filtrirana i filtrat je isparen do suhog. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.64 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, J 9.0, 3.1 Hz), 4.12 (q, 2H, J 7.0 Hz), 1.34 (t, 3H, 7.0 Hz).
- 25 b) 2-(2,5-difluorfenil)-6-(4-etoksi-2-nitrofenoksi)kroman
320 mg spoja 2-(2,5-difluorfenil)kroman-6-ola (Primjer 14(c)) otopljeno je u suhom DMF a zatim je još dodano i 150 mg kalijevog tert-butoksida. Tako nastala reakcijska mješavina miješana je 30 minuta uz dodavanje još 250 mg 1-kloro-4-etoksi-2-nitrobenzena. Reakcijska mješavina je poslije toga držana pod refluksom još 8 sati. Poslije hlađenja na sobnu temperaturu, u reakcijsku mješavinu je dodana zasićena otopina HCl i cjelokupna mješavina je podvrgnuta ekstrakciji s etil acetatom. Prikupljeni slojevi organskog otapala su prvo ispirani vodom, a zatim zasićenom otopinom NaCl. Proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni te je za eluant korištena kombinacija heptan-etil acetat (3:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 4H), 6.89-6.75 (m, 3H), 5.31 (d, 1H, J 9.1 Hz), 4.06 (q, 2H, J 7.0 Hz), 2.97 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.44 (t, 3H, 7.0 Hz).
- 30 c) 2-[2-(2,5-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-etoksifenilamin hidroklorid
Spoj 2-[2-(2,5-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-etoksifenilamin hidroklorid je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-metoksi-2-(2-fluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)piridina u Primjeru 3(b) polazeći od 150 mg 2-(2,5-difluorfenil)-6-(4-etoksi-2-nitrofenoksi)kromana. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.26-7.22 (m, 2H), 7.01-6.74 (m, 7H), 5.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 3.90 (q, 2H, J 6.9 Hz), 2.90 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.34 (t, 3H, 6.9 Hz).

Primjer 64:5-nitro-2-[2-(4-trifluorometilfenil)kroman-6-iloksi]piridin

- 40 a) 6-hidroksi-2-(4-trifluorometilfenil)kroman-4-on
Spoj 6-hidroksi-2-(4-trifluorometilfenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on iz Primjera 9(a) polazeći od 2,0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 2,1 ml 4-trifluorometil benzaldehida. Nastali proizvod pročišćen je kromatografijom na koloni te je kao eluant korišten heptan-etil acetat (2:1). Nastavak pročišćavanja je izveden također kromatografijom na koloni ali uz eluant toluen-etil acetat (4:1). Finalni proizvod dobiven je kristalizacijom iz etanola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.47 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 4H), 7.13 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.99 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.70 (dd, 1H, J 12.9, 2.9 Hz), 3.16 (dd, 1H, J -16.9, 12.9 Hz), 2.86 (dd, 1H, J -16.9, 2.9 Hz).
- 50 b) 2-(4-trifluorometilfenil)kroman-4,6-diol
Spoj 2-(4-trifluorometilfenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenilkroman-4,6-diol u Primjeru 8(a) polazeći od 860 mg 2-(4-trifluorometilfenil)-6-hidroksikroman-4-on. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.86 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J 8.3 Hz), 7.68 (d, 2H, J 8.3 Hz), 6.89 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.63 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 8.7, 2.9 Hz), 5.45 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.26 (d, 1H, J 11.2 Hz), 4.90 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).
- 55 c) 2-(4-trifluorometilfenil)kroman-6-ol
Spoj 2-(4-trifluorometilfenil)kroman-6-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol u Primjeru 9(c) polazeći od 730 mg 2-(4-trifluorometilfenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.82 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J 8.3 Hz), 7.65 (d, 2H, J 8.3 Hz), 6.67 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.53 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.51 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 5.12 (d, 1H, J 8.3 Hz), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (m, 1H).

d) 2-[2-(4-Trifluormetilfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[2-(4-trifluormetilfenil)kroman-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridina u Primjeru 1(b) polazeći od 605 mg 2-(4-trifluormetilfenil)kroman-6-ola. Proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni korištenjem 1,5% etil acetata u toluenu kao eluant, a zatim kristaliziran iz smjese 2-propanola i acetona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.79 (d, 2H, J 8.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J 8.2 Hz), 7.21 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.01 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 6.98 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.95 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.29 (dd, 1H, J 10.1, 2.0 Hz), 3.00 (ddd, 1H, J -16.9, 10.1, 5.8 Hz), 2.4 (ddd, 1H, J -16.9, 8.4, 4.5 Hz), 2.24 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

Primjer 65:6-[2-(4-trifluormetilfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin

Spoj 6-[2-(4-trifluormetilfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjera 26 polazeći od 275 mg 2-[2-(4-trifluormetilfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridina (Primjer 64 (d)). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.78 (d, 2H, J 8.4 Hz), 7.68 (d, 2H, J 8.4 Hz), 7.52 (dd, 1H, J 2.9, 0.5 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 6.84 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H, J 8.6, 0.5 Hz), 5.23 (dd, 1H, J 10.0, 2.0 Hz), 5.01 (s, 2H), 2.95 (ddd, 1H, J -16.8, 11.1, 5.9 Hz), 2.69 (ddd, 1H, J -16.8, 8.5, 4.8 Hz), 2.21 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

Primjer 66:N-{6-[2-(4-trifluormetilfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid

Spoj N-{6-[2-(4-trifluormetilfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il} acetamid je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-N'-acetilamino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjera 27, polazeći od 140 mg 6-[2-(4-trifluormetilfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin (Primjer 65). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.11 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.02 (dd, 1H, J 8.9, 2.7 Hz), 7.78 (d, 2H, J 8.3 Hz), 7.69 (d, 2H, J 8.3 Hz), 7.17 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 3H), 5.66 (d, 1H, J 8.2 Hz), 2.98 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (m, 1H).

Primjer 67:N-{6-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}metan sulfonamid

Spoj N-{6-[2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}metan sulfonamid je pripreman na isti način kao što je opisan za N-[6-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin-3-il]metan sulfonamid u Primjera 46 polazeći od 300 mg 6-(2-(3-fluorfenil)kroman-6-iloksi)-piridin-3-ilamin (Primjer 54). Proizvod je pročišćen preko silikagela korištenjem etil acetat-heptan (5:1) kao eluant. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.67 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J 2.8, 0.6 Hz), 7.67 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 7.46 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H, J 8.8, 0.6 Hz), 6.90-6.88 (m, 3H), 5.16 (dd, 1H, J 10.0, 2.2 Hz), 2.99 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

Primjer 68:2-(4-klorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

a) 6-hidroksi-2-(4-klorfenil)kroman-4-on

Spoj 6-hidroksi-2-(4-klorfenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on u Primjeru 9(a) a polazeći od 3,0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 2,8 g 4-klorbenzaldehida. Proizvod je trituiran iz etonola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.46 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, J 8.5 Hz), 7.45 (d, 2H, J 8.5 Hz), 7.11 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.9, 2.8 Hz), 6.96 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.58 (dd, 1H, J 13.1, 2.9 Hz), 3.15 (dd, 1H, J -16.8, 13.1 Hz), 2.79 (dd, 1H, J -16.8, 2.9 Hz).

b) 2-(4-klorfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(4-klorfenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenilkroman-4,6-diola u Primjeru 8(a) a polazeći od 375 mg 2-(4-klorfenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.84 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 4H), 6.88 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.60 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 5.43 (bs, 1H), 5.14 (dd, 1H, J 11.9, 1.6 Hz), 4.87 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

c) 2-(4-klorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

Spoj 2-(4-klorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridina u Primjeru 1(b) polazeći od 330 mg 2-(4-klorfenil)kroman-4,6-diola. Nastali proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni uz korištenje heptana - etil acetata (2:1) kao eluanta. ¹H NMR (300 MHz,

d_6 -DMSO) δ : 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.54-7.47 (m, 4H), 7.25 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.22 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.02 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 6.89 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.65 (d, 1H, J 6.4 Hz), 5.33 (d, 1H, J 10.6 Hz), 4.98 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.94 (m, 1H).

