



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51696 (13) C2

(51) 6 C07D285/14, A61K31/433

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 2,1,3-БЕНЗОТІАДІАЗОЛУ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) 98094979

(22) 20 02 1997

(24) 16 12 2002

(86) PCT/EP97/00818, 20 02 1997

(31) 196 07 096 1

(32) 24 02 1996

(33) DE

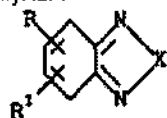
(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р

(72) Дорш Дітер, DE, Оссвальд Матіас, DE, Медерски Вернер, DE, Вілм Клаудіа, DE, Шмідтес Клаус, DE, Крістадлер Марія, DE, Анзали Сохейла, DE

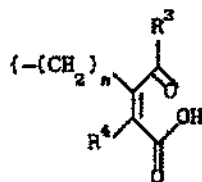
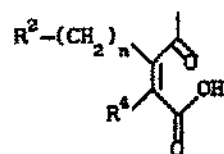
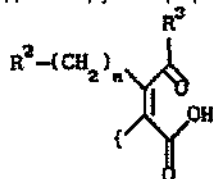
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) WO 9505376, 23 02 95

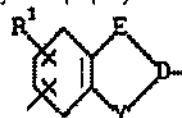
(57) 1 Производные 2,1,3-бензотиадиазола формулы I



где R - группа формул



X - S

R¹ - H, OH, OA,R², R³, и R⁴ независимо друг от друга - незамещенный фенил или фенил, одно- или многократнозамещенный Hal, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, или группа формулыпричем R² может также обозначать A или цикло-алкил,

A - алкил с 1 - 6 C-атомами, в котором 1-7 атомов H могут быть заменены на F,

D - карбонил или (CH₂)_m,E - CH₂ или O,

Y - O,

Hal - фтор, хлор, бром или йод,

n = 1 или 2,

m - 1 или 2,

или таутомерные циклические формы, а также (E)-изомеры и соли всех изомеров

2 Соединения формулы I по п. 1, представляющие собой

а) 2-(2,1,3-Бензотиадиазол-5-ил)-3-(3,4,5-триметоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновая кислота,

b) 2-(2,1,3-Бензотиадиазол-5-ил)-3-(3,4,5-триметоксибензил)-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновая кислота,

c) 3-(2,1,3-Бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

d) 3-(2,1,3-Бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

e) 2-(2,1,3-Бензотиадиазол-5-ил)-3-бензил-4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-4-оксо-2-бутеновая кислота,

f) 2-(2,1,3-Бензотиадиазол-5-ил)-3-бензил-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновая кислота,

g) 2-(2,1,3-Бензотиадиазол-5-ил)-3-циклогексилметил-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновая кислота,

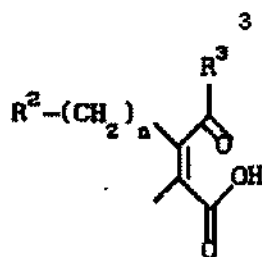
h) 2-(2,1,3-Бензотиадиазол-5-ил)-3-[3-(N,N-диметиламино)-бензил]-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновая кислота, а также их соли

3 Способ получения соединений формулы I по п. 1, в которой R - группа формулы

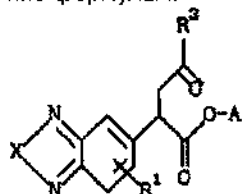
(13) C2

(11) 51696

(19) UA



или их солей, заключающийся в том, что соединение формулы II



где R^1 , R^2 , R^3 и X имеют значения, указанные в п 1,

A - алкил с 1 - 4 C-атомами или бензил, подвергают взаимодействию с соединением формулы III

$R^2 - (CH_2)_k - CHO$,

где R^2 имеет значения, указанные в п 1,

$k = 0$ или 1,

с последующим расщеплением сложного эфира и/или превращением в соединении формулы I одного или более радикалов R^1 , R^2 , R^3 и/или R^4 в один или более радикалов R^1 , R^2 , R^3 и/или R^4 , например i) нитрогруппу восстанавливают до аминогруппы, ii) аминогруппу алкилируют, и/или основание или кислоту формулы I превращают в их соль

4 Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении эндотелина, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит по меньшей мере одно соединение формулы I по п 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей и по меньшей мере один твердый, жидкий или полужидкий носитель, или вспомогательное вещество

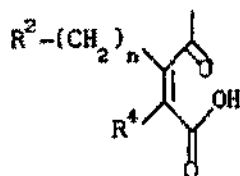
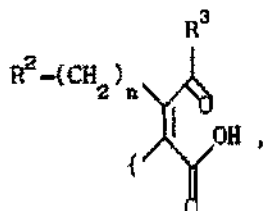
5 Лекарственное средство, представляющее собой соединение формулы I по п 1 и его физиологически приемлемые соли, в качестве антагониста рецепторов эндотелина

6 Соединения формулы I по п 1 и/или их физиологически приемлемые соли, предназначенные для получения лекарственного средства

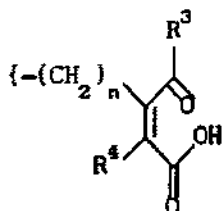
Изобретение относится к соединениям формулы I



где R -

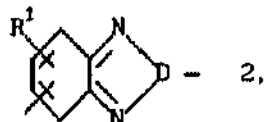
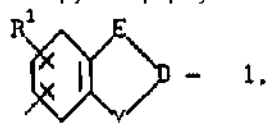


или



X обозначает O или S ,
 R^1 обозначает H , Hal , OH , OA , A , алкилен- $O-A$, NO_2 , NH_2 , NH -ацил, SO_2NH_2 , SO_3-A , SO_2NHA , CN или формил,

R^2 , R^3 , R^4 обозначает независимо друг от друга незамещенный фенил или фенил, одно или многократно замещенный Hal , OH , OA , OA , O -алкилен- R^5 , A , $S-A$, $S-OA$, SO_2A , $S-OR^5$, SO_2R^5 , NO_2 , NH_2 , NHA , NA_2 , NH -ацил, $NHSO_2A$, $NHSO_2R^5$, $NASO_2A$, $NASO_2R^5$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, формил, $H(CO)NHR^5$, $NHCOOA$, NA -ацил, $NHCOOCH_2R^5$, $NHSO_2CH_2R^5$, $NHCOO$ -алкилен- OA , $NH(CO)NA_2$, 1-пиперидинил- $CO-NH$, 1-пирролидинил- $CONH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$, CH_2COOH или CH_2COOA или группы формул 1 или 2

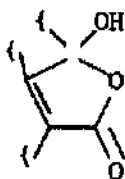


причем R^2 также обозначает A или циклоалкил

R^5 обозначает незамещенный фенил или фенил, одно или многократно замещенный Hal , OH , OA , A , $S-A$, NO_2 , NH_2 , NHA , NA_2 , NH -ацил, $NHSO_2A$, $NASO_2A$, $NH(CO)NH_2$, $NH(CO)NHA$, формил, $NHCOOA$, NA -ацил, $NHCOO$ -алкилен- OA , $NH(CO)NA_2$, N -пиперидинил- $CO-NH$, N -пирролидинил- $CONH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, CH_2OH , CH_2OA , $COOH$, $COOA$, CH_2COOH или CH_2COOA ,

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами, в котором одна или две группы CH_2 могут быть заменены на атомы O или S или на группы $-CR^6=CR^6$

и/или 1-7 H-атомов заменены атомом F,
 D обозначает карбонил или $[C(R^6R^{6'})]_m$,
 E обозначает CH_2 , S или O,
 Y обозначает O или S,
 R^6 и $R^{6'}$ независимо друг от друга обозначает
 H, F и A,
 Hal обозначает фтор, хлор, бром или иод,
 n=0, 1 или 2 и
 m=1 или 2,
 или таутомерные циклические формы, а также
 (E)-изомеры и соли всех изомеров
 Таутомерная циклическая форма гидрокси-
 лактона



имеет место, если соединение формулы I вы-
 деляется в виде карбоновой кислоты. Если соеди-
 нение формулы I выделяется в виде соли (карбок-
 силата), то получают таутомер с открытой цепью

Подобные соединения известны из патента
 WO 95/05376

Задачей изобретения является поиск новых
 соединений с ценными свойствами, в особенности
 таких, которые могут быть использованы для по-
 лучения лекарственных средств

