



(19) **KG** (11) **332** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(51)⁷

C07C 323/62, 323/63, 323/67;

C07D 207/16, 239/42, 295/18;

A61K 31/165, 31/105

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(11) 332

(21) 970017.1

(22) 05.02.1997

(31) 08/286,816; 08/446,917

(32) 05.08.1994; 01.06.1995

(33) US

(86) PCT/US 95/08802 (11.07.1995)

(46) 03.05.2001, Бюл. №4

(71)(73) Варнер-Ламберт Компани (US)

(72) Джон Майкл Домаджела, Эдвард Фейтз Элслейджер, Рокко Дин Джолиотти (US)

(56) US 3574858 A, 1971

US 3663616 A, 1972

EP 0478194 A1, 1992

H.Boshagen "3-chlor-1,2-benzisothiazoliumchloride", Chem. Ber., 1966, v. 99, №8, p. 2566-2571 A.A El-Barbary, ET AL. "Studies on organophosphorus compounds..."

Tetrahedron. 1980, v. 36, №22, p. 3309-3315

N.D. Heindel, ET AL. "Benzothiazinonits by addition of omercaptobenzamides to acetylene esters", J. Heterocyclic Chem., 1970, p. 1007-1011

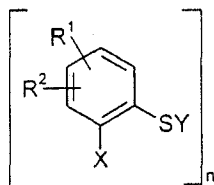
V. Nacci, ET AL. "Polycondensed heterocycles..." J. Heterocyclic Chem., 1988, v. 25, №3, p. 1007-1013 R. Okachi, ET AL. "Synthesis and antibacterial activity 2,2'-ditiobis (benzavide) derivatives" J. Med. Chem., 1985, v. 28, №12, p. 1772-1779

P.R. Menard, ET AL. "Antiotensin converting enzyme inhibitors...", 1985, v. 28, №3, p. 328-332 R.A. Abramovitch, ET AL. "Intramolecular cyclisations of diphenyl ether, benzophenone..." J. of Medicinal Chemistry 1978, v. 43, №6, p. 1218-1226 EP 0438726 A1, 1991

SU 573118 A, 1977

(54) **Арилтиосоединения, способ лечения и фармацевтическая композиция**

(57) Описываются арилтиосоединения общей формулы I



где R^1 , R^2 , X , Y и n имеют указанные в формуле изобретения значения, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, которые могут представлять собой активное вещество фармацевтической композиции, обладающей антибактериальной и противовирусной активностью.

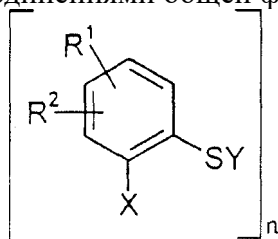
Соединения формулы I могут также применяться в способе лечения бактериальных и вирусных инфекций путем их введения пациенту в эффективном количестве. 3 н.п. и 44 з.п. ф-лы, А-С пр., 154 пр., 4 табл.

Изобретение относится к содержащим серу производным арила, обладающим антибактериальной и противовирусной активностью, в частности, к арилтиосоединениям нижеприведенной формулы I, их фармацевтически приемлемым солям и сольватам, фармацевтической композиции, обладающей антибактериальной и противовирусной активностью, и способу лечения бактериальных или вирусных инфекций.

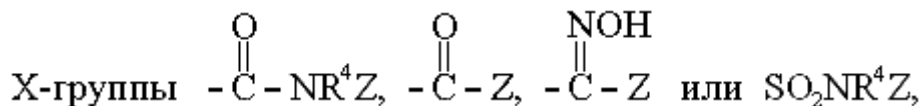
Известны содержащие серу производные арила, обладающие биологической активностью, в частности, антибактериальной и противовирусной активностью (см. заявку WO 92/06683, кл. C07C 317/14, F61K 31/10, 1992).

Задачей изобретения является расширение ассортимента арилтиосоединений, обладающих антибактериальной и противовирусной активностью.

Задача решается арилтиосоединениями общей формулы I



где R^1 и R^2 независимы друг от друга и означают водород, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, гидро-ксил, циано, фенил(CR^5R^6)_m, группы Het(CR^5R^6)_m, NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_mR^3$, $S(O)_mNR^3R^4$, COR^3 или вместе означают оксогруппу или метилендиокси, где R^3 и R^4 независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, фенил (CR^5R^6)_m, где R^5 и R^6 независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, гидроксил, карбоксил, аминогруппу, группу $CONH_2$, или цианогруппу, Het - циклическое или бициклическое кольцо с 4-10 атомами, из которых 1-4 означают кислород, серу или азот, m - 0, 1 или 2.



где Z - галоген, замещенный алкил с 1-6 атомами углерода, группы COалкил с 1-6 атомами углерода в алкильной части, циклоалкил(CR^5CR^6) с 3-6 атомами углерода в циклоалкильной части, фенил(CR^5CR^6)_m где R^5 , R^6 и m имеют вышеуказанные значения, а R^4 имеет вышеуказанное значение, Y - водород или группа SZ, если $n = 1$, или простая связь, если $n = 2$, причем Z имеет вышеуказанное значение, $n = 1$ или 2, причем указанные остатки алкила, циклоалкила, фенила и Het могут быть замещены 1-3 остатками из группы, включающей галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, трифторметил,

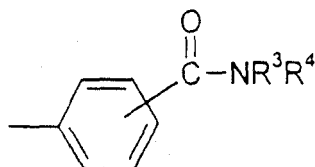
гидроксил, циано, нитро, NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 , $\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\underset{\text{NH}_2}{\underset{\parallel}{\text{C}}}}-\text{NH}_2$, CONR^3R^4 , $\text{S}(\text{O})_m$, R^3 , $\text{PO}_4(\text{R}^3)_3$, $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^3\text{R}^4$, COR^3 , где R^3 , R^4 и m имеют вышеуказанные значения, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами.

В первую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соединения, у которых X означает группу формулы $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}^4\text{Z}$, где R^4 имеет вышеуказанное значение, Z означает вышеуказанное значение, в частности, фенил $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$, где m означает 0, Y означает группу $-\text{SZ}$, где Z имеет вышеуказанное значение или связь и означает 1, 2.

Представителями первой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы I являются соединения, выбранные из группы, включающей

- 2,2'-дитиобис[N-[4-(1,1-диметилэтил)фенил]бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(3-метилфенил)бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(3-бромфенил)бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(3,4-дихлорфенил)бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(2,4-дихлорфенил)бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(2-метоксифенил)бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-[4-(трифторметил)фенил]бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(4-цианофенил)бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-[4-(метилсульфонил)фенил] бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(4-йодфенил)бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(2-метилфенил)бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(2-этилфенил)бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(2-хлорфенил)бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-[2-(1-метилэтил)фенил]бензамид],
- 2,2'-дитиобис[N-(3-йодфенил)бензамид],
- 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)бисбензойную кислоту],
- 2,2'-дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)бисбензойную кислоту, (4-{2-[2-(4-карбоксиметилфенилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-фенил)-уксусную кислоту, дигидро-хлорид
- 2,2'-дитиобис[N-(4-аминофенил)бензамида],
- 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминокарбонил)фенил] бензамид],
- 4,4'-дитиобис(2-фениленкарбонилиминометил)бисбензойную кислоту, $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]$
- 2,2'-дитиобис[N-(2-гидрокси-1-фенилэтил)бензамид].

Во вторую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соединения, у которых X означает группу $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}^4\text{Z}$, где R^4 имеет указанное в п. 1 значение, а Z - группу формулы



где R^3 и R^4 имеют указанные в п.1 значения.

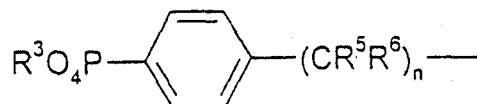
Представителями второй группы предпочтительных соединений формулы I являются соединения, представляющие собой сложный бис-1,1-диметилэтиловый эфир N,N-

[дитиобис[2,1-фениленкарбонилимино]-4,1-фениленкарбонилимино]бис-L-аланина, [S-(R*,R*)]-2-[4-(2-{2-[4-(1-карбоксиэтилкарбамоил)-фенилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-бензоиламино]-пропионовую кислоту.

В третью группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соединения, у которых X означает группу $\text{O}=\text{C}-\text{NR}^4\text{Z}$, где R⁴ имеет указанное в п. 1 значение, а Z — фенил(CR⁵R⁶)_m, где R⁵ и R⁶ имеют указанные в п. 1 значения или алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксилом или группой NR³R⁴, где R³ и R⁴ имеют указанные в п. 1 значения.

В качестве представителя третьей группы предпочтительных арилтиосоединений формулы I можно назвать [S-(R*,R*)]-2,2'-дитиобис[N-[1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]-бензамид], 2,2'-дитиобис[N-2-(диметиламино)этилбензамид].

В четвертую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соединения, у которых X означает группу $\text{O}=\text{C}-\text{NR}^4\text{Z}$, где R⁴ имеет вышеуказанное значение, а Z - группу формулы

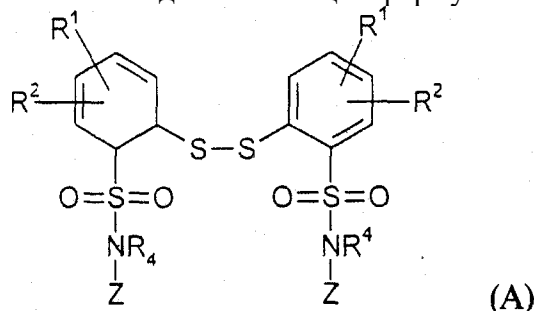


где R³, R⁵, R⁶ и n имеют вышеуказанные значения.

В качестве представителя четвертой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы I можно назвать сложный диэтиловый эфир [4-(2-{2-[4-(диэтоксифосфорилметил)-фенилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-бензил]-фосфоновой кислоты.

В пятую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соединения, у которых X означает группу $\text{O}=\text{C}-\text{NR}^4\text{Z}$, где R⁴ имеет вышеуказанное значение, а Z - группу СО-алкил с 1-6 атомами углерода в алкильной части. В качестве представителя пятой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы можно назвать 2,2'-дитиобис(N-I ацетил-N-метил)бензамид.

В шестую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соединения, у которых X означает группу SO₂NR⁴Z, где R⁴ и Z имеют вышеуказанные значения, в частности, представляют собой соединения общей формулы



где R¹, R², R⁴ и Z имеют вышеуказанные значения.

Представителями шестой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы I являются соединения, представляющие собой 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]]-бензолсульфонамид, 2,2'- дитиобис [N-(4-нитрофенил)] -бензолсульфонамид, 2,2'- дитиобис [N-(4-метоксифенил)]-бензолсульфонамид, 2,2'-дитиобис[5-хлор]-бензолсульфонамид.

В седьмую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соеди-

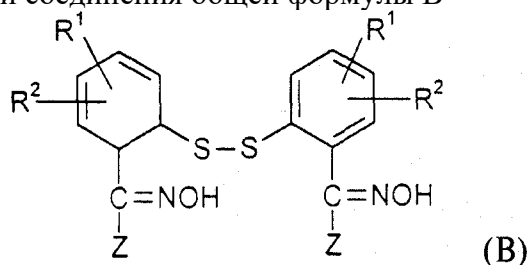
нения, у которых X означает группу $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Z}$, где Z имеет вышеуказанное значение, в частности, представляют собой соединения общей формулы Б



где R^1 , R^2 и Z имеют вышеуказанные значения.

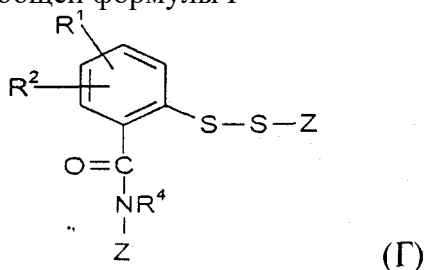
В качестве представителя седьмой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы I можно назвать [2-(2-бензоилфенилдисульфанил)-фенил]-фенилметанон.

В восьмую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соединения, у которых X означает группу $-\overset{\text{NOH}}{\parallel}\text{C}-\text{Z}$, где Z имеет вышеуказанное значение, в частности, представляют собой соединения общей формулы В



где R^1 , R^2 и Z имеют вышеуказанные значения.

В девятую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соединения, у которых Y - группа $-\text{SZ}$, где Z имеет вышеуказанное значение, в частности, представляют собой соединения общей формулы Г



где R^1 , R^2 , R^4 и Z имеют вышеуказанные значения.

В десятую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соединения, у которых X означает группу $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NR}^4\text{Z}$, где R^4 имеет вышеуказанное значение, а Z - алкил с 1-6 атомами углерода, замещенный остатками $\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2$, и CO_2R^3 , где R^3 имеет указанное в п.1 значение.

В качестве представителя десятой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы I можно назвать сложный бис(1,1-диметилэтиловый) эфир N-N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)бис-L-аргинина] и N-N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)бис-L-аргинин].

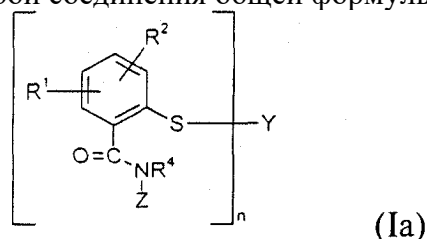
В одиннадцатую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят

соединения, у которых X означает группу $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NR}^4\text{Z}$, где R^4 имеет вышеуказанное значение, а Z - циклоалкил $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ с 3-6 атомами углерода в циклоалкильной части, причем

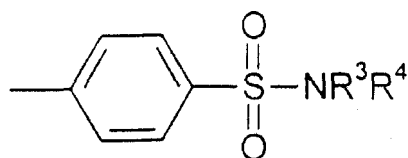
циклоалкил может быть замещен.

В качестве представителя одиннадцатой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы I можно назвать 2,2'-дитиобис(N-циклопропилбензамид) и 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилиминометил)]бистрансциклогексанкарбоновую кислоту.

В двенадцатую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы I входят соединения, представляющие собой соединения общей формулы 1a



где R¹ и R² независимы друг от друга и означают водород, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, гидроксил, алкокси с 1-6 атомами углерода, карбоксил, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода в алкоксильной части, группу NR³R⁴, где R³ и R⁴ независимы друг от друга и означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода, Y - водород, если n = 1, или простая связь, если n = 2, Z - алкил с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, незамещенные или замещенные 1 или 2 остатками из группы, включающей гидроксил, галоген, нитро, остаток NR³R⁴ и карбоксил, где R³ и R⁴ имеют вышеуказанные значения, или остаток формулы



где R³ и R⁴ имеют вышеуказанные значения n = 1 или 2, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В качестве представителя двенадцатой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы I можно назвать 2-[[2-[2-(1-карбокси-2-метилбутилкарбамоил)-фенилди-сульфанил]-бензоил]амино]-3-металлентановую кислоту, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)-6-фторфенилди-сульфанил]-3-фторбензоиламино]-3-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутило-вый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-фторфенилди-сульфанил]-4-фторбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутило-вый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилди-сульфанил]-5-фторбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир

[S-(R*,R*)] -2- [2- [2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил) -6- метоксифе-нилдисульфанил] -3-метоксибензоиламино] - 4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир

[S-(R*,R*)] -2- [2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил -3-метилбутилкарбамоил) - 5 -метоксифе-нилдисульфанил]-4-метоксибензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-метоксифенил-ди-сульфанил]-5-метоксибензоиламино] -4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бу-тиловый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-6-метилфенилди-сульфанил] -3- метилбензоиламино] -4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутило-

вый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-метилфенилди-сульфанил]-4-метилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-3-метилфенилди-сульфанил]-6-метилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1,2-бис-трет.-бутоксикарбонилэтилкарбамоил)-фенилди-сульфанил]-бензоиламино}-янтарной кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1,3-бис-трет.-бутоксикарбонилпропилкарбамоил)-фенилди-сульфанил]-бензоиламино}-глутаровой кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1,4-бис-трет.-бутоксикарбонилбутилкарбамоил)-фенилди-сульфанил]-бензоиламино}-адипиновой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир

[R-(R*,R*)]-(2-[2-(трет.-бутоксикарбонилфенилметил)-карбамоил]-фенилди-сульфанил)-бензоиламино)-фенилуксусной кислоты, сложный бис[O-(1,1-диметилэтил)]бис(1,1'-диметилэтиловый) эфир N,N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бис-L-серина, сложный трет.-бутиловый эфир L,L-2-[(2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутил)-метилкарбамоил]-фенилди-сульфанил)-бензоил)-метиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный бис(1,1-диметилэтиловый) эфир 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]-бисбутановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[5-ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-фенилди-сульфанил]бензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир

[S-(R*,R*)]-2-[5-этиламино-2-[4-этиламино-2-(1-трет.-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)-фенилди-сульфанил]-бензоиламино]-3-метилпентановой кислоты, L,L-2-[2-(1-карбокси-2,2-диметилпропилкарбамоил)-фенилди-сульфанил]-бензоиламино]-3,3-диметилмасляную кислоту, 2-[2-(2-[2-(1-карбоксиэтилкарбамоил)-3-метилбутилкарбамоил]-фенилди-сульфанил)-бензоиламино]-4-метилпентаноиламино]-пропионовую кислоту,

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1-карбокси-2-метилбутилкарбамоил)-6-фторфенилди-сульфанил]-3-фтор-бензоиламино}-3-метилпентановую кислоту,

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-5-фторфенилди-сульфанил]-4-фторбензоиламино]-4-метилпентановую кислоту,

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилди-сульфанил]-5-фторбензоиламино]-4-метилпентановую кислоту,

[S-(R*,R*)]-[(2-карбамоил)-6-метоксифенилди-сульфанил]-3-метоксибензоиламино]-4-метилпентановую кислоту,

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-5-метоксифенилди-сульфанил]-4-метоксибензоиламино]-4-метилпентановую кислоту,

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-4-метоксифенилди-сульфанил]-5-метоксибензоиламино]-4-метилпентановую кислоту,

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-6-метилфенилди-сульфанил]-3-метилбензоиламино]-4-метилпентановую кислоту,

[S-(R*,R*)]-2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-5-метилфенилди-сульфанил]-4-метилбензоиламино]-4-метилпентановую кислоту, L,L-2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-3-метилфенилди-сульфанил]-6-метилбензоиламино]-4-метилпентановую кислоту, L,L-2-[(2-[2-(1-карбокси-3-метилбутил)-метилкарбамоил]-фенилди-сульфанил)-бензоил)-метиламино]-4-метилпентановую кислоту,

[S-(R*,R*)]-2-[5-ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-фенилди-сульфанил]-бензоиламино]-4-метилпентановую кислоту, N,N'-[дитиобис[[5-(этиламино)-2,1-фенилен]карбонил]] бис-L-изолейцин, L,L-2-[2-(1,2-дикарбоксиэтилкарбамоил)-фенилди-сульфанил]-бензоиламино}-янтарную кислоту, L,L-2-[2-(1,3-ди-

карбоксипропилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-глутаровую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-дикарбоксибутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-адипиновую кислоту, 4,4'- [дитиобис (2,1-фениленкарбонилими-но)] бисбутановую кислоту, [R-(R*,R*)]-(2-{2-[(карбоксифенилметил)-карбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-фенилуксусную кислоту, [S-(R*,R*)]-3-трет.-бутоксид-2-{2-[2-(2-трет.-бутоксид-1-карбоксиэтилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-пропионовую кислоту, 3,3'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилими-но)]биспропионовую кислоту, сложный бис(1,1-диметилэтиловый) эфир N,N'-бис[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)бис[6-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-L-норлейцина]].

Благодаря антибактериальной и антивирусной активности, предлагаемые арилтиосоединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты могут представлять собой активное вещество фармацевтической композиции, которая, помимо, по меньшей мере, одной фармацевтически приемлемой добавки из группы, включающей разбавитель, носитель и наполнитель, содержит эффективное количество активного вещества.

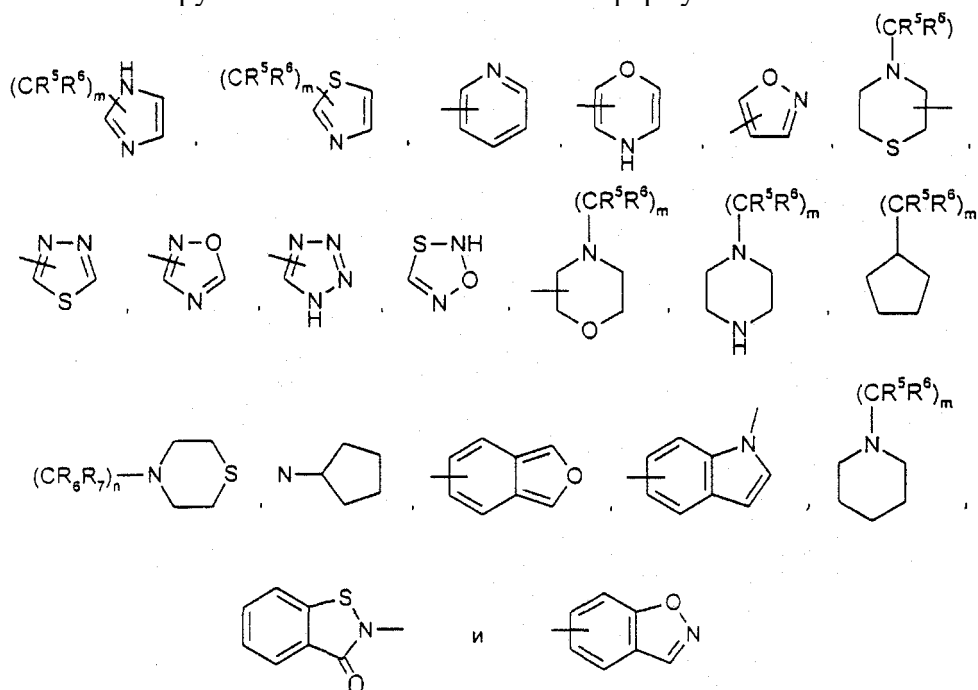
Данная фармацевтическая композиция с антибактериальной и антивирусной активностью является вторым объектом изобретения.

Третьим объектом изобретения является способ лечения бактериальных и вирусных инфекций путем введения пациенту соединения формулы I в эффективном количестве.

Введение соединения формулы I можно также осуществлять в комбинации, по меньшей мере, с одним другим антибактериальным и антивирусным средством. Под понятием "алкил с 1-6 атомами углерода" подразумевается алифатическая группа с прямой или разветвленной цепью, имеющая от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метил, этил, изобутил, н-пентил и изогексил.

Под понятием алкокси с 1-6 атомами углерода подразумеваются указанные выше алкильные группы, связанные через атом кислорода, примерами этих групп являются метоксигруппа, этоксигруппа, изопропоксигруппа, третбутоксигруппа и им подобные. Типичные группы, представляющие циклоалкил с 3-6 атомами углерода, включают циклопропил, циклопентил, циклогексил и тому подобные группы.

Типичными группами Het являются остатки формул



и тому подобные группировки. Другими типичными Нет-группами являются пиримидин, пиридазин, пиразин, оксазол, пиразол, тиазол и им подобные.

Типичные замещенные алкильные группы включают, например, хлорметил, 3-бромпропил, трифторметил, 4-гидроксигексил, 1-карбокси-2-метилбутил, 3-метилтиобутил, 4-метилсульфонилбутил, диметилами-нометил, 2,3-дибромбутил, 2-амино-3-хлор-4-карбоксибутил, 3-ацетамидопропил, 2-ацетилэтил, 2-метоксикарбонилэтил, 1,1-диацетилпропил и им подобные.