5 **Primjer 69:**

2-[2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(2,4-difluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on

10 Spoj 2-(2,4-dinitrofenil)-6-hidroksikroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on u Primjeru 9(a) polazeći od 3,0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 1,6 ml 2,4-difluorbenzaldehida. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 9.46 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.95 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.74 (dd, 1H, J 13.5, 2.8 Hz), 3.28 (dd, 1H, J -16.9, 13.5 Hz), 2.74 (dd, 1H, J -16.9, 2.8 Hz).

15 b) 2-(2,4-difluorfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(2,4-difluorfenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenilkroman-4,6-diol u Primjeru 8(a) polazeći od 1,47 g 2-(2,4-difluorfenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.86 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.59 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.9, 2.7 Hz), 5.46 (s, 1H), 5.32 (dd, 1H, J 11.9, 1.4 Hz), 4.88 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

25 c) 2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ola u Primjeru 9(c) polazeći od 800 mg 2-(2,4-difluorfenil)kroman-4,6-diola. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.83 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 5.17 (dd, 1H, J 10.3, 2.3 Hz), 2.92 (ddd, 1H, J -17.0, 11.5, 5.8 Hz), 2.66 (ddd, 1H, J -17.0, 5.0, 2.7 Hz), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H).

30 d) 2-[2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 720 mg 2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-ola. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 9.04 (d, 1H, J 3.0 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.0, 3.0 Hz), 7.61 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, 9.0 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.97 (dd, 1H, J 8.9, 2.9 Hz), 6.91 (d, 1H, 8.9 Hz), 5.34 (dd, 1H, J 9.9, 2.0 Hz), 3.03 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.07 (m, 1H).

35 **Primjer 70:**

6-[2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin

40 Spoj 6-[2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 26 polazeći od 845 mg 2-[2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin (Primjer 69(d)). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, J 3.3 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, J 8.3, 3.3 Hz), 6.84-6.73 (m, 3H), 6.70 (d, 1H, J 8.3 Hz), 5.27 (dd, 1H, J 10.3, 2.3 Hz), 5.01 (s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 1H).

45 **Primjer 71:**

N-{6-[2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}metan sulfonamid

50 Spoj N-{6-[2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}metan sulfonamid je pripreman na isti način kao što je opisan za N-[6-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin-3-il]metan sulfonamid u Primjeru 46 polazeći od 100 mg 6-[2-(2,4-difluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin (Primjer 70). Proizvod je kristaliziran iz smjese metanola i dietil etara. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 9.67 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.67 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 7.60 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.92-6.86 (m, 3H), 5.31 (dd, 1H, J 10.3, 2.3 Hz), 3.01 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

55 **Primjer 72:**

2-(2,4-difluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kronian-4-ol

60 Spoj 2-(2,4-difluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 520 mg 2-(2,4-difluorfenil)kroman-4,6-diola (Primjer 69(b)). Nastali proizvod je kristaliziran iz miješvine 2-propanola i dietil etara. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 9.04

(d, 1H, J 2.8 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.66 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.23 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H, J 8.9, 2.9 Hz), 6.88 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.70 (bs, 1H), 5.52 (dd, 1H, J 11.9, 1.5 Hz), 5.00 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

5 Primjer 73:

2-[2-(2-klorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(2-klorfenil)-6-hidroksikroman-4-on

10 Spoj 2-(2-klorfenil)-6-hidroksikroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on u Primjeru 9(a) polazeći od 3.0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 2,8 g 2-klorbenzaldehida. Proizvod je pročišćen preko silikagela, a kao eluant je korišten heptan-etil acetat, a zatim je nastali proizvod trituiran iz etanola. ¹H NMR (400 MHz, dg-DMSO) δ: 9.49 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, J 7.7, 2.0 Hz), 7.53 (dd, 1H, J 7.6, 1.8 Hz), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.93 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.78 (dd, 1H, J 13.6, 2.6 Hz), 3.19 (dd, 15 1H, J-16.9, 13.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, M6.9, 2.6 Hz).

b) 2-(2-klorfenil)kroman-4,6-diol

20 Spoj 2-(2-klorfenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenilkroman-4,6-diol u Primjeru 8(a) polazeći od 1,12 g 2-(2-klorfenil)-6-hidroksikroman-4-on. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.63 (dd, 1H, J 7.7, 1.8 Hz), 7.49 (dd, 1H, J 7.8, 1.4 Hz), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.63 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 8.9, 2.9 Hz), 5.39 (dd, 1H, J 11.7, 1.5 Hz), 4.90 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.82 (m, 1H).

c) 2-(2-klorfenil)kroman-6-ol

25 Spoj 2-(2-klorfenil)kroman-6-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol u Primjeru 9(c) polazeći od 500 mg 2-(2-klorfenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.58-7.36 (m, 4H), 6.66 (m, 1H), 6.55-6.51 (m, 2H), 5.23 (dd, 1H, J 10.1 2.1 Hz), 2.92 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)

d) 2-[2-(2-klorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

30 Spoj 2-[2-(2-klorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 485 mg 2-(2-klorfenil)kroman-6-ola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9, 0.5 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.62 (dd, 1H, J 7.5, 1.8 Hz), 7.51 (dd, 1H, J 7.6, 1.7 Hz), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H, J 9.1, 0.5 Hz), 7.04 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.99 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 6.94 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.40 (dd, 1H, J 10.4, 2.1 Hz), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).

35 Primjer 74:

2-(2-klorfenil-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

40 Spoj 2-(2-klorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 520 mg 2-(2-klorfenil)kroman-4,6-diola (Primjer 68(b)). Nastali proizvod je kristaliziran iz 2-propanola. ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.68 (dd, 1H, J 7.6, 1.8 Hz), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.23 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.92 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.59 (d, 1H, J 10.6 Hz), 5.02 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.93 (m, 1H).

45 Primjer 75:

5-nitro-2-[2-(4-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin

a) 6-hidroksi-2-(4-fluorfenil)kroman-4-on

50 Spoj 6-hidroksi-2-(4-fluorfenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on u Primjeru 9(a) polazeći od 2,0 g 2',5'-dihidroacetofenona i 1,6 ml 4-fluorbenzaldehida. Proizvod je kristaliziran iz octene kiseline. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ: 7.59 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.9, 3.1 Hz), 6.96 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.56 (dd, 1H, J 13.2, 2.8 Hz), 3.18 (dd, 1H, J -16.9, 13.2 Hz), 2.77 (dd, 1H, J -16.9, 2.8 Hz).

b) 2-(4-fluorfenil)kroman-4,6-diol

60 Spoj 2-(4-fluorfenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenilkroman-4,6-diol u Primjeru 8(a) polazeći od 1,5 g 2-(4-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ: 8.84 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.59 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 5.42 (bs, 1H), 5.12 (d, 1H, J 10.7 Hz), 4.87 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.89 (m, 1H).

c) 2-(4-fluorfenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(4-fluorfenil)kroman-6-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol u Primjeru 9(c) polazeći od 480 mg 2-(4-fluorfenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.77 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.61 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 6.57 (d, 1H, 8.6 Hz), 4.97 (dd, 1H, J 10.2, 2.4 Hz), 2.95 (ddd, 1H, J -16.8, 11.4, 6.2 Hz), 2.74 (ddd, 1H, J -16.8, 5.3, 3.1 Hz), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

d) 2-[2-(4-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[2-(4-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 160 mg 2-(4-fluorfenil)kroman-6-ol. Proizvod je pročišćen preparativno (TCL) kromatografijom na tankom sloju silakagela uz korištenje heptan - etil acetat (4:1) kao eluanta. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (dd, 1H, J 2.9, 0.4 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H, J 9.1, 0.4 Hz), 7.01 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.96 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 6.91 (d, 1H, 8.7 Hz), 5.15 (dd, 1H, J 10.3, 2.2 Hz), 2.94 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

Primjer 76:6-[2-(4-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin

Spoj 6-[2-(4-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-amino-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin u Primjeru 26 polazeći od 3,04 g 2-[2-(4-fluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridina (Primjer 75(d)). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52-7.47 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 3.0 Hz), 6.84-6.68 (m, 4H), 5.09 (dd, 1H, J 10.2, 2.1 Hz), 5.00 (bs, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.98 (m, 1H).