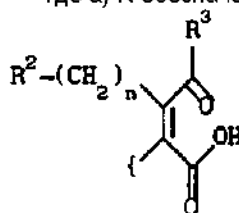
Было показано, что соединения формулы I и
 их соли при хорошей переносимости проявляют
 весьма ценные фармакологические свойства. В
 частности, они обладают свойствами антагони-
 стов рецепторов эндотелина и благодаря этому
 применимы для лечения таких заболеваний, как
 гипертония, сердечная недостаточность, корона-
 рные сердечные заболевания, почечная, цереб-
 ральная и миокардиальная ишемия, почечная не-
 достаточность, инсульт, субарахноидальная
 геморрагия, атеросклероз, легочная гипертензия,
 воспаления, астма, гипертрофия предстательной
 железы, эндотоксический шок и осложнения после
 применения таких веществ, как циклоспорин, а
 также других заболеваний, связанных с активнос-
 тью эндотелина. Эти соединения проявляют,
 между прочим, высокое сродство к субрецепторам
 эндотелина AT_A и AT_B . Эти соединения могут быть
 обнаружены обычными способами *in vitro* или *in vivo*,
 как описано P D Stein et al, J Med Chem 37,
 1994, 329-331 и E Ohstein et al, Proc Natl Acad
 Sci USA 91, 1994, 8052-8056

Подходящий способ определения понижаю-
 щего кровяное давление действия описан M K
 Bazil et al, J Cardiovasc Pharmacol 22, 1993, 897-
 905 и J Lange et al, Lab Animal 20, 1991, Appl
 Note 1016

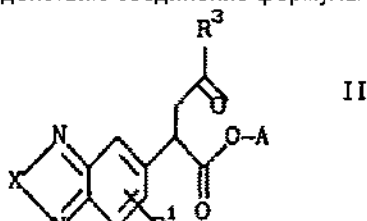
Соединения формулы I могут применяться в
 качестве лекарственных форм в медицине и вете-
 ринарии, в особенности, для профилактики и/или
 терапии сердечных, сосудистых заболеваний и
 нарушений кровообращения, прежде всего гипер-
 тонии и сердечной недостаточности

Предметом данного изобретения являются
 соединения формулы I и их соли, а также способ
 получения этих соединений и их солей,

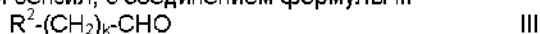
где а) R обозначает группу формулы



отличающийся тем, что подвергают взаимо-
 действию соединения формулы II



где R^1 , R^3 и X имеют значения, указанные в
 пункте 1, а A обозначает алкил с 1-4 C-атомами
 или бензил, с соединением формулы III

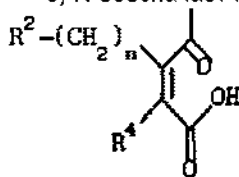


где R^2 имеет значения, указанные в пункте 1,
 k равно 0 или 1,

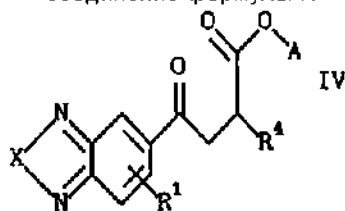
с последующим расщеплением сложного
 эфира, или для получения соединений формулы I
 по пункту 1, а также их солей

где

б) R-обозначает группу формулы

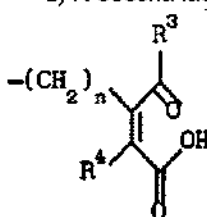


соединение формулы IV

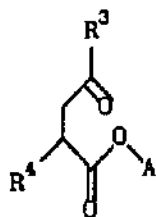


где R^1 , R^4 и X имеют значения, указанные в
 пункте 1, и A обозначает алкил с 1-4 C-атомами
 или бензил, подвергают взаимодействию с соеди-
 нением формулы III с последующим расщеплени-
 ем сложного эфира, или для получения соедине-
 ний формулы I по пункту 1, а также их солей, где

в) R обозначает группу формулы

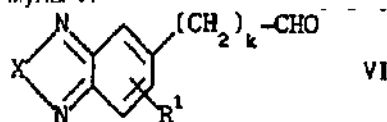


соединение формулы V



V

где R^3 и R^4 имеют значения, указанные в пункте 1, и A обозначает алкил с 1-4 С-атомами или бензил подвергают взаимодействию с соединением формулы VI



VI

R^1 и X имеют значения, указанные в пункте 1, и k равно 0 или 1,

с последующим расщеплением сложного эфира,

и/или в соединении формулы I один или более радикалов R^1 , R^2 , R^3 и/или R^4 превращают в один или более радикалов R^1 , R^2 , R^3 и/или R^4 ,

например,

I) нитрогруппу восстанавливают до аминогруппы

II) аминогруппу ацилируют или алкилируют

III) аминогруппу превращают в сульфонамидогруппу и/или основание или кислоту формулы I превращают в их соль

Значения всех радикалов, которые встречаются многократно, как, например, R^3 , R^4 или R^5 , не зависят друг от друга

Значения X и Y также не зависят друг от друга. Указанные выше и ниже радикалы или параметры R, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, k и n, определенные для формул с I по VI, имеют указанные значения, если не определены иначе

В предыдущих формулах A обозначает алкил и содержит от 1 до 6, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 атома С. Предпочтительно A обозначает метил, далее этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, далее также пентил, 1-, 2-или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2-или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-, 2-, 3-или 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3-или 3,3-диметилбутил, 1-или 2-этилбутил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-или 1,2,2-триметилпропил, далее трифторметил, пентафторэтил, аллил или кротил

Циклоалкил обозначает предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил

Алкилен обозначает предпочтительно метилен, этилен, пропилен, бутилен, далее пентилен или гексилен

Ацил обозначает предпочтительно формил, ацетил, пропионил, далее также бутирил, пентаноил или гексаноил

E обозначает предпочтительно O, далее также CH_2 или S

D обозначает предпочтительно CH_3 , равным образом также карбонил

Hal обозначает предпочтительно F, Cl или Br, но также и I

R^1 обозначает предпочтительно H, фтор, хлор, бром, иод, метокси-, этокси-, пропокси-, метоксиметил-, нитро-, amino-, формамидо-, ацетамидо-, сульфонамидо-, метилсульфонамидо-, N-метилсульфонамидогруппу, циан, далее также формил

R^2 , R^3 и R^4 обозначают независимо друг от друга незамещенный фенил, предпочтительно фенил, однократно замещенный фтором, хлором, бромом, иодом, гидроксидом, метокси-, этокси-, пропокси-, буюкси-, пентилокси-, гексилокси-, бензилокси-, фенетилокси-, метилтио-, этилтиогруппой, метилсульфинилем, этилсульфинилом, метилсульфонилем, этилсульфонилом, фенилсульфинилом, фенилсульфонилем, нитро-, amino-, метиламино-, этиламино-, диметиламино-, диэтиламино-, формамидо-, ацетамидо-, N-метилацетамидо-, N-этилацетамидо-, N-пропилацетамидо-, N-бутилацетамидо-, пропионамино-, бутириламином, метилсульфонамидо-, этилсульфонамидо-, пропилсульфонамидо-, бутилсульфонамидо-, N-метил-метилсульфонамидо-,

N-метил-этилсульфонамидо-, N-этил-метилсульфонамидо-, N-этил-этилсульфонамидо-, M-пропилип-метилсульфонамидо-, N-пропилилэтилсульфонамидо-, N-бутил-метилсульфонамидо-, N-бутил-этилсульфонамидо-, фенилсульфонамидо-, (4-метилфенил)-сульфонамидо-, уреидо-, метилуреидо-, фенилуреидо-, метоксикарбониламино-, этоксикарбониламиногруппой, формилом, гидроксиметилом, метоксиметилом, этоксиметилом, анилино-, феноксикарбониламино-, бензилоксикарбониламино-, бензилсульфонамидо-, N,N-диметилуреидо-, 1-пиперидинил-CONH-, 1-пирролидинил-CONH-, гидроксиэтоксикарбониламино-, метоксиэтоксикарбониламино-, карбоксиметокси-, карбоксиэтоксидо-, метоксикарбонилметокси-, метоксикарбонилэтоксидо-, гидроксидэтоксидо-, метоксиэтоксидо-, карбоксигруппой, метоксикарбонилем, этоксикарбонилем, карбоксиметилом, метоксикарбонилметилом или этоксикарбонилметилом, причем R^2 далее предпочтительно обозначает A или циклоалкил