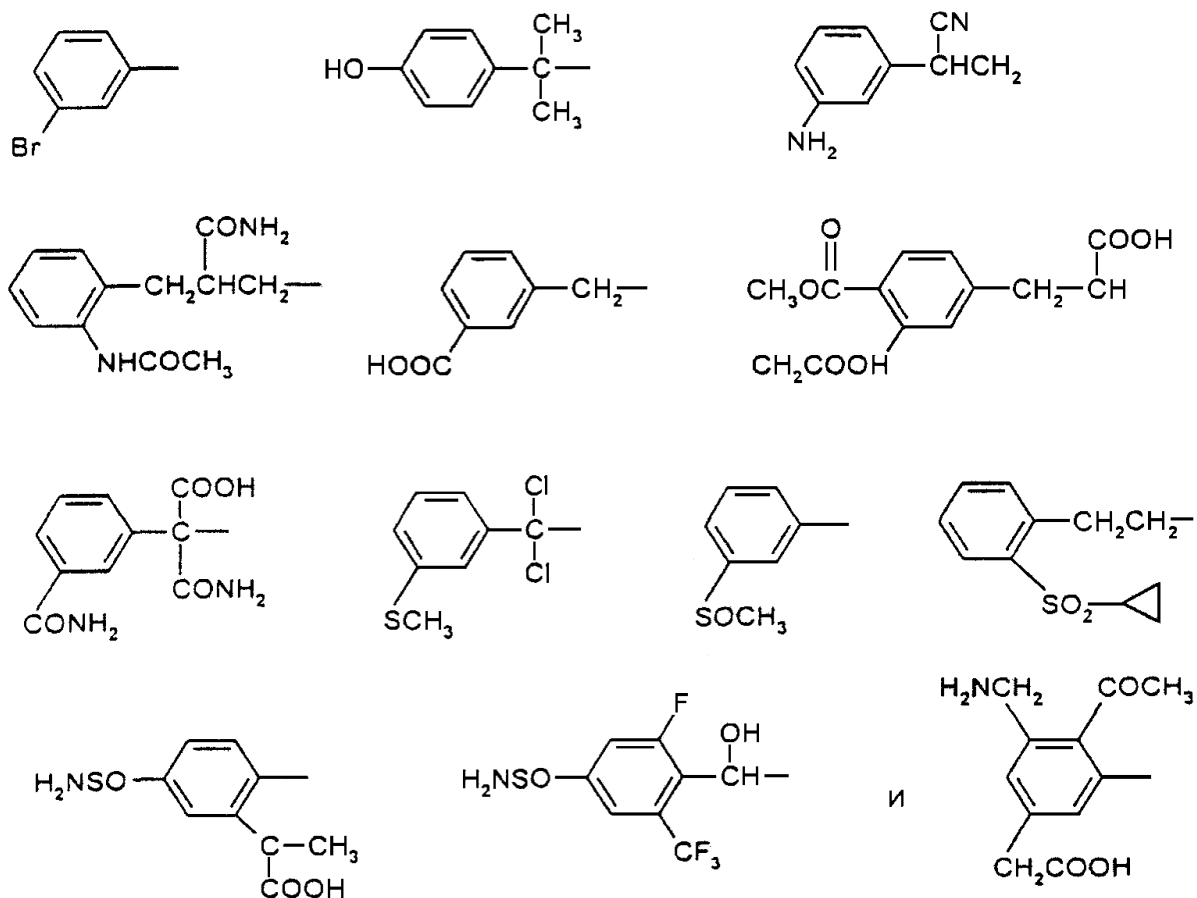
Предпочтительными замещенными алкильными группами являются группы, имеющие один, два или три заместителя, выбранные из таких как галоген, гидроксигруппа или карбоксильная группа. Такие предпочтительные группы включают 1-бром-2-гидроксипропил, 1,1-диметил-3-гидроксипропил, 1-гидроксиметил-2-фторметил-3-карбоксибутил, 1-карбокси-2-метилбутил, 1-карбокси-3-метилбутил, 1,2,3-тригидроксипентил и им подобные.

Типичные замещенные циклоалкильные группы включают 2-фторциклопропил, 2,2-дибромциклопропил, 2-карбоксициклобутил, 2-аминосульфонилциклопентил, 2-амино-3-карбоксициклопентил и 3-изопропилсульфинилциклогексил.

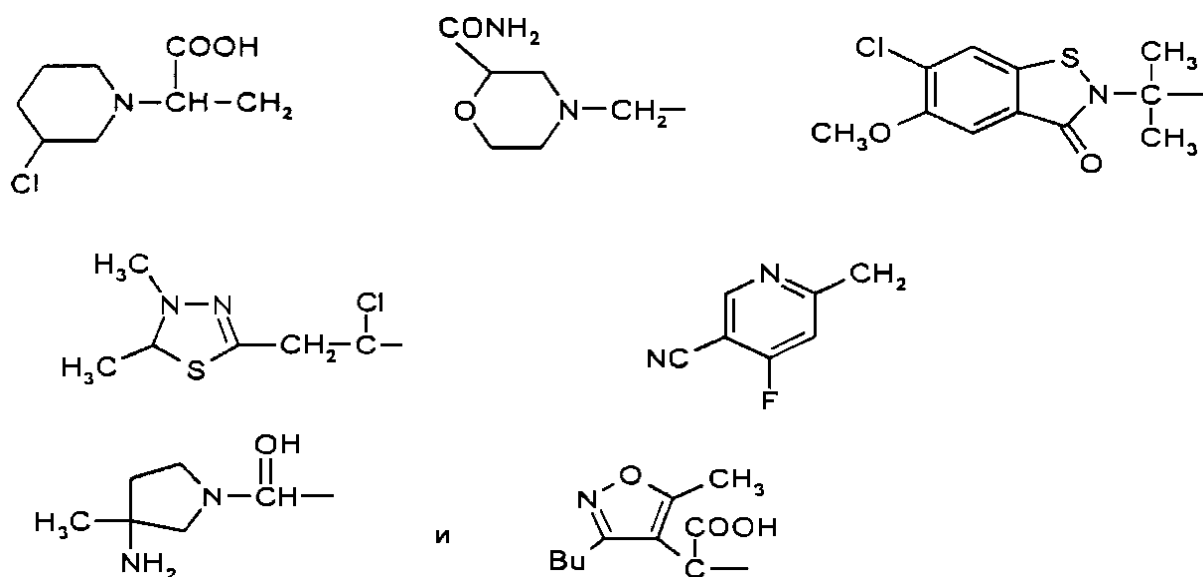
Типичные заместители NR^3R^4 фенилового остатка в группе фенил- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$, включают аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, этилизогексиламиногруппу, циклопропиламиногруппу, N-ацетиламиногруппу, N-метил-N-ацетиламиногруппу, бензиламиногруппу и 3-хлорбензиламиногруппу.

Типичные заместители NR^3COR^4 фенилового остатка в группе фенил- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ включают циклопропилкарбониламиногруппу, N-изобутил-N-циклогексилкарбониламиногруппу и им подобные.

Типичные группы CO_2R^3 фенилового остатка в группе фенил- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ включают свободную карбоновую кислоту, когда R^3 является водородом, и сложные эфиры, такие как алкильные эфиры (алкил с 1-6 атомами углерода), бензиловые эфиры, циклобутиловые эфиры и им подобные. Амидные заместители CONR^3R^4 фенилового остатка в группе фенил CONR^3R^4 включают карбоксамида, N-метилкарбоксамида и 20 N,N-диэтилкарбоксамида. Типичные замещающие группы $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$ фенилового остатка в группе фенил- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ включают метилтиогруппу, этилсульфинильную группу, циклопропилсульфонильную группу и им подобные. Сульфонамидные заместители включают N-метилсульфонамид, N,N-диметилсульфонамид и им подобные. Типичные группы фенил- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$, замещенные вышеупомянутыми замещающими группами, таким образом, включают:

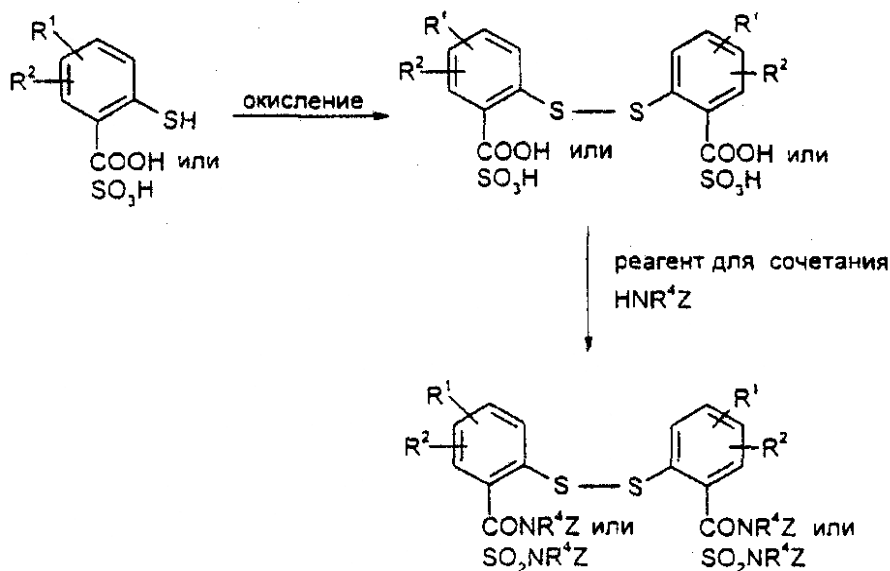


Типичные группы Het-(CR⁵R⁶)_m включают:



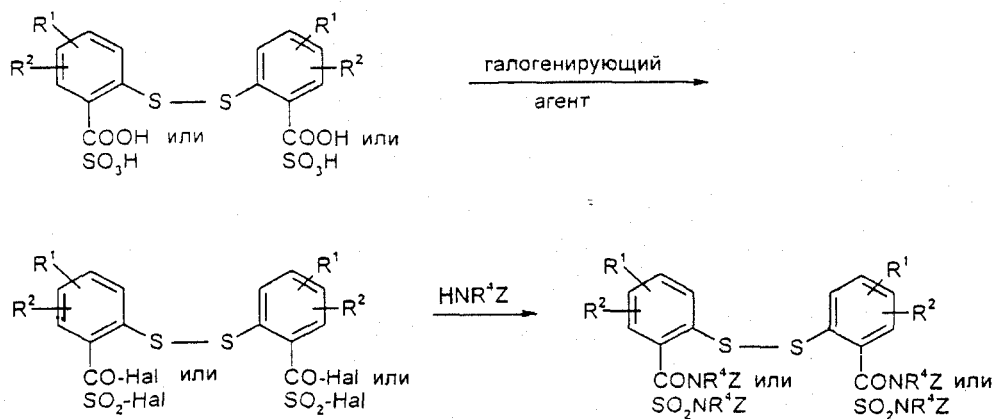
Арилтиосоединения формулы I могут быть получены при использовании любого способа из числа синтетических способов, известных специалистам в области органической химии. Так, замещенная тиольной группой арилкарбоновая кислота или арилсульфокислота может быть превращена в дитиобисарилкарбоновую кислоту или дитиобисарилсульфокислоту при реакции с окислителем, таким как перекись водорода или иод. Дитиобисарилкарбоновые кислоты и дитиобисарилсульфокислоты могут быть непосредственно подвергнуты реакции с амином в присутствии реагента, способствующего сочетанию пептидов, такого как дицикло-гексилкарбодиимид (ДЦГК) или 2-этокси-1-этокси-

карбонил-1,2-дигидрохинолин (ЭЭДХ), обычно в общем инертном растворителе, таком как дихлорметан или хлороформ, чтобы получить дитиобисарилкарбоксамиды и дитиобисарилсульфонамиды по изобретению. Вышеописанные реакции иллюстрируются следующей общей схемой:



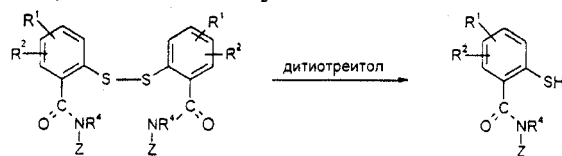
где R^1 , R^2 , A , R^4 и Z являются такими, как указано выше.

Карбоксамиды и сульфонамиды альтернативно могут быть получены при реакции амина с соответствующим галогенангидридом кислоты. Дитиобисарилкарбоновые кислоты и дитиобисарилсульфокислоты легко превращаются в соответствующие галогенангидриды, например, в хлорангидриды при реакции с таким хлорирующим агентом, как тионилхлорид или оксалилхлорид. Хлорангидриды кислот легко подвергаются превращению в дитиобисариламида в соответствии с изобретением при реакции с амином, например, в соответствии с представленной ниже схемой:



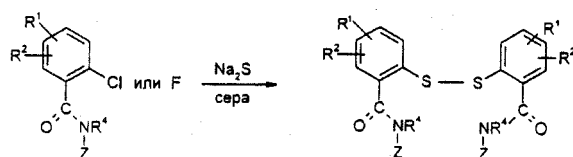
где R^1 , R^2 , A , R^4 и Z являются такими, как указано выше. Реакцию образования амида обычно осуществляют при взаимодействии двух молярных эквивалентов амина $ZNHR^4$ с одним молярным эквивалентом дитиобисарилхлорида. Реагенты обычно смешивают в общем растворителе, таком как дихлорметан, ацетон, толуол или им подобные, и реакция обычно в основном заканчивается в пределах от двух до шести часов, когда она проводится при температуре от около 0 до 100°C. Слабое основание, как триэтиламин или пиридин, может быть добавлено по желанию для удаления кислоты. Продукт легко выделяют при удалении растворителя, и обычно продукт может быть при необходимости очищен кристаллизацией или другим похожим способом.

Полученные таким образом дитиобисариламиды легко могут быть подвергнуты превращению в тиоариламиды согласно изобретению при реакции с восстановителем, таким, как 1,4-дитиотреитол, согласно следующей схеме:



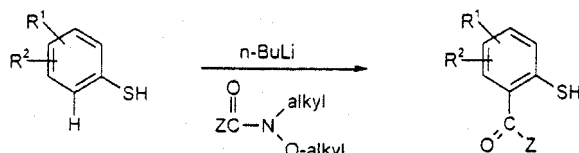
где R^1 , R^2 , R^4 и Z являются такими, как указано выше. Реакцию гидролиза обычно проводят в одном растворителе, таком как этанол или ацетон, и, как правило, она заканчивается в пределах от 0.5 до 2 ч, когда проводится при температуре, примерно, от 5 до 50°C. Полученный тиол легко выделяют путем удаления растворителя и кристаллизации продукта.

Альтернативный способ получения дитиобисариламидов по изобретению состоит из реакции 2-галогенариламидов с элементарной серой или моносulfидом натрия в соответствии со схемой

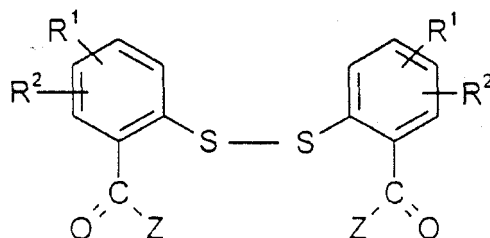


Для реакции характерно проведение ее в одном растворителе, таком как метанол или этанол, и обычно реакция, по существу, заканчивается в пределах от одного до двух часов, когда ее проводят при температуре примерно от 25 до 100°C. Дитиобисариламид легко выделяют при удалении растворителя реакции и кристаллизации продукта из такого растворителя, как изопропиловый спирт или ему подобного.

Дитиобисарилкетоны и дитиобисарил оксимы (т.е. формула I, где X является $-C(=O)-Z$ и $-C(=NOH)-Z$, соответственно) могут быть получены, если сначала арилтиол подвергают реакции с сильным основанием, таким как n -бутиллитий, для получения орто-литиевого производного арилтиола, а затем литированное промежуточное соединение подвергают реакции с N -алкил- N -алкоксиамидом. Реакция иллюстрируется следующей схемой:



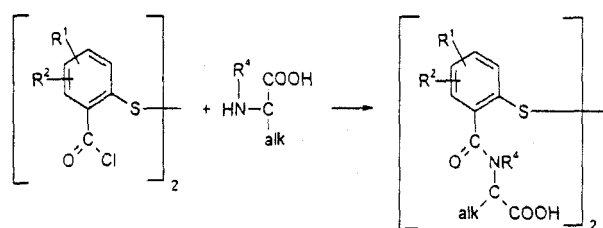
Арилтиол, как правило, подвергается реакции с примерно двумя молярными эквивалентами n -бутиллития обычно при пониженной температуре от около -40 до 0°C в инертном органическом растворителе, таком как серный эфир, тетрагидрофуран или гексан. Литированный арилтиол подвергают реакции с N -алкил- N -алкоксиамидом (например, N -метил- N -метоксибензамидом) для получения замещенного тиольной группой арилкетона. Арилкетон может быть подвергнут реакции с гидроксиламином с образованием соответствующего оксима или он может быть подвергнут превращению в соответствующий дитиобисарилкетон при реакции с примерно эквимольным количеством диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты ($CH_3CH_2O-C(=O)-N=N-C(=O)-OCH_2CH_3$) обычно в инертном растворителе, таком как дихлорметан. Дитиобисарилкетон соединения формулы



легко превращаются в соответствующие оксимы при реакции с гидроксиламином, обычно в органическом растворителе, таком как этиловый спирт и ему подобные. При желании могут быть использованы такие основания, как пиридин или триэтиламин, в качестве акцепторов кислоты.

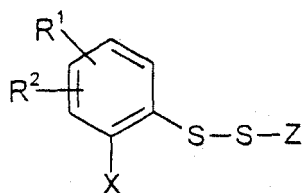
Если в вышеописанных реакциях заместители R^1 и R^2 сами по себе реакционно-способны, например, если R^1 является гидроксилом, карбоксилем или аминогруппой, заместители сами могут быть защищены в соответствии с известными в этой области способами для предотвращения нежелательных побочных реакций. Например, реакционно-способные группы могут быть превращены в соответствующие производные, что защитит заместитель от нежелательных побочных реакций, а затем защитная группа может быть удалена, чтобы восстановить первоначальный заместитель. Может быть применено множество известных защитных групп. Например, типичные защитные группы для гидроксила включают защитные группы, которые могут быть присоединены к гидроксигруппе, а затем при необходимости легко удалены. Эти группы охватывают ацильные группы, такие как формил и ацетил, а также бензил, триметил-силил и им подобные. Аминогруппы также могут нуждаться в защите, и типичные защитные группы для аминогруппы включают ацильные группы, такие как ацетил, пивалоил и трет-бутоксикарбонил (БОК), и арилалкильные группы, такие как *p*-нитробензил и им подобные. Карбоксильные группы, как правило, подвергаются превращению в сложно-эфирные, получают трет-бутиловый и 2,2,2-трихлорэтиловый эфиры, все такие защитные группы могут быть при желании легко удалены, например, путем гидролиза в присутствии кислоты, такой как соляная кислота или трифторуксусная кислота. Примеры многих из этих типичных защитных групп можно найти в книге "Защитные группы в органическом синтезе", T.W. Greene и P. Wuts, John Wiley & Sons, 1991.

Как указано выше, одна из предпочтительных групп соединений включает соединения формулы I, где X является $-C(=O)-NR^4Z$ и Z является алкилом, замещенным, как минимум, одной карбоксильной группой. Особо предпочтительным способом получения таких соединений является реакция дитиобисароилгалогенида с аминокислотой. Типичными аминокислотами, которые могут быть использованы, являются те α -аминокислоты, которые входят обычно в состав белков, например, глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, серин, треонин, лизин, d-гидроксилизин, аргинин, аспарагиновая кислота, аспарагин, глутаминовая кислота, глутамин и тому подобные. Типичный синтез изображен ниже:

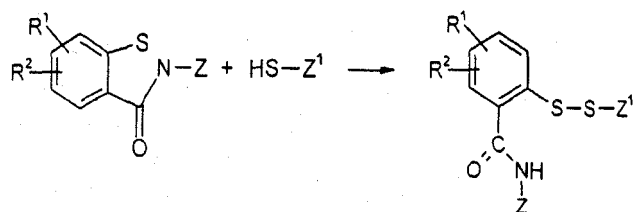


где R^1 и R^2 являются такими, как указано выше, и alk означает остаток низшего алкила, который может быть замещен такими группами, как карбоксильная группа, гидроксигруппа, аминогруппа, карбоксамид и им подобные. Карбоксильные группы обычно защищают, превращая их в ходе реакции в сложноэфирные, например, получают соответствующий трет-бутиловый эфир, бензиловый эфир и им подобные, сложноэфирные группы могут быть легко подвергнуты гидролизу по окончании реакции с образованием свободных кислот.

Несимметричные соединения формулы I, т.е. соединения формулы

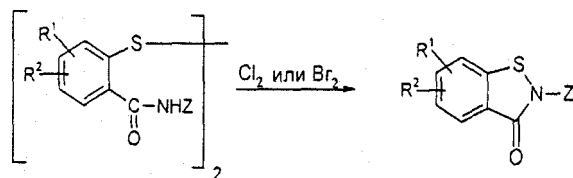


могут быть получены при реакции тиола формулы $HS-Z^1$ с изотиазолоном в соответствии со следующей схемой:



где R^1 , R^2 , A и Z являются такими, как указано выше, и Z^1 является одной из групп, обозначенных Z , но Z и Z^1 в вышеуказанном продукте не должны быть одинаковыми группами.

Реакцию изотиазолонa и тиола обычно проводят путем смешивания примерно эквимолярных количеств реагентов в одном растворителе, таком как метанол, толуол, ксилол и им подобные, и нагревания реакционной смеси до примерно 30 - 100°C в течение 8-24 ч. Продукт выделяют, удаляя растворитель, затем продукт может быть очищен путем кристаллизации или хроматографии. Изотиазолонa, используемые в вышеуказанной реакции, легко могут быть получены при простой реакции дитиобисариламида согласно изобретению с окисляющим агентом, таким как хлор или бром, или с галогенкарбонилсульфенилгалогенидом, например, в соответствии со следующей схемой:



Некоторые из реакций, описанных выше, могут приводить к смеси изомеров. К примеру, некоторые соединения содержат один или более асимметрических атомов углерода и сами по себе могут существовать как стереохимические изомеры. Смеси при желании могут быть разделены с помощью известных для специалистов способов на индивидуальные изомеры, например, при фракционной перегонке, кристаллизации и/или хроматографии. Альтернативно, конкретные изомеры могут быть получены при использовании стереоспецифического синтеза, например, применяя оптически активную α -аминокислоту (например, L-лейцин или L-аспарагиновую кислоту) в реакции с дитиобисариолгалогенидом.

Некоторые из соединений этого изобретения могут образовывать соли и сольваты. Например, соединения, в которых R^1 или R^2 являются аминогруппой, могут взаимодействовать с неорганическими и органическими кислотами с образованием солей в результате присоединения кислот. Обычно используемые типичные кислоты включают соляную кислоту, серную кислоту, уксусную кислоту, малоновую кислоту, п-толуолсульфокислоту и им подобные. Соединения с кислотной группой, например, когда Z содержит свободную карбоксильную группу, могут вступать в реакцию с органическими и неорганическими основаниями с образованием солей. Типичные основания включают гидрат окиси натрия, триэтиламин, пиридин, карбонат калия и им подобные.

Сольваты обычно образуются при кристаллизации соединений по изобретению из таких растворителей, как вода, этиловый спирт, изопропиловый спирт и им подобные.