Primjer 77:N-{6-[2-(4-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}metan sulfonamid

Spoj N-{6-[2-(4-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}metan sulfonamid je pripreman na isti način kao što je opisan za N-[6-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il]metan sulfonamid u Primjeru 46 polazeći od 442 mg 6-[2-(4-fluorfenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamina (Primjer 76). Proizvod je pročišćen na koloni silakagela, eluant je etil acetat - heptan (10:3) a kristalizacija je izvedena iz dietil etera. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.72 (dd, 1H, J 8.9, 2.8 Hz), 7.40 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.03 (dd, 1H, J 10.4, 2.3 Hz), 3.01 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.07 (m, 1H).

Primjer 78:2-[2-(2,3-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(2,3-difluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on

Spoj 2-(2,3-difluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on u Primjeru 9(a) polazeći od 3.0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 2,6 ml 2,3-difluorbenzaldehida. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.51 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.82 (dd, 1H, J 13.4, 2.8 Hz), 3.26 (dd, 1H, J -16.9, 13.4 Hz), 2.79 (dd, 1H, J -16.9, 2.8 Hz).

b) 2-(2,3-difluorfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(2,3-difluorfenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenil)kroman-4,6-diol u Primjeru 8(a) polazeći od 2,91 g 2-(2,3-difluorfenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.88 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.89 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.61 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.49 (bs, 1H), 5.40 (dd, 1H, J 11.8, 1.4 Hz), 4.90 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

c) 2-(2,3-difluorfenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(2,3-difluorfenil)kroman-6-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol iz Primjera 9(c) polazeći od 1,5 g 2-(2,3-difluorfenil)-kroman-4,6-diola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H, 9.0, 2.8 Hz), 6.54-6.51 (m, 2H), 5.25 (dd, 1H, J 10.2, 2.2 Hz), 2.93 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

d) 2-[2-(2,3-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[2-(2,3-difluorfenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 1,88 g 2-(2,3-difluorfenil)kroman-6-ola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 3.0 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 3.0 Hz), 7.45 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.03 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.98 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 6.92 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.42 (dd, 1H, J 10.4, 2.3 Hz), 3.04 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

Primjer 79:2-(2,6-difluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

a) 6-hidroksi-2-(2,6-difluorfenil)kroman-4-on

Spoj 6-hidroksi-2-(2,6-diklorfenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on u Primjeru 9(a) polazeći od 3,0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 2,6 ml 2,6-difluorbenzaldehida. Proizvod je trituratiran iz etanola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.55 (m, 1H) 7.22-7.18 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.03 (dd, 1H, J 8.9, 3.0 Hz), 6.93 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.84 (dd, 1H, J 14.0, 3.0 Hz), 3.38 (dd, 1H, J -17.0, 14.0 Hz), 2.80 (dd, 1H, J -17.0, 3.0 Hz).

b) 2-(2,6-difluorfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(2,6-difluorfenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenilkroman-4,6-diol u Primjeru 8(a) polazeći od 4,45 g 2-(2,6-difluorfenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.55-6.54 (m, 2H), 5.46 (dd, 1H, J 12.2, 1.8 Hz), 4.87 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.23 (m, 1H).

c) 2-(2,6-difluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

Spoj 2-(2,6-difluorfenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridina iz Primjera 1(b) polazeći od 1,9 g 2-(2,6-difluorfenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.03 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 4H), 7.01 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.83 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.69-5.64 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.29 (m, 1H).

Primjer 80:6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-(2-trifluorometilfenil)kroman-4-ol

a) 6-hidroksi-2-(2-trifluorometilfenil)kroman-4-on

Spoj 6-hidroksi-2-(2-trifluorometilfenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)-6-hidroksikroman-4-on iz Primjera 9(a) polazeći od 3,0 g 2',5'-dihidroksiacetofenona i 3,0 ml 2-trifluorometilbenzaldehida. Proizvod je trituratiran iz etanola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.48 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.70 (dd, 1H, J 13.8, 2.4 Hz), 3.38 (dd, 1H, J -16.9, 13.8 Hz), 2.66 (dd, 1H, J -16.9, 3.0 Hz).

b) 2-(2-trifluorometilfenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(2-trifluorometilfenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenilkroman-4,6-diol iz Primjera 8(a) polazeći od 1,43 g 2-(2-trifluorometilfenil)-6-hidroksikroman-4-ona. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.89 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.61 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 5.51 (d, 1H, J 6.5 Hz), 5.34 (d, 1H, J 11.6 Hz), 4.88 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).

c) 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-(2-trifluorometilfenil)kroman-4-ol

Spoj 6-(5-nitropiridin-2-iloksi)-2-(2-trifluorometilfenil)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 1(b) polazeći od 350 mg 2-(2-trifluorometilfenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.62 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J 2.7 Hz), 7.24 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 6.90 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.7 (bs, 1H), 5.38 (d, 1H, J 11.6 Hz), 5.01 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Primjer 81:2-[3-(3-fluorfenil)kroman-7-iloksi]-5-nitropiridin

a) 2-(3-fluorfenil)-1-(2-hidroksi-4-metoksifenil)etanon

3,7 g (3-fluorfenil)octene kiseline i 3,0 g 3-metoksifenola otopljeni su u 60 ml, 20eq BF₃Et₂O pod argonom. Mješavina je miješana na 60-70°C sve dok polazne supstance nisu nestale (9 sati) a zatim je usipana u veliku količinu ledene vode. Poslije ekstrakcije etil acetatom, spojeni organski slojevi isprani su vodom, sušeni i uklonjeni isparavanjem. Sirovi proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni uz upotrebu CH₂Cl₂ kao eluanta. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 12.41 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H, J 9.0 Hz), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 3H), 6.56 (dd, 1H, J 9.0, 2.5 Hz), 6.49 (d, 1H, J 2.5 Hz), 4.41 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

b) 3-(3-fluorfenil)-7-metoksikromen-4-on

1,76 g spoja 2-(3-fluorfenil)-1-(2-hidroksi-4-metoksifenil)etanona otopljeno je u 88 ml piridina. Zatim su dodani 8,8 ml piperidina i 88 ml trietilortoformiata te je miješvina miješana na 120°C u toku 3,5 sata. Zatim je miješvina usipana u vodu i zakiseljena s koncentriranom HCl i nastali sirovi proizvod je profiltriran. Pročišćavanje je izvedeno kromatografijom na koloni uz korištenje heptan-etil acetata (7:3) kao eluanta dajući 3-(3-fluorfenil)-7-metoksikromen-4-on. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J 8.9 Hz), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J 2.4 Hz), 7.12 (dd, 1H, J 8.9, 2.4 Hz), 3.92 (s, 3H).

c) 3-(3-fluorfenil)-7-hidroksikromen-4-on

Spoj 3-(3-fluorfenil)-7-metoksikromen-4-on (320 mg) držanje pod refluksom zajedno s 18 ml 47% HBr sve do iščezavanja početnih supstanci. Nastala miješvina usipana je u vodu, a talog profiltriran i osušen. Prinos je 3-(3-fluorfenil)-7-hidroksikromen-4-on. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J 8.7 Hz), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H, J 8.7, 2.2 Hz), 6.90 (d, 1H, J 2.2 Hz).

d) 3-(3-fluorfenil)kroman-7-ol

160 mg spoja 3-(3-fluorfenil)-7-hidroksikromen-4-on je otopljeno u 40 ml etanola i tome dodano 400 mg 10% paladija na ugljenu. Hidriranje reakcijske miješvine je izvedeno u toku 6 sati na sobnoj temperaturi i normalnom tlaku. Reakcijska miješvina je zatim filtrirana kroz Celit i isprana etanolom. Posle uklanjanja otapala pod smanjenim tlakom dobijen je proizvod 3-(3-fluorfenil)kroman-7-ol. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.19 (br s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J 8.2 Hz), 6.30 (dd, 1H, J 8.2, 2.4 Hz), 6.20 (d, 1H, J 2.4 Hz), 4.22 (dd, 1H, J 10.3, 3.6 Hz), 4.02 (t, 1H, 10.3 Hz), 3.20 (m, 1H), 2.90 (m, 2H).

e) 2-[3-(3-fluorfenil)kroman-7-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[3-(3-fluorfenil)kroman-7-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman na isti način kao stoje opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 1(b) koristeći 125 mg 3-(3-fluorfenil)kroman-7-ol. Nastali proizvod je rekristaliziran iz etanola. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.07 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.47 (dd, 1H, J 9.0, 2.8 Hz), 7.33 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.95-7.06 (m, 4H), 6.69-6.71 (m, 2H), 4.38 (dd, 1H, J 10.6, 4.3 Hz), 4.06 (t, 1H, 10.6 Hz), 3.30 (m, 1H), 3.06 (m, 2H).