R^2 , R^3 и R^4 предпочтительно обозначают орто-, мета-или пара-толил, орто-, мета-или пара-этилфенил, орто-, мета-или пара-пропилфенил, орто-, мета-или пара-изопропилфенил, орто-, мета-или пара-трет-бутилфенил, орто-, мета-или пара-гидроксифенил, орто-, мета-или паранитрофенил, орто-, мета-или пара-аминофенил, орто-, мета-или пара-(N-метиламино)-фенил, орто-, мета-или пара-ацетамидофенил, орто-, мета-или пара-метоксифенил, орто-, мета-или пара-этоксифенил, орто-, мета-или пара-(N,N-диметиламино)-фенил, орто-, мета-или пара-(N-этиламино)-фенил, орто-, мета-или пара-(N,N-диэтиламино)-фенил, орто-, мета-или пара-фторфенил, орто-, мета-или пара-бромфенил, орто-, мета-или пара-хлорфенил, орто-, мета-или пара-формилфенил, орто-, мета-или пара-(фенилсульфонамидо)-фенил, орто-, мета-или пара-(метилсульфонамидо)-фенил, орто-, мета-или пара-метилтиофенил, орто-, мета-или пара-бензилоксифенил, орто-, мета-или парауреидофенил, орто-, мета-или пара-(N-метилуреидо)-

фенил, орто-, мета-или пара-(гидроксиметил)-фенил, орто-, мета-или пара-(метоксиметил)-фенил, далее предпочтительны 2,3-метилendioксифенил, 3,4-метилendioксифенил, 2,3-этилендиоксифенил, 3,4-этилендиоксифенил, 3,4-(дифторметилendioкси)-фенил, 2,3-дигидробензофуран-5-или 6-ил, 2,3-(2-оксо-метилendioкси)-фенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-(дифтор-метокси)-(карбоксиметилокси)-фенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-метокси-(карбоксиметилокси)-фенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-гидроксид-(карбоксиметилокси)-фенил, далее предпочтительны 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-дифторфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-дихлорфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-дибромфенил, 2,4-или 2,5-динитрофенил, 2,5-или 3,4-диметоксифенил, 3-нитро-4-хлорфенил, 2-амино-3-хлор-, 2-амино-4-хлор-, 2-амино-5-хлор-или 2-амино-6-хлорфенил, 2-нитро-4-N,N-диметиламино-или 3-нитро-4-N,N-диметиламинофенил, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6-или 3,4,5-трихлорфенил, 2,4,6-триметоксифенил, 2-гидрокси-3,5-дихлорфенил, пара-иодфенил, 3,6-дихлор-4-аминофенил, 4-фтор-3-хлорфенил, 2-фтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-бромфенил, 3-бром-6-метокси-фенил, 3-хлор-6-метоксифенил, 3-хлор-4-ацетидамофенил, 3-фтор-4-метоксифенил, далее предпочтительны 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-2-оксо-фуранил, 2,1,3-бензотиадиазол-4-или 5-ил или 2,1,3-бензоксадиазол-5-ил

R⁵ обозначает незамещенный фенил, фенил, однократно замещенный предпочтительно фтором, хлором, бромом, иодом, гидроксид-, метокси-, этокси-, пропокси-, буюкси-, пентилокси-, гексипокси-, метил-тио-, этилтио-, нитро-, amino-, метиламино-, этиламино-, диметиламино-, диэтиламино-, формаидо-, ацетидамо-, N-метилацетидамо-, N-этилацетидамо-, N-пропилацетидамо-, N-бутилацетидамо-, пропиониламино-, бутириламино-, метилсульфонамидо-, этилсульфонамидо-, пропилсульфонамидо-, бутилсульфонамидо-, N-метил-метилсульфонамидо-, N-метил-этилсульфонамидо-, N-этил-метилсульфонамидо-, N-этил-этилсульфонамидо-, N-пропил-метилсульфонамидо-, N-пропил-этилсульфонамидо-, N-бутил-метилсульфонамидо-, N-бутил-этилсульфонамидо-, уреидо-, метилуреидо-, фенилуреидо-, метоксикарбониламино-, этоксикарбониламиногруппой, формилом, гидроксиметилом, метоксиметилом, этокси-метилом, N,N-диметилуреидогруппой, N-пиперидинил-CONH-, N-пирролидинил-CONH-, гидроксидэтоксикарбониламино-, метоксиэтоксикарбониламино-, карбоксиметокси-, карбоксидэтоксид-, метоксикарбонилметокси-, метоксикарбонилэтоксид-, гидроксидэтоксид-или метоксиэтоксидгруппой

R⁵ обозначают предпочтительно орто-, мета-или пара-толил, орто-, мета-или пара-этилфенил, орто-, мета-или пара-пропилфенил орто-, мета-или пара-изопропилфенил, орто-, мета-или паратрет-бутил-фенил, орто-, мета-или парегидроксифенил, орто-, мета-или паранитрофенил, орто-, мета-или параминофенил, орто-мета-или пара-(N-метиламино)-фенил, орто-, мета-или па-

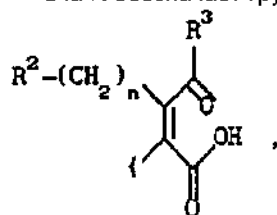
ра-ацетидамофенил, орто-, мета-или параметоксифенил, орто-, мета-или пара-этоксифенил, орто-, мета-или пара-(N,N-диметиламино)-фенил, орто-, мета-или пара-(N-этиламино)-фенил, орто-, мета-или пара-(N,N-диэтиламино)-фенил, орто-, мета-или пара-фторфенил, орто-, мета-или парабромфенил, орто-, мета-или пара-хлор-фенил, орто-, мета-или пара-формидафенил, орто-, мета-или пара-(метилсульфонамидо)-фенил, орто-, мета-или пара-метилтиофенил, орто-, мета-или пара-уреидофенил, орто-, мета-или пара-(N-метилуреидо)-фенил, орто-, мета-или пара-(гидроксидметил)-фенил, орто-, мета-или параметоксидметил)-фенил, далее предпочтительны 2,3-метилendioксифенил, 3,4-метилendioксифенил, 2,3-этилендиоксифенил, 3,4-этилендиоксифенил, 3,4-(дифторметилendioкси)-фенил, 2,3-дигидро-бензофуран-5-или 6-ил, 2,3-(2-оксо-метилendioкси)-фенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-(дифторметокси)-(карбоксиметилокси)-фенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-метокси-(карбоксиметилокси)-фенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-гидроксид-(карбоксиметилокси)-фенил, далее предпочтительны 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-дифторфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-дихлорфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-дибромфенил, 2,4-или 2,5-динитрофенил, 2,5-или 3,4-диметоксифенил, 3-нитро-4-хлорфенил, 2-амино-3-хлор-, 2-амино-4-хлор-, 2-амино-5-хлор-или 2-амино-6-хлорфенил, 2-нитро-4-N,N-диметиламино-или 3-нитро-4-N,N-диметиламинофенил, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6-или 3,4,5-трихлорфенил, 2,4,6-триметоксифенил, 2-гидроксид-3,5-дихлорфенил, пара-иодфенил, 3,6-дихлор-4-аминофенил, 4-фтор-3-хлорфенил, 2-фтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-бромфенил, 3-бром-6-метоксифенил, 3-хлор-6-метоксифенил или 3-хлор-4-ацетидамофенил

Соединения формулы I могут содержать один или более хиральных центров и поэтому могут существовать в различных стереоизомерных формах. Формула I включает все эти формы.

Особенно предпочтительны Z-изомеры формулы I, то есть такие соединения, в которых C=C-двойная связь в остатке R находится в Z-конфигурация.