Синтез соединений данного изобретения, далее иллюстрируется следующими при-

мерами. Примеры не следует интерпретировать как ограничивающие изобретение в каком-то отношении. Исходные вещества, используемые в примерах, вполне доступны из коммерческих источников или могут быть получены с помощью методик, описанных в научной литературе. Например, Bell P., J. Am. Chem. Soc., 1942:2905, описывает ряд бензамидов, которые могут быть использованы. Способы, изложенные M.L. Carmellino и др., Eur. J. Med. Chem., 1994:29:743-751, обеспечивают получение фторированных тиопроизводных бензойной кислоты, которые могут быть использованы. Способы, описанные O. Francis Bennett и др., Organic Prep. and Proced. Int., 1974, 6(6):287-293, дают возможность получить ряд алкокситиопроизводных бензойной кислоты. Способы, описанные T. Vitali и др., II Farmaco Ed. Sc., 1968, 23:468-476, приводят к алкилтиопроизводным бензойной кислоты, которые затем могут быть использованы.

Примеры А-С иллюстрируют получение промежуточных продуктов, а примеры 1-150 - получение целевых соединений формулы I.

Пример А

2,2'-Дитиобисбензоилхлорид

Смесь 2,2'-дитиобис(бензойной кислоты) (25 г, 81.6 ммоль) нагревали в 350 мл тионилхлорида при кипении в течение 18 ч. Полученный раствор охлаждали примерно до 30°C и избыток тионилхлорида удаляли в вакууме. Технический твердый продукт суспендировали в гексане и указанное в названии вещество выделяли при фильтрации, выход 21.2 г. Это вещество использовали без дальнейшей очистки, т.пл. 150-151°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 8.4 (м, 2H), 7.7 (д, 2H), 7.5 (м, 2H), 7.3-7.4 (м, 2H).

Пример Б

2,2'-Дитиобис[3-фторбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[3-фторбензойной кислоты] (0.4 г, 1.0 ммоль) и хлористого тионила (10 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 0.3 г 2,2'-дитиобис[3-фторбензоилхлорида]. Это соединение использовалось без дальнейшей очистки.

Пример В

2,2'-Дитиобис[4-фторбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[4-фторбензойной кислоты] (5.0 г, 14.6 ммоль) и хлористого тионила подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 4.1 г 2,2'-дитиобис[4-фторбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Г

2,2'-Дитиобис[5-фторбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[5-фторбензойной кислоты] (5.0 г, 14.6 ммоль) и хлористого тионила (40 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 4.9 г 2,2'-дитиобис[5-фторбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Д

2,2'-Дитиобис[3-метоксибензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[3-метоксибензойной кислоты] (2.0 г, 5.0 ммоль) и хлористого тионила (30 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 1.9 г 2,2'-дитиобис[3-метоксибензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Е

2,2'-Дитиобис[4-метоксибензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[4-метоксибензойной кислоты] (2.2 г, 6.6 ммоль) и хлористого тионила (20 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 2.1 г 2,2'-дитиобис[4-метоксибензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Ж

2,2'-Дитиобис[5-метоксибензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[5-метоксибензойной кислоты] (0.8 г, 2.0 ммоль) и хлористого тионила (10 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 0.8 г 2,2'-дитиобис[5-метоксибензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример 3

2,2'-Дитиобис[3-метилбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[3-метилбензойной кислоты] (2.9 г, 8.6 ммоль) и хлористого тионила (40 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 2.6 г 2,2'-дитиобис[3-метилбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример И

2,2'-Дитиобис[4-метилбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[4-метилбензойной кислоты] (3.8 г, 11.9 ммоль) и хлористого тионила (50 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 3.6 г 2,2'-дитиобис[4-метилбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример К

2,2'-Дитиобис[5-метилбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[5-метилбензойной кислоты] (0.6 г, 1.8 ммоль) и хлористого тионила (10 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 0.3 г 2,2'-дитиобис[5-метилбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Л

2,2'-Дитиобис[6-метилбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[6-метилбензойной кислоты] (0.6 г, 1.8 ммоль) и хлористого тионила (10 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 0.3 г 2,2'-дитиобис[6-метилбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример М

2,2'-Дитиобис[3-пиридинкарбонилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[3-пиридинкарбоновой кислоты] (1.5 г, 4.8 ммоль) и хлористого тионила (20 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 1.3 г 2,2'-дитиобис[3-пиридинкарбонилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Н

4-(3-Оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)бензолсульфонамид

Раствор 60 мл метилового спирта и 60 мл тетрагидрофурана охлаждали до 0°C и к нему прибавляли по каплям 3.9 г (30.0 ммоль) хлоркарбонилсульфенилхлорида. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и обрабатывали 9.0 г (29.2 ммоль) 2-тио-N-(4-сульфамоилфенил)бензамида (см. нижепредставленный пример 6). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение получаса, а затем давали температуре подняться до комнатной температуры в течение 18 ч. Суспензию разбавляли 200 мл эфира, перемешивали в течение часа и твердый остаток отделяли при фильтрации. После промывания эфиром, осадок сушили в вакууме и получали 7.8 г указанного в названии соединения. Дополнительно получали 2.2 г при концентрировании маточных растворов и растирании остатка с эфиром. Т. пл. обеих фракций была 283-285°C.

Пример О

[S-(R*,R*)]-3-Метил-2-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)валериановая кислота

К перемешиваемой при комнатной температуре суспензии 5.3 г (10.0 ммоль) [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-карбокси-2-метилбутилкарбамоил)фенилдисульфанилбензоиламино]-3-метил-валериановой кислоты (приготовленной обычным способом по примеру 5) в 200

мл дихлорметана прибавляли по каплям 2.4 г (15.0 ммоль) жидкого брома. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, растворитель упаривали в вакууме. Остаток растирали с дихлорметаном, который также упаривали в вакууме для удаления избытка брома. Остаток распределяли между дихлорметаном 8 % бикарбонатом натрия (200 мл каждого). Водный слой отделяли, промывали дихлорметаном и подкисляли до pH 1.5 6.0 М соляной кислотой. После экстрагирования дихлорметаном (2x75 мл) объединенные органические слои промывали водой, сушили (сернокислым магнием), фильтровали и упаривали в вакууме, получали 4.8 г соединения, указанного в названии, т. пл. 50 - 52°C.

Пример П

2-Меркаптобензофенон

К раствору N,N,N',N'-тетраметилендиамина (4.4 г, 0.038 моля) и тиофенола (2 г, 0.018 моля) в циклогексане (40 мл) прибавляли по каплям н-бутиллитий (24 мл, 0.038 моля) при комнатной температуре. Суспензию перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч, после чего прибавляли по каплям N-метокси-N-метилбензамид (3.3 г, 0.019 моля). После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь прибавляли к холодной разбавленной водой соляной кислоте (1н.). Продукт разделяли между этилацетатом и кислотным раствором. Слои разделяли, и органический слой промывали соляным раствором, сушили (сернокислым натрием), фильтровали и фильтрат подвергали концентрированию в вакууме. Полученную жидкость подвергали очистке с помощью хроматографии на силикагеле (75 % гексан / 25 % этилацетат), получали 2.3 г указанного в названии соединения в виде вязкой желтой жидкости.

ЯМР (дейтерохлороформ): d 7.8-7.2(м, 9H), 4.2 (с, 1H) м.д.

Пример Р

2-Меркапто-5-хлорбензолсульфонамид

К 34.0 г (0.15 моля) 2,5-дихлорбензолсульфонамида в 200 мл диметилформамида прибавляли 16.0 г (0.28 моля) кислого сернистого натрия. Смесь подвергали кипячению в течение 18 ч, затем охлаждали, концентрировали и твердый остаток отфильтровывали. Отфильтрованный твердый остаток растворяли в горячей воде, доводили pH до 4.0 и осадок отфильтровывали. После высушивания продукта получали 10.1 г указанного в названии вещества, т. пл. 142-144°C.

Пример С

2-Хлор-5-нитробензамид

Смесь 2-хлор-5-нитробензойной кислоты (15.0 г, 74.0 ммоль) в 200 мл дихлорметана подвергали реакции при 24°C с хлорангидридом щавелевой кислоты (16.2 мл, 186.0 ммоль) и каталитическим количеством диметилформамида. Через 3 ч растворитель удаляли в вакууме, а остаток заново растворяли в 200 мл свежего дихлорметана. Раствор охлаждали до 0°C и в раствор барботировали аммиак в течение 5 мин, после чего продукт осаждался из раствора. Продукт отфильтровывали и получали 6.8 г 2-хлор-5-нитробензамида, т. пл. 174-175°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): d 8.2 (м, 2H), 8.2 (с, 1H), 7.8-7.9 (м, 2H).

Пример 1

2,2'-Дитиобис[4'-сульфамоилбензанилид] (Общий метод)

Раствор 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (5.0 г, 14.0 ммоль) в 50 мл дихлорметана прибавляли по каплям к раствору 4-(аминосульфони)-анилина (6.2 г, 36.0 ммоль) в 125 мл пиридина, охлажденного до 0°C. Смесь перемешивали 18 ч при 0°C и образовавшийся твердый осадок удаляли при фильтрации, промывали 1н. соляной кислотой, водой, сушили в вакууме, получали 7.6 г технического продукта. Этот технический продукт (6.5 г) суспендировали в 50 мл диметилформамида/ 60 мл этилового спирта, фильтровали и осаждали из отфильтрованного раствора при прибавлении 10 мл 4 % водного раствора бикарбоната натрия. Продукт отфильтровывали, промывали этиловым спиртом и водой, получали 4.3 г указанного в названии соединения, т. пл. 311-312°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 10.9 (с, 2H), 7.7-8.0 (м, 12H), 7.5 (м, 2H), 7.4 (м, 2H), 7.3 (с, 4H).

Пример 2

2,2'-Дитиобис[N-[4-[(метиламино)сульфонил]фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим методом из примера 1, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.2 г, 6.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана и 4-[(метиламино)сульфонил]анилин (3.0 г, 16.0 ммоль) в 20 мл пиридина. Технический продукт перекристаллизовывали из диметилформамида, этилового спирта и 4 % водного раствора бикарбоната натрия, получали 1.9 г указанного в названии соединения, т. пл. 245-247°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 10.9 (с, 2H), 7.9 (м, 2H), 7.7-7.8 (м, 8H), 7.5 (м, 2H), 7.3-7.4 (м, 6H), 2.4 (м, 6H).

Пример 3

2,2'-Дитиобис-[N-[4-[(1-метилэтил)амино]сульфонил] фенил]бензамид.

Соединение получали в соответствии с общим методом из примера 1, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.3 г, 3.0 ммоль) в 30 мл дихлорметана и 4-[(1-метилэтил)амино]сульфонил анилин в 30 мл пиридина. Технический продукт перекристаллизовывали из диметилформамида, этилового спирта и воды и получали 0.7 г соединения, указанного в названии, т. пл. 146-148°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 10.9 (с, 2H), 7.9 (д, 4H), 7.7-7.8 (м, 8H), 7.5 (м, 4H), 7.4 (м, 2H), 3.2 (м, 2H), 0.9 (д, 12H).

Пример 4

2,2'-Дитиобис [N-[4-[(ацетиламино)сульфонил]фенил]бензамид]

Соединение получали в соответствии с общим методом из примера 1, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (3.0 г, 8.0 ммоль) в 30 мл дихлорметана и 4-[(ацетиламино)сульфонил] анилин (5.6 г, 26.0 ммоль) в 100 мл пиридина. Технический продукт очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, используя хлороформ / метанол (1:1 об./об.) в качестве подвижной фазы. Фракции с индивидуальным веществом объединяли, концентрировали в вакууме и получали твердое вещество, которое затем перекристаллизовывали из этилового спирта / воды (1:1 об./об.) и получали 0.5 г 2,2'-дитиобис-[N-[4-[(ацетиламино)сульфонил] фенил] бензамида], т. пл. 180-182°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 12.0 (уш., 2H), 11.0 (с, 2H), 7.8-8.0 (м, 16H), 7.5 (м, 2H), 7.4 (м, 2H), 1.9 (с, 6H).

Пример 5

2-[[2-[(1-Карбокси-2-метилбутилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензоил]-амино]-3-метилвалериановая кислота

Рацемический изолейцин (26.2 г, 0.2 моля) суспендировали в 100 мл абсолютного этилового спирта и обрабатывали раствором натрия (4.6 г, 0.2 моля) в 100 мл этилового спирта, затем охлаждали до -50°C.

Порциями прибавляли 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (17.2 г, 0.5 моля) и раствор перемешивали 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и твердый остаток растворяли в воде, затем фильтровали для отделения нерастворившегося вещества. Соединение осаждали из фильтрата при прибавлении 1н. соляной кислоты до конечного значения pH, равного 3, и осадок отфильтровывали. Продукт заново растворяли в воде, используя бикарбонат натрия, обрабатывали активированным углем, фильтровали и высаживали из фильтрата при прибавлении 1н. соляной кислоты до pH=3. Эту процедуру повторяли еще раз и получали 8.9 г указанного в названии соединения. Соединение перекристаллизовывали из 60 % водного этилового спирта и получали 1.3 г указанного соединения, т. пл. 216-218°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 12.7 (с, 2H), 8.6-8.8 (м, 2H), 7.6 (м, 2H), 7.4 (м, 2H), 7.3 (м, 2H), 4.3-4.6 (м, 2H), 2.0 (м, 2H), 1.5 (м, 2H), 1.3 (м, 2H), 0.9 (м, 12H).

Пример 6

2-Тио-N-(4-сульфамоилфенил)бензамид

2,2'-Дитиобис(4'-сульфамоилбензанилид) (0.1 г, 0.2 ммоль) растворяли в 4 мл диметилформамида и 1.6 мл 2.7 %-ного первичного кислого фосфорнокислого натрия. Прибавляли дитиотреитол (0.1 г, 0.7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Прибавляли муравьиную кислоту (10 мл, 10 %-ный водный раствор) для осаждения продукта, который затем отфильтровывали, промывали водой и диэтиловым эфиром, получали 72 мг 2-тио-N-(4-сульфамоилфенил)бензамида, т. пл. 230-232°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 10.7 (с, 1H), 7.9-7.7 (м, 4H), 7.6 (д, 1H), 7.5 (д, 1H), 7.4 (м, 1H), 7.3-7.2 (м, 3H).

Пример 7

2,2'-Дитиобис[5-нитробензамид]

2-Хлор-5-нитробензамид (6.8 г, 33.0 ммоль) нагревали до кипения в 90 мл этилового спирта и подвергали обработке, прибавляя порциями сульфид натрия в виде кристаллогидрата с 9 молекулами кристаллизационной воды (2.6 г, 20.5 ммоль) и серу (0.7 г, 20.5 ммоль). Смесь нагревали при кипении в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, вследствие чего образовывалось твердое вещество. Твердое вещество отделяли фильтрацией и получали 2.6 г указанного в названии соединения, т. пл. 266-269°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 8.7 (с, 2H), 8.3 (м, 2H), 8.0 (с, 2H), 7.8 (м, 2H).

Пример 8

2,2'-Дитиобис[5-аминобензамид]

2,2'-Дитиобис[5-нитробензамид] (2.6 г, 7.0 ммоль) из примера 7 прибавляли порциями к кипящей суспензии восстановленного железа (8.7 г) в 65 мл воды, содержащей 0.1 мл уксусной кислоты. Полученную суспензию нагревали при кипении в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Суспензию сильно подщелачивали (pH=10) путем добавления 14 мл 1N. едкого натра и фильтровали. К раствору прибавляли уксусную кислоту до pH=7. При барботировании кислорода в раствор поддерживали pH=6-7 путем прибавления уксусной кислоты. Постепенно образовывался твердый осадок, который затем отфильтровывали и получали 1.1 г 2,2'-дитиобис[5-аминобензамида], т.пл. 188-190°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): 7.7 (с, 2H), 7.2-7.3 (м, 4H), 6.5-6.6 (м, 4H), 5.3 (с, 4H).

Пример 9

2,2'-Дитиобис[5-ацетиламинобензамид]

2,2'-Дитиобис[5-аминобензамид] (1.1 г, 3.4 ммоль) из примера 8 растворяли в 6 мл ледяной уксусной кислоты на паровой бане и обрабатывали уксусным ангидридом (0.7 мл, 7.2 ммоль). После охлаждения продукт осаждался из раствора. Прибавляли еще 4 мл ледяной уксусной кислоты и 0.1 мл уксусного ангидрида и смесь подвергали кипячению в течение 10 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Технический продукт выделяли при фильтрации и перекристаллизовывали из смеси диметилформамид: диметилсульфоксид : вода (30:30:40 об./об./об.), получали 0.8 г 2,2'-дитиобис[5-ацетиламинобензамида], т. пл. 301-303°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 10.1 (с, 2H), 8.0 (с, 2H), 7.8 (с, 2H), 7.5 (с, 6H), 2.0 (с, 6H).

Пример 10

5-Ацетиламино-2-тиобензамид

2,2'-Дитиобис[5-ацетиламинобензамид] из примера 9 (80 мг, 0.2 ммоль) растворяли частями в 3 мл диметилформамида и 1.5 мл 2.7 %-ного первичного кислого фосфорнокислого натрия. Гомогенный раствор был получен при прибавлении дитиотреитола (0.1 г, 0.7 ммоль), через 20 мин прибавляли 10 мл 10 %-ной уксусной кислоты. Растворители удаляли в вакууме, остаток суспендировали в воде, твердый остаток отфильтровывали и получали 22 мг указанного в названии соединения, т. пл. 148-149°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 10.0 (с, 1H), 7.9 (с, 1H), 7.7 (с, 1H), 7.5 (м, 2H), 7.3 (д, 1H), 5.2 (с, 1H), 2.0 (с, 3H).

Пример 11

2,2'-Дитиобис[3'-сульфамоилбензанилид]

Это соединение было получено в соответствии с общими способами, описанными в примере 1, при использовании 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (3.0 г, 8.7 ммоль) в 30 мл дихлорметана и 3-(аминосульфонил)анилина (3.7 г, 21.0 ммоль) в 50 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 4.2 г соединения, указанного в названии, т. пл. 222-225°C. Пример 12

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил) фенил] метил] бензамид]

Суспензию гидрохлорида гидрата 4-(аминометил) бензолсульфонамида (6.5 г, 29 ммоль) в 100 мл пиридина перемешивали с N-метил-N-(триметилсилил)ацетамидом (13.4 мл, 83.0 ммоль) до получения гомогенного раствора. Раствор охлаждали до 0 - 5°C и к нему прибавляли по каплям раствор 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (4.0 г, 16.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Полученный раствор перемешивали 18 ч и дихлорметан удаляли в вакууме. Технический продукт выпадал в осадок при прибавлении воды, полученный твердый остаток отфильтровывали. Технический продукт перекристаллизовывали из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 3.3 г указанного в названии соединения, т. пл. 267-269°C.

Пример 13

2,2'-Дитиобис[N-[4'-[(циклопропиламино)сульфонил]фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общими способами, описанными в примере 1, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.3 г, 3.7 ммоль) в 10 мл дихлорметана и 4-(циклопропиламиносульфонил)-анилин (2.0 г, 9.4 ммоль) в 30 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 1.0 г указанного в названии соединения, т. пл. 242-245°C.

Пример 14

2,2'-Дитиобис[N-[4'-[(метоксиамино)сульфонил]фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общими способами, описанными в примере 1, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.6 г, 4.7 ммоль) в 30 мл дихлорметана и 4-(метоксиаминоссульфонил)анилин (2.0 г, 9.9 ммоль) в 80 мл дихлорметана и 0.8 мл пиридина. Технический продукт промывали водой и метанолом, получали 2.4 г указанного в названии соединения, т. пл. 225-228°C.

Пример 15

2,2'-Дитиобис[N-[4'-[(2-пиримидиниламино)сульфонил]фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общими способами, описанными в примере 1, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (3.0 г, 8.7 ммоль) в 30 мл дихлорметана и 4-амино-N-(2-пиримидинил)бензолсульфонамид (5.3 г, 21.7 ммоль) в 100 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 3.9 г указанного в названии соединения, т. пл. 280°C.

Пример 16

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-4-фторбензамид]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, используя 2,2'-дитиобис [4-фторбензоилхлорид] (2.0 г, 5.2 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и 4-(аминосульфонил)анилин (2.2 г, 13.0 ммоль) в пиридине (30 мл). Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 2.6 г указанного в названии соединения, т. пл. 309-310°C.

Пример 17

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-5-фторбензамид]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, используя 2,2'-дитиобис[5-фторбензоилхлорид] (2.0 г, 5.2 ммоль) в дихлорметане (20

мл) и 4-(аминосульфонил)анилин (2.1 г, 11.6 ммоль) в пиридине (20 мл). Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 1.7 г указанного в названии соединения, т. пл. >300°C.

Пример 18

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-3-метоксибензамид]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, используя 2,2'-дитиобис [3-метоксибензоилхлорид] (0.9 г, 2.2 ммоль) в 8 мл дихлорметана и 4-(аминосульфонил)анилин (1.0 г, 5.8 ммоль) в 15 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 0.3 г указанного в названии соединения, т. пл. 188-189°C.

Пример 19

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-4-метоксибензамид]

Это соединение получали в соответствии с общими способами, описанными в примере 1, используя 2,2'-дитиобис[4-метоксибензоилхлорид] (1.1 г, 2.7 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и 4-(аминосульфонил)анилин (1.1 г, 6.8 ммоль) в пиридине (15 мл). Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 0.8 г указанного в названии соединения, т. пл. 315-316°C.

Пример 20

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-5-метоксибензамид]

Это соединение получали в соответствии с общими способами, описанными в примере 1, используя 2,2'-дитиобис[5-метоксибензоилхлорид] (0.2 г, 0.4 ммоль) в 8 мл дихлорметана и 4-(аминосульфонил)анилин (0.2 г, 1.2 ммоль) в 10 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 0.1 г указанного в названии соединения, т. пл. 242-243°C.

Пример 21

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-3-метилбензамид]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, используя 2,2'-дитиобис [3-метилбензоилхлорид] (0.8 г, 2.3 ммоль) в 10 мл дихлорметана и 4-(аминосульфонил)анилин (1.0 г, 5.8 ммоль) в 15 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 0.7 г указанного в названии соединения, т. пл. 308-309°C.

Пример 22

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-4-метилбензамид]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, используя 2,2'-дитиобис[4-метилбензоилхлорид] (2.0 г, 5.5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и 4-(аминосульфонил)анилин (3.4 г, 19.9 ммоль) в пиридине (40 мл). Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 2.1 г указанного в названии соединения, т. пл. 319-320°C.

Пример 23

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-5-метилбензамид]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, используя 2,2'-дитиобис[5-метилбензоилхлорид] (2.0 г, 5.3 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и 4-(аминосульфонил)анилин (2.3 г, 13.3 ммоль) в пиридине (30 мл). Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 1.8 г указанного в названии соединения, т. пл. 307°C.

Пример 24

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-6-метилбензамид]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, используя 2,2'-дитиобис [6-метилбензоилхлорид] (1.0 г, 2.6 ммоль) в 10 мл дихлорметана и 4-(аминосульфонил)анилин (1.2 г, 6.7 ммоль) в 15 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, а затем из диметилсульфоксида и воды, получали 42 мг указанного в названии со-

единения, т. пл. 273-275°C.

Пример 25

2,2-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-3-пиридинкарбоксамида]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 1, используя 2,2'-дитиобис[3-пиридинкарбонилхлорид] (0.6 г, 1.6 ммоль) в 10 мл дихлорметана и 4-(аминосульфонил)анилин (0.7 г, 4.1 ммоль) в 15 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из смеси диметилформамида, этилового спирта и воды, получали 0.1 г указанного в названии соединения, т. пл. 280°C.