Primjer 82:5-nitro-2-(3-fenilkroman-7-iloksi)piridin

a) 7-hidroksi-3-fenilkroman-4-on

Spoj 7-hidroksi-3-fenilkroman-4-on je komercijalno u prometu ili je pripreman na isti način kao što je opisan za 3-(3-fluorfenil)-7-hidroksikromen-4-on iz Primjera 81(a-c). ¹H NMR spektar je isti kao objavljen u literaturi (*Synth. Commun.*, 2000, 30(3), 469-484).

b) 3-fenilkroman-7-ol

Spoj 3-fenilkroman-7-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 3-(3-fluorfenil)kroman-7-ol iz Primjera 81 (d) koristeći 0,5 g 7-hidroksi-3-fenilkroman-4-on. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.18 (br s, 1H), 7.31-7.34 (m, 4H), 7.25-7.27 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J 8.2 Hz), 6.30 (dd, 1H, J 8.2, 2.4 Hz), 6.20 (d, 1H, J 2.4 Hz), 4.21 (dd, 1H, J 10.3, 3.6 Hz), 4.00 (t, 1H, 10.3 Hz), 3.13 (m, 1H), 2.84-2.87 (m, 2H).

c) 5-nitro-2-(3-fenilkroman-7-iloksi)piridin

Spoj 5-nitro-2-(3-fenilkroman-7-iloksi)piridin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) koristeći 200 mg 3-fenilkroman-7-ol. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.05 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.34-7.38 (m, 4H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.70-6.74 (m, 2H), 4.31 (dd, 1H, J 10.4, 3.5 Hz), 4.12 (t, 1H, 10.4 Hz), 3.24 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 2H).

Primjer 83:5-metoksi-2-(3-fenilkroman-7-iloksi)fenilaminhidroklorid

a) 7-(4-metoksi-2-nitrofenoksi)-3-fenilkroman

Spoj 7-(4-metoksi-2-nitrofenoksi)-3-fenilkroman je pripreman na isti način kao što je opisan za 6-(4-metoksi-2-nitrofenoksi)-2-fenilkroman iz Primjera 3(a) koristeći 0,5 g 3-fenilkroman-7-ol. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ: 7.60 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.35 (m, 4H), 7.32 (dd, 1H, J 9.1, 3.1 Hz), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.12 (d, 1H, J 8.3 Hz), 6.48 (dd, 1H, J 8.3, 2.5 Hz), 6.38 (d, 1H, J 2.5 Hz), 4.26 (dd, 1H, J 10.4, 3.5 Hz), 4.08 (t, 1H, J 10.4 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.90-3.04 (m, 2H).

b) 5-metoksi-2-(3-fenilkroman-7-iloksi)fenilamin hidroklorid

Spoj 5-metoksi-2-(3-fenilkroman-7-iloksi)fenilamin hidroklorid je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-metoksi-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)fenilamin hidroklorid u Primjeru 3(b) koristeći 310 mg 7-(4-metoksi-2-nitrofenoksi)-3-fenilkroman. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.32-7.35 (m, 4H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.05 (d, 1H, J 8.4 Hz), 6.76 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.46 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.43 (dd, 1H, J 8.4, 2.5 Hz), 6.28 (d, 1H, J 2.5 Hz), 6.24 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 4.24 (dd, 1H, J 10.4, 3.4 Hz), 4.05 (t, 1H, J 10.4 Hz), 3.18 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H).

Primjer 84:5-nitro-2-(2-fenil-2,3-dihidrobencol 4,1oksatin-6-iloksi)piridin

a) 2-(2-hidroksi-1-fenilsulfanil)benzen-1,4-diol

U otopinu 0,5 g 2-merkaptobenzen-1,4-diola i 0,49 g kalijevog karbonata u 5 ml vode dodano je uz miješanje 0,40 ml 2-feniloksirana pod argonom. Poslije miješanja od 2,5 sata na sobnoj temperaturi, mješavina je tretirana s 2M HCl, a zatim je izvršena ekstrakcija pomoću etil acetata. Spojeni organski slojevi su ispirani vodom i slanom otopinom a zatim sušeni i uklonjeni uparavanjem. Grubi proizvod je pročišćen kromatografijom na koloni, a kao eluant je korištena smjesa heptan-etil acetat (1:1). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.94 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H), 6.62-6.65 (m, 2H), 6.47 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 4.97 (br s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.72 (m, 2H).

b) 2-fenil-2,3-dihidrobencol 4,1oksatin-6-ol

0,83 g spoja 2-(2-hidroksi-1-feniletilsulfanil)benzen-1,4-diola otopljenog u 60 ml suhog toluena i uz dodatak 0,5 g amberlista 15, miješano je na 60°C sve dok nisu nestale prvobitne supstance. Poslije miješanja, smjesa je filtrirana, otapalo ispareno a sirovi proizvod pročišćen na koloni za kromatografiju, uz eluant heptan-etil acetat (1:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 1H), 6.81 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.61 (d, 1H, J 3.0 Hz), 6.51 (dd, 1H, J 8.7, 3.0 Hz), 5.10 (dd, 1H, J 9.6, 1.9 Hz), 3.28 (dd, 1H, J 13.0, 9.6 Hz), 3.06 (dd, 1H, J 13.0, 1.9 Hz).

c) 5-nitro-2-(2-fenil-2,3-dihidrobencol 4,1oksatin-6-iloksi)piridin

Spoj 5-nitro-2-(2-fenil-2,3-dihidrobencol 4,1oksatin-6-iloksi)piridin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 1(b) korištenjem 269 mg 2-fenil-2,3-dihidrobencol 4,1oksatin-6-ola. Nastali proizvod je rekristaliziran iz etanola. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.07 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.47 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.43 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J 9.1 Hz), 6.99 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.95 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.82 (dd, 1H, J 8.9, 2.8 Hz), 5.21 (dd, 1H, J 9.7, 1.9 Hz), 3.31 (dd, 1H, J 13.2, 9.7 Hz), 3.11 (dd, 1H, J 13.2, 1.9 Hz).

Primjer 85:5-Nitro-2-(4-okso-2-fenil-3,4-dihidrobencol 4,1oksatin-6-iloksi) piridin

U 214 mg spoja 5-nitro-2-(2-fenil-2,3-dihidrobencol 4,1oksatin-6-iloksi)piridina u 80 ml metanola u vrlo malim porcijama dodavanje NaIO₄ (ukupno 2,5 eq) na 60°C, sve dok nisu potpuno nastale polazne supstance. Mješavina je onda usuta u vodu, a nastali talog filtriran i ispiran vodom. Sirovi proizvod je poslije toga pročišćen kromatografijom na koloni, a eluant je heptan-etil acetat (1:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.02 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.51 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.45-7.56 /m, 6H, 7.32 (dd, 1H, J 9.0, 2.8 Hz), 7.21 (d, 1H, J 9.0 Hz), 7.10 (d, 1H, J 9.1 Hz), 5.77 (dd, 1H, J 12.0, 1.5 Hz), 3.34 (dd, 1H, J 14.4, 1.5 Hz), 3.13 (dd, 1H, J 14.4, 12.0 Hz).

Primjer 86:2-(4,4-diokso-2-fenil-3,4-dihidro-2-benzol 4,1oksatin-6-iloksi)-5-nitropiridin

Uz miješanje je u 150 mg spoja 5-nitro-2-(2-fenil-2,3-dihidrobencol 4,1oksatin-6-iloksi)piridina otopljenog u 3,7 ml AcOH i 1,2 ml vode dodano 125 mg KmnO₄, u kupki led/voda. Mješavina je na sobnoj temperaturi miješana 1,5 sata, a onda su u nju dodani još 5 ml vode i 30% H₂O₂ sve dok se višak KmnO₄ nije raspao. Mješavina je zatim razrijeđena dodavanjem još 20 ml vode. Nastali bijeli talog je filtriran, ispran vodom i sušen dajući 2-(4,4-diokso-2-fenil-3,4-dihidro-2-benzol 4,1oksatin-6-iloksi)-5-nitropiridin. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.03 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.52 (dd, 1H, J 9.0, 2.8 Hz), 7.68 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.46-7.52 (m, 5H), 7.33 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.17 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J 9.0 Hz), 5.87 (dd, 1H, J 12.2, 1.6 Hz), 3.76 (dd, 1H, J 14.1, 12.2 Hz), 3.55 (dd, 1H, J 14.1, 1.6 Hz).