Соответственно этому предметами изобретения являются в особенности такие соединения формулы I, в которых, по меньшей мере один из названных остатков имеет вышеуказанное предпочтительное значение. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть выражены следующими фрагментами формул от Ia до Ie, которые соответствуют формуле I и в которых не обозначенные подробно остатки имеют значения, указанные для формулы I, в которых однако

в Ia R обозначает группу формулы

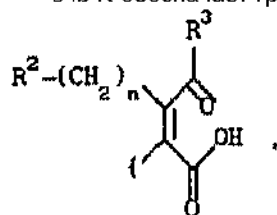


где R¹ обозначает H,

X обозначает S и

n = 1,

в Ib R обозначает группу формулы

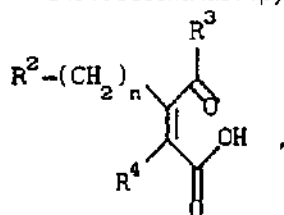


где R¹ обозначает H,

X обозначает O и

n = 1,

в Ic R обозначает группу формулы

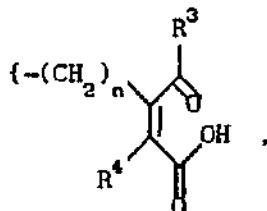


где R¹ обозначает H,

X обозначает S и

n-1,

в Id R обозначает группу формулы

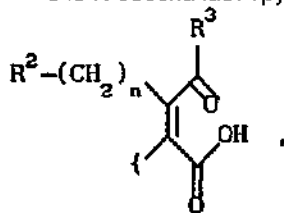


где R¹ обозначает H,

X обозначает S и

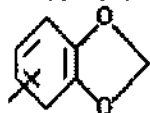
n-1,

в Ie R обозначает группу формулы

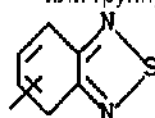


где R¹ обозначает H,

R² и R³ обозначают независимо друг от друга не замещенный фенил или фенил, одно или многократно замещенный группами Hal, OH, OA, O-алкилен-R⁵, A, S-A, S-OA, SO₂A, S-OR⁵, SO₂R⁵, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-ацил, NHSO₂A, NHSO₂R⁵, NASO₂A, NASO₂-R⁵, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, формил, NH(CO)NHR⁵, NHCOOA, NA-ацил, NHCOOCH₂R⁵, NHSO₂CH₂R⁵, NHCOO-алкилен-OA, NH(CO)NA₂, 1-пиперидинил-CO-NH, 1-пирролидинил-CONH, O(CH₂)_nCOOA, O(CH₂)_nCOOH, O(CH₂)_nOA, CH₂OH, CH₂OA, COOH, COOA, CH₂COOH, CH₂COOA, O-CH₂-CH₂-O-, O-CH₂-CH₂-, O-CF₂-O-или-O-CF₂-CF₂-O-, группу формулы



или группу формулы



2 причем R² также может означать A или циклоалкил,

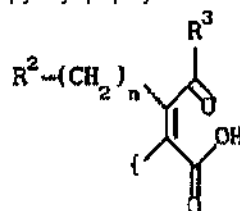
X обозначает S и

n обозначает 0, 1 или 2

Соединения формулы I, а также исходные вещества для их получения были получены, впрочем, согласно известным способам, как описано в литературе (например, в Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), и при этом условия реакции являются известными и пригодны для названных превращений. Причем можно также использовать известные близкие варианты.

При желании исходные вещества могут быть получены in situ, так что их, не выделяя из реакционной смеси, сразу подвергают взаимодействию до соединения формулы I.

Соединения формулы I, где R обозначает группу формулы



предпочтительно могут быть получены взаимодействием соединений формулы II с соединением формулы III с последующим расщеплением сложного эфира.

Взаимодействие проводят, как правило, в инертном растворителе, предпочтительно в присутствии основания. В качестве основания пригодны, например, алкоголяты натрия или калия, как метилат, этилат или трет-бутилат натрия или калия. В качестве растворителя в особенности предпочтительны соответствующие спирты.

Время реакции в зависимости от условий колеблется от нескольких минут до 14 дней, температура реакции от примерно 0°C до 150°C, обычно от 20°C до 130°C.

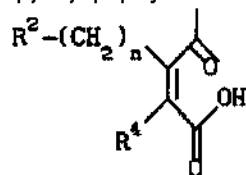
В качестве инертных растворителей пригодны, например, углеводород, как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол, хлорированные углеводороды, как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, четыреххлористый углерод, хлороформ или дихлорметан, спирты, как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан, простые гликолевые эфиры, как моноэтиловый или моноэтиловый эфир этиленгликоля (метилгликоль или этилгликоль), диметиловый эфир этиленгликоля (диглим), кетоны, как ацетон или бутанон, амиды, как ацетамид, диметилацетамид или диметилформамид (ДМФА), нитрилы, как ацетонитрил, сульфоксиды, как диметилсульфоксид (ДМСО), сероуглерод, карбоновые кислоты, как муравьиная кислота или уксусная кислота, нитросоединения, как нитрометан или нитробен-

зол, сложные эфиры, как этилацетат, или смеси названных растворителей

Исходные соединения формулы II, как правило, являются новыми, тогда как соединения формулы III, как правило, известны. Однако соединения формулы II могут быть также получены известными способами. Так, например, этиловый эфир 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты может быть получен взаимодействием этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-уксусной кислоты с 2'-бром-4-метоксиацетофеноном в инертном растворителе с добавкой связывающего кислоту средства, предпочтительно гидрокси, карбоната или бикарбоната щелочного или щелочноземельного металла или другой соли слабой кислоты и щелочного или щелочноземельного металла, предпочтительно калия, натрия, кальция или цезия. Может быть целесообразной также добавка органического основания, как триэтиламин, диметиламин, пиридин или хинолин.

Предпочтительно работают при температуре между 0°C и 150°C. В качестве инертного растворителя пригодны уже упомянутые выше.

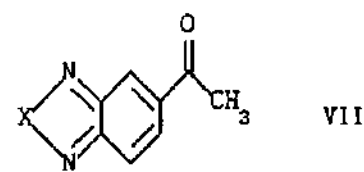
Соединения формулы I, где R обозначает группу формулы



предпочтительно могут быть получены взаимодействием соединений формулы IV с соединением формулы III с последующим расщеплением сложного эфира.

Взаимодействие проводят, как правило, в инертном растворителе в присутствии средства, связывающего кислоту, и при температуре, указанной выше.

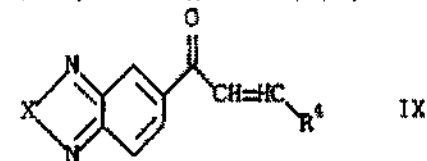
Исходные соединения формулы IV являются, как правило, новыми, но могут быть получены также известными способами так, взаимодействием соединений формулы VII



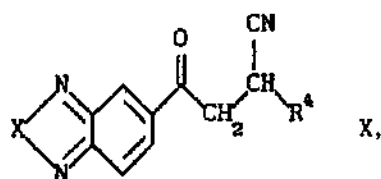
где X обозначает O или S, с соединением формулы VIII



где R⁴ имеет значения, приведенные в пункте 1, получают соединения формулы IX

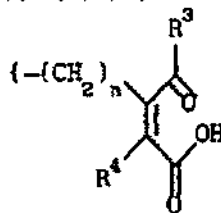


где X и R⁴ имеют указанные выше значения. Путем последующего соединения синильной кислоты получают соединения формулы X,



которые путем последующего превращения нитрильной группы в группу COOH и затем этерификации могут быть переведены в соединение формулы IV, в которой R¹ обозначает H.

Соединения формулы I, где R обозначает группу формулы



предпочтительно могут быть получены взаимодействием соединений формулы V с соединениями формулы VI с последующим расщеплением сложного эфира.

Взаимодействие проводят, как правило, в инертном растворителе в присутствии средства, связывающего кислоту, и при температуре, указанной выше.

Сложные эфиры могут быть омылены, например, уксусной кислотой или NaOH или KOH в воде, в смеси вода-ТГФ или в смеси вода-диоксан при температуре между 0°C и 100°C.

Исходные соединения формулы V, как правило, являются новыми, но могут быть получены аналогично синтезу соединений формулы X с последующим превращением нитрильной группы в сложноэфирную функцию.

Исходные соединения формулы VI, как правило, известны или могут быть получены известными способами.

Можно также превращать соединение формулы I в другое соединение формулы I путем превращения радикалов R¹, R², R³ и/или R⁴ в один или несколько радикалов R¹, R², R³ и/или R⁴ например, восстановить нитрогруппу в аминогруппу (например, путем гидрирования на никеле Ренея или Pd на угле в инертном растворителе, как метанол или этанол).

Кроме этого, свободные аминогруппы могут быть обычным образом ацилированы хлорангидридом или ангидридом кислоты или алкилированы незамещенными или замещенными алкилгалогенидами, целесообразно в инертном растворителе, как дихлорметан или ТГФ, и/или в присутствии основания, как триэтиламин или пиридин, при температуре между -60° и +30°C.

При желании, модифицированная функциональная амино и/или гидроксигруппа в соединении формулы I может быть высвобождена обычными способами путем сольволиза или гидрогенолиза. Так, например, соединение формулы I, содержащее NH-ацил-или группу COOA, может быть превращено в соответствующее соединение формулы I, содержащее группы NH₂ или HOOC.