Пример 26

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)-6-фторфенилдисульфанил]-3-фторбензоиламино]-3-метилвалериановой кислоты (Общий способ)

Раствор 2,2'-дитиобис[3-фторбензоилхлорида] (0.4 г, 1.0 ммоль) в 10 мл дихлорметана прибавляли по каплям к раствору моно-хлоргидрата трет-бутилового эфира L-изолейцина (1.0 г, 4.4 ммоль) и N-метилморфолина (0.5 мл, 4.4 ммоль) в 30 мл дихлорметана при 0 - 5°C. Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч, а затем давали ему возможность нагреться до температуры окружающей среды. Смесь подвергали экстракции 5 %-ной лимонной кислотой, водой, 8 %-ным бикарбонатом натрия и раствором соли. Органический слой сушили серноокислым магнием, фильтровали и концентрировали в вакууме. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния: гексан/этилацетат). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 0.6 г соединения, указанного в названии.

Пример 27

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-фторфенилдисульфанил]-4-фторбензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобис [4-фторбензоилхлорид] (2.0 г, 5.7 ммоль) в 20 мл дихлорметана и монохлоргидрат трет-бутилового эфира L-лейцина (2.8 г, 12.6 ммоль) и N-метилморфолин (3.0 мл, 27.0 ммоль) в 60 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этил-ацетата, получали 3.1 г указанного в названии соединения.

Пример 28

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилдисульфанил]-5-фторбензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобис [5-фторбензоилхлорид] (2.0 г, 5.2 ммоль) в 20 мл дихлорметана, монохлоргидрат трет-бутилового эфира L-лейцина (2.5 г, 11.4 ммоль) и N-метилморфолин (1.4 мл, 12.5 ммоль) в 30 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилацетата, получали 1.8 г указанного в названии соединения.

Пример 29

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-6-метоксифенилдисульфанил]-3-метоксибензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобис [3-метоксибензоилхлорид] (2.1 г, 5.4 ммоль) в 10 мл дихлорметана и монохлоргидрат трет-бутилового эфира L-лейцина (2.7 г, 13.6 ммоль) в 30 мл пиридина. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии (силикагель: гексан / этилацетат). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 0.5 г указанного в названии соединения.

Пример 30

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутил-

карбамоил) -5-метоксифенилдисульфанил] -4-метоксибензоиламино] -4-метилвалериановой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобис [4-метоксибензоилхлорид] (1.1 г, 2.7 ммоль) в 10 мл дихлорметана и монохлоргидрат трет-бутилового эфира L-лейцина (1.5 г, 6.8 ммоль) и N-метилморфолин (1.6 мл, 14.0 ммоль) в 25 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этил-ацетата, получали 1.2 г указанного в названии соединения.

Пример 31

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)] -2- [2- [2- (1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкар-бамоил)-4-метоксифенилдисульфанил]-5-метоксибензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобис[5-метоксибензоилхлорид] (3.2 г, 8.1 ммоль) в 30 мл дихлорметана и монохлоргидрат трет-бутилового эфира L-лейцина (4.2 г, 18.8 ммоль) и N-метилморфолин (4.5 мл, 40.0 ммоль) в 30 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этил-ацетата, получали 2.4 г указанного в названии соединения.

Пример 32

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)] -2- [2- [2- (1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкар-бамоил) -6-метилфенилдисульфанил] -3-метилбензоиламино] -4-метилвалериановой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобис [3-метилбензоилхлорид] (0.8 г, 2.3 ммоль) в 10 мл дихлорметана и монохлоргидрат трет-бутилового эфира L-лейцина (1.2 г, 5.8 ммоль) в 15 мл пиридина. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии на колонке (силикагель: гексан / этилацетат). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 0.9 г указанного в названии соединения.

Пример 33

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)] -2- [2- [2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкар-бамоил)-5-метилфенилдисульфанил]-4-метилбензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобис[4-метилбензоилхлорид] (1.8 г, 7.8 ммоль) в 20 мл дихлорметана, монохлоргидрат трет-бутилового эфира L-лейцина (4.0 г, 17.9 ммоль) и N-метилморфолин (4.6 мл, 41.0 ммоль) в 60 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилацетата, получали 1.9 г указанного в названии соединения.

Пример 34

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)] -2- [2-[2- (1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкар-бамоил)-3-метилфенилдисульфанил] -6-метилбензоиламино] -4-метилвалериановой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобис[6-метилбензоилхлорид] (1.8 г, 7.8 ммоль) в 20 мл дихлорметана, монохлоргидрат трет-бутилового эфира L-лейцина (4.0 г, 17.9 ммоль) и N-метилморфолин (4.6 мл, 41.0 ммоль) в 60 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилацетата, получали 1.9 г указанного в названии соединения.

Пример 35

Ди-трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)- {2-[2-(1,2-бис-трет-бутоксикарбонилэтилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензоиламино} янтарной кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.1 г, 3.2 ммоль) в 15 мл дихлорметана и монохлоргидрат ди-трет-бутилового эфира L-аспарагиновой кислоты (2.0 г, 7.1 ммоль) и N-метилморфолин (1.6 мл, 14.5 ммоль) в 30 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилацетата, получали 1.1 г указанного в названии соеди-

нения.

Пример 36

Ди-трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,3-бис-трет-бутоксикарбонилпропилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензоил-амино}-глутаровой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.1 г, 3.2 ммоль) в 15 мл дихлорметана и монохлоргидрат ди-трет-бутилового эфира L-глутаминовой кислоты (2.0 г, 6.7 ммоль) и N-метилморфолин (1.5 мл, 13.6 ммоль) в 30 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилацетата, получали 0.8 г указанного в названии соединения.

Пример 37

Ди-трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-бис-трет-бутоксикарбонилбутилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензоил-амино}-адипиновой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.1 г, 3.2 ммоль) в 15 мл дихлорметана и монохлоргидрат ди-трет-бутилового эфира L-2-аминоадипиновой кислоты (2.0 г, 7.3 ммоль) и N-метилморфолин (1.7 мл, 15.4 ммоль) в 40 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии на колонке (силикагель:гексан / этилацетат / дихлорметан). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 1.1 г указанного в названии соединения.

Пример 38

Трет-бутиловый эфир [R-(R*,R*)]-(2-{2-[(трет-бутоксикарбонилфенилметил)карбамоил]фенилдисульфанил}-бензоиламино)фенилуксусной кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (0.4 г, 1.3 ммоль) в 10 мл дихлорметана и трет-бутиловый эфир L-фенилглицина (0.6 г, 2.9 ммоль) и триэтиламин (0.4 мл, 3.1 ммоль) в 30 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии на колонке (силикагель : гексан / этилацетат). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 0.2 г указанного в названии соединения.

Пример 39

Бис(1,1'-диметилэтиловый эфир) N,N-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]-бис L-серина-бис[O-(1,1-диметилэтил)]

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.5 г, 4.4 ммоль) в 20 мл дихлорметана и монохлоргидрат трет-бутилового эфира (O-трет-бутил)-L-серина (2.5 г, 9.8 ммоль) и N-метилморфолин (2.2 мл, 20.2 ммоль) в 30 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилацетата, получали 1.5 г указанного в названии соединения.

Пример 40

Бис(1,1-диметилэтиловый эфир) N,N-[дитиобис[2,1-фениленкарбонилимино]-4,1-фениленсульфонил] бис L-аланина

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (0.9 г, 2.6 ммоль) в 10 мл дихлорметана и 1,1'-диметилэтиловый эфир L-2-(4-аминобензолсульфониламино)пропионовой кислоты (М. Н. Диванян и др., Хим.-Фарм. Ж., 1982; 16:769) (1.5 г, 5.0 ммоль) и триэтиламин (0.8 мл, 5.5 ммоль) в 30 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии на колонке (силикагель: гексан / этилацетат). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 0.4 г указанного в названии соединения.

Пример 41

Бис(1,1-диметилэтиловый эфир) N,N-[дитиобис[2,1-фениленкарбонилимино]-4,1-

фениленкарбонилимино] бис L-аланина

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 2.6 ммоль) в 12 мл дихлорметана и 1,1'-диметилэтиловый эфир L-2-(4-аминобензоиламино)пропионовой кислоты (P.A. Reddy и др., Org. Prep. Proc. Int., 1990; 22:117) (2.0 г, 7.3 ммоль) и N-метилморфолин (0.7 мл, 6.0 ммоль) в 25 мл дихлорметана. Продукт осаждали из реакционной смеси и отделяли путем фильтрации, получали 0.8 г указанного в названии соединения.

Пример 42

трет-Бутиловый эфир L,L-2-[(2-{2-[(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутил) метилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоил)метиламино]-4-метил-валериановой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.2 г, 3.3 ммоль) в 10 мл дихлорметана и трет-бутиловый эфир L-N-метиллейцина (1.5 г, 7.5 ммоль) и триэтиламин (1.2 мл, 8.2 ммоль) в 30 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии на колонке (силикагель : гексан / этилацетат). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 1.1 г указанного в названии соединения.

Пример 43

Бис (1,1-диметилэтиловый эфир) 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)] бис(масляной кислоты)

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 26, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.0 г, 5.7 ммоль) в 25 мл дихлорметана и 1,1'-диметилэтиловый эфир 4-аминомасляной кислоты (J. Xie и др., J. Med. Chem. 1989; 32:1497) (0.6 г, 2.9 ммоль) и N-метилморфолин (1.3 мл, 11.4 ммоль) в 60 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии на колонке (силикагель : гексан / тетрагидрофуран). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 0.5 г указанного в названии соединения.

Пример 44

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-{5-Ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-4-метилвалериановой кислоты (Общий способ)

Раствор 2,2'-дитиобис(5-ацетиламинобензойной кислоты) (0.3 г, 0.5 ммоль) в 4 мл диметилформамида подвергали обработке раствором 1,3-дициклогексилкарбодиимида (0.3 г, 1.2 ммоль) и гидрата 1-гидроксibenзотриазола (0.2 г, 1.2 ммоль) в 30 мл дихлорметана и перемешивали в течение 1.5 ч. Смесь затем обрабатывали монохлоргидратом трет-бутилового эфира L-лейцина (0.4 г, 1.7 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Растворители удаляли в вакууме, остаток растворяли в этилацетате и фильтровали. Раствор в этилацетате экстрагировали 0.5н. соляной кислотой, 8.0 %-ным бикарбонатом натрия, водой и сушили над сернокислым магнием. Фильтрат концентрировали в вакууме, и технический твердый продукт подвергали перекристаллизации из дихлорметана, получали 0.2 г указанного в названии соединения.

Пример 45

трет-Бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-{5-этиламино-2-[4-этиламино-2-(1-трет-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)фенилдисульфанил]-бензоиламино}-3-метил-валериановой кислоты

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 44, используя 2,2'-дитиобис[5-N-этиламинобензойную кислоту] (0.8 г, 2.0 ммоль) в 3 мл диметилформамида, 1,3-дициклогексилкарбодиимид (0.9 г, 0.43 ммоль) и гидрат 1-гидроксibenзотриазола (0.7 г, 4.3 ммоль) в 50 мл дихлорметана и монохлоргидрат трет-бутилового эфира L-изолейцина (1.1 г, 5.0 ммоль). Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии на колонке (силикагель: гексан / этилацетат). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 0.8 г

указанного в названии соединения.

Пример 46

[R-(R*,R*)]-2,2'-Дитиобис[N-(2-гидрокси-1-фенилэтил)бензамид] (Общий способ)

Суспензию (R)-2-амино-2-фенилэтанола (1.0 г, 7.4 ммоль) в 50 мл дихлорметана перемешивали с N-метил-N-(триметилсилил)ацетамидом (3.4 мл, 21.1 ммоль) до получения гомогенного раствора. Раствор охлаждали до 0 - 5°C и к нему прибавляли раствор 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (1.0 г, 2.9 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Раствор перемешивали в течение 2 ч и к нему прибавляли 1 мл 50 %-ной водной уксусной кислоты для осаждения технического продукта из раствора. Этот твердый продукт отфильтровывали, промывали 1н. соляной кислотой, водой и подвергали перекристаллизации из диметилформамида / воды, получали 1.2 г указанного в названии соединения, т. пл. 235-236°C.

Пример 47

[5-(R*,R*)]-2,2'-Дитиобис[N-[1-(гидроксиметил)-3-метилбутил] бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой описанной в примере 46, используя (R)-2-амино-4-метил-1-пентанол (1.2 г, 10.7 ммоль), N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид (3.2 мл, 8.6 ммоль), 50 мл дихлорметана и 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.5 г, 4.3 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из диметилформамида / воды, получали 0.6 г указанного в названии соединения, т. пл. 195-196°C.

Пример 48

L,L-2-{2-[2-(1-карбокси-2,2-диметилпропилкарбамоил) фенилдисульфанил] бензоил-амино}-3,3-диметилмасляная кислота

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 46, используя 2-амино-3,3-диметилмасляную кислоту (1.5 г, 11.0 ммоль), N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид (11.1 мл, 69 ммоль), 100 мл дихлорметана и 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.6 г, 4.5 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии на колонке (силикагель: дихлорметан / этиловый спирт). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 24.0 мг указанного в названии соединения, т. пл. 132-135°C.

Пример 49

2- [2- (2-{2- [1-(1-Карбоксиэтилкарбамоил) - 3 -метилбутилкарбамоил] -фенилди-сульфанил}бензоиламино)-4-метилпентаноиламино]пропионовая кислота, альтернативно называемая (N- [2- [[2- [[1- [[(1-карбоксиэтил) амино] карбонил] -3-метилбутил]амино] карбонил]фенил]-дитио]-бензоил)-L-лейцил-L-аланином

Это соединение получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 46, используя гидрат L-лейцил-L-аланина (1.0 г, 4.9 ммоль), N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид (3.4 мл, 21 ммоль), 50 мл дихлорметана и 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (0.5 г, 2.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали перекристаллизации из диметилформамида / этилового спирта / воды, получали 0.5 г указанного в названии соединения, т. пл. 234-235°C.

Пример 50

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-Карбокси- 2 - метилбутилкарбамоил) -6 -фторфенил -дисульфанил] - 3 -фторбензоиламино}-3-метилвалериановая кислота (Общий способ)

К раствору трет-бутилового эфира [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)-6-фторфенилдисульфанил] - 3 -фтор-бензоиламино]-3-метилвалериановой кислоты (0.6 г, 0.8 ммоль) и анизол (1 мл) в 10 мл дихлорметана при 0°C прибавляли по каплям 10 мл трифто-руксусной кислоты. Смеси давали возможность нагреться до температуры окружающей среды. Через 4 ч прибавляли 5 мл толуола, и растворители удаляли в вакууме. Технический продукт подвергали перекристаллизации из метилового спирта и воды, получали 0.2 г указанного в названии соединения, т. пл. 188-190°C.

Пример 51

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-Карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-5-фторфенилдисульфанил]-4-фторбензоиламино}-4-метилвалериановая кислота.

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-фторфенил-дисульфанил]-4-фторбензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты (3.1 г, 4.5 ммоль) из примера 27, 30 мл дихлорметана, 30 мл трифторуксусной кислоты и 3.0 мл анизол. Технический продукт подвергали перекристаллизации из диметилформамида / метилового спирта / воды, получали 1.6 г указанного в названии соединения, т. пл. 261-262°C.

Пример 52

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-Карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилдисульфанил]-5-фторбензоиламино}-4-метилвалериановая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилдисульфанил]-5-фторбензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты (2.1 г, 3.0 ммоль) из примера 28, 25 мл дихлорметана, 25 мл трифторуксусной кислоты и 2.5 мл анизол. Технический продукт подвергали перекристаллизации из метилового спирта / воды, получали 0.3 г указанного в названии соединения, т. пл. 246-247°C.

Пример 53

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-Карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-6-метоксифенилдисульфанил]-3-метоксибензоиламино}-4-метилвалериановая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-6-метоксифенилдисульфанил]-3-метоксибензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты (0.6 г, 0.7 ммоль) из примера 29, 10 мл дихлорметана и 10 мл трифторуксусной кислоты. Технический продукт растворяли в 20 мл воды, содержащей бикарбонат натрия (90.0 мг, 1.1 ммоль), экстрагировали этилацетатом и прибавляли разбавленную соляную кислоту до pH=2. Продукт экстрагировали этилацетатом, промывали водой, сушили сернокислым магнием, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, получали 0.3 г указанного в названии соединения, т. пл. 131-132°C.

Пример 54

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-Карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-5-метоксифенилдисульфанил]-4-метоксибензоиламино}-4-метилвалериановая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-метоксифенилдисульфанил]-4-метоксибензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты (1.2 г, 17.0 ммоль) из примера 30, 10 мл дихлорметана, 10 мл трифторуксусной кислоты и 1 мл анизол. Технический продукт подвергали перекристаллизации из метилового спирта / воды, получали 0.8 г указанного в названии соединения, т. пл. 230-231°C.

Пример 55

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-Карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-4-метоксифенилдисульфанил]-5-метоксибензоиламино}-4-метилвалериановая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-метоксифенилдисульфанил]-5-метоксибензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты (2.4 г, 3.4 ммоль) из примера 31, 25 мл дихлорметана, 25 мл трифторуксусной кислоты и 2.5 мл анизол. Технический продукт подвергали перекристаллизации из метилового спирта / воды, получали 0.7 г указанного в названии соединения, т. пл. 168-169°C.

Пример 56

[S-(R*,R*)]-2- {2-[2- (1-Карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-6-метилфенилдисульфанил] - 3 -метилбензоиламино}-4-метилвалериановая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-6-метилфенилдисульфанил]-3-метилбензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты (0.9 г, 1.3 ммоль) из примера 32, 10 мл дихлорметана и 10 мл трифторуксусной кислоты. Технический продукт подвергали перекристаллизации из диметилформамида / воды, получали 0.4 г указанного в названии соединения, т. пл. 210-211°C.

Пример 57

[S-(R*,R*)] -2-{2- [2- (1-Карбокси-3-метилбутилкарбамоил) -5-метилфенилдисульфанил] -4-метилбензоиламино}-4-метилвалериановая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-метилфенилдисульфанил]-4-метилбензоиламино]-4-метилвалериановой кислоты (1.9 г, 2.8 ммоль) из примера 33, 20 мл ди-хлорметана, 20 мл трифторуксусной кислоты и 2.0 мл анизол. Технический продукт подвергали перекристаллизации из метилового спирта / воды, получали 1.4 г указанного в названии соединения, т. пл. 216-218°C.

Пример 58

L,L-2-{2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-3-метил-фенилдисульфанил]-6-метилбензоиламино}-4-метилвалериановая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил) - 3-метилфенилдисульфанил]-6-метилбензоиламино] -4-метилвалериановой кислоты (1.3 г, 1.9 ммоль) из примера 34, 10 мл дихлорметана и 10 мл трифторуксусной кислоты. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилового спирта / воды, получали 0.6 г указанного в названии соединения, т. пл. 233-235°C.

Пример 59

L,L-2-[(2-{2-[(1-карбокси-3-метилбутил)метилкарбамоил]-фенилдисульфанил} бензоил)метиламино]-4-метилвалериановая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир L,L-2-[(2-{2-[(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутил)метилкарбамоил] фенилдисульфанил} бензоил)метиламино]-4-метилвалериановой кислоты (1.1 г, 1.7 ммоль) из примера 42, 10 мл дихлорметана и 10 мл трифторуксусной кислоты. Технический продукт подвергали перекристаллизации из метилового спирта / воды, получали 0.4 г указанного в названии соединения, т. пл. 120°C.

Пример 60

[S-(R*,R*)]-2-{5-Ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил) фенилдисульфанил]бензоил-амино}-4-метилвалериановая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-{5-ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензоил-амино}-4-метилвалериановой кислоты (0.2 г, 0.2 ммоль) из примера 44, 10 мл дихлорметана и 10 мл трифторуксусной кислоты. Технический продукт подвергали перекристаллизации из диметилформамида / воды, получали 0.1 г указанного в названии соединения, т. пл. 241-242°C.

Пример 61

N,N-[Дитиобис[[5-(этиламино)-2,1-фенилен]карбонил]]бис L-изолейцин

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-{5-этиламино-2-[4-этиламино-2-(1-трет-бутоксикарбонил-2-метил-бутилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензоил-амино}-3-метилвалериановой кислоты (0.8 г, 1.1 ммоль) из примера 45, 10 мл дихлорметана и 10 мл трифторуксусной кислоты. Продукт промывали гексаном / эфиром, получали 0.6 г указанного

в названии соединения, т. пл. 97-100°C.

Пример 62

L,L-2-{2-[2-(1,2-Дикарбоксиэтилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензоиламино} янтарная кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя ди-трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,2-бис-трет-бутоксикарбонилэтилкарбамоил) фенилдисульфанил]бензоиламино} янтарной кислоты (1.1 г, 1.4 ммоль) из примера 35, 10 мл дихлорметана, 10 мл трифторуксусной кислоты и 1.0 мл анизол. Технический продукт подвергали перекристаллизации из ацетона / этилацетата, получали 0.4 г указанного в названии соединения, т. пл. 177-178°C.

Пример 63

L,L-2-{2-[2-(1,3-Дикарбоксипропилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензоил-амино} глутаровая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя ди-трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,3-бис-трет-бутоксикарбонилпропилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензоил-амино} глутаровой кислоты (0.8 г, 1.0 ммоль) из примера 36, 10 мл дихлорметана, 10 мл трифторуксусной кислоты и 1.0 мл анизол. Технический продукт растворяли в 20 мл воды, содержащей бикарбонат натрия, экстрагировали этилацетатом и прибавляли разбавленную соляную кислоту до pH=2. Полученный твердый продукт подвергали фильтрации, получали 0.3 г указанного в названии соединения, т. пл. 205-206°C.

Пример 64

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-Дикарбоксибутилкарбамоил) фенилдисульфанил] -бензоил-амино} адипиновая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя ди-трет-бутиловый эфир [S-(R*,R*)] -2-{2-[2-(1,4-бис-трет-бутоксикарбонилбутилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензоил-амино} адипиновой кислоты (1.1 г, 1.4 ммоль) из примера 37, 10 мл дихлорметана, 10 мл трифторуксусной кислоты и 1 мл анизол. Технический продукт подвергали перекристаллизации из метилового спирта / диметилформамида / воды, получали 0.6 г указанного в названии соединения, т. пл. 259-260°C.

Пример 65

4,4'-[Дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]бис(масляная кислота)

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя бис(1,1-диметилэтиловый эфир) 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]бис(масляной кислоты) (0.5 г, 0.9 ммоль) из примера 43, 10 мл дихлорметана, 10 мл трифторуксусной кислоты и 1 мл анизол. Технический продукт подвергали перекристаллизации из метилового спирта / диметилформамида / воды, получали 0.6 г указанного в названии соединения, т. пл. 165-166°C.

Пример 66

L,L-2-[4-(2-{2-[4-(1-Карбоксиэтилсульфамоил)фенилкарбамоил] фенилдисульфанил} бензоиламино) бензолсульфонилиамино]пропионовая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя бис(1,1-диметилэтиловый эфир) N,N-[дитиобис[2,1-фениленкарбонилимино]-4,1-фениленсульфонил]бисL-аланина (0.4 г, 0.4 ммоль) из примера 40, 10 мл дихлорметана и 10 мл трифторуксусной кислоты. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилового спирта / воды, получали 0.2 г указанного в названии соединения, т. пл. 227-229°C.

Пример 67

[S-(R*,R*)] -2-[4-(2-{2-[4-(1-Карбоксиэтилкарбамоил) фенилкарбамоил] фенилдисульфанил} бензоил-амино)бензоиламино] пропионовая кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя бис(1,1-диметилэтиловый эфир) N,N-[дитиобис[2,1-фениленкарбонилимино]-4,1-

фениленкарбонилимино]бисL-аланина (0.8 г, 1.0 ммоль) из примера 41, 10 мл дихлорметана, 10 мл трифторуксусной кислоты и 1 мл анизола. Технический продукт подвергали перекристаллизации из диметилформамида / воды, получали 0.3 г указанного в названии соединения, т. пл. 265°C.