Primjer 87:5-nitro-2-[2-(4-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridin

a) 6-hidroksi-2-(4-nitrofenil)kroman-4-on

Spoj 6-hidroksi-2-(4-nitrofenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 6-hidroksi-2-(3-fluorfenil)kroman-4-on u Primjeru 9(a). Proizvod je rekristaliziran iz etanola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.48 (s, 1H), 8.29 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.83 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.13 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 7.01 (d, 1H, J 8.8, Hz), 5.77 (dd, 1H, J 13.0, 3.0 Hz), 3.15 (dd, 1H, J 16.8, 13.0 Hz), 2.89 (dd, 1H, J 16.8, 3.0 Hz).

b) 2-(4-nitrofenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(4-nitrofenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenil)kroman-4,6-diol iz Primjera 8(a) polazeći od 6-hidroksi-2-(4-nitrofenil)kroman-4-ona. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.86 (s, 1H), 8.26 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.74 (d, 2H, J 6.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.65 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 5.46 (d, 1H, J 6.9 Hz), 5.32 (d, 1H, J 10.5 Hz), 4.86-4.94 (m, 1H), 2.31-2.38 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H).

c) 2-(4-nitrofenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(4-nitrofenil)kroman-6-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol iz Primjera 9(c) polazeći od 2-(4-nitrofenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.84 (s, 1H), 8.26 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.71 (d, 2H, J 6.9 Hz), 6.69 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.53 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 6.50 (d, 1H, J 2.8 Hz), 5.19 (dd, 1H, J 9.9, 2.2 Hz), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.16-2.21 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H).

d) 5-nitro-2-[2-(4-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridin

Spoj 5-nitro-2-[2-(4-nitrofenil)kroman-6-iloksi] je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin iz Primjera 1(b) polazeći od 2-(4-nitrofenil)kroman-6-ola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 8.29 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.76 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.21 (d, 1H, J 9.1 Hz), 6.98-7.02 (m, 3H), 5.35 (dd, 1H, J 9.9, 2.2 Hz), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H).

Primjer 88:6-[2-(4-aminofenil)kroman-6-iloksi]-piridin-3-ilamin

Spoj 6-[2-(4-aminofenil)kroman-6-iloksi]-piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao što je opisan za sintezu 5-amino-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin u Primjeru 26 koristeći 100 mg 5-nitro-2-[2-(4-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridina (Primjer 87(d)) i 665 mg Zn. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.50 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.07 (d, 2H, 8.4 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 6.71 (s, 3H), 6.68 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.56 (d, 2H, J 8.4 Hz), 5.07 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.84 (dd, 1H, J 9.7, 2.3 Hz), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 2H).

Primjer 89:5-nitro-2-[2-(2-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridin

a) 6-hidroksi-2-(2-nitrofenil)kroman-4-on

Spoj 6-hidroksi-2-(2-nitrofenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 6-hidroksi-2-(3-fluorfenil)kroman-4-on u Primjeru 9(a). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.49 (s, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 3.1 Hz), 6.91 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.69 (dd, 1H, J 13.0, 2.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J 16.8, 13.0 Hz), 2.98 (dd, 1H, J 16.8, 2.6 Hz).

b) 2-(2-nitrofenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(2-nitrofenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenil)kroman-4,6-diol iz Primjera 8(a) polazeći od 6-hidroksi-2-(2-nitrofenil)kroman-4-ona. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 6.89 (d, 1H, J 2.4 Hz), 6.56-6.57 (m, 2H), 5.51-5.55 (m, 2H), 4.85-4.92 (m, 1H), 2.42-2.47 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H).

c) 2-(2-nitrofenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(2-nitrofenil)kroman-6-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol iz Primjera 9(c) polazeći od 2-(2-nitrofenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J 8.0 Hz), 7.79-7.80 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.50-6.53 (m, 2H), 5.36 (dd, 1H, J 10.2, 2.0 Hz), 2.89-2.93 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H).

d) 5-nitro-2-[2-(2-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridin

Spoj 5-nitro-2-[2-(2-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin iz Primjera 1(b) polazeći od 2-(2-nitro-fenil)kroman-6-ola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 8.03 (d, 1H, J 7.9 Hz), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.98 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.52 (dd, 1H, J 10.3, 2.0 Hz), 2.99-3.31 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.35-2.40 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H).

Primjer 90:

6-[2-(2-aminofenil)kroman-6-iloksi]-piridin-3-ilamin

Spoj 6-[2-(2-aminofenil)kroman-6-iloksi]-piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-amino-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin iz Primjera 26 koristeći 100 mg 5-nitro-2-[2-(2-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridin (Primjer 89(d)) i 700 mg Zn. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.51 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 6.98-7.00 (m, 1H), 6.77 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.73-6.75 (m, 2H), 6.66-6.71 (m, 2H), 6.56-6.61 (m, 1H), 5.11 (dd, 1H, J 10.4, 2.0 Hz), 5.01 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.94-2.99 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H).

Primjer 91:

N-{6-[2-(2-acetilaminofenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid

Spoj N-{6-[2-(2-acetilaminofenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-N'-acetilamino-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin iz Primjera 27 polazeći od 6-[2-(2-aminofenil)kroman-6-iloksi]-piridin-3-ilamin (Primjer 90). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.02 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.00 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J 8.8 Hz), 7.25-7.38 (m, 3H), 6.92 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.22 (d, 1H, J 8.7 Hz), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.86-1.94 (m, 1H).

Primjer 92:

5-Nitro-2-[2-(3-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridin

a) 6-hidroksi-2-(3-nitrofenil)kroman-4-on

Spoj 6-hidroksi-2-(3-nitrofenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 6-hidroksi-2-(3-fluorfenil)kroman-4-on u Primjeru 9(a). Nastali proizvod je rekristaliziran iz etanola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.40 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H, J 8.2, 2.3 Hz), 8.01 (d, 1H, J 7.9 Hz), 7.74 (t, 1H, J 15.9, 7.9 Hz), 7.13 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.07 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 7.00 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.75 (dd, 1H, J 13.1, 2.9 Hz), 3.21 (dd, 1H, J 16.8, 13.1 Hz), 2.88 (dd, 1H, J 16.8, 2.9 Hz).

b) 2-(3-nitrofenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(3-nitrofenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenil)kroman-4,6-diol iz Primjera 8(a) polazeći od 6-hidroksi-2-(3-nitrofenil)kroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.89 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H, J 8.2, 2.3 Hz), 7.93 (d, 1H, J 7.9 Hz), 7.71 (t, 1H, J 15.9, 7.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.66 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.57 (dd, 1H, J 8.7, 2.9 Hz), 5.47 (br s, 1H), 5.33 (d, 1H, J 10.7 Hz), 4.88-4.92 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H).

c) 2-(3-nitrofenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(3-nitrofenil)kroman-6-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol iz Primjera 9(c) polazeći od 2-(3-nitrofenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.80 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H, J 8.1, 2.3 Hz), 7.90 (d, 1H, J 7.9 Hz), 7.70 (t, 1H, J 15.9, 7.9 Hz), 6.70 (d, 1H, J 8.4 Hz), 6.51-6.55 (m, 2H), 5.19 (dd, 1H, J 10.0, 2.0), 2.86-2.91 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 1H).

d) 5-Nitro-2-[2-(3-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridin

Spoj 5-Nitro-2-[2-(3-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenil)kroman-6-iloksi]piridin iz Primjera 1(b) polazeći od 2-(3-nitrofenil)kroman-6-ola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.0, 2.9 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J 8.3 Hz), 7.95 (d, 1H, J 7.9 Hz), 7.74 (t, 1H, J 15.8, 7.9 Hz), 7.21 (d, 1H, J 9.0 Hz), 6.96-7.03 (m, 3H), 5.35 (d, 1H, J 8.7 Hz), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H).

Primjer 93 :6-[2-(3-aminofenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin

5 Spoj 6-[2-(3-aminofenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridina iz Primjera 26 koristeći 150 mg 5-nitro-2-[2-(3-nitrofenil)kroman-6-iloksi]piridina (Primjer 92 (d)) i 997 mg Zn. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.51 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 7.01 (t, 1H, J 15.4, 7.7 Hz), 6.70-6.78 (m, 3H), 6.68 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.63 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, J 7.7 Hz), 6.50 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.06 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.90 (dd, 1H, J 10.0, 2.2 Hz), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 1.89-1.95 (m, 1H).