Основание формулы I с помощью кислоты может быть переведено в соответствующую аддитивную соль, например, взаимодействием эквивалентных количеств основания и кислоты в инертном растворителе, как этанол, с последующим упариванием. Для этого взаимодействия принимают во внимание, в частности, кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, могут быть использованы неорганические кислоты, например, серная кислота, азотная кислота, галогенводородные кислоты, как хлористоводородная кислота или бромистоводородная кислота, фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота, сульфаминовая кислота, далее органические кислоты, в частности, алифатические, алициклические, ариалифатические, ароматические или гетероциклические одно- и многоосновные карбоновые, сульфоновые или серная кислоты, например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, молочная кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан-или этансульфоновая кислота, этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфокислота, паратолуолсульфокислота, нафталин-моно- и дисульфокислоты, лаурилсерная кислота. Соли с физиологически приемлемыми кислотами, например, пикраты, могут быть использованы для выделения и/или очистки соединений формулы I.

С другой стороны, соединения формулы I с помощью оснований (например, гидроокиси или карбоната натрия или калия) могут быть превращены в соответствующие соли металлов, в частности, щелочных металлов или щелочноземельных металлов или в соответствующие аммонийные соли.

Предметом данного изобретения является далее применение соединений формулы I и/или их физиологически приемлемых солей для получения фармацевтических композиций, в особенности, нехимическим путем. При этом они могут быть использованы вместе с, по меньшей мере, одним твердым, жидким и/или полужидким носителем или вспомогательным веществом и, в случае необходимости, в комбинации с одним или более другими активными веществами в пригодной дозировочной форме.

Предметом данного изобретения являются далее фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно соединение формулы I и/или одну из его физиологически приемлемых солей.

Эти композиции могут быть использованы в качестве лекарственных средств в медицине и ветеринарии. В качестве носителей принимают во внимание органические и неорганические вещества, пригодные для энтерального (например, перорального), парентерального или местного применения и не реагирующих с новыми соединениями, например, вода, растительные масла, бензиловый спирт, алкиленгликоль, полиэтиленгликоль, три-

ацетат глицерина, желатина, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, вазелин. Для перорального применения пригодны, в частности, таблетки, пилюли, драже, капсулы, порошки, гранулы, сиропы, соки или капли, для ректального применения-суппозитории, для парентерального применения-растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, далее суспензии, эмульсии или имплантаты, для местного применения-мази, кремы или пудра. Новые соединения могут быть лиофилизированы, и полученные лиофилизаты могут быть использованы, например, для получения препаратов для инъекций. Предложенные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как мягчители, консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, вспениватели, красители, вкусовые добавки и/или другие активные вещества, например, один или несколько витаминов.

Соединения формулы I и их физиологически приемлемые соли могут быть использованы при борьбе с заболеваниями, в частности, с гипертонией и сердечной недостаточностью.

При этом соединения согласно изобретению, как правило, применяются предпочтительно в дозах между примерно 1 и 500 мг, особенно между 5 и 100 мг на дозированную единицу. Ежедневная доза составляет предпочтительно примерно от 0,02 до 10 мг/кг веса тела. Индивидуальные дозы для каждого пациента зависят, однако, от различных факторов, например, от активности каждого применяемого соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, цены, времени и пути введения, скорости введения, комбинации лекарственных веществ и тяжести того заболевания, которое подвергается лечению. Предпочтительно пероральное применение.

Выше-и нижеуказанная температура дана в °C. В следующих примерах выражение "обычная обработка" означает прибавляли, в случае необходимости, воду, устанавливали, в случае необходимости, после образования конечного продукта значение pH между 2 и 10, экстрагировали этилацетатом и диэтиловым эфиром, разделяли, органическую фазу сушили над сульфатом натрия, упаривали и очищали путем хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации. Значение R_f на силикагеле, элюент этилацетат/метанол 9/1.

Масс-спектрометрия (MS)

E1 (ионизация электронным ударом M⁺)

FAB (бомбардировка быстрыми атомами) (M+H)⁺

Пример 1

К раствору 80 мг натрия в 5 мл метанола прибавляли 0,38 г бензальдегида и 1,20 г этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты ("A"), т.пл. 89°C (полученного взаимодействием 5,5 г этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-уксусной кислоты с 5,5 г 2'-бром-4-метоксиацетофенона и 4 г карбоната калия в 200 мл ацетона, 18 часов с обратным холодильником, этиловый эфир 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-уксусной кислоты, т.пл. 40-41°C получали пу-

тем реакции 24,3г этилового эфира 3,4-диаминофенилуксусной кислоты и 26,9мл тиониланилина в 80мл толуола, 4 часа с обратным холодильником и нагревали 1 час с обратным холодильником После прибавления 5мл уксусной кислоты нагревали еще 16 часов Растворитель удаляли и подвергали обычной обработке Получили 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-бензил-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FAB 431

Аналогично получены путем взаимодействия "А"

с 2-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 131°C с 3-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FAB 460 с 4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 70°C и в качестве побочного продукта 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(4-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-бутеновая кислота, т пл 184°C

с 3,4-диметоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 62°C с 3,4,5-триметоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 164°C, FAB 543

с 3,4-диизопропокси-5-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 136°C с 3,4,5-триизопропоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триизопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 149°C

с 4-трифторметилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-трифторметилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-цианбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-циан-бензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с 4-метилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 58°C

с 3-метил-4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метил-4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-трет-бутилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-трет-бутилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с (2-метоксикарбонилметилокси-4-метокси) бензальдегидом

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(2-метоксикарбонилметилокси-4-метокси)бензил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с (2-карбоксиметилокси-4-метокси) бензальдегидом

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(2-карбоксиметилокси-4-метокси)бензил]-5-гидрокси-

5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-этоксикарбонилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-этоксикарбонилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-бензилоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-бензилоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-диметиламинобензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-диметил аминобензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 70°C

с 4-нитробензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-нитробензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с (1,3-бензодиоксол-5-ил) карбальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(1,3-бензодиоксол-5-ил)-метил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 67°C с 3-фтор-4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-фтор-4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2он, т пл 66°C с 3-(N,N-диметиламино)-бензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[3-(N,N-диметиламино)-бензил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с циклогексанкарбальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(циклогексилметил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 153°C

и с циклопентанкарбальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-циклопентилметил-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он

Аналогично получены взаимодействие этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-4-оксобутановой кислоты с бензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-бензил-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он, т пл 98°C

с 2-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он, с 3-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он, с 3,4-диметоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диметоксибензил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он, с 3,4,5-триметоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он, т пл 82°C

с 3,4-диизопропокси-5-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он, т пл 173°C

с 3,4,5-триизопропоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триизопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-трифторметилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-трифторметилбензил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-

бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метил-4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-изопропоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-трет-

изопропоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-трет-

с 2-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиadiaзол-5-ил)-4-(2-метоксибензил)-5-

с (2-карбоксиметилокси-4-метокси) бензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(2-карбоксиметилокси-4-метокси) бензил]-5-гидроксис-5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-этоксикарбонилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-

с 2-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(3,4-диметоксифенил)-5Н-фуран-2-он,
с 4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(3,4-диметоксифенил)-5Н-фуран-2-он,
с 4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метоксибензил)-5-

с циклопентанкарбальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-циклопентилметил-5-гидрокси-5-(3,4-диметоксифенил)-5Н-фуран-2-он

Аналогично получены путем взаимодействия этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метилтиофенил)-4-оксобутановой кислоты с бензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-бензил-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 2-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 3-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 3,4-диметоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 3,4,5-триметоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 3, 4-диизопропокси-5-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 3,4,5-триизопропоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триизопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-трифторметилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-трифторметилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-цианбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-цианбензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-метилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 3-метил-4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метил-4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-трет-бутилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-трет-бутилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с (2-метоксикарбонилметилокси-4-метокси) бензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(2-метокси карбонилметилокси-4-метокси) бензил]-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с (2-карбоксиметилокси-4-метокси) бензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(2-карбоксиметилокси-4-метокси) бензил]-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-этоксикарбонилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-этоксикарбонилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-бензилоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-бензилоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-диметиламинобензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-диметиламинобензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с

4-нитробензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-нитробензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он,

с (1,3-бензодиоксол-5-ил)-карбальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(1,3-бензодиоксол-5-ил)-метил]-5-[гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 3-фтор-4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-фтор-4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с 3-(N,N-диметиламино)-бензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[3-(N,N-диметиламино)-бензил]-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он, с циклогексанкарбальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-циклогексилметил-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он и с цикlopentanкарбальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-циклопентилметил-5-гидрокси-5-(4-метилтиофенил)-5Н-фуран-2-он