Пример 68

[R-(R*,R*)]-(2-{2- [(Карбоксифенилметил) карбамоил] фенилдисульфанил}-бензоиламино) фенилуксусная кислота

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 50, используя трет-бутиловый эфир [R-(R*,R*)]-(2-{2-[(трет-бутоксикарбонилфенилметил) карбамоил]фенилдисульфанил}-бензоиламино)фенилуксусной кислоты (0.2 г, 0.3 ммоль) из примера 38, 10 мл дихлорметана и 10 мл трифторуксусной кислоты. Технический продукт перемешивали с эфиром и гексаном и фильтровали, получали 73.0 мг указанного в названии соединения, т. пл. 231-232°C.

Пример 69

[S-(R*,R*)]-3-трет-Бутоксид-2-{2-[2-(трет-бутоксид-1-карбоксиэтилкарбамоил) фенилдисульфанил] бензоиламино} пропионовая кислота

Раствор бис (1,1-диметилэтилового эфира) N,N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)] бисL-серина-бис[О-(1,1-диметилэтил)] (1.0 г, 1.4 ммоль) из опыта 39 в 30 мл метилового спирта подвергали обработке 8 мл 1 н. едкого натра и перемешивали 18 ч. Метилловый спирт удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Через водный слой пропускали медленный ток кислорода при одновременном прибавлении разбавленной соляной кислоты для поддержания pH=6-7. По завершении образования дисульфида (2-18 ч) прибавляли разбавленную соляную кислоту до pH=3. Продукт отфильтровывали, промывали водой, сушили и подвергали перекристаллизации из этилацетата, получали 0.4 г указанного в названии соединения, т. пл. 206-207°C.

Пример 70

2,2'-Дитиобис[5-метоксибензамид] (Общий способ)

Насыщенный раствор аммиака в пиридине (15 мл) при температуре от 0 до 5°C подвергали обработке раствором 2,2'-дитиобис[5-метоксибензоилхлорида] (0.3 г, 0.6 ммоль) в 8 мл дихлорметана. Раствор перемешивали в течение 4 ч, растворители удаляли при пониженном давлении и остаток растирали с разбавленной соляной кислотой. Технический продукт подвергали перекристаллизации из диметилформамида и разбавленного раствора бикарбоната натрия, получали 91 мг указанного в названии соединения, т. пл. 188-189°C.

Пример 71

2,2'-Дитиобис[3-метоксибензамид]

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 70, используя 2,2'-дитиобис[3-метоксибензоилхлорид] (0.9 г, 2.3 ммоль) в 10 мл дихлорметана и 15 мл пиридина, насыщенного аммиаком. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии на колонке (силикагель:дихлорметан / ацетонитрил). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 92.0 мг указанного в названии соединения, т. пл. 188-189°C.

Пример 72

2,2'-Дитиобис[3-метилбензамид]

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 70, используя 2,2'-дитиобис[3-метилбензоил хлорид] (0.9 г, 2.3 ммоль) в 10 мл дихлорметана и 30 мл пиридина, насыщенного аммиаком. Технический продукт подвергали очистке с помощью хроматографии на колонке (силикагель: дихлорметан / тетрагидрофуран). Фракции с индивидуальным веществом объединяли и концентрировали в вакууме, получали 72.0 мг указанного в названии соединения, т. пл. 189-190°C.

Пример 73

2,2'-Дитиобис[5-[(2,2-диметил-1-оксопропил)амино] бензамид] (Общий способ)

2,2'-Дитиобис[5-аминобензамид] (0.7 г, 2.1 ммоль) растворяли в 36 мл триметилюксусной кислоты при кипении и подвергали реакции с ангидридом триметилюксусной кислоты (1.1 мл, 5.3 ммоль). Раствор кипятили с обратным холодильником еще в течение часа, охлаждали до 40°C и прибавляли диэтиловый эфир. Технический продукт отфильтровывали и подвергали перекристаллизации из диметилформамида / воды, получали 0.4 г указанного в названии соединения, т. пл. 288-289°C.

Пример 74

2,2'-Дитиобис[5-[(трифторацетил)амино]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 73, используя 2,2'-дитиобис[5-аминобензамид] (0.7 г, 2.1 ммоль), трифторуксусную кислоту (4 мл) и ангидрид трифторуксусной кислоты (0.7 мл, 5.2 ммоль). Технический продукт подвергают перекристаллизации из диметилформамида / воды, получают 0.1 г указанного в названии соединения, т. пл. 262-263°C.

Пример 75

2,2'-Дитиобис[5-(бензоиламино)бензамид]

Раствор 2,2'-дитиобис[5-аминобензамида] (0.5 г, 1.5 ммоль) в 30 мл диметилформамида и 20 мл тетрагидрофурана при температуре от 0 до 5°C подвергали реакции с бензоилхлоридом (0.4 г, 3.3 ммоль) и раствор перемешивали в течение 3 ч. К реакционной смеси прибавляли воду, продукт выделяли путем фильтрации и подвергали перекристаллизации из диметилформамида / тетрагидрофурана / воды, получали 0.1 г указанного в названии соединения, т. пл. 273-274°C.

Пример 76

3,3'-[Дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]бис(пропионовая кислота)

К раствору этилата натрия (13.7 г, 200.0 ммоль) в 100 мл этилового спирта прибавляли раствор 3-аминопропионовой кислоты (30.0 г, 300.0 ммоль) в 100 мл этилового спирта и смесь охлаждали до 0 - 5°C. Полученную суспензию подвергали реакции с 2,2'-дитиобисбензоилхлоридом (17.2 г, 50.1 ммоль) и реакционной смеси давали возможность нагреться до температуры окружающей среды. Технический продукт выделяли при фильтрации, сушили и растворяли в воде. Раствор подвергали обработке активированным углем, фильтровали и концентрировали. Прибавляли соляную кислоту до pH=3. Образовавшийся твердый продукт отделяли при фильтрации и подвергали перекристаллизации из этилового спирта / воды, получали 12.0 г указанного в названии соединения, т. пл. 201-203°C.

Пример 77

2,2'-Дитиобис[N-[4-(1,1-диметилэтил)фенил]бензамид] (Общий способ)

Раствор 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (1.20 г, 3.50 ммоль) в 25 мл дихлорметана прибавляли к раствору 4-трет-бутиланилина (1.04 г, 6.99 ммоль) в 8 мл пиридина при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 23°C в атмосфере азота. Смесь концентрировали, остаток растирали с 5 %-ным водным раствором соляной кислоты и образовавшийся твердый осадок отфильтровывали и промывали водой, получали технический продукт. Техническое вещество подвергали перекристаллизации из диэтилового эфира - этилового спирта, получали 0.24 г указанного в названии соединения, т. пл. 135-138°C.

Пример 78

2,2'-Дитиобис[N-(3-метилфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и *m*-толуидин (1.24 г, 11.6 ммоль) в 10 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из диэтилового эфира-этилацетата, получали 1.18 г указанного в названии соединения, т. пл. 193-195°C.

Пример 79

2,2'-Дитиобис[N-[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 4-нитро-3-(трифторметил)анилин (2.39 г, 11.6 ммоль) в 19 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из диэтилового эфира, получали 0.25 г указанного в названии соединения, т. пл. 167-169°C.

Пример 80

2,2'-Дитиобис[N-(3-бромфенил)бензамид] Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 3-броманилин (1.98 г, 11.6 ммоль) в 16 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилацетата-гексанов, получали 1.99 г указанного в названии соединения, т. пл. 194-196°C.

Пример 81

2,2'-Дитиобис[N-[3,5-бис(трифторметил)фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 3,5-бис(трифторметил)анилин (2.66 г, 11.6 ммоль) в 21 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилацетата-гексанов (1:9), получали 0.34 г указанного в названии соединения, т. пл. 213-214°C.

Пример 82

2,2'-Дитиобис[N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 2-амино-5-хлорбензотрифторид (2.30 г, 11.6 ммоль) в 18 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из диэтилового эфира-гексанов, получали 0.59 г указанного в названии соединения, т. пл. 129-131°C.

Пример 83

2,2'-Дитиобис[N-(3,4-дихлорфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.04 г, 3.03 ммоль) в 25 мл дихлорметана и 3,4-дихлоранилин (0.982 г, 6.06 ммоль) в 8 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилацетата-гексанов, получали 0.184 г указанного в названии соединения, т. пл. 230-233°C.

Пример 84

2,2'-Дитиобис[N-(2,4-дихлорфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 2,4-дихлоранилин (1.89 г, 11.7 ммоль) в 15 мл пиридина. Технический продукт растирали с горячей смесью этилацетата, этилового спирта и метилового спирта (1:1:1) и фильтровали, получали 0.64 г указанного в названии соединения, т. пл. 227-228°C.

Пример 85

2,2'-Дитиобис[N-(3,4-диметилфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 25 мл дихлорметана и 3,4-диметиланилин (0.79 г, 6.52 ммоль) в 8 мл пиридина. Технический продукт растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали, получали 0.28 г указанного в названии соединения, т. пл. 224-227°C.

Пример 86

2,2'-Дитиобис-(3,5-дихлорфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 3,5-дихлоранилин (1.87 г, 11.7 ммоль) в 15 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилового спирта, затем из диэтилового эфира, получали 0.78 г указанного

в названии соединения, т. пл. 235-236°C.

Пример 87

2,2'-Дитиобис[N-(4-фторфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.00 г, 2.92 ммоль) в 20 мл дихлорметана и 4-фторанилин (0.657 г, 5.91 ммоль) в 5 мл пиридина. Технический продукт растирали с горячей смесью этилового спирта и этилацетата, фильтровали и подвергали перекристаллизации из этилового спирта - диметил-формамида, получали 0.14 г указанного в названии соединения, т. пл. 242-244°C.

Пример 88

2,2'-Дитиобис[N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 3-аминобензотрифтормид (1.87 г, 11.6 ммоль) в 15 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилового спирта, затем из диэтилового эфира, получали 0.519 г указанного в названии соединения, т. пл. 167-168°C.

Пример 89

2,2'-Дитиобис[N-(2-метоксифенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и *o*-анизидин (1.42 г, 11.5 ммоль) в 10 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из этилового спирта - этилацетата, затем из ацетонитрила - диметилформамида, получали 0.634 г указанного в названии соединения, т. пл. 154-155°C.

Пример 90

Диметиловый эфир 3,3'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]бис(2-тиофенкарбоновой кислоты) (Общий способ)

Раствор 2,2'-дитиобис-бензоилхлорида (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана прибавляли к раствору метилового эфира 3-амино-2-тиофенкарбоновой кислоты (1.82 г, 11.6 ммоль) в 14 мл пиридина при 23°C. Реакционную смесь перемешивали 18 ч при 23°C в атмосфере азота. Образовавшийся осадок отфильтровывали, затем растирали с 8 % -ной водной соляной кислотой и промывали водой, получали технический продукт, который подвергали перекристаллизации сначала из этилового спирта, затем из ацетонитрила - диметилформамида, получали 2.0 г указанного в названии соединения, т. пл. 250-252°C.

Пример 91

2,2'-Дитиобис[N-[4-(трифторметил)фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.12 г, 3.26 ммоль) в 25 мл дихлорметана и 4-аминобензотрифтормид (1.05 г, 6.53 ммоль) в 8 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из воды - диметилформамида, получали 0.47 г указанного в названии соединения, т. пл. 272-275°C.

Пример 92

2,2'-Дитиобис[N-(5-бром-2-пиримидинил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 2-амино-5-бромпиримидин (2.03 г, 11.7 ммоль) в 16 мл пиридина. Технический продукт растирали с горячей смесью этилацетата и этилового спирта, фильтровали и подвергали перекристаллизации сначала из диметилформамида, затем из ацетонитрила - диметилформамида, получали 0.40 г указанного в названии соединения, т. пл. 249-253°C.

Пример 93

2,2'-Дитиобис[N-(4-цианфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 4-аминобен-

зонитрил (1.38 г, 11.7 ммоль) в 11 мл пиридина. Технический продукт растирали с горячей смесью этилацетата и этилового спирта (1:1), фильтровали и подвергали перекристаллизации из этилового спирта - диметилформамида - воды, получали 0.37 г указанного в названии соединения, т. пл. 239-241°C.

Пример 94

2,2'-Дитиобис[N-[4-(метилсульфонил)фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и (4-аминофенил)(метил)сульфон (2.00 г, 11.7 ммоль) в 16 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из ацетонитрила-диметилформамида, получали 2.0 г указанного в названии соединения, т. пл. 236-238°C.

Пример 95

2,2'-Дитиобис[N-(6-хлор-4-пиримидинил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 90, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 4-амино-6-хлорпиримидин (1.51 г, 11.7 ммоль) в 12 мл пиридина. Технический продукт растирали с горячей смесью этилацетата и этилового спирта, фильтровали и подвергали перекристаллизации из ацетонитрила - диметилформамида, получали 0.38 г указанного в названии соединения, т. пл. 254-256°C.

Пример 96

2,2'-Дитиобис[N-(4-йодфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 4-иоданилин (2.54 г, 11.6 ммоль) в 20 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из воды - диметилформамида, получали 1.48 г указанного в названии соединения, т. пл. 268-271°C (разл.).

Пример 97

2,2'-Дитиобис[N-(2-метилфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и *o*-толуидин (1.25 г, 11.7 ммоль) в 10 мл пиридина. Технический продукт растирали с горячей смесью этилацетата и этилового спирта и подвергали перекристаллизации из ацетонитрила-диметилформамида, получали 0.11 г указанного в названии соединения, т. пл. 224-225°C (разл.).

Пример 98

2,2'-Дитиобис[N-(2-этилфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 90, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 2-этиланилин (1.40 г, 11.6 ммоль) в 12 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации из ацетонитрила - диметилформамида, получали 1.0 г указанного в названии соединения, т. пл. 255-256°C.

Пример 99

2,2'-Дитиобис[N-4-пиримидинилбензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 90, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (3.00 г, 8.74 ммоль) в 75 мл дихлорметана и 4-аминопиримидин (1.66 г, 17.5 ммоль) в 14 мл пиридина. Технический продукт растирали с горячей смесью ацетонитрила и диметилформамида, фильтровали и подвергали перекристаллизации из воды - диметилформамида, получали 0.08 г указанного в названии соединения, т. пл. 234-235°C.

Пример 100

2,2'-Дитиобис[N-(2-хлорфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 90, исполь-

зуя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 4-амино-6-хлорпиримидин (2.39 г, 11.6 ммоль) в 19 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации сначала из этилового спирта - ацетона, затем из ацетонитрила - диметилформамида, получали 0.37 г указанного в названии соединения, т. пл. 247-249°C.

Пример 101

2,2'-Дитиобис[N-(3-нитрофенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 3-нитроанилин (1.60 г, 11.6 ммоль) в 13 мл пиридина. Технический продукт подвергали перекристаллизации один раз из этилового спирта - диэтилового эфира, затем дважды из ацетонитрила - диметилформамида - воды, получали 0.79 г указанного в названии соединения, т. пл. >270°C.

Пример 102

2,2'-Дитиобис[N-[2-(аминосульфонил)фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 2-аминобензолсульфонамид (2.00 г, 11.6 ммоль) в 16 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали 6 дней при 23°C в атмосфере азота. Технический продукт подвергали перекристаллизации из ацетонитрила, получали 0.70 г указанного в названии соединения, т. пл. 150-151°C (разл.).

Пример 103

2,2'-Дитиобис[N-[2-(1-метилэтил)фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 90, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и 2-изопропилилин (1.60 г, 11.6 ммоль) в 13 мл пиридина. Технический продукт дважды перекристаллизовывали из ацетонитрила - диметилформамида, получали 0.45 г указанного в названии соединения, т. пл. 235-237°C.

Пример 104

2,2'-Дитиобис[N-(3-йодфенил)бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (3.00 г, 8.74 ммоль) в 75 мл дихлорметана и 3-йоданилин (3.82 г, 17.5 ммоль) в 17 мл пиридина. Технический продукт растирали с горячим этиловым спиртом, фильтровали и перекристаллизовывали сначала из воды - диметилформамида, затем из этил-ацетата - диэтилового эфира, получали 0.45 г указанного в названии соединения, т. пл. 184-186°C (разд.).

Пример 105

Диэтиловый эфир [4-(2-{2-[4-(диэтоксифосфорилметил)фенилкарбамоил]фенилдисульфанил}бензоиламино)бензил]фосфонокислоты

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана и диэтиловый эфир 4-аминобензилфосфонокислоты (2.90 г, 11.6 ммоль) в 23 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали 3 дня при 23°C в атмосфере азота. Технический продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила-диметилформамида, получали 2.6 г указанного в названии соединения, т. пл. 237-238°C (разл.).

Пример 106

4,4'-[Дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)бис(бензойная кислота)] (Общий способ)

К суспензии 4-аминобензойной кислоты (1.60 г, 11.6 ммоль) в 20 мл пиридина прибавляли N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид (4.25 г, 29.2 ммоль), реакционную смесь перемешивали до полного растворения твердого вещества, затем прибавляли раствор 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана. Полученную реакционную смесь перемешивали 18 ч при 23°C в атмосфере азота. Смесь затем концентрирова-

ли, и остаток растирали с 5 %-ной водной соляной кислотой. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали водой, получали технический продукт. Этот технический продукт дважды перекристаллизовывали из ацетонитрила-диметилформамида, затем растирали с горячим ацетонитрилом и фильтровали, получали 0.075 г указанного в названии соединения, т. пл. > 285°C.

Пример 107

2,2'-Дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)бис(бензойная кислота)

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 106, используя суспензию 2-аминобензойной кислоты (2.40 г, 17.5 ммоль) в 24 мл пиридина, N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид (6.33 г, 43.6 ммоль) и 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (3.00 г, 8.74 ммоль) в 75 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 4 дня при 23°C в атмосфере азота. Технический продукт растирали с ацетонитрилом. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила-диметилформамида - воды, получали 0.90 г указанного в названии соединения, т. пл. 242-245°C (разл.).

Пример 108

(4-{2-[2-(4-Карбоксиметилфенилкарбамоил) фенилдисульфанил] бензоиламино} фенил)уксусная кислота

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 106, используя суспензию 4-аминофенилуксусной кислоты (1.80 г, 11.6 ммоль) в 16 мл пиридина, N-метил-N-(триметилсилил)-ацетамид (4.18 г, 28.8 ммоль) и 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (2.00 г, 5.83 ммоль) в 50 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 2 дня при 23°C в атмосфере азота. Технический продукт растирали с ацетонитрилом, фильтровали, перекристаллизовывали из ацетонитрила-диметилформамида - воды, растирали с метиловым спиртом и отфильтровывали, получали 0.47 г указанного в названии соединения, т. пл. 257-260°C.

Пример 109

Дихлоргидрат 2,2'-дитиобис[N-(4-аминофенил)бензамида]

К раствору 2,2'-дитиобис[N-(4-нитрофенил)бензамида] (0.309 г, 0.565 ммоль) в 75 мл метилового спирта прибавляли 0.3 г скелетного никелевого катализатора. Полученную реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 30 ч в атмосфере водорода. Катализатор удаляли при фильтрации, а фильтрат смешивали с 10 мл концентрированной соляной кислоты, затем концентрировали в вакууме. Когда общий объем уменьшался до 10 мл, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, растирали с ацетонитрилом и фильтровали, получали 0.124 г указанного в названии соединения, т. пл. > 260°C.

Пример 110

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминокарбонил)фенил]бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 77, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (4.00 г, 11.7 ммоль) в 100 мл дихлорметана и 4-аминобензамид (3.20 г, 23.5 ммоль) в 26 мл пиридина. Технический продукт растирали с горячей смесью ацетонитрила и диметилформамида, фильтровали, перекристаллизовывали из этилового спирта - воды диметилформамида, растирали с горячей смесью метилового спирта и диметилформамида и фильтровали, получали 0.563 г указанного в названии соединения, т. пл. > 270°C.

Пример 111

2,2'-Дитиобис[N-2-(диметиламино)этилбензамид]

Раствор 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (1.0 г, 3.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана прибавляли по каплям к раствору N,N-диметилэтилендиамина (0.8 мл, 7.0 ммоль) и триэтиламина (1.2 мл, 9.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана при 0°C. Смесь перемешивали 40 ч при комнатной температуре и затем промывали раствором соли, сушили над сернокислым магнием и концентрировали, получали 0.9 г маслянистого вещества. Это вещество заново растворяли в хлороформе, сушили и концентрировали, получали 0.82 г указанного в на-

звании соединения в виде масла;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 8.02 (д, 2H), 7.56 (м, 4H), 7.39 (т, 4H), 4.06 (т, 4H), 2.74 (т, 4H), 2.40 (с, 12H).

Пример 112

{2-[2-(Морфолин-4-карбонил)фенилдисульфанил]фенил}морфолин-4-илметанон

Раствор 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (1.0 г, 3.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана прибавляли по каплям к раствору морфолина (0.64 мл, 7.0 ммоль) и триэтиламина (1.2 мл, 9.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана при 0°C. Смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре и затем промывали 1 н. соляной кислотой, раствором соли, сушили над сернокислым магнием и концентрировали, получали 1.12 г указанного в названии соединения в виде пены, т. пл. 103-110°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.68 (м, 2H), 7.32 (м, 6H), 3.79 (уш. с, 8H), 3.61 (уш. с, 4H), 3.25 (уш. с, 4H).

Пример 113

{2-[2-(Тиоморфолин-4-карбонил) фенилдисульфанил] фенил} тиоморфолин-4-ил-метанон

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 112, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана и тиоморфолин (0.75 мл, 7.0 ммоль), триэтиламин (1.2 мл, 9.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана, получали 1.08 г указанного в названии соединения в виде пены, т. пл. 90-92°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.70 (дд, 2H), 7.36 (м, 2H), 7.28 (м, 2H), 7.19 (м, 2H), 4.06 (уш. с, 4H), 3.52 (уш. с, 4H), 2.76 (уш. с, 4H), 2.55 (уш. с, 4H).

Пример 114

Бис(1,1-диметилэтиловый эфир) 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]-бис(1-пиперазинкарбоновой кислоты)

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 112, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана и трет-бутиловый эфир пиперазин-карбоновой кислоты (1.4 г, 7.5 ммоль), триэтиламин (1.2 мл, 9.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Технический продукт хроматографировали (двуокись кремния, хлороформ / метиловый спирт 97:3), получали 1.01 г указанного в названии соединения в виде твердого вещества, т. пл. 96-99°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.68 (д, 2H), 7.32 (м, 4H), 7.20 (м, 2H), 3.78 (уш. с, 4H), 3.54 (уш. с, 4H), 3.38 (уш. с, 4H), 3.23 (уш. с, 4H), 1.48 (с, 18H).

Пример 115

2,2'-Дитиобис (N-циклопропилбензамид)

Раствор 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (1.0 г, 3.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана прибавляли по каплям к раствору циклопропиламина (0.52 мл, 7.5 ммоль) и триэтиламина (1.2 мл, 9.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Немедленно образовывался твердый осадок, смесь перемешивали в течение 3 ч и затем фильтровали. Твердый осадок сушили и получали 0.65 г указанного в названии соединения, т. пл. 257-259°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 8.62 (д, 2H), 7.61 (т, 4H), 7.44 (т, 2H), 7.29 (т, 2H), 2.87 (м, 2H), 0.73 (м, 4H), 0.61 (м, 4H).