Primjer 94:2-(4-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

15 a) 6-hidroksi-2-(4-metoksifenil)kroman-4-on
 Spoj 6-hidroksi-2-(4-metoksifenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 6-hidroksi-2-(3-fluorfenil)kroman-4-on iz Primjera 9(a). Nastali proizvod je rekristaliziran iz etanola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.40 (s, 1H), 7.45 (d, 2H, J 8.7 Hz), 7.11 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.02 (dd, 1H, J 8.9, 3.0 Hz), 6.97 (d, 2H, J 8.7 Hz), 6.93 (d, 2H, J 8.9 Hz), 5.47 (dd, 1H, J 13.1, 2.8 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.19 (dd, 1H, J 16.8, 13.1 Hz), 2.72 (dd, 1H, J 16.8, 2.8 Hz).

b) 2-(4-metoksifenil)kroman-4,6-diol
 Spoj 2-(4-metoksifenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenilkroman-4,6-diol iz Primjera 8(a) polazeći od 6-hidroksi-2-(4-metoksifenil)kroman-4-ona. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.78 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J 8.7 Hz), 6.94 (d, 2H, J 8.7 Hz), 6.88 (d, 1H, J 2.5 Hz), 6.56 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.52 (dd, 1H, J 8.7, 2.5 Hz), 5.37 (br s, 1H), 5.04 (d, 1H, J 10.9 Hz), 4.83-4.89 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.18-2.25 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H).

c) 2-(4-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol
 Spoj 2-(4-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 1(b) polazeći od 2-(4-metoksifenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.40 (d, 2H, J 8.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.00 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 6.97 (d, 2H, J 8.7 Hz), 6.84 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.63 (d, 1H, J 6.4 Hz), 5.23 (d, 1H, J 10.8 Hz), 4.95-5.02 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.25-2.29 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H).

Primjer 95:6-(5-aminopiridin-2-iloksi)-2-(4-metoksifenil)kroman-4-ol

40 Spoj 6-(5-aminopiridin-2-iloksi)-2-(4-metoksifenil)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 26 koristeći 105 mg 2-(4-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ola (Primjer 94(c)) i 348 mg Zn. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.38 (d, 2H, J 8.8 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.7, 3.0 Hz), 7.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.96 (d, 2H, J 8.8 Hz), 6.77 (dd, 1H, J 8.7, 2.9 Hz), 6.72 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.70 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.52 (d, 1H, J 6.6 Hz), 5.15 (d, 1H, J 10.7 Hz), 5.01 (s, 2H), 4.87-4.93 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H).

Primjer 96:N-{6-[4-hidroksi-2-(4-metoksifenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid

50 Spoj N-{6-[4-hidroksi-2-(4-metoksifenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-N'-acetilamino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 27 polazeći od 6-(5-aminopiridin-2-iloksi)-2-(4-metoksifenil)kroman-4-ol (Primjer 95). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.05 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.01 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 7.39 (d, 2H, J 8.7 Hz), 7.14 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.97 (d, 2H, J 8.7 Hz), 6.94 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.88 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 6.77 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.57 (d, 1H, J 6.5 Hz), 5.19 (d, 1H, J 10.6 Hz), 4.90-4.97 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.24-2.27 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 1H).

Primjer 97:2-(2-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

a) 6-hidroksi-2-(2-metoksifenil)kroman-4-on

Spoj 6-hidroksi-2-(2-metoksifenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 6-hidroksi-2-(3-fluorfenil)kroman-4-on iz Primjera 9(a). Proizvod je rekristaliziran iz etanola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.40 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H, J 7.6, 1.6 Hz), 7.37 (dt, 1H, J 8.6, 7.0, 1.6 Hz), 7.12 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.07 (d, 1H, J 8.6 Hz), 7.03 (d, 1H, J 8.9 Hz), 7.02 (d, 1H, J 7.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.70 (dd, 1H, J 13.3, 2.7 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.09 (dd, 1H, J 16.8, 13.3 Hz), 2.71 (dd, 1H, J 16.8, 2.7 Hz).

b) 2-(2-metoksifenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(2-metoksifenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenilkroman-4,6-diol iz Primjera 8(a) polazeći od 6-hidroksi-2-(2-metoksifenil)kroman-4-ona. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.79 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H, J 7.6, 1.6 Hz), 7.31 (dt, 1H, J 8.5, 7.3, 1.6 Hz), 7.04 (d, 1H, J 8.5 Hz), 6.99 (d, 1H, J 7.3 Hz), 6.88 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.59 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 5.38 (s, 1H), 5.34 (d, 1H, J 11.4 Hz), 4.80-4.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.24-2.28 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H).

c) 2-(2-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

Spoj 2-(2-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin u Primjeru 1(b) polazeći od 2-(2-metoksifenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR 400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.49 (dd, 1H, J 7.6, 1.7 Hz), 7.34 (dt, 1H, J 8.3, 7.5, 1.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.07 (d, 1H, J 8.3 Hz), 7.03 (d, 1H, J 7.5 Hz), 7.01 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.62 (d, 1H, J 6.3 Hz), 5.52 (d, 1H, J 10.4 Hz), 4.93-4.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H).

Primjer 98:6-(5-aminopiridin-2-iloksi)-2-(2-metoksifenil)kroman-4-ol

Spoj 6-(5-aminopiridin-2-iloksi)-2-(2-metoksifenil)kroman-4-ol bilo je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 26 koristeći 79 mg 2-(2-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol (Primjer 97(c)) i 262 mg Zn. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.47 (dd, 1H, J 7.5, 1.6 Hz), 7.33 (dt, 1H, J 8.5, 7.4, 1.6 Hz), 7.06 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, J 7.4 Hz), 6.79 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 6.75 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.71 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.52 (d, 1H, J 6.5 Hz), 5.44 (d, 1H, J 10.5 Hz), 5.01 (s, 2H), 4.86-4.92 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H).

Primjer 99:2-[2-(3-metoksifenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

a) 6-hidroksi-2-(3-metoksifenil)kroman-4-on

Spoj 6-hidroksi-2-(3-metoksifenil)kroman-4-on je pripreman na isti način kao što je opisan za 6-hidroksi-2-(3-fluorfenil)kroman-4-on u Primjeru 9(a). Nastali proizvod je rekristaliziran iz elanola. ¹H NMR 400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.42 (s, 1H), 7.33 (t, 1H, J 15.8, 8.3 Hz), 7.12 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J 8.3 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.96 (d, 1H, 8.8 Hz), 6.93 (dd, 1H, J 8.0, 2.5 Hz), 5.52 (dd, 1H, J 12.9, 2.9 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H, J 16.9, 12.9 Hz), 2.77 (dd, 1H, J 16.9, 2.9 Hz).

b) 2-(3-metoksifenil)kroman-4,6-diol

Spoj 2-(3-metoksifenil)kroman-4,6-diol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-fenilkroman-4,6-diol iz Primjera 8(a) polazeći od 6-hidroksi-2-(3-metoksifenil)kroman-4-ona. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.82 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, J 15.7, 7.9 Hz), 6.99-7.02 (m, 2H), 6.88-6.90 (m, 2H), 6.59 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.40 (d, 1H, 7.0 Hz), 5.08 (d, 1H, J 11.5 Hz), 4.83-4.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.23-2.28 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H).

c) 2-(3-metoksifenil)kroman-6-ol

Spoj 2-(3-metoksifenil)kroman-6-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 2-(3-fluorfenil)kroman-6-ol iz Primjera 9(c) polazeći od 2-(3-metoksifenil)kroman-4,6-diola. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.75 (s, 1H), 7.28 (t, 1H, J 15.7, 7.9 Hz), 6.96-6.99 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H, J 7.9, 2.5 Hz), 6.63 (d, 1H, J 8.3 Hz), 6.52 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.48 (s, 1H), 4.95 (dd, 1H, J 9.8, 2.2 Hz), 3.75 (s, 3H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 1H).

d) 2-[2-(3-metoksifenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin

Spoj 2-[2-(3-metoksifenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 1(b) polazeći od 2-(3-metoksifenil)kroman-6-ola. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.32 (t, 1H, J 15.7, 7.9 Hz), 7.20 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.03 (d, 1H, J 8.4 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.96 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.90 (dd, 1H, J 8.4, 2.6 Hz), 5.12 (dd, 1H, J 10.0, 2.3 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.93-2.97 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.15-2.20 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H).