Аналогично получены путем взаимодействия этилового эфира 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобутановой кислоты с бензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-бензил-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 2-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(2-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с 3-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(3-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с 3,4-диметоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(3,4-диметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с 3,4,5-триметоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с 3,4-диизопропокси-5-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 3,4,5-триизопропоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триизопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-трифторметилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(4-трифторметилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-цианбензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(4-цианбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с 4-метилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(4-метилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 3-метил-4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(3-метил-4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-трет-бутилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(4-трет-бутилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с (2-метоксикарбонилметилокси-4-метокси) бензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-[(2-метоксикарбонил-метилокси-4-метокси) бен-

зил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с (2-карбоксиметилокси-4-метокси) бензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-[(2-карбоксиметилокси-4-метокси)бензил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-этоксикарбонилбензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(4-этоксикарбонилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-бензилоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(4-бензилоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с 4-диметиламинобензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(4-диметиламинобензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 4-нитробензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(4-нитробензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с (1,3-бензодиоксол-5-ил)-карбальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-[(1,3-бензодиоксол-5-ил)-метил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с 3-фтор-4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-(3-фтор-4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с 3-(N,N-диметиламино)-бензальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-[3-(N,N-диметиламино)-бензил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с циклогексанкарбальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-циклогексилметил-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он и

с цикlopentanкарбальдегидом 3-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-4-циклопентилметил-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он

Пример 2

К суспензии 30мг 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-бензил-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она в 1мл метанола прибавляли 0,7мл 0,1н NaOH и перемешивали при комнатной температуре. Растворитель удаляли, остаток распределяли между водой и диэтиловым эфиром, и водную фазу лиофилизировали. Получили натриевую соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-бензил-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты, FAB 453

Аналогично получены путем обработки с помощью NaOH названных в примере 1 производных фурана натриевые соли соответствующих производных 4-оксо-2-бутеновой кислоты с открытой цепью

натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(2-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(3-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(4-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(3,4-диметоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(3,4,5-триметоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-

натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-[[1,3-бензодиоксол-5-ил)-метил]-4-фенил-4-оксо-

натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-

[illegible]

3-(2-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(3-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(4-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(3,4-диметоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(3,4,5-триметоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(3,4,5-триизопропоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(4-трифторметилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(4-цианбензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(4-метилбензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(3-метил-4-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(4-третбутилбензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-[(2-метоксикарбонилметилокси-4-метокси)бензил]-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-[(2-карбоксиметилокси-4-метокси)бензил]-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(4-этоксикарбонилбензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(4-бензилоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(4-диметиламинобензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(4-нитробензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-[(1,3-бензодиоксол-5-ил)-метил]-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-(3-фтор-4-метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-[3-(N,N-диметиламино)бензил]-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты,

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-циклогексилметил-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты, и

натриевая соль 2-(2,1,3-бензоксадиазол-5-ил)-3-циклопентилметил-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты

Пример 3

К раствору 80мг натрия в 5мл метанола прибавляли 0,38г бензальдегида и 1,20г этилового эфира 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-оксо-бутановой кислоты ("В") и нагревали один час с обратным холодильником. После прибавления 5мл уксусной кислоты нагревали еще 16 часов. Растворитель удаляли и остаток подвергали обычной обработке. Получили 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-бензил-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, аморфное вещество.

Аналогично получены путем взаимодействия "В"

с 4-метоксибензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метоксифенилметил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 3,4-диметоксибензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диметоксибензил)-5-гидрокси-3-(3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 3,4,5-триметоксибензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он,

с 3,4,5-диизопропоксибензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триизопропоксибензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-хлорбензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-хлорбензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-бромбензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-бромбензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-трифторметилбензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-трифторметилбензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он,

с 4-цианбензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-цианбензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-метилбензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метилбензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он,

с 3-метил-4-метоксибензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метил-4-метоксибензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-трет-бутилбензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-трет-бутилбензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он,

с (2-метоксикарбонилметилокси-4-метокси)бензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(2-метокси карбонилметилокси-4-метокси)бензил]-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он,

с (2-карбоксиметилокси-4-метокси)бензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(2-карбоксиметилокси-4-метокси)бензил]-5-гидрокси-

3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-этоксикарбонилбензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-этоксикарбонилбензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-метансульфонилбензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метансульфонилбензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-бензилоксибензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-бензилоксибензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-диметиламинобензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-диметиламинобензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-нитробензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-нитробензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 4-формилбензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-формилбензил)-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с (1,3-бензодиоксол-5-ил)-карбальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(1,3-бензодиоксол-5-ил)-метил]-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил-окси) бензальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил-окси) бензил]-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он, с циклогексанкарбальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-циклогексилметил-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он и с цикlopентанкарбальдегидом 5-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-циклопентилметил-5-гидрокси-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5Н-фуран-2-он

Пример 4

К раствору 80мг натрия в 5мл метанола прибавляли 0,5г (2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-карбальдегида ("С") и 1,20г этилового эфира 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты и нагревали один час с обратным холодильником. После добавления 5мл уксусной кислоты нагревали еще 16 часов. Растворитель удаляли и обрабатывали, как обычно. Получили 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 172°С

Аналогично получили путем взаимодействия "С"

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(3,4-диметоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(3,4-диметоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(3,4,5-триметоксифенил)-5Н-фуран-2-он, с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(3,4-диизопропокси-5-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(3,4-диизопропокси-5-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-

ил)-3-(3,4,5-триизопропоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(3,4,5-триизопропокси)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-хлорфенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-хлорфенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-бромфенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-бромфенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-трифторметилфенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-трифторметилфенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-цианфенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-цианфенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-метилфенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-метил-фенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(3-метил-4-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(3-метил-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-трет-бутилфенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-трет-бутилфенил)-5Н-фуран-2-он, с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-[(2-метоксикарбонилметилокси-4-метокси) фенил]-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-[(2-метоксикарбонилметилокси-4-метокси)фенил]-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-[(2-карбоксиметилокси-4-метокси) фенил]-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-[(2-карбоксиметилокси-4-метокси) фенил]-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-этоксикарбонилфенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-этоксикарбонилфенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-метансульфонилфенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-метансульфонилфенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-бензилоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-бензилоксифенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-диметиламинофенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-диметиламинофенил)-5Н-фуран-2-он,

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-нитрофенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-нитро-фенил)-5Н-фуран-2-он, и

с этиловым эфиром 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-(4-формилфенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил-метил)-3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-формилфенил)-5Н-фуран-2-он

Пример 5

Раствор 1г 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-нитробензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она в 25мл метанола гидрировали при нормальном давлении и 20°C до стабильного состояния на 1г никеля Ренея. Фильтровали, удаляли растворитель и получали 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-аминобензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он

Пример 6

Путем взаимодействия с эквимольным количеством ацетилхлорида в пиридине и каталитическим количеством диметиламино-пиридина получили из 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-аминобензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-ацетамидобензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он

Пример 7

Путем взаимодействия с эквимольным количеством фенилзюционата в дихлорметане получили из 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-аминобензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(4-фенилуреидо) бензил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он

Пример 8

Путем взаимодействия с эквимольным количеством бутилзюционата в дихлорметане получили из 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-аминобензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(4-бутилуреидо) бензил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он

Пример 9

Путем взаимодействия с эквимольным количеством NaN и бутилиодида в ТГФ получили из 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-ацетамидобензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(4-бутилацетамидо)-бензил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он

Пример 10

Путем взаимодействия с эквимольным количеством бутилсульфонилхлорида и карбоната цезия в ДМФА получили из 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-аминобензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(4-бутилсульфонамидо)-бензил]-5-гидрокси-5-(4-

метоксифенил)-5Н-фуран-2-он

Путем аналогичного взаимодействия с толил-сульфонилхлоридом получили из 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-амино-бензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(4-толилсульфонамидо)-бензил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он

Пример 11

Путем обработки 0,25г 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(4-(N-бутилацетамидо)бензил]-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она в 20мл этанола с 10мл раствора КОН получили после обычной обработки калиевую соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-[(4-(N-бутиламино) бензил]-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты

Пример 12

Путем взаимодействия эквимольных количеств 4,4'-диметоксибензила и этилового эфира 1-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-уксусной кислоты, а также эквимольного количества этилата натрия в этаноле получили после обычной обработки этиловый эфир 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты

Путем последующего гидролиза сложного эфира с едким натром получили натриевую соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(4-метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты

Пример 13

Аналогично примеру 1 путем взаимодействия этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-6-метокси-5-ил)-4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-4-оксо-бутановой кислоты с циклогексан-карбальдегидом получили 3-(2,1,3-бензотиадиазол-6-метокси-5-ил)-4-(циклогексилметил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он

Путем обработки едким натром аналогично примеру 2 получили натриевую соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-6-метокси-5-ил)-3-циклогексилметил-4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты

Пример 14

Аналогично примеру 1 получили путем взаимодействия этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты ("D") с бензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-бензил-5-гидрокси-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 85°C из "D" с 3,4,5-триметоксибензальдегидом ("E") 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FAB 539 и из него аналогично примеру 2 натриевую соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(3,4,5-триметоксибензил)-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты, т пл 254°C (разлагается) из "A" с (7-метокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)-карбальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-[(7-метокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)-метил]-5-гидрокси-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 61°C

из этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кисло-

ты с "Е" 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 61°C из этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты с "Е"

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(2-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 180°C из "А" с 4-метилтиобензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метилтиобензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 64°C из "А"

с 3-бензилокси-4-метоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-бензилокси-4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 58°C из "А"

с (2,3-дигидробензофуран-5-ил)-карбальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил-метил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 74°C из "А"

с изомасляным альдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2-метилпропил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 129°C из "А"

с 3,5-диметоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 54°C из "А"

с 4-трет-бутоксibenзальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-трет-бутоксibenзил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 68°C и затем путем взаимодействия с трифторуксусной кислотой 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-гидроксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 83°C из "А"

с 4-трифторметоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-трифторметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 56°C из "А" с 3,5-диметокси-4-изопропоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-изопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 62°C из "А"

с 3,5-диметокси-4-пентилоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-пентилоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 576 из "А"

с 3,5-диметокси-4-гексипоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-гексипоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 590 из "А"

с 4-феноксibenзальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-феноксibenзил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 70°C из "А"

с 4,5-диметокси-3-изопропоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4,5-диметокси-3-изопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, E1 548 из этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2,5-диметоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты с "Е" 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(2,5-диметоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 73°C из этилового

эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-хлор-4-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты с "Е" 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-хлор-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 158°C из этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метил-4-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты с "Е" 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-метил-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 80°C из этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2,5-диметоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты с 3,4-диизопропокси-5-метокси-бензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(2,5-диметоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 70°C

из этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4-оксо-бутановой кислоты с "Е" 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5Н-фуран-2-он, E1 532 из этилового эфира 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты с 3,5-диметокси-4-изопропоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-изопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, E1 566

из "А" с 3,4-диметокси-5-пропоксибензальдегидом 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диметокси-5-пропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 70°C

Аналогично были получены следующие соединения

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-пропоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 150°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(2,4-диметоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 164°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-бензилокси-2-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, E1 566 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2,3,4-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 70°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(2,4-диметоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 70°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триэтоксibenзил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 139°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-дифторметоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 557 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-гидрокси-4-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 477 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2,4-диметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, E1 490 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(2,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 70°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-фтор-4-

изопропоксибензил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 567 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-фтор-4-пропоксибензил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 567 3-(2,1,3-бензотиадиазол-6-метил-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-изопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 74°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-бензилоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 61°C и из него путем взаимодействия со смесью трифторуксусная кислота/тиоанизол 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-гидроксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 69°C 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-пропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 60°C 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-5-изопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 577 3-(2,1,3-бензотиадиазол-6-метил-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 183°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-изопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 489 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-гексилоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 531 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-изопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-5Н-фуран-2-он, т пл 145°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3-метокси-5-бутоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 533 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диизопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 52°C 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(2-фтор-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 539

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диметокси-5-изопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 126°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диметокси-5-бензилоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 597 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-фтор-2-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 539 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диметокси-5-этоксифенил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 123°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(4-метокси карбонилбензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 71°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диизопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 565 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-бензилоксибензил)-5Н-фуран-2-он, FАВ 489 3-(2,1,3-бензотиадиазол-4-метил-5-ил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 168°C

3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-изобутоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-

метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 154°C и

Пример 15

Аналогично Примеру 4 получили путем взаимодействия "С" с этиловым эфиром 2-(7-метокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-бутановой кислоты 4-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(7-метокси-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-он, т пл 191°C

Пример 16

Аналогично примеру 2 получены из 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-5-гидрокси-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(3,4-диизопропокси-5-метоксибензил)-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты, FАВ 617 из 3-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-4-(3,5-диметокси-4-изопропоксибензил)-5-гидрокси-5-(4-метоксифенил)-5Н-фуран-2-она натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(3,5-диметокси-4-изопропоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты, т пл 65°C

Аналогично были получены следующие соединения

натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(3,4-диметокси-5-изопропоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты, т пл 57°C и

натриевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(3,5-диметокси-4-изопропоксибензил)-4-(3-фтор-4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты, FАВ 589

Аналогично путем обработки КОН получена калиевая соль 2-(2,1,3-бензотиадиазол-5-ил)-3-(3,4,5-триметоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-бутеновой кислоты, т пл 202°C

Следующие примеры относятся к фармацевтическим композициям

Пример А инъекционные стекла

Раствор 100г активного вещества формулы I и 5г динатрийгидрофосфата помещали в 3л дважды перегнанной воды, доводили до pH 6,5 при помощи 2Н соляной кислоты, фильтровали в стерильных условиях, выливали в стеклянную емкость для инъекций, лиофилизировали в стерильных условиях и упаковывали стерильно. Каждая емкость для инъекций содержит 5мг активного вещества

Пример В суппозитории

Смесь 20г активного вещества формулы I с 100г соевого лецитина и 1400г масла какао расплавляли, выливали в формы и оставляли остывать. Каждый суппозиторий содержал 20мг активного вещества

Пример С раствор

Готовили раствор 1г активного вещества формулы I, 9,38г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1г бензалконийхлорида в 940мл дважды перегнанной воды. Установили pH на значении 6,8, разбавили до 1л и стерилизовали путем облучения. Этот раствор может быть использован в качестве глазных капель

Пример D мазь

Смешивали 500мг активного вещества формулы I с 99,5г вазелина в асептических условиях

Пример E таблетки

Смесь 1кг активного вещества формулы 1,4кг лактозы, 1,2кг картофельного крахмала, 0,2кг талька и 0,1кг стеарата магния прессовали в таблетки обычным способом, таким образом, чтобы каждая таблетка содержала 10мг активного вещества

Пример F драже

Аналогично примеру E прессовали таблетки, которые затем обычным способом были покрыты слоем сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя

Пример G капсулы

2кг активного вещества формулы I наполняли обычным способом твердые желатиновые капсулы, так, чтобы каждая капсула содержала 20мг активного вещества

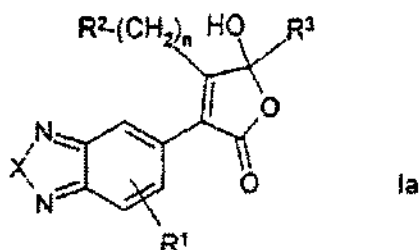
Пример H ампулы

Раствор 1кг активного вещества формулы I в 60л дважды перегнанной воды фильтровали в стерильных условиях, заполняли ампулы, лиофилизировали в стерильных условиях и закупоривали стерильно. Каждая ампула содержала 10мг активного вещества

Дополнительные фармакологические данные

Определяли величину IC_{50} (концентрация моль/л), соответствующую 50%-ному ингибированию связывания ^{125}I -эндотелина к мембране аорты крысы (ET_A) и к мембране свиньи (ET_B), для некоторых характерных соединений формулы Ia и Ic. Полученные данные приведены в нижеследующей таблице