Пример 116

{2-[2-(Пиперазин-1-карбонил)фенилдисульфанил]фенил} пиперазин-1-ил-метанон, гидрохлорид

Раствор бис(1,1-диметилэтилового эфира) 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)] бис (1-пиперазинкарбоновой кислоты) (0.61 г, 0.95 ммоль) из примера 114 в 30 мл дихлорметана охлаждали до 0°C и обрабатывали газообразным хлористым водородом. Немедленно образовывался твердый осадок, смесь перемешивали 2ч и затем фильтровали. Осадок сушили, получали 0.45 г указанного в названии соединения, т. пл. > 250°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 9.40 (уш. с, 4H), 7.66 (д, 2H), 7.51 (дд, 2H), 7.42 (м, 4H), 3.84 (м, 4H), 3.41 (м, 4H), 3.20 (м, 4H), 3.08 (м, 4H).

Пример 117

{2-[2-(Пирролидин-1-карбонил) фенилдисульфанил] фенил} пирролидин-1 -ил-метанон

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 112, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана и пирролидин (0.63 мл, 7.5 ммоль) и триэтиламин (1.2 мл, 9 ммоль) в 20 мл дихлорметана, получали 0.75 г указанного в названии соединения в виде пены, т. пл. 62-63°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.65 (д, 2H), 7.28 (м, 2H), 7.21 (м, 4H), 3.63 (т, 4H), 3.19 (т, 4H), 1.92 (к, 4H), 1.83 (к, 4H).

Пример 118

{2-[2-(3-Гидрокси-пирролидин-1-карбонил)фенилдисульфанил]фенил}-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 112, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана и хлоргидрат 3-гидрокси-пирролидина (0.93 г, 7.5 ммоль), триэтиламин (2.3 мл, 16 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Технический продукт подвергали хроматографии (диоксид кремния, хлороформ / метиловый спирт 95:5), получали 0.21 г указанного в названии соединения в виде пены, т. пл. 168-172°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.70 (дд, 2H), 7.36-7.19 (м, 6H), 4.51 (уш. с, 2H), 4.36 (уш.с, 2H), 3.67 (м, 4H), 3.41-3.15 (м, 6H), 1.91 (м, 4H).

Пример 119

{2- [2-(3-Гидроксиметилпирролидин-1-карбонил) фенилдисульфанил] -фенил} - (3-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 112, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана и 3-гидроксиметилпирролидин (0.76 г, 7.5 ммоль), триэтиламин (1.2 мл, 9 ммоль) в 20 мл дихлорметана, получали 0.65 г указанного в названии соединения в виде пены, т. пл. 169-171°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.78 (м, 2H), 7.36 (м, 2H), 7.30 (м, 4H), 3.60 (м, 8H), 3.20 (м, 4H), 2.42 (м, 2H), 2.03 (м, 2H), 1.72 (м, 4H).

Пример 120

1,1-[Дитиобис(2,1-фениленкар-бонил)]бис(4-пиперидинкарбоновая кислота)

Изонипекотовая кислота (4-пиперидинкарбоновая кислота) (0.76 г, 6 ммоль), N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид и 3 капли пиридина перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Эту суспензию прибавляли к профильтрованному раствору 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана. Растворитель удаляли через 18 ч, а остаток растирали с 1н. соляной кислотой. Кислоту декантировали, и остаток растворяли в ацетонитриле. После выдерживания в течение 24 ч образовывался осадок. Твердый осадок собирали и высушивали, получали 0.56 г указанного в названии соединения, т. пл. > 250°C;

ЯМР (диметилсульфоксид): δ (уш. с, 2H), 7.65 (м, 2H), 7.45 3.26 (м, 4H), 2.98 (м, 4H), 1.92 (д, 2H), 1.70 (д, 2H), 1.50 (м, 4H).

Пример 121

Бис(1,1-диметилэтиловый эфир) [S-(R*,R*)]-1,1-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)] бис(1Н-пирролидин-2-карбоновой кислоты)

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 111, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана и третбутиловый эфир пролина (1.08 г, 6.3 ммоль), N-метилморфолин (0.99 мл, 9.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана. После хроматографии (диоксид кремния, хлороформ / метиловый спирт 98:2) выделяли в виде твердого вещества 1.59 г указанного в названии соединения, т. пл. 60-64°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.70 (м, 2H), 7.33 (м, 4H), 7.24 (м, 2H), 4.57 (м, 1H),

4.07 (м, 1H), 3.79 (м, 2H), 3.48 (м, 2H), 3.31 (м, 2H), 2.29 (м, 1H), 1.99 (м, 3H), 1.51 (с, 9H), 1.46 (с, 9H).

Пример 122

[S-(R*,R*)] -1,1- [Дитиобис (2,1-фениленкарбонил)] бис (1H-пирролидин-2-карбоновая кислота)

Раствор бис(1,1-диметилэтилового эфира) [S-(R*,R*)]-1,1'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бис(1H-пирролидин-2-карбоновой кислоты) (1.36 г, 2.2 ммоль) из примера 121 в 5 мл дихлорметана подвергали обработке 5 мл трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали 18 ч, концентрировали до получения масла и растирали с диэтиловым эфиром и водой. Смолообразный остаток растворяли в метиловом спирте, сушили над сульфатом магния и концентрировали до получения твердого вещества. Твердое вещество растирали с ди-хлорметаном, фильтровали и фильтрат упаривали, получали 0.78 г указанного в названии соединения в виде пены, т. пл. 89-90°C (разл.);

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.71 (д, 2H), 7.43-7.20 (м, 6H), 4.76 (м, 2H), 3.28 (м, 4H), 2.39 (м, 2H), 2.18 (м, 2H), 2.10-1.85 (м, 4H).

Пример 123

Бис(1,1-диметилэтиловый эфир) [S-(R*,R*)]-N,N-дитиобис(2,1-фениленкарбонил-1,3-пирролидинил)]бис(карбаминовой кислоты)

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 112, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана и БОК-3-амино-1H-пирролидин (1.4 г, 7.7 ммоль), триэтиламин (1.2 мл, 9.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Смесь перемешивали 18 ч, и хроматографировали (двуокись кремния, хлороформ/метиловый спирт 95:5), получали 0.51 г указанного в названии соединения в виде пены, т. пл. 115-118°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.73 (м, 2H), 7.36 (м, 2H), 7.25 (м, 4H), 5.15 (уш. с. 2H), 4.23 (м, 2H), 3.90-3.12 (м, 8H), 2.18 (м, 2H), 1.86 (м, 2H), 1.47 (с, 18H).

Пример 124

4,4'-Дитиобис(2-фениленкарбонилиминометилен)бис(бензойная кислота)

4-Аминометилбензойную кислоту (0.95 г, 6.3 ммоль) в 15 мл 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана кипятили с обратным холодильником 2 ч, получали раствор. Раствор охлаждали, концентрировали, растворяли в 15 мл дихлорметана и фильтровали в раствор 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана. Через 18 ч смесь концентрировали, остаток растирали с горячим этиловым спиртом и фильтровали. Твердый осадок сушили, получали 0.60 г указанного в названии соединения, т. пл. > 250°C;

ЯМР (диметилсульфоксид): δ 12.85 (уш. с, 2H), 9.24 (т, 2H), 7.87 (д, 4H), 7.68 (д, 2H), 7.60 (д, 2H), 7.43 (м, 6H), 7.27 (т, 2H), 4.51 (д, 4H).

Пример 125

2,2'-Дитиобис(N-ацетил-N-метилбензамид)

N-Метил-N-(триметилсилил)ацетамид (2.4 мл, 15 ммоль) и пиридин (0.1 мл) прибавляли к раствору 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана. Раствор перемешивали 18 ч и концентрировали до получения маслянистого остатка. Маслянистый остаток растирали с 1N. соляной кислотой, а затем хроматографировали (двуокись кремния, хлороформ), получали 0.41 г указанного в названии соединения в виде масла;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.68 (дд, 2H), 7.38 (м, 2H), 7.29 (м, 4H), 3.06 (с, 6H), 2.36 (с, 6H).

Пример 126

Бис(1,1-диметилэтиловый эфир) N-N'-бис[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бис[6-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-L-норлейцина]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 111, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана и гидрохло-

рид трет-бутилового эфира N-(трет-бутоксикарбонил)лизина (2.24 г, 6.6 ммоль), N-метилморфолин (1.65 г, 15 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Соединение подвергали очистке с помощью хроматографии (диоксид кремния, хлороформ / метиловый спирт 95:5), получали 2.25 г указанного в названии соединения в виде пены, т. пл. 81-83°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.72 (д, 2H), 7.52 (д, 2H), 7.32 (т, 2H), 7.18 (т, 2H), 6.73 (уш. с, 2H), 4.63 (м, 4H), 3.07 (м, 4H), 1.93 (м, 2H), 1.76 (м, 2H), 1.45 (с, 18H).

Пример 127

Бис(1,1-диметилэтиловый эфир) N,N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]-бисL-аргинина

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 111, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана и гидрохлорид трет-бутилового эфира аргинина (1.48 г, 6.6 ммоль), N-метилморфолин (1.65 мл, 15 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Образовывался осадок, который собирали и промывали диэтиловым эфиром. Твердый продукт обрабатывали кипящим изопропиловым спиртом и фильтровали горячим, получали 1.15 г указанного в названии соединения.

ЯМР (диметилсульфоксид): δ 8.91 (д, 2H), 7.63 (д, 4H), 7.46 (м, 4H), 7.31 (т, 2H), 6.98 (уш. с, 2H), 4.60 (м, 2H), 2.70 (м, 2H), 2.57 (м, 2H), 1.41 (с, 18H).

Пример 128

N,N'-[Дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бисL-аргинин

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 122, используя бис(1,1-диметилэтиловый эфир) N,N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бисL-аргинина (1.31 г, 2.0 ммоль) из примера 127 в 15 мл дихлорметана и 15 мл трифторуксусной кислоты. Остаток растирали с этиловым спиртом и 1N. соляной кислотой, получали 0.74 г указанного в названии соединения, т. пл. 208-211°C;

ЯМР (диметилсульфоксид): δ 12.74 (уш. с, 2H), 8.85 (д, 2H), 7.67 (дд, 4H), 7.48 (т, 2H), 7.43 (уш. с, 2H), 7.31 (т, 2H), 6.98 (уш. с, 2H), 4.72 (к, 2H), 2.72 (дд, 2H), 2.60 (дд, 2H).

Пример 129

4,4'-[Дитиобис (2,1-фениленкарбонилиминометилен)] бис (трансциклогексанкарбоновая кислота)

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 124, используя транс-4-аминометилциклогексанкарбоновую кислоту (1.0 г, 6.3 ммоль) и 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана. После кристаллизации из этилового спирта получали 0.66 г указанного в названии соединения в виде твердого продукта, т. пл. 230-232°C;

ЯМР (диметилсульфоксид): δ 12.01 (с, 2H), 8.62 (т, 2H), 7.6-1 (д, 4H), 7.42 (т, 2H), 7.29 (т, 2H), 3.12 (м, 4H), 2.14 (т, 2H), 1.91 (д, 4H), 1.82 (д, 4H), 1.52 (м, 2H), 1.26 (к, 4H), 1.00 (к, 4H).

Пример 130

2,2'-Дитиобис[N-(2-тиенилметил)бензамид]

Профильтрованный раствор 2,2'-дитиобисбензоилхлорида (1.0 г, 3.0 ммоль) в 15 мл дихлорметана прибавляли к раствору 2-аминометилтиофена (0.68 мл, 6.6 ммоль) и триэтиламина (1.2 мл, 9.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Через 10 мин выпадал осадок, смесь перемешивали 18 ч и фильтровали. Твердый продукт промывали дихлорметаном и сушили, получали 0.84 г твердого вещества, указанного в названии, т. пл. 177-178°C;

ЯМР (диметилсульфоксид): δ 9.30 (м, 2H), 7.64 (м, 4H), 7.40 (м, 4H), 7.29 (т, 2H), 7.05 (т, 2H), 6.98 (м, 2H), 4.63 (м, 4H).

Пример 131

2,2'-Дитиобис[N-[2-(4-морфолинил)этил] бензамид]

Это соединение получали в соответствии с общим способом из примера 111, используя 2,2'-дитиобисбензоилхлорид (1.0 г, 3.0 ммоль) и 2-аминоэтилморфолин (0.87 мл, 6.6 ммоль), триэтиламин (1.2 мл, 9.0 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Смесь хроматографировали (диоксид кремния) и получали 65 мг указанного в названии соединения.

Пример 132

2-[2-(4-Сульфамойлфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]пропионовая кислота

Суспензию 0.46 г (1.5 ммоль) 4-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил) бензолсульфонамида в смеси 15 мл метилового спирта и 15 мл тетрагидрофурана обрабатывали 0.16 г (1.5 ммоль) тиомолочной кислоты. Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч, а затем выдерживали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученный раствор фильтровали для осветления через фильтр из стекловолокна и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, и твердое вещество отделяли при фильтрации. После промывания диэтиловым эфиром твердый продукт сушили в вакууме, получали 0.58 г указанного в названии соединения, т. пл. 268-270°C.

Пример 133

Метилловый эфир 2-ацетиламино-3-[2-(4-сульфамойлфенилкарбамоил) фенилдисульфанил] пропионовой кислоты

Раствор 20 мл метилового спирта и 20 мл тетрагидрофурана охлаждали до 0°C и обрабатывали, прибавляя по каплям 1.31 г (10 ммоль) хлоркарбонилсульфенилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и прибавляли 3.0 г (9.7 ммоль) твердого 2-тио-N-(4-сульфамойлфенил)бензамида.

Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученный раствор обрабатывали 1.63 г (10 ммоль) N-ацетил-L-цистеина и нагревали до 60°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток растирали с водой. Твердый продукт отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получали 4.3 г указанного в названии соединения, т. пл. 138-140°C.

Пример 134

2-Ацетиламино-3-[2-(4-сульфамойлфенилкарбамоил)фенилдисульфанил] пропионовая кислота

Это соединение получали в соответствии со способом из примера 132, используя 0.8 г (2.4 ммоль) 4-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)бензолсульфонамида и 0.39 г (2.4 ммоль) N-ацетил-L-цистеина. Продукт промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получали 0.92 г указанного в названии соединения, т. пл. 218-220°C.

Пример 135

{2-[2-(4-Сульфамойлфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]пропиониламино} уксусная кислота

Это соединение получали в соответствии со способом из примера 132, используя 0.46 г (1.5 ммоль) 4-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)бензолсульфонамида и 0.25 г (1.5 ммоль) 2-меркаптопропионилглицина. Продукт промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получали 0.65 г указанного в названии соединения, т. пл. 254-256°C.

Пример 136

2-[2-(4-Сульфамойлфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензойная кислота

Это соединение получали в соответствии со способом из примера 132, используя суспензию 0.46 г (1.5 ммоль) 4-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)бензолсульфонамида в смеси 15 мл метилового спирта и 15 мл тетрагидрофурана и 0.23 г (1.5 ммоль) ортомеркаптобензойной кислоты. Продукт промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получали 0.66 г указанного в названии соединения, т. пл. 276-278°C.

Пример 137

Метилловый эфир 2-[2-(4-сульфамойлфенилкарбамоил) фенилдисульфанил]бензойной кислоты

Это соединение получали в соответствии со способом из примера 132, используя суспензию 0.46 г (1.5 ммоль) 4-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)бензолсульфонамида в смеси 15 мл метилового спирта и 15 мл тетрагидрофурана и 0.27 г (1.6 ммоль) метилового эфира ортомеркаптобензойной кислоты. Продукт растирали с диэтиловым эфиром,

фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получали 0.66 г указанного в названии соединения, т. пл. 288-290°C.

Пример 138

2-Амино-3-метил-3-[2-(4-сульфамоилфенилкарбамоил) фенилдисульфанил] масляная кислота

Это соединение получали в соответствии со способом из примера 132, используя суспензию 0.46 г (1.5 ммоль) 4-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)бензолсульфонамида в смеси 15 мл метилового спирта и 15 мл тетрагидрофурана и 0.3 г (1.6 ммоль) хлоргидрата D(-)-пенициллинамина. Технический продукт растворяли в изопропиловом спирте (20 мл) и осаждали путем прибавления 80 мл диэтилового эфира. Осадок отделяли при фильтрации, растворяли в 30 мл воды, фильтровали через фильтр из стекловолокна и подвергали лио-фильной сушке, получали 0.35 г указанного в названии соединения, т.пл. 115-118°C.

Пример 139

Метилвый эфир 2-амино-3-метил-3-[2-(4-сульфамоилфенилкарбамоил) фенилдисульфанил] масляной кислоты

Это соединение получали в соответствии со способом из примера 132, используя суспензию 0.61 г (2.0 ммоль) 4-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)бензолсульфонамида в смеси 10 мл метилового спирта и 10 мл тетрагидрофурана и 0.44 г (2.2 ммоль) хлоргидрата метилового эфира D(-)-пенициллинамина. Технический продукт растворяли в 20 мл изопропилового спирта и осаждали при прибавлении 100 мл диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали, растворяли в воде, фильтровали через фильтр из стекловолокна и подвергали лиофильной сушке, получали 0.54 г указанного в названии соединения, т. пл. 140-142°C.

Пример 140

2-(2,3-Дигидроксипропилдисульфанил)-N-(4-сульфамоилфенил)бензамид

Это соединение получали в соответствии со способом из примера 132, используя суспензию 0.46 г (1.5 ммоль) 4-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)бензолсульфонамида в смеси 15 мл метилового спирта и 15 мл тетрагидрофурана и 2,3-дигидрокси-1-пропантиол. Продукт промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получали 0.61 г указанного в названии соединения, т. пл. > 260°C.

Пример 141

2-[2-(Ацетилметиламино)-1-фенилпропилдисульфанил] -N- (4-сульфамоилфенил) бензамид

Это соединение получали в соответствии со способом из примера 132, используя суспензию 0.46 г (1.5 ммоль) 4-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)бензолсульфонамида в смеси 15 мл метилового спирта и 15 мл тетрагидрофурана и 0.34 г (1.5 ммоль) N-(2-меркапто-1-метил-2-фенилэтил)-N-метилацетамида. Продукт промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получали 0.74 г указанного в названии соединения, т. пл. 240-242°C.

Пример 142

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]-метилбензамид]

Раствор 1.86 г (10 ммоль) N-метилсульфаниламида в 25 мл тетрагидрофурана подвергали обработке с помощью 1.01 г (10 ммоль) N-метилморфолина и охлаждали до 0°C. К полученному раствору быстро прибавляли по каплям раствор 1.72 г (5.0 ммоль) 2,2'-дитиобисбензоилхлорида в 25 мл дихлорметана, поддерживая температуру (дд, 2Н), 7.34 (м, 4Н), 4.33 (д, 2Н), при 0°C. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0°C, а затем 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали 1.0 М соляной кислотой, водой, сушили (сульфат магния), фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток нагревали в дихлорметане в течение 4 ч, твердый продукт отфильтровывали, промывали дихлорметаном и сушили в вакууме, получали 1.94 г указанного в названии соединения, т. пл. 243-245°C.

Пример 143

2-[2-(2-Ацетиламино-2-карбоксиэтилдисульфанил)бензоиламино]-3-метилвалериановая кислота

Раствор 0.58 г (2.2 ммоль) [S-(R*,R*)]-3-метил-2-(3-оксо-3Н-бензо[d]изотиазол-2-ил)валериановой кислоты в 20 мл метилового спирта обрабатывали с помощью 0.36 г (2.2 ммоль) N-ацетил-L-цистеина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток растирали со 100 мл воды, нагретой до 60°C. Воду декантировали, а твердый остаток растворяли в 50 мл этилацетата. Раствор в органическом растворителе сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме, получали указанное в названии соединение в виде белой твердой пены, т. пл. 85-90°C.

Пример 144

2,2'-Дитиобис[N-(фенилсульфонил)бензамид]

Это соединение получали по способу Бартлетта (R.G. Bartlett, L.E. Hart и E.W. McClelland, J. Chem. Soc., 1939:760).

Пример 145

2,2'-Дитиобис[N-[4-(аминоссульфонил)фенил]-бензолсульфонамид]

К раствору 4-аминоссульфониланилина (1.1 г, 6.4 ммоль) в пиридине (15 мл) прибавляли раствор 2,2'-дитиобисбензолсульфохлорида (1.0 г, 2.4 ммоль), приготовленного согласно Gialdi, Farmaco Ed. Sci., 1959; 14:751 при 0°C в атмосфере азота. Полученному оранжевому раствору давали возможность нагреться до комнатной температуры за 48 ч. Этот раствор затем распределяли между этилацетатом и водой. Раствор в этилацетате интенсивно промывали водой и раствором соли. Этот раствор затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем подвергали импульсной хроматографии на силикагеле (этилацетатгексан, 70:30), получали 0.65 г твердого вещества с примесью небольшого количества 4-аминоссульфониланилина. При перекристаллизации этого вещества получали 0.36 г указанного в названии соединения в виде белого твердого продукта, т. пл. 165-175°C (разл.);

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 11.4 (с, 2Н), 8.05 (м, 2Н), 7.7 (м, 4Н), 7.6 (м, 2Н), 7.2-7.4 (м, 12Н) м.д.

Пример 146

2,2'-Дитиобис[N-(4-нитрофенил)бензолсульфонамид]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой из примера 145, используя 4-нитроанилин, т. пл. > 220°C;

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 11.9 (с, 2Н), 8.1 (м, 4Н), 8.05 (м, 2Н), 7.7 (м, 2Н), 7.3-7.5 (м, 8Н) м.д.

Пример 147

2,2'-Дитиобис[N-(4-метоксифенил)бензолсульфонамид]

Это соединение получали в соответствии с общей методикой из примера 145, используя 4-метоксанилин, т. пл. 150-160°C (разд.);

ЯМР (дейтерированный диметилсульфоксид): δ 10.4 (с, 2Н), 7.85 (м, 2Н), 7.6 (м, 2Н), 7.4 (м, 4Н), 7.0 (м, 4Н), 6.8 (м, 4Н), 3.65 (с, 6Н) м.д.

Пример 148

2,2'-Дитиобис[5-хлорбензолсульфонамид]

К раствору 5.1 г (22.9 ммоль) 2-меркапто-5-хлорбензолсульфонамида в 100 мл уксусной кислоты прибавляли 1.2 мл брома, и смесь перемешивали в течение 3 ч. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали холодной уксусной кислотой, затем диэтиловым эфиром. Технический продукт перекристаллизовывали из ацетона, получали 2.4 г указанного в названии соединения, т. пл. 184-185°C.

Пример 149

[2-(2-Бензоилфенил-дисульфанил) фенил]фенилметанол

К раствору 2-меркаптобензофенона (2.3 г, 7.4 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) прибавляли по каплям диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты (0.65 г, 3.7 ммоль).

Раствор перемешивали 8 мин при комнатной температуре, затем разбавляли бензолом (40 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Раствор охлаждали и концентрировали в вакууме, получали жидкость, окрашенную в желтый цвет. Технический продукт подвергали очистке, используя хроматографию на силикагеле (гексан / этилацетат 75:25), получали указанное в названии соединение в виде желтой пены (0.8 г, 50 %);

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.9 (д, 2H), 7.8 (д, 2H), 7.6 (т, 2H), 7.5-7.3 (м, 8H), 7.2 (т, 2H) м.д.