Primjer 100:6-[2-(3-metoksifenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin

Spoj 6-[2-(3-metoksifenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 26 koristeći 300 mg 2-[2-(3-metoksifenil)kroman-6-iloksi]-5-nitropiridin (Primjer 99(d)) i 1,0 gr Zn. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.51 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.31 (t, 1H, J 15.8, 7.9 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.7, 3.0 Hz), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, J 2.6 Hz), 6.90 (dd, 1H, J 8.9, 2.6 Hz), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.72-6.74 (m, 2H), 6.69 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.06 (dd, 1H, J 9.9, 2.2 Hz), 4.50 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 1H).

Primjer 101 :N-{6-[2-(3-metoksifenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid

Spoj N-{6-[2-(3-metoksifenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-il}acetamid je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-N'-acetilamino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 27 polazeći od 6-[2-(3-metoksifenil)kroman-6-iloksi]piridin-3-ilamin (Primjer 100). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.04 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.01 (dd, 1H, J 8.9, 2.7 Hz), 7.32 (t, 1H, J 15.7, 7.8 Hz), 7.02 (d, 1H, J 8.8 Hz), 7.00 (d, 1H, J 2.5 Hz), 6.92 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.90 (dd, 1H, J 8.2, 2.5 Hz), 6.84-6.86 (m, 3H), 5.09 (dd, 1H, J 9.9, 2.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.95 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.14-2.18 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.97-2.02 (m, 1H).

Primjer 102:2-(3-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol

Spoj 2-(3-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-nitro-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 1(b) polazeći od 2-(3-metoksifenil)kroman-4,6-diola (Primjer 99(b)). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.34 (t, 1H, J 15.7, 7.8 Hz), 7.25 (d, 1H, J 2.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.00-7.06 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H, J 8.8, 2.4 Hz), 6.88 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.64 (d, 1H, J 6.4 Hz), 5.27 (d, 1H, J 10.7 Hz), 4.95-5.00 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H).

Primjer 1036-(5-aminopiridin-2-iloksi)-2-(3-metoksifenil)kroman-4-ol

Spoj 6-(5-aminopiridin-2-iloksi)-2-(3-metilfenil)kroman-4-ol je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 26 koristeći 138 mg 2-(3-metoksifenil)-6-(5-nitropiridin-2-iloksi)kroman-4-ola (Primjer 102) i 457 mg Zn. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.32 (t, 1H, J 15.7, 7.8 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.7, 3.0 Hz), 7.01-7.04 (m, 3H), 6.91 (dd, 1H, J 8.6, 2.4 Hz), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.76 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.71 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.54 (d, 1H, J 6.5 Hz), 5.19 (d, 1H, J 10.6 Hz), 5.01 (s, 2H), 4.88-4.94 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H).

Primjer 104:6-(2-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]oksatin-6-iloksi)piridin-3-ilamin hidroklorid

Spoj 6-(2-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]oksatin-6-iloksi)piridin-3-ilamin je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-amino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 26 polazeći od 5-nitro-2-(2-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]oksatin-6-iloksi)piridina (Primjer 84). Spojevi 6-(2-fenil-2,3-dihidrobenczo[1,4]oksatin-6-iloksi)piridin-3-ilamin je izoliran u obliku svoje dihidrokloridne soli. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (d, 1H, J 2.1 Hz), 7.87 (dd, 1H, J 8.9, 2.1 Hz), 7.41-7.44 (m, 4H), 7.37-7.40 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.97 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.93 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.80 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 5.20 (dd, 1H, J 9.6, 1.9 Hz), 3.30 (dd, 1H, J 13.2, 9.6 Hz), 3.12 (dd, 1H, J 13.2, 1.9 Hz).

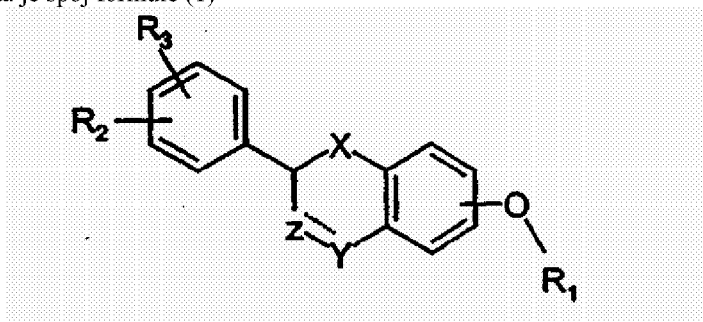
Primjer 105:N-[6-(2-fenil-2,3-dihidrobenzo[1,4]oksatin-6-iloksi)piridin-3-il]acetamid

- 5 Spoj N-[6-(2-fenil-2,3-dihidrobenzo[1,4]oksatin-6-iloksi)piridin-3-il]acetamid je pripreman na isti način kao što je opisan za 5-N'acetamino-2-(2-fenilkroman-6-iloksi)piridin iz Primjera 27 polazeći od 6-(2-fenil-2,3-dihidrobenzo[1,4]oksatin-6-iloksi)piridin-3-ilamina. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.07-8.11 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.15(br s, 1H), 6.94 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.90 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J 9.1 Hz), 6.78 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 5.17 (dd, 1H, J 9.6, 1.9 Hz), 3.28 (dd, 1H, 13.2, 9.6 Hz), 3.08 (dd, 1H, 13.2, 1.9 Hz), 2.19 (s, 3H).

10

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj, **naznačen time**, da je spoj formule (1)

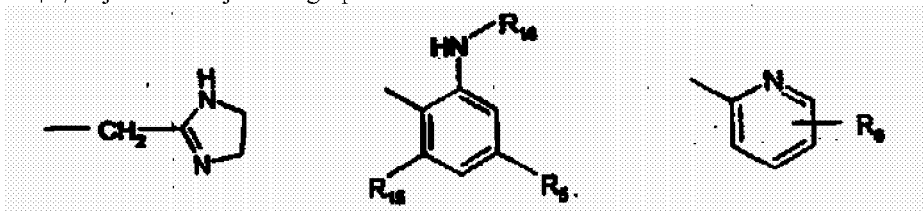


15

gdje

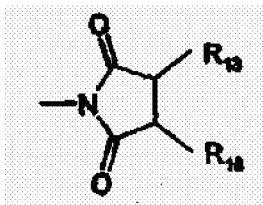
X je -O-, -CH₂- ili -C(O)-;Z je -CHR₉- ili valentna veza;

20

Y je -CH₂-, -C(O)-, CH(OR₁₀)-, -CH(NR₁₁R₁₂)-, -O-, -S-, -S(O)- ili -S(O₂)- pod uvjetom da u slučaju valentno vezanog Z, supstituent za Y nije C(O); točkaste crtice predstavljaju takav primjer dvostruke veze gdje Z je -CR₉- aY je -CH-, C(OR₁₀)- ili -C(NR₁₁R₁₂)-;R₁ je -(CH₂)_nNR₄R₇ ili jedna od sljedećih grupa:

n je 1 do 4,

25

R₂ i R₃ su nezavisno H, niži alkil radikal, niži alkoksi, -NO₂, halogen, -CF₃, -OH, -NHR₈ ili -COOH,R₄ i R₇ su nezavisno H, niži alkil ili niži hidroksi alkil radikal,R₅ je H, niži alkoksi radikal, -CF₃, -NH₂ ili -CN grupaR₆ je -NO₂, -NR₁₄R₁₉, ili

30

R₈ i R₁₆ su nezavisno H ili acil radikal,R₉ je H ili niži alkil radikal,R₁₀ je H, alkilsulfonyl ili acil radikal;R₁₁ i R₁₂ su nezavisno H, niži alkil ili acil radikal,R₁₃ i R₁₈ su nezavisno H ili -OR₂₀,

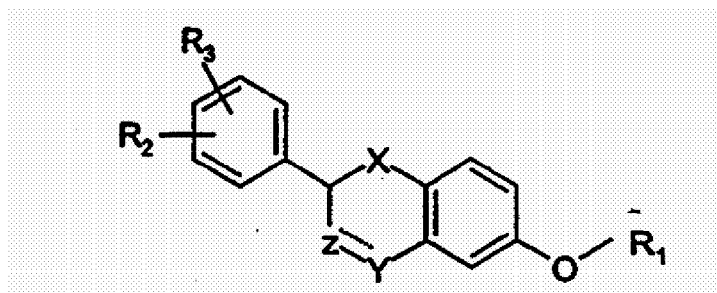
35

R₁₄ i R₁₉ su nezavisno H, acil, aldisulfonyl, C(S)NHR₁₇ ili C(O)NH R₁₇,R₁₅ je H ili NH₂,R₁₇ je H ili niži alkil radikal,R₂₀ je H ili acil radikal,

i njihove farmaceutski prihvatljive soli i estere.