Таблица



$X = S$; $n = 1$; $R^1 = H$

R^2	R^3	T пл [°C]. (FAB-MS) или [EI-MS]	Пример	IC_{50} моль/л (ET_A)	IC_{50} моль/л (ET_B)
фенил	4-метоксифенил	(431)	1	2 7E-009	1 7E-006
фенил	3-фтор-4-метоксифенил	65	11	1 2E-009	1 1E-006
3,4,5-три-метоксифенил	4-метоксифенил	164	1	3 0E-010	3 4E-007
фенил	1,3-бенздиоксол5-ил	71	1	8 2E-007	1 6E-008
3,4,5-триизопропоксифенил	4-метоксифенил	149	1	2 2E-007	5 7E-008
3,4-дизопропокси5-метоксифенил	4-метоксифенил	136	1	4 1E-008	1 0E-009
3,4,5-три-метоксифенил*	4-метоксифенил	245	1	3 5E-007	2 8E-010
3,4,5-три-метоксифенил	3-фтор-4-метоксифенил	(539)	11	2 1E-007	3 4E-010
3,4,5-три-метоксифенил	1,3-бенздиоксол5-ил	86	1	2 2E-007	5 0E-010
фенил	1,4-бензодиоксан-6-ил	98	1	3 3E-007	8 0E-009
фенил*	1,4-бензодиоксан-6-ил	(481)	2	3 7E-007	1 6E-008
3-метоксифенил	4-метоксифенил	(460)	1	3 4E-009	1 0E-006
3,4,5-три-метоксифенил*	3-фтор-4-метоксифенил	254	14	3 2E-011	1 6E-007
циклогексил	1,4-бензодиоксан-6-ил	81	1	1 8E-007	1 1E-007
циклогексил	4-метоксифенил	153	1	5 6E-008	3 7E-007
2-метоксифенил	4-метоксифенил	131	1	5 6E-008	3 7E-007
7-метокси-1,3-бензодиоксол-5-ил	4-метоксифенил	61	14	5 5E-008	8 6E-007
1,3-бенздиоксол-5-ил	4-метоксифенил	67	1	6 6E-008	1 5E-006

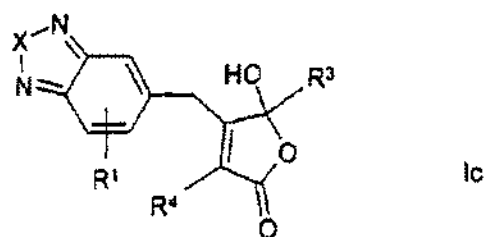
Продовження таблиці

R ²	R ³	T пл [°C], (FAB-MS) или [EI-MS]	Пример	IC ₅₀ моль/л (ЕТА)	IC ₅₀ моль/л (ЕТВ)
3,4,5-три-метокси-фенил*	1,3-бенздиоксол-5-ил	557	2	6 4E-007	1 4E-009
4-метоксифенил	4-метоксифенил	70	1	1 8E-006	2 8E-008
3,4,5-три-метоксифенил	3-метоксифенил	81	14	4 6E-009	1 8E-006
4-метил-тиофенил	4-метоксифенил	84	14	1 7E-008	3 2E-006
3,4,5-три-метоксифенил	2-метоксифенил	180	14	1 6E-008	4 8E-006
3,4,5-три-метоксифенил	фенил	174	1	6 9E-009	3 4E-006
3-фтор-4-метоксифенил	4-метоксифенил	86	1	1 4E-008	2 9E-006
3-бензилокси-4-метоксифенил	4-метоксифенил	58	14	3 5E-008	1 4E-006
2,3-дигидро-бензофуран-5-ил	4-метоксифенил	74	14	3 4E-009	1 4E-006
3,4-диметокси-фенил	4-метоксифенил	62	1	4 0E-009	3 8E-007
изопропил	4-метоксифенил	129	14	1 3E-008	1 1E-006
4-трет-бут-оксифенил	4-метоксифенил	88	14	5 8E-007	1 6E-006
3,4,5-три-метоксифенил	1,4-бенздиоксан-6-ил	82	1	6 5E-010	2 2E-007
4-трифтор-метоксифенил	4-метоксифенил	56	14	3 0E-007	2 5E-006
3,5-диметоксифенил	4-метоксифенил	54	14	2 5E-009	3 8E-007
3,4-диизопропокси-5-метоксифенил	1,4-бенздиоксан-6-ил	173	1	2 3E-009	7 3E-008
4-диметиламино-фенил	4-метоксифенил	70	1	3 0E-008	8 0E-007
4-гидроксифенил	4-метоксифенил	83	14	7 0E-009	2 0E-007
3,4-диизопропокси-5-метоксифенил	3-фтор-4-метокси-фенил	78	16	1 1E-009	2 8E-008
3,5-диметокси-4-изопропоксифенил	4-метоксифенил	62	14	7 0E-010	3 5E-008
3,5-диметокси-4-гексилоксифенил	4-метоксифенил	(590)	14	6 6E-009	1 5E-007
4-феноксифенил	4-метоксифенил	70	14	5 0E-006	1 7E-006
3,5-диметокси-4-пентилоксифенил	4-метоксифенил	(576)	14	2 2E-009	1 2E-007
4,5-диметокси-3-изопропоксифенил	4-метоксифенил	(548)	14	1 2E-010	2 8E-008
3,4-диизопропокси-5-метоксифенил*	1,4-бенздиоксан-6-ил	70	2	-	2 0E-007
3,4,5-три-метоксифенил	1,4-бенздиоксан-6-ил	76	2	3 2E-010	1 8E-007
3,4,5-три-метоксифенил	2,5-метоксифенил	73	14	3 7E-008	2 4E-006
3,4-диизопропокси-5-метоксифенил	2,5-метоксифенил	70	14	3 9E-008	2 3E-006
3,4,5-три-метоксифенил	3,4,5-три-метоксифенил	70	1	3 7E-009	3 4E-007
3,4-диизопропокси-5-метоксифенил	3,4,5-три-метоксифенил	61	1	1 0E-008	2 0E-007
3,4,5-три-метоксифенил	3-хлор-4-метоксифенил	158	14	1 0E-009	1 8E-007
3,4,5-три-метоксифенил	2,3-дигидро-бензофуран-5-ил	(532)	14	2 8E-009	4 6E-007
3,4,5-три-метоксифенил	3-метил-4-метоксифенил	80	14	1 4E-009	2 6E-007
3,4-диизопропокси-5-метоксифенил*	3-фтор-4-метоксифенил	(617)	16	2 3E-007	3 7E-007
3,5-диметокси-4-изопропоксифенил	3-фтор-4-метоксифенил	(566)	14	3 8E-010	5 5E-008
3,4-диизопропокси-5-метоксифенил	4-пропоксифенил	150	14	1 1E-007	2 7E-007

Продовження таблиці

R ²	R ³	Т пл [°C], (FAB-MS) или [EI-MS]	Пример	IC ₅₀ моль/л (ЕТА)	IC ₅₀ моль/л (ЕТВ)
3,5-диметокси-4-изопропоксифенил*	4-метоксифенил	85	16	3 0E-008	2 2E-007
3,4,5-три-метоксифенил	4-изопропоксифенил	180	1	6 4E-008	5 5E-007
3,4-диизопропокси-5-метоксифенил	4-изопропоксифенил	170	1	1 4E-007	3 1E-007
3,4-диизопропокси-5-метоксифенил	2,4-диметоксифенил	164	14	1 0E-009	3 4-007
4-бензилокси-2-метоксифенил	4-метоксифенил	(566)	14	2 3E-007	5 6E-007
3,4-диметокси-5-пропоксифенил	4-метоксифенил	70	14	1 6E-009	2 4E-007
3,4,5-триметокси-фенил*	4-метоксифенил	202	16	1 0E-011	4 0E-007
3,4-диизопропокси-5-метоксифенил*	4-метоксифенил	(599)	2	1 8E-007	4 2E-007
3-гидрокси-4-метоксифенил	4-метоксифенил	(477)	14	1 8E-008	5 8E-007
2,3,4-триметокси-фенил	4-метоксифенил	70	14	3 1E-008	1 9E-006
2,4-диметоксифенил	4-метоксифенил	(490)	14	6 4E-009	3 9E-007
3,4,5-три-метоксифенил	4-дифтормет-оксифенил	(557)	14	1 6E-007	1 9E-006
3,4,5-три-метоксифенил	3-фтор-4-изопропоксифенил	(567)	14	6 5E-008	2 9E-007
3,4,5-три-метоксифенил	4-метоксифенил	183	14**	1 0E-008	2 0E-006
3,5-диметокси-4-гидроксифенил	4-метоксифенил	69	14	1 3E-008	-
4-метоксикарбонилфенил	4-метоксифенил	71	14	3 8E-007	2 4E-006
4-метоксифенил	4-метоксифенил	58	1	1 6E-006	4 2E-007

* = линейная таутомерная форма (соль натрия)

** = R¹ обозначает 6-метилX = S; R¹ = H

R ³	R ⁴	Т пл [°C], (FAB-MS) или [EI-MS]	Пример	IC ₅₀ моль/л (ЕТА)	IC ₅₀ моль/л (ЕТВ)
4-метоксифенил	7-метокси-1,3-бенздиоксол-5-ил	191	15	4 9E-008	1 1E-006
4-метоксифенил	1,3-бенздиоксол-5-ил	172	3	1 7E-007	4 2E-006

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71