Пример 150

{2-[2-(Гидроксииминофенил-метил)фенилдисульфанил] фенил}-фенилметанон

2-(2-Бензоил-фенилдисульфанил)фенил] фенилметанон (0.55 г, 1.2 ммоль) разбавляли этиловым спиртом (5 мл) и безводным пиридином (5 мл). Прибавляли хлоргидрат гидроксиламина (1 г, 14 ммоль) и раствор кипятили с обратным холодильником в течение 90 мин. Раствор охлаждали и выливали в холодную 1N. соляную кислоту. Прибавляли этилацетат, разделяли слои, органическую фазу промывали раствором соли, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат упаривали досуха, и остаток растирали с гексаном / этилацетатом 75:25, получали указанное в названии соединение (0.19 г, 32 %) в виде твердого белого вещества, т. пл. 191-193°C;

ЯМР (дейтерохлороформ): δ 7.6 (д, 2H), 7.4 (д, 4H), 7.3-7.1 (м, 10H), 7.0 (д, 2H) м.д.

Было найдено, что соединения изобретения являются активными в качестве антибактериальных и противовирусных средств. Таким образом, эти соединения полезны как фармацевтические препараты и как промышленные дезинфицирующие средства.

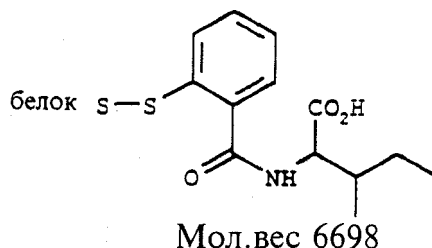
Соединения изобретения вызывают экструзию цинка из белка нуклеокапсида (NCp7) ВИЧ-1. Белок нуклеокапсида очень хорошо сохраняется среди всех ретровирусов (South T., Blake P., и др., *Biochemistry*, 1990; 29:7786) и является необходимым для инфекционности вируса (Aldovini A. и Young R., *J. Virology*. 1990; 64:3207). Цинк обычно удерживается в белках нуклеокапсидов одним или двумя "цинковыми пальцами". В случае ВИЧ-1 присутствуют 2 "цинковых пальца" (Summers M., South T., и др., *Biochemistry*, 1990; 29:329), и они специфически вовлекаются psi-сайтом на вирусной РНК, который контролирует упаковку вирусной РНК. Интерференция этой упаковки вызывает образование неинфекционных вирионов (Dannull J., Surovoy A., и др., *EMBO*, 1994; 13:1525). Ранее было показано, что соединения, вызывающие экструзию цинка, обладают высокой активностью против ВИЧ во многих линиях клеток и против всех ретровирусов (Rice W., Schaeffer C., и др., *Nature*, 1993; 361:473).

Был разработан анализ, основанный на флуоресценции, для контроля выброса цинка из очищенного NCp7 ВИЧ-1. Флуорофор, N-(6-метокси-8-хинолил)-п-толуолсульфонамид (МХТСА), дает усиливающийся флуоресцентный сигнал на связывание иона цинка в растворе. Белок нуклеокапсида (NCp7), содержащий два "цинковых пальца" и два иона цинка, подвергают инкубированию с лекарством, вызывающим экструзию ионов цинка. Высвободившийся цинк затем связывается с помощью МХТСА, и возросшую флуоресценцию определяют по отношению к контролю. Анализ проводили следующим образом: 10 мкМ соединения прибавляли к 2.8 мкМ NCp7 и 47 мкМ МХТСА в 20 мкл буфера с pH 7.4 при 26°C в течение 90 мин. Флуоресценцию (возбуждение при 355 нм, эмиссия при 400 нм) контролировали во времени. В качестве контроля использовали NCp7 в условиях анализа без лекарства и апо-NCp7 (без Zn) с лекарством.

% экструзии цинка рассчитывали на основании измеренной фактической флуоресценции, деленной на флуоресценцию вытесненного теоретического количества цинка (5.6 мкМ), и результат умножали на 100.

Был проведен также масс-спектральный анализ с ионизацией распылением в электрическом поле. Использовали 40 мкМ NCp7 в буфере (ацетат аммония) при pH 6 и прибавляли 320 мкМ 2- [[2- [(1-карбокси-2-метилбутилкарбамоил) фенил-дисульфанил] бензоил] амино]-3-метилвалериановой кислоты (пример 5) в ацетонитриле. Через 2 мин появлялся пик с массовым числом 6366 (18 %), соответствующий апо-NCp7 (потеря двух

ионов цинка). Дополнительно появлялся пик с массовым числом 6698 (100 %), соответствующий $\text{NCr7}+266+\text{цинк}$. Этот пик относится к NCr7 с одним экстрадированным ионом цинка и с ковалентно присоединенным веществом с молекулярным весом 266, соответствующим точно половине молекулярного веса вещества из примера 5, что подтверждает экструзию цинка и образование ковалентной связи между цистеином "цинкового пальца" и половиной молекулы дисульфида из примера 5. Новый дисульфид соответствует формуле



Тестовые системы, использованные для установления противовирусной активности арилтиосоединений изобретения, хорошо известны в этой области и обычно применяются для таких целей. Например, анализ, используемый для оценки активности соединений против ВИЧ, является таким, который применяется в Национальном Институте Рака в США, как описано Weislow O.S., и др., J. Natl. Cancer Inst., 1989; 81:577-586, и представлено здесь ссылкой.

Методика предназначена для обнаружения средств, действующих на любой стадии репродуктивного цикла вируса. Анализ по существу предполагает уничтожение лимфоцитов Т4 вирусом иммунодефицита человека. Небольшие количества ВИЧ прибавляются к клеткам, и необходимы, как минимум, два полных цикла репродукции вируса для достижения требуемого уничтожения клеток. Средства, которые взаимодействуют с вирионами, клетками или генными продуктами вируса, чтобы препятствовать активности вирусов, будут защищать клетки от цитолиза. Система автоматизирована в некоторых чертах для приспособления к исследованию большого числа возможных средств и обычно предназначается для обнаружения активности против ВИЧ. Однако, соединения, которые вырождаются или быстро метаболизируются в условиях культивирования, могут не проявить активности при таком поиске.

Другая используемая тест-система для оценки соединений по изобретению называется анализ клеток линии Н9 на ВИЧ. Анализ клеток линии Н9 на ВИЧ определяет концентрацию ингибитора, требуемую для подавления репликации ВИЧ-1. В этой системе рост вируса происходит через множественные круги жизненного цикла. Любое подавление кинетики репликации приводит к уменьшению продукции вируса в геометрической прогрессии. В результате, этот анализ относится к чувствительным средствам измерения способности соединения ингибировать репликацию ВИЧ-1.

Линия Н9 Т-лимфоцитов подвергается порциями инфицированию с помощью ВИЧ при множественности заражения 0.01. После абсорбции в течение двух часов клетки промывают, заново суспендируют в среде RPMI-1640 (10 % фетальная сыворотка теленка и засевают по 8×10^3 клеток) ячейка, используя планшет с 96 ячейками. Такой же планшет с неинфицированными клетками линии Н9 готовят для анализа цитотоксичности. Препараты серийно разбавляют 1/3.16 в диметилсульфоксиде, переносят на среды в 8 х концентрации и затем добавляют к культурам в трех параллельных опытах. Конечная концентрация диметилсульфоксида составляет 0.002 (0.2 %).

Продукция вируса определяется при анализе с использованием обратной транскриптазы (RT), а цитотоксичность измеряется при анализе с использованием внутренней соли 2,3-бис(2-метокси-4-нитро-5-сульфопенил)-2Н-тетразолий-5-карбоксанилида (ХТТ) через 7 дней после инфицирования. Анализ с использованием RT проводят в соответствии с модификацией Borroto-Esoda и Boone, J. ViroL, 1991; 65:1952-1959, и для коли-

чественной оценки используют применяемый в молекулярной динамике блок формирования изображения фосфора с программным обеспечением Imagequant. Анализ с ХТТ проводят в соответствии с модификацией Roehm и др., J. Immuno. Methods., 1991; 142:257-265, и количественно оценивают с использованием молекулярного пластинчатого считывателя Devices Theimomax с программным обеспечением Softmax.

Данные передаются для анализа в программу Microsoft Excell. Значения, полученные при анализе с RT, эквивалентные 50 и 90 % ингибирования продукции вируса, рассчитываются по отношению к неподвергнутым обработке контрольным опытам. Концентрации ингибитора, необходимые для достижения этих величин (ИК₅₀ и ИК₉₀), интерполируются из соответствующих полученных результатов значений активности RT. Величины, полученные при анализе с ХТТ, эквивалентные 50 % цитотоксичности, рассчитываются по отношению к неподвергнутым обработке контрольным опытам. Концентрации ингибитора, требуемые для достижения этой величины, интерполируются из соответствующих полученных результатов значений для ХТТ.

Еще одна тест-система, используемая для определения противовирусной активности, называется анализом с применением клеток линии СЕМ.

Т4-лимфоциты (клетки линии СЕМ) подвергаются воздействию ВИЧ при отношении вирус/клетка примерно 0.05 и помещаются вместе с неинфицированными контрольными клетками в 96-ячеечные микролитровые планшеты.

Изучаемый препарат растворяют в диметилсульфоксиде (если не указано иначе), затем подвергают разведению 1:200 в культуральной среде для клеток. Дальнейшие разведения (полу-log₁₀) готовятся до добавления к равному объему среды, содержащей либо инфицированные, либо неинфицированные клетки.

Культуры подвергаются инкубированию при 37° в атмосфере с 8 % углекислого газа в течение 6 или 7 дней. Прибавляют во все ячейки ХТТ, и культуры инкубируют до развития формазановой окраски, благодаря жизнеспособным клеткам (J. National Cancer Institute, 1989; 81:577-586). В отдельных ячейках с помощью спектрофотометрического анализа определяют количественно продукцию формазана и дополнительно ячейки просматривают под микроскопом для определения подтверждения защитной активности жизнеспособных клеток.

Инфицированные вирусом клетки, на которых испытывали препарат, сравнивали с обработанными препаратом неинфицированными клетками и с другими подходящими контрольными вариантами (необработанные препаратом инфицированные и необработанные препаратом неинфицированные клетки, ячейки с препаратом, но без клеток, и т. п.) на одном и том же планшете. Полученные данные рассматриваются в сравнении с другими испытаниями, проведенными в то же самое время, и делается заключение об активности.

Ниже в таблице 1 представлены данные для нескольких соединений по изобретению, оцененных при описанном выше анализе экструзии цинка.

Таблица 1

Экструзия цинка из "цинковых пальцев" белка нуклеокапсида (NCp7) ВИЧ-1

Соединение из примера	% экструзии цинка по отношению к контролю
Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК) ^a	10
Вещество, выбранное для сравнения ^b	0

1	20
3	73
4	87
5	87
9	77
12	27
15	72
18	67
25	73
56	73
60	65
62	73
68	89
70	74
74	59
75	52
76	82
84	50
94	62
113	67
132	70
133	53
134	77
135	40
139	70
142	84
145	65
148	92
150	36

^aЭДТК экстрадирует 10 % цинка в 24 ч. Все данные по экстракции для соединений по изобретению были получены в 90 мин.

^bЭтим соединением является 4,4'-дитиобис[4'-сульфамоилбензанилид].

Он был получен, как в примере 1, с использованием 4,4'-дитиобисбензоилхлорида и 4-сульфамоиланилина.

Таблица 2 представляет ниже данные для некоторых соединений по изобретению при их оценке в анализах с линиями клеток Н9 и СЕМ. Данные показывают, что соединения по изобретению активны против ВИЧ при их анализе в обеих тест-системах.

Таблица 2

Активность против ВИЧ-1

Соединение из примера №	Анализ с клетками Н9		Анализ клетками СЕМ	
	ЭК ₅₀ ^a (мкМ)	ИК ₅₀ ^b (мкМ)	ЭК ₅₀ ^a (мкМ)	ИК ₅₀ ^b (мкМ)
Вещество для сравнения ^b	>100	>100	>100	>100

1	0.7	36	2.9	>120
4	4.8	27	-	-
5	1.4	62	10.5	105
6	2.5	28	5.2	>100
9	1.70	>100	5.2	>120
10	5.40	>100	-	-
12	-	-	0.59	21
15	2	22	-	-
16	-	-	2.5	66
19	-	-	2.4	>100
23	-	-	4.3	>100
48	-	-	18	>100
51	-	-	8.4	64
54	-	-	6.9	75
57	-	-	6.0	71
68	-	-	25	>100
73	-	-	5.0	70
74	-	-	6.3	67
75	-	-	5.3	59
76	-	-	6.2	>100
102	-	-	1.7	68
106	-	-	1.8	22
108	-	-	5.9	61
132	-	-	2.8	>100
133	-	-	6.7	69
134	-	-	6.9	>100
135	-	-	5.8	>100
137	-	-	8.6	65
138	-	-	6.3	66
139	-	-	6.9	>100
142	-	-	17	>100
148	-	-	12	30

^a Эффективная концентрация, защищающая клетки от вирусных цитопатических эффектов.

^b Ингибирующая концентрация, когда только препарат ингибирует рост клеток.

^в 4,4'-дитиобис[4'-сульфамоил-бензанилид].

Соединения по изобретению подвергались оценке их действия против других различных штаммов ВИЧ и линий клеток при использовании описанных выше аналитических методик, а также подвергались дополнительной оценке их действия против клинических изолятов штаммов ВИЧ. В таблице 3 представлены результаты такого тестирования, а также приведены данные по активности против ВИЧ для таких известных противовирусных средств, как диде-зоксидин (ddl) и 3'-азидо-3'-дезокситимидин (AZT). Полученные данные подтверждают, что соединения по изобретению являются сильнодействующими противовирусными средствами и проявляют прекрасную активность против многочисленных штаммов ВИЧ, включая некоторые штаммы, устойчивые к действию таких известных препаратов, как AZT.

Таблица 3

Активность против других вирусных штаммов и линий клеток

Линия клеток	Вирус	ЭК ₅₀ (мкМ)				
		Пример 1	Пример 4	Пример 9	ddI	AZT(нМ)
СЕМ	ВИЧ-1 _{RF}	2.3	1.5	0.4	-	0.6
СЕМ	ВИЧ-1 _{IIIb}	2.8	5.2	0.4	-	4.5
		(4.6)				
MT-2	ВИЧ-1 _{IIIb}	2.6	-	9.4	6.0	-
MT-2	ВИЧ-1 _{A17}	0.6	-	-	4.6	-
MT-4	ВН4-1 _{6R}	1.9	1.9	-	-	> 1000
MT-4	ВИЧ-1 _{A17}	0.6	8.9	2.4	-	114
СЕМ	ВИЧ-1 _{N119}	2.2	4.6	2.3	-	44.4
СЕМ	ВН4-2 _{ROD}	2.6	3.0	1.0	-	1.41
СЕМ	SIV	14.6	3.4	2.1	-	245
AA5	ВИЧ-1 _{IIIb}	0.9	-	3.5	-	-
Клинические изоляты						
PBL	ВИЧ-1 _{VINU}	3.6	-	5.2	-	-
PBL	ВИЧ-1 _{WEIO}	3.5	-	7.5	-	3.0
PBL	ВИЧ-1 _{BAKI}	0.3	5.2	1.8	-	-
		(0.25)				
PBL	ВИЧ-1 _{WOME}	4.0	-	5.7	-	-

Соединения по изобретению полезны против широкого круга ретровирусных инфекций и, соответственно, имеют широкое применение. Примеры возможных вирусов, подходящих для лечения с использованием данного изобретения, включают ретровирусы типа С, и типа D, HTLV-1, HTLV-2, FLV, SIV, MLV, BLV, BIV, инфекционные вирусы лошадей, вирусы, вызывающие анемию, вирусы птичьей саркомы и им подобные.

Соединения также полезны в качестве антибиотиков широкого спектра действия. Ниже в таблице 4 представлены данные типичной антибактериальной активности соединений изобретения. Минимальные ингибирующие концентрации определялись с использованием техники для титрования микроорганизмов, описанной Heifetz и др., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1974, том 6, с. 124. Полученные данные показывают, что соединения проявляют активность против широкого спектра бактерий, как граN-положительных, так и граN-отрицательных. В связи с этим соединения могут быть использованы для лечения и предупреждения, вызываемых бактериями заболеваний людей и животных. Они также могут быть использованы как промышленные дезинфицирующие средства, например, для подавления роста бактерий в душевых помещениях и в местах скопления людей.

Таблица 4

Антибактериальная активность

Соединение из примера №	грам-отрицательные		грам-положительные		
	E. coli MC4100	E. Coli B90	B. subtilis RBI	Staph. aureus RBI	Strep. pyogenes c-203
4	128	32	128	256	64
6	64	32	128	128	64

При дальнейшем осуществлении изобретения из соединений могут быть приготовлены композиции, пригодные для нанесения на поверхности, такие как деревянные, металлические, керамические и им подобные, и для введения животным, включая человеческий организм, для лечения и предупреждения заболеваний, вызванных бактериями и вирусами. Из соединений могут быть изготовлены лекарственные формы для введения любым способом, включая оральный, парентеральный, топический и ректальный. Для орального введения, например, соединение по изобретению может быть смешано с инертным разбавителем или с усвояемым пищевым носителем или оно может быть заключено в желатиновую капсулу с твердой или мягкой оболочкой, или оно может быть запрессовано в таблетки, или поступать непосредственно с пищей при определенной диете. Для орального терапевтического введения активное соединение может быть объединено с эксципиентами и использовано в виде вводимых через рот таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и им подобных. Такие композиции и препараты должны содержать, как минимум, 1 % по весу активного вещества. Процентное содержание композиций и препаратов может, конечно, варьироваться и быть в пределах примерно от 5 до 80 % от веса единицы готовой формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях бывает таким, чтобы достигалась терапевтически эффективная дозировка. Предпочтительные композиции или препараты в соответствии с изобретением готовятся так, чтобы разовая доза готовой лекарственной формы для орального применения содержала от 5 до 1000 мг активного соединения, а лучше всего примерно от 25 до 750 мг.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и им подобные лекарственные формы могут также содержать обычные фармацевтические эксципиенты, такие как связующие вещества, подслащиватели и им подобные. Типичные связующие вещества включают трагакант, аравийскую камедь, кукурузный крахмал и желатину, а также эксципиенты, такие как двузачащенный фосфат кальция. Типичные дезинтегрирующие агенты включают кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту и им подобные. Обычно используемым смазывающим веществом является стеарат магния. Типичными подслащивающими веществами являются сахароза, лактоза или сахарин, могут быть использованы и вкусовые вещества, такие как перечная мята, масло грушанки или вкусовое вещество, придающее аромат вишни. Если готовой лекарственной формой является капсула, она может содержать жидкий носитель в дополнение к упомянутым выше веществам. Различные другие вещества могут присутствовать в качестве оболочек или для модификации физической формы разовой дозы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или обоими. Сироп или эликсир могут содержать активное соединение, сахарозу в качестве подслащивателя, метиловый и пропиловый эфиры п-аминобензойной кислоты в качестве предохраняющих средств, краситель и ароматизатор, придающий вкус вишни или апельсина. Конечно, любое вещество, используемое для получения готовой лекарственной формы, должно быть фармацевтически чистым и в основном нетоксичным в применяемых количествах.

Из арилтиосоединений по изобретению также могут быть получены готовые лекарственные формы для топического применения, например, в виде пластырей, мазей, кремов, помад и им подобных. Могут также использоваться средства, улучшающие проникновение через кожу. Из соединений готовят лекарственные формы с использованием восков и им подобных соединений для удобного ректального введения.

Активное соединение может быть также введено парентерально или внутривенно. Дисперсии могут быть также приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях и в маслах. При обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать предохраняющее вещество для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекционного исполь-

зования, включают стерильные водные растворы (для водорастворимых) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления при необходимости стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях, лекарственная форма должна быть стерильной и обладать такой текучестью, чтобы ее было легко вводить с помощью шприца. Она должна быть устойчивой в условиях изготовления и хранения и должна быть предохранена против заражающего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может быть растворителем или содержать диспергирующую среду, например, водой, спиртом, полиолом (например, глицерином, пропиленгликолем, жидким полиэтиленгликолем и тому подобными соединениями), подходящими смесями этих соединений и растительными маслами. Нужная текучесть может поддерживаться, например, при использовании оболочки, такой как лецитин, при поддержании требуемого размера частиц в случае дисперсии и при использовании поверхностно-активных веществ. Предохранение от действия микроорганизмов может быть осуществлено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, производными п-аминобензойной кислоты, хлбутано-лом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и им подобными средствами. Во многих случаях предпочтительно включить изотонические средства, например, сахара или хлористый натрий. Пролонгированная абсорбция инъекцируемых композиций может быть достигнута при использовании в композициях веществ, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия или желатины.

Стерильные инъекционные растворы готовятся при смешивании соответствующим образом активного соединения в требуемом количестве подходящего растворителя с рядом других компонентов, перечисленных выше, с последующей стерилизацией посредством фильтрации. Обычно дисперсии готовятся при смешении различных простерилизованных активных компонентов в стерильном растворителе, содержащем основную дисперсную среду и другие требуемые компоненты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными методами приготовления являются вакуумная сушка и лиофилизация, приводящие к порошку активного компонента и еще любому желаемому компоненту из их раствора, ранее простерилизованного посредством фильтрации.

Использованный здесь термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любой и все растворители, дисперсные среды, оболочки, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и им подобные. Использование таких сред и материалов для фармацевтических активных веществ хорошо известно в данной области. Только постольку, поскольку какая-нибудь из общепринятых сред или материал несовместимы с активным компонентом, их использование в терапевтических композициях подвергается рассмотрению. Дополнительные активные компоненты также могут быть включены в композиции. Особенно предпочтительными являются композиции, состоящие из соединения по изобретению и из одного или более дополнительных противовирусных средств, например, AZT (азидотимидина), ddI (дидезоксиинозина), рибавирина, видарабина, ацикловира, гавейкловира и им подобных.

Особенно выгодно готовить композиции для парентерального введения в виде разовых доз для легкости введения и равномерной дозировки. Форма с разовой дозой, как использовано здесь, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве разовых доз для лечения млекопитающих; каждая разовая доза содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы получить желаемый терапевтический эффект, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Технические условия для новых форм с разовой дозой по изобретению диктуются и прямо зависят от (а) уникальных характеристик активного вещества и от того особого терапевтического эффекта, который следует достигнуть, и от (б) ограничений, присущих технике составления такого активного вещества для лечения заболеваний живых существ, имеющих такое патологическое состояние, при котором нарушается телесное здоровье, как здесь детально показано.

Для удобного и эффективного введения главный активный компонент объединяют в эффективных количествах с подходящим фармацевтически приемлемым носителем в форму, содержащую разовую дозу, как было здесь описано ранее. Форма с разовой дозой может, к примеру, содержать главное активное соединение в количествах, находящихся в пределах примерно от 5 до 1000 мг, предпочтительно примерно от 25 до 750 мг. В количественном соотношении активное соединение обычно присутствует в концентрации примерно от 10 мг/мл носителя до 750 мг/мл носителя. В случае композиций, содержащих дополнительные активные компоненты, дозировки определяются сравнением с обычной дозой и способом введения упомянутых компонентов. Разовые дозы обычно вводятся от одного до четырех раз в день или иначе, если необходимо для эффективного лечения патологического состояния.

Следующие примеры, приведенные ниже, иллюстрируют готовые лекарственные формы по изобретению.

Пример 151

Мягкие желатиновые капсулы готовили с использованием следующих ингредиентов:

	Количество (мг / капсула)
Соединение из примера 1	250.0
Бутилированный гидроксианизол с чистотой согласно Британской фармакопее	0.05
Очищенное ректификацией кокосовое масло с чистотой согласно Британской фармакопее	70.0
	320.05

Вышеуказанные ингредиенты смешивали и помещали в мягкую желатиновую капсулу с оболочкой из желатины и глицерина. Капсулы применяют от одного до четырех раз в день.