40

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da ima strukturu



gdje su R_2 , R_3 , X , Y i R_1 isti kao stoje navedeno ranije.

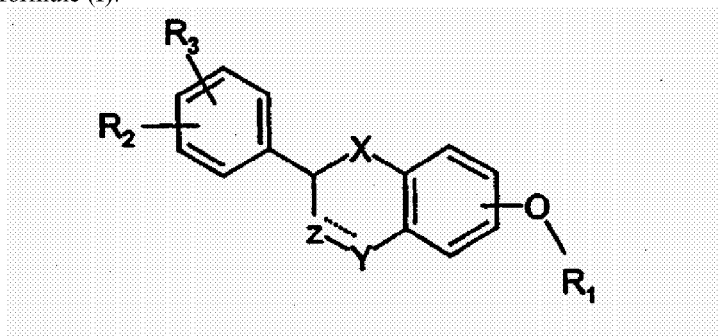
3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da X je $-O-$, a Z i Y su $-CH_2-$.
4. Spoj prema bilo kojem zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da X je O , Z je $-CH_2-$ i Y je $CHOH$.
5. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 4, **naznačen time**, da je R_1 , jedna od slijedećih grupa:



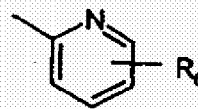
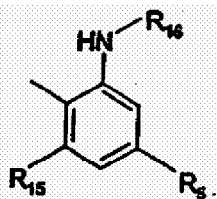
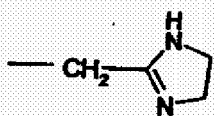
6. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 5, **naznačen time**, da je R_6 NO_2 ili $-NR_{14}R_{19}$.
7. Spoj prema zahtjevu 6, **naznačen time**, da su R_{14} i R_{19} nezavisno H , acil, ili alkilsulfonil.
8. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 7, **naznačen time**, da su R_{15} i $R_{16}H$.
9. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 8, **naznačen time**, daje R_5 H ili niži alkoksi.
10. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 9, **naznačen time**, da su R_2 i R_3 nezavisno H ili halogen.
11. Spoj prema zahtjevu 10, **naznačen time**, da je halogen fluor.
12. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 11, **naznačen time**, da n je 2.
13. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 12, **naznačen time**, da su R_4 i R_7 metil.
14. Farmaceutska kompozicija, **naznačena time**, da obuhvaća spoj iz zahtjeva 1 zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem.
15. Postupak inhibicije, **naznačena time**, da se postupak inhibicije mehanizma izmjene Na^+/Ca^{2+} u stanici sastoji od davanja subjektu kome je to potrebno terapijski učinkovite količine spoja iz zahtjeva 1.
16. Postupak tretiranja stanja aritmije, **naznačen time**, da se postupak sastoji od davanja subjektu kome je to potrebno terapijski učinkovite količine spoja iz zahtjeva 1.

SAŽETAK

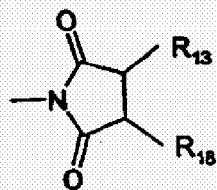
Terapeutski aktivni spoj formule (I):



gdje X je $-O-$, $-CH_2-$ ili $-C(O)-$; Z je $-CHR_9-$ ili valentna veza; Y je $-CH_2-$, $-C(O)-$, $CH(OR_{10})-$, $-CH(NR_{11}R_{12})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, ili $-S(O_2)-$, pod uvjetom da ukoliko je Z u valentnoj vezi Y nije $C(O)$; isprekidana linija predstavlja po želji dvostruku vezu u kojem slučaju Z je $-CR_9-$ a Y je $-CH-$, $C(OR_{10})-$ ili $-C(NR_{11}R_{12})-$; R_1 je $-(CH_2)_nNR_4R_7$ ili jedna od slijedećih grupa:

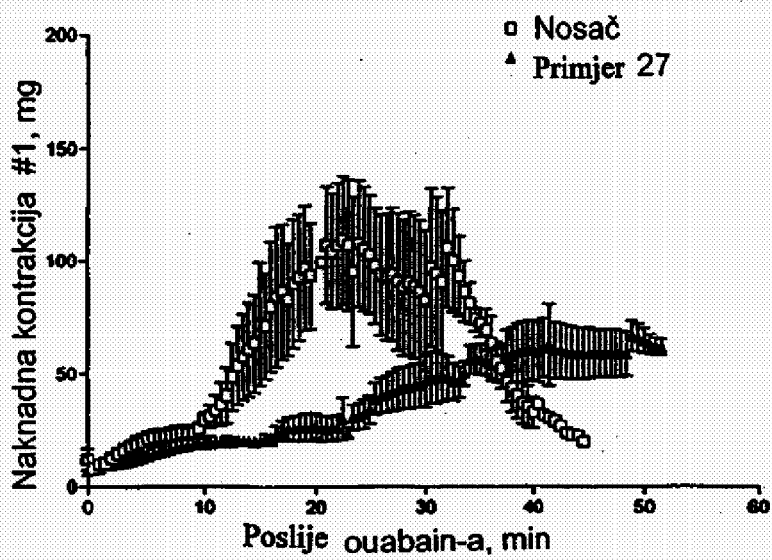


N je 1 do 4, R_2 i R_3 su nezavisno H, niži alkil, niži alkoksi, $-\text{NO}_2$, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NHR}_8$ ili $-\text{COOH}$, R_4 i R_7 su nezavisno H, niži alkil, ili niži hidroksialkil, R_5 je H, niži alkoksi, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$ ili $-\text{CN}$, R_6 je $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{19}$, $-\text{CF}_3$ ili

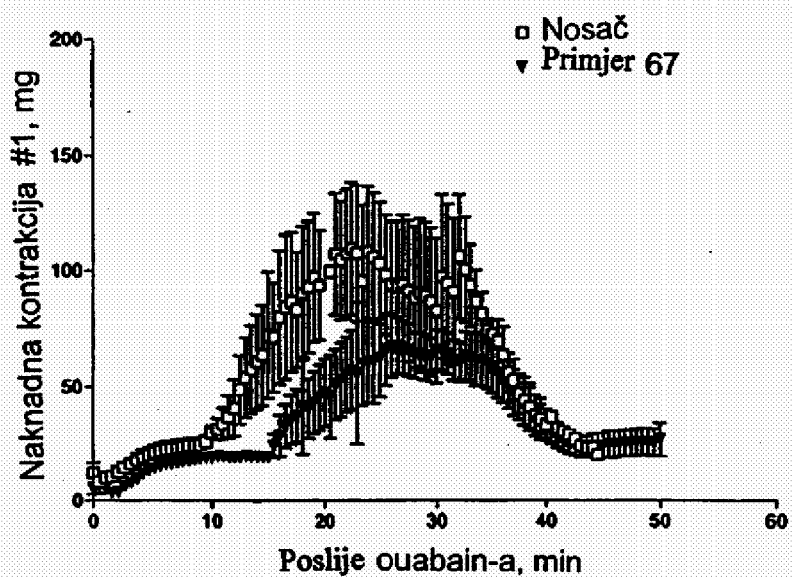


- 5 R_8 i R_{16} su nezavisno H ili acil, R_9 je H ili niži alkil, R_{10} je H, alkilsulfonil ili acil, R_{11} i R_{12} su nezavisno H, niži alkil ili acil, R_{13} i R_{18} su nezavisno H ili $-\text{OR}_{20}$, R_{14} i R_{19} su nezavisno H, acil, alkilsulfonil, $\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{17}$ ili $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{17}$, R_{15} je H ili NH_2 , R_{17} je H ili niži alkil, R_{20} je H ili acil, i njihove farmaceutski prihvatljive soli i esteri. Ovi spojevi su snažni inhibitori mehanizma izmjene $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ iona.

SLIKA 113



Sl. 1



Sl. 2