Пример 152

Таблетки изготавливают с использованием следующих компонентов:

Соединение из примера 5	500 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	200 мг
Натрий-карбоксиметилкрахмал	20 мг
Стеарат магния	4 мг
Бутилированный гидроксианизол с чистотой согласно Британской фармакопее	0.002 мг

Ингредиенты смешивали до получения однородной массы и запрессовывали в таблетку для орального введения. Принимают от одной до четырех таблеток в день для лечения бактериальных и вирусных инфекций.

Пример 153 Аэрозоль готовят следующим образом:

Соединение из примера 4	100 мг
Пропиленгликоль	20 мг
Дихлортетрафторэтан (диспергатор 14)	600 мг
Дихлордифторметан (диспергатор 12)	500 мг

Компоненты смешивают при -20°C и помещают в запаянный кожух, снабженный дозирующим устройством.

Пример 154 Раствор готовят следующим образом:

Соединение из примера 6	5 мг
Вода	1 л
1 н. соляная кислота	20 мл

Ингредиенты смешивают до образования раствора, который может быть использован для мытья душевых помещений с целью предупреждения и уничтожения роста бакте-

рий.

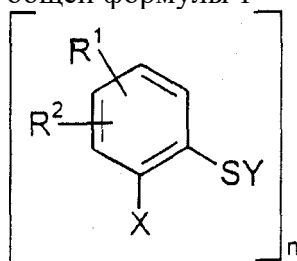
Дальнейшим вариантом осуществления изобретения является способ лечения, предупреждения и борьбы с бактериальными и вирусными инфекциями. Способ предусматривает введение эффективного против бактерий или вирусов количества соединения по изобретению объекту лечения или нанесение на поверхность. Например, соединения формулы I могут быть применены в душевых помещениях и местах скопления людей для предупреждения, регулирования и борьбы с ростом бактерий и вирусов. Соединения могут быть введены животным и особенно людям для лечения и предупреждения бактериальных и вирусных инфекций. Как указывалось выше, эффективным количеством активного соединения является обычно количество примерно от 8 до 1000 мг на разовую дозу, и, в идеале, примерно от 25 до 750 мг.

Активные ингредиенты терапевтических композиций и соединения по изобретению проявляют отличную антиретровирусную активность, когда они вводятся в количествах в пределах примерно от 1.0 до 100 мг/кг веса тела в день. Предпочтительный дозовый режим для достижения оптимальных результатов может быть примерно от 2.0 до 50 мг/кг веса тела в день, и используются такие разовые дозировки, чтобы субъекту с весом тела около 70 кг за период в 24 ч было введено примерно от 0.02 до 3.0 г активного соединения. Такой режим дозирования может быть установлен для обеспечения оптимального терапевтического ответа, и предпочтительно активное соединение вводится от одного до четырех раз в день в дозах примерно от 250 до 750 мг на введение. Например, несколько разделенных доз могут быть введены ежедневно, или доза может быть пропорционально уменьшена, как диктуется острой необходимостью терапевтической ситуации. Определенным практическим преимуществом является то, что активное соединение может быть введено любым удобным способом, как например, оральным, внутривенным (для растворимых в воде), внутримышечным или подкожным.

Готовые формы активных соединений могут изготавливаться в виде водных растворов и суспензий для мытья поверхностей, таких как деревянные, стальные, керамические и им подобные, с целью устранения и регулирования роста бактерий и вирусов. Соединения могут быть использованы в комбинации с другими активными средствами. Например, предпочтительный способ лечения ретровирусных инфекций состоит в введении соединения по изобретению вместе с одним или несколькими другими противовирусными средствами. Активные средства могут быть объединены вместе в одну разовую дозу или могут быть введены раздельно. Другие обычно используемые противовирусные средства включают ацикловир, AZT (азидотимидин, зи-довудин), рибавирин, видарабин, ганцикловир, дидезоксиинозин (ddI) и им подобные.

Формула изобретения

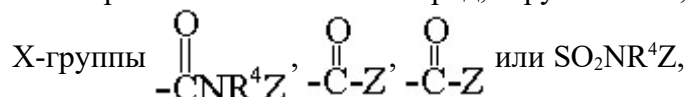
1. Арилтиосоединения общей формулы 1



(1)

где R^1 и R^2 независимы друг от друга и означают водород, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, гидро-ксил, циано, фенил(CR^5R^6)_m группы Het-(CR^5R^6)_m, NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_mR^3$, $S(O)_mNR^3R^4$, COR^3 или вместе означают оксогруппу или метилendiокси, где R^3 и R^4 независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, фенил(CR^5R^6)_m, R^5 и R^6 независимы друг от друга и

означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, гидроксил, карбоксил, аминогруппу, группу CONH₂ или цианогруппу, Нет-циклическое или бициклическое кольцо с 4-10 атомами, из которых 1-4 означают кислород, серу или азот, m - 0, 1 или 2.



где Z - галоген, замещенный алкил с 1-6 атомами углерода, группы COалкил с 1-6 атомами углерода в алкильной части, циклоалкил(CR⁵CR⁶)_m с 3-6 атомами углерода в циклоалкиль-ной части, фенил(CR⁵CR⁶)_m, где R⁵, R⁶ и m имеют вышеуказанные значения, а R⁴ имеет вышеуказанное значение, Y - водород или группа SZ, если n=1, или простая связь, если n=2, причем Z имеет вышеуказанное значение, n=1 или 2, причем указанные остатки алкила, циклоалкила, фенила и Нет могут быть замещены 1-3 остатками из группы, включающей галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, три-

фторметил, гидроксил, циано, нитро, NR³R⁴, NR³COR⁴, CO₂R³, $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$, CONR³R⁴, S(O)_mR³, PO₄(R³)₃, S(O)_mNR³R⁴, COR³, где R³, R⁴ и m имеют вышеуказанные значения, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

2. Арилтиосоединения по п. 1, где X означает группу формулы $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}^4\text{Z} \end{array}$, где и R⁴ и Z имеют указанные в п. 1 значения.

3. Арилтиосоединения по п.2, где Y означает группу -SZ, где Z имеет указанное в п. 1 значение, а n=1.

4. Арилтиосоединения по п. 2, где Z означает фенил(CR⁵R⁶), где R⁵ и R⁶ имеют указанные в п. 1 значения, а фенильный остаток может быть замещен.

5. Арилтиосоединения по п. 4, где m означает O.

6. Арилтиосоединения по п. 5, где Y означает связь, а n = 2.

7. Арилтиосоединения по п. 6, выбранные из группы, включающей

2,2'-дитиобис[N-[4-(1,1-диметилэтил)фенил] бензамид],
2,2'-дитиобис[N-(3-метилфенил) бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(3-бромфенил) бензамид],

2,2'-дитиобис[N-[3,5-бис (трифторметил)фенил]-бензамид],
2,2'-дитиобис[N-[4-хлор-3-(трифторметил) фенил]бензамид],
2,2'-дитиобис[N-(3,4-дихлорфенил)бензамид],
2,2'-дитиобис[N-(2,4-дихлорфенил)бензамид],
2,2'-дитиобис [N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид],
2,2'-дитиобис[N-(2-метоксифенил)бензамид],
2,2'-дитиобис[N-[4-(трифторметил) фенил] бензамид],
2,2'-дитиобис [N-(4-цианофенил)бензамид],
2,2'-дитиобис[N-[4-(метилсульфонил)фенил] бензамид],
2,2'-дитиобис[N-(4-йодфенил)бензамид],
2,2'-дитиобис[N-(2-метилфенил)бензамид],
2,2'-дитиобис[N-(2-этилфенил)бензамид],
2,2'-дитиобис[N-(2-хлорфенил)бензамид],
2,2'-дитиобис[N-[2-(1-метилэтил)фенил] бензамид],
2,2'-дитиобис[N-(3-йодфенил) бензамид],
4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино) бисбензойную кислоту],
2,2'-дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)бисбензойную кислоту, (4-{2-[2-(4-карбоксиметилфенилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-фенил)-уксусную кислоту, дигидро-хлорид

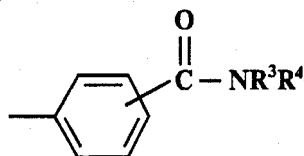
2,2'-дитиобис[N-(4-аминофенил)бензамида],

2,2'-дитиобис [N-[4-(аминокарбонил)фенил]бензамид],

4,4'-дитиобис(2-фениленкарбонилиминометил)бисбензойную кислоту.

8. Арилтиосоединение по п. 4, представляющее собой $[R-(R^*,R^*)]$ 2,2'-дитиобис $[N-(2\text{-гидрокси-1-фенилэтил}) \text{ бензамид}]$.

9. Арилтиосоединения по п. 2, где X означает группу $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}^4\text{Z} \end{array}$, где R^4 имеет указанное в п. 1 значение, Z-группу формулы



где R^3 и R^4 имеют указанные в п. 1 значения.

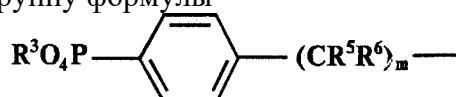
10. Арилтиосоединения по п. 9, представляющие собой сложный бис-1,1-диметил-этиловый эфир N,N-[дитиобис $[2,1\text{-фениленкарбонилимино}]-4,1\text{-фениленкарбонилимино}]$ бис-L-аланина, $[S-(R^*,R^*)]-2-[4-(2-\{2-[4-(1\text{-карбоксиэтилкарбамоил})\text{-фенилкарбамоил}]\text{-фенилдисульфанил}\})\text{-бензоиламино})\text{-бензоиламино}]\text{-пропионовую кислоту}$.

11. Арилтиосоединения по п. 2, где X означает группу $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}^4\text{Z} \end{array}$, где R^4 имеет указанное в п.1 значение, а Z – фенил $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$, где R^5 и R^6 имеют указанные в п. 1 значения.

12. Арилтиосоединения по п. 2, где X означает группу $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}^4\text{Z} \end{array}$, где R^4 имеет указанное в п.1 значение, а Z - алкил с 1-6 атомами углерода, замещенный гидроксилом или группой NR^3R^4 , где R^3 и R^4 имеют указанные в п. 1 значения.

13. Арилтиосоединения по п. 12, представляющие собой $[S-(R^*,R^*)]-2,2'\text{-дитиобис}[N-[1\text{-(гидроксиметил)}-3\text{-метилбутил}]\text{-бензамид}]$, 2,2'-дитиобис $[N-2\text{-(диметиламино)}\text{этилбензамид}]$.

14. Арилтиосоединения по п.2, где X означает группу $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}^4\text{Z} \end{array}$, где R^4 имеет указанное в п.1 значение, а Z - группу формулы



где R^3 , R^5 , R^6 и m имеют указанные в п. 1 значения.

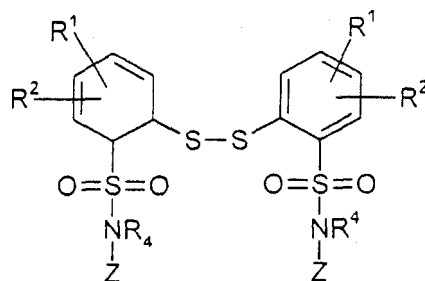
15. Арилтиосоединение по п. 14, представляющее собой сложный диэтиловый эфир $[4-(2-\{2-[4\text{-(диэтоксифосфорилметил)}\text{-фенилкарбамоил}]\text{-фенилдисульфанил}\})\text{-бензоиламино})\text{-бензил}]\text{-фосфоновой кислоты}$.

16. Арилтиосоединения по п.2, где X означает группу $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}^4\text{Z} \end{array}$, где R^4 имеет указанное в п.1 значение, а Z - группу COалкил с 1-6 атомами углерода в алкильной части.

17. Арилтиосоединение по п. 16, представляющее собой 2,2'-дитиобис(N-ацетил-N-метил)бензамид.

18. Арилтиосоединения по п. 1, где X означает группу $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{Z}$, где R^4 и Z имеют указанные в п. 1 значения.

19. Арилтиосоединения по п. 18, представляющие собой соединение общей формулы А

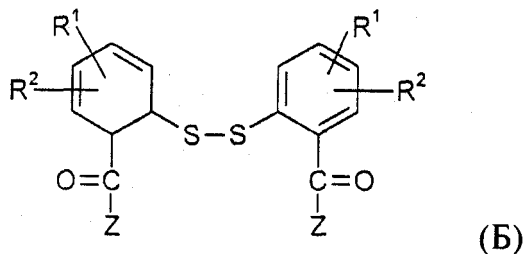


где R^1 , R^2 , R^4 и Z имеют указанные в п. 1 значения.

20. Арилтиосоединения по п. 19, представляющие собой 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфонил)фенил]]-бензолсульфонамид, 2,2'-дитиобис[N-(4-нитрофенил)]-бензолсульфонамид, 2,2'-дитиобис[N-(4-метоксифенил)]-бензолсульфонамид, 2,2'-дитиобис[5-хлор]-бензол-сульфонамид.

21. Арилтиосоединения по п.1, где X означает группу $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{--Z}$, а Z имеет указанное в п. 1 значение.

22. Арилтиосоединения по п. 21, представляющие собой соединение общей формулы Б

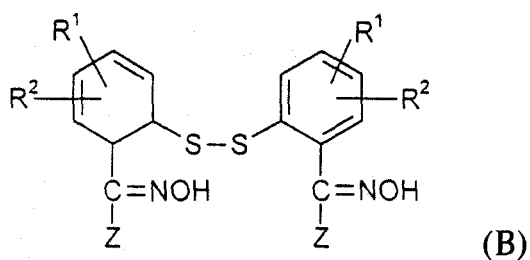


где R^1 , R^2 и Z имеют указанные в п. 1 значения.

23. Арилтиосоединения по п. 22, представляющее собой [2-(2-бензоилфенилди-сульфанил) -фенил] -фенилметанон.

24. Арилтиосоединения по п. 1, где X означает группу $\text{--}\overset{\text{NOH}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{--Z}$, а Z имеет указанное в п. 1 значение.

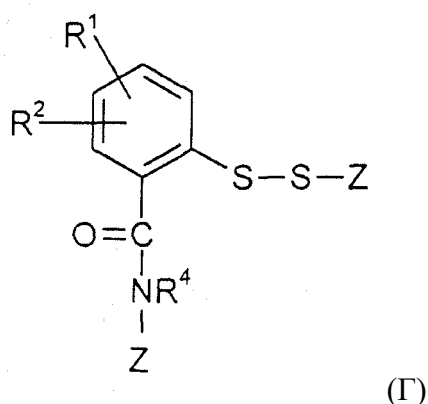
25. Арилтиосоединения по п. 24, представляющие собой соединения формулы В



где R^1 , R^2 и Z имеют указанные в п. 1 значения.

26. Арилтиосоединения по п. 1, где $n=1$, а Y - группа --SZ , где Z имеет указанное в п. 1 значение.

27. Арилтиосоединения по п.26, представляющие собой соединения общей формулы Г



где R^1 , R^2 , R^4 и Z имеют указанные в п. 1 значения.

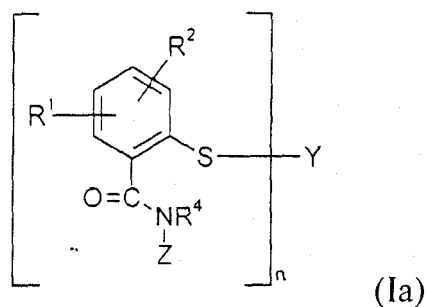
28. Арилтиосоединения по п. 1, где X означает группу $\text{O}=\text{C}-\text{NR}^4\text{Z}$, R^4 имеет указанное в п. 1 значение, а Z – алкил с 1-6 атомами углерода, замещенный остатками $\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, и CO_2R^3 , где R^3 имеет указанное в п. 1 значение.

29. Арилтиосоединения по п. 28, представляющие собой сложный бис(1,1-диметил-этиловый) эфир $N-N'$ -[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)бис-L-аргинина] и $N-N'$ -[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)бис-L-аргинин].

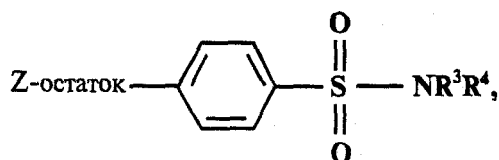
30. Арилтиосоединения по п. 1, где X означает группу $\text{O}=\text{C}-\text{NR}^4\text{Z}$, где R^4 имеет указанное в п. 1 значение, а Z – циклоалкил $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ с 3-6 атомами углерода в циклоалкильной части, причем циклоалкил может быть замещен.

31. Арилтиосоединения по п. 30, представляющие собой 2,2'-дитиобис(N -циклопропилбензамид) и 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилиминометил)] бистрансциклогексанкарбоновую кислоту.

32. Арилтиосоединения по п. 1, представляющие собой соединения общей формулы (1a)



где R^1 и R^2 независимы друг от друга и означают водород, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, гидро-ксил, алкокси с 1-6 атомами углерода, карбоксил, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода в алкоксильной части, группу NR^3R^4 , где R^3 и R^4 независимы друг от друга и означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода, Y - водород, если $n = 1$, или простая связь, если $n = 2$, Z - алкил с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, незамещенные или замещенные 1 или 2 остатками из группы, включающей гидроксил, галоген, -нитро, остаток NR^3R^4 и карбоксил, где R^3 и R^4 имеют вышеуказанные значения,



где R^3 и R^4 имеют вышеуказанные значения, $n=1$ или 2, и фармацевтически прием-

лемые соли и сольваты.

33. Арилтиосоединения по п. 32, где R^2 означает водород.

34. Арилтиосоединения по п. 32, где $n=1$, а Y означает водород.

35. Арилтиосоединения по п. 32, где R' означает группу NR^3R^4 , где R^3 и R^4 имеют указанные в п.32 значения.

36. Арилтиосоединения по п. 32, где $n = 2$, а Y - простая связь.

37. Арилтиосоединения по п. 36, где Z означает алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный, по крайней мере, одной карбоксильной группой.

38. Арилтиосоединения по п. 37, представляющие собой 2-[[2-[2-(1-карбокси-2-метилбутил-карбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоил]амино]-3-метилпентановую кислоту, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-[2-[2-(трет.-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)-6-фторфенилдисульфанил]-3-фторбензоиламино]-3-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-фторфенилдисульфанил]-4-фторбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилдисульфанил]-5-фторбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-6-метоксифенил-дисульфанил]-3-метоксибензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-метоксифенил-дисульфанил]-4-метоксибензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-метоксифенилдисульфанил]-5-метоксибензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-метоксифенилдисульфанил]-3-метоксибензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-3-метилфенилдисульфанил]-6-метилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-метилфенилдисульфанил]-4-метилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-3-метилфенилдисульфанил]-6-метилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -{2-[2-(1,2-бис-трет.-бутоксикарбонилэтил-карбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-янтарной кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-{2-[2-(1,3-бис-трет.-бутоксикарбонилпропилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-глутаровой кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-{2-[2-(1,4-бис-трет.-бутоксикарбонилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-адипиновой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[R-(R^*,R^*)]$ -(2-{2-[(трет.-бутоксикарбонилфенил-метил)-карбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-фенилуксусной кислоты, сложный бис[О-(1,1-диметилэтил)]бис (1,1'-диметилэтиловый)] эфир N,N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бис-L-серина, сложный трет.-бутиловый эфир L,L-2-[(2-{2-[(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутил)-метилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоил)-метиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный бис(1,1-диметилэтиловый) эфир 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]-бисбутановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ 2-{5-ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]бензоиламино}-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*,R^*)]$ -2-{5-этиламино-2-[4-этиламино-2-(1-трет.-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-3-метилпентановой кислоты, L,L-2-{2-[2-(1-карбокси-2,2-диметилпропил-карбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-3,3-диметилмасляную кислоту, 2-[2-(2-{2-[1-(1-карбоксиэтилкарбамоил)-3-метилбутилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-4-метилпентаноиламино]-пропионовую кислоту, $[S-(R^*,R^*)]$ -2-{2-[2-(1-карбокси-2-метилбутилкарбамоил)-6-фторфенилдисульфанил]-3-фторбензоиламино}-3-метилпентановую кислоту, $(S-(R^*,R^*))$ 2-{2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-5-фторфенилди-сульфанил]-4-

фторбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилдисульфанил]-5-фторбензоил}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[(2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-6-метокси-фенилдисульфанил]-3-метоксибензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-5-метоксифенилдисульфанил]-4-метоксибензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-4-метоксифенилдисульфанил]-5-метоксибензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-6-метилфенилдисульфанил]-3-метилбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-5-метилфенилдисульфанил]-4-метилбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, L,L-2-{2-[2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-3-метилфенилдисульфанил]-6-метилбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, L,L-2-[(2-{2-[(1-карбокси-3-метилбутил)-метилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоил)-метиламино]-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{5-ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-карбокси-3-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, N,N'-[дитиобис[[5-(этиламино)-2,1-фенилен] карбонил]]бис-L-изолейцин, L,L-2-{2-[2-(1,2-дикарбоксиэтил-карбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-янтарную кислоту, L,L-2-{2-[2-(1,3-дикарбоксипропилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-глутаровую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-дикарбоксибутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-адипиновую кислоту, 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)] бисбутановую кислоту, [R-(R*R*)](2-{2-[(карбоксифенилметил)-карбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-фенилуксусную кислоту, [S-(R*,R*)]3-трет-бутоксид-2-{2-[2-(2-трет-бутоксид-1-карбокси-этилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-пропионовую кислоту, 3,3'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)] биспропионовую кислоту, сложный бис(1,1-диметилэтиловый) эфир N,N'-бис[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)бис[6-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-L-норлейцина]].

39. Фармацевтическая композиция, обладающая антибактериальной и антивирусной активностью, содержащая активное вещество и, по меньшей мере, одну фармацевтически приемлемую добавку из группы, включающей разбавитель, носитель и наполнитель, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества содержит, по меньшей мере, одно соединение формулы I по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в эффективном количестве.

40. Фармацевтическая композиция по п. 39, отличающаяся тем, что содержит соединение, где $n=1$, а Y - водород.

41. Фармацевтическая композиция по п. 39, отличающаяся тем, что содержит соединение, где $n=2$, а Y - простая связь.

42. Фармацевтическая композиция по п. 41, отличающаяся тем, что содержит

соединение, где X - группа $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}^4\text{Z} \end{array}$, где R^4 и Z имеют указанные в п. 1 значения.

43. Фармацевтическая композиция по п. 42, отличающаяся тем, что содержит соединение, где Z - алкил с 1-6 атомами углерода, замещенный радикалом CO_2R^3 , где R^3 имеет указанное в п. 1 значение.

44. Фармацевтическая композиция по п. 43, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества содержит 2-[[2-[2-(1-карбокси-2-метил-бутилкарбамоил) фенилдисульфанил]-бензоил]амино]-3-метилвалерьяновой кислоты.

45. Фармацевтическая композиция по п.43, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества содержит [S-(R*, R*)]-2-[2-[2-(1-карбокси-2-метилбутилкарбамоил) фенилдисульфанил]-бензоиламино] - 3 -метилвалерьяновой кислоты.

46. Способ лечения бактериальных или вирусных инфекций путем введения пациенту соединения с антибактериальным или антивирусным действием, отличающийся тем, что в качестве соединения с антибактериальным или антивирусным действием вводят

соединение формулы I по п. 1 в эффективном количестве.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что соединение формулы I по п. 1 вводят в комбинации, по меньшей мере, с одним другим антибактериальным или противовирусным средством.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Суртаева Э.Р.
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел. (312) 68 08 19, 68 16 41, факс (312) 68 17 03