



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119748** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

C07D 403/12 (2006.01) **A61P 7/06** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **A61P 9/00**
A61K 31/4178 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) **A61P 25/32** (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) **A61P 31/00**
A61K 31/428 (2006.01) **A61P 31/12** (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) **A61P 35/00**
A61P 3/10 (2006.01) **A61P 39/06** (2006.01)
A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2015 10873**
(22) Дата подання заявки: **10.04.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.08.2019**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2013116822**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **12.04.2013**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **RU**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.03.2016, Бюл.№ 6**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.08.2019, Бюл.№ 15**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/RU2014/000265, 10.04.2014**
- (72) Винахідник(и):
Небольсін Владімір Євгенєвич (RU),
Кромова Татьяна Александровна (RU),
Желтухіна Галіна Александровна (RU)
- (73) Власник(и):
Треамід Терапьютікс ГмбХ,
Building S141, Muellerstrasse 178, 13353
Berlin, Germany (DE)
- (74) Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115

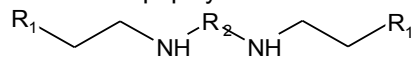
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Syntheses of large-ring bis-indolic dilactams / Charlet-Fagnere C. et al. // Tetrahedron Letters. – 1999. – Vol. 40. - № 9. – P. 1685-1688
Cytotoxic Bis-3,4-dihydro-.beta.-carboline and Bis-.beta.-carboline / Jiang Wei-Qun et al. // Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. – 2002. - Vol. 17. - № 6. - P. 369 – 374
Синтез дизметоксианалогов мелатонина на основе триптамина и дикарбоновых кислот / Лагидзе Д. Р. и др. // Сообщения академии наук Грузинской ССР. – 1984. – Т. 115. - № 1. – С. 89-92
Preparation of certain bis-compounds derived from β -(2-thienyl)ethylamine and β -(2-thienyl)isopropylamine / Burakowski T. J. et al. // Acta poloniana Pharmaceutica. – 1978. – Vol. 35. - № 2. – P/ 175-179
Preparation of an imidazole-conjugated oligonucleotide / Beban M. et al. // Bioconjugate Chemistry. – 2000. – Vol. 11. - № 4. – P. 599-603
Synthetic RNA-cleaving molecules mimicking ribonuclease Active center. Design and cleavage of tRNA transcripts // Nucleic Acids Research. – 1993. – Vol. 21(25). – P. 5950-5956
Bis[platinum(II)] and bis[palladium(II)] complexes of α , ω -dicarboxylic acid bis(1,2,4-triaminobutane-N4) amides // Onor. Chem. – 1995. – Vol. 34(9). – P. 2316-2322
A zinc chelator inhibiting gelatinases exerts potent in vitro antiinvasive effects / Ferry Gilles et al. // European Journal of pharmacology. – 1998. – Vol. 351(2). – P. 225-233
JP 61069759 A, 10.04.1986
RU 2335495 C2, 10.10.2008
Lipophilic complexones. Part 6. Synthesis of di and tri-armed ligands containing pyridine and imidazole moieties. / Gupta A. et al. // J. Chem. Research. – 1994. - № 6. – P. 206-207
Взаимосвязь между конформацией и антиоксидантными свойствами в ряду топохимических аналогов карнозина и карницинина с различными N-ацильными заместителями / Рожкова Е. А. и др. // Биоорганическая химия. – 1996. – Т. 22. - № 10-11. – С. 838-845

UA 119748 C2

(54) ПОХІДНІ БІСАМІДІВ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ, ЇХНЄ ЗАСТОСУВАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХНІЙ ОСНОВІ, СПОСОБИ ЇХНЬОГО ОДЕРЖАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується нових біологічно активних сполук, похідних бісамідів дикарбонowych кислот загальної формули I:



або їх фармацевтично прийнятних солей, які мають здатність до комплексоутворення або хелатування іонів металів, а також їх застосування як засобу для профілактики і/або лікування серцево-судинних, вірусних, онкологічних, нейродегенеративних, запальних захворювань, діабету, геронтологічних захворювань, а також захворювань, які викликаються токсинами мікроорганізмів, а також алкоголізму, алкогольного цирозу печінки, анемії, пізньої порфірії, отруєнь солями перехідних металів, а також стосується нових способів одержання похідних бісамідів дикарбонowych кислот загальної формули I.

Винахід стосується нових біологічно активних сполук, похідних бісамідів дикарбонових кислот або їх фармацевтично прийнятних солей, які мають здатність до комплексоутворення або хелатування іонів металів, а також їхнього застосування як засобу для профілактики і/або лікування серцево-судинних, вірусних, онкологічних, нейродегенеративних, запальних захворювань, діабету, геронтологічних захворювань, захворювань, які викликаються токсинами мікроорганізмів, а також алкоголізму, алкогольного цирозу печінки, анемії, пізньої порфірії, отруєнь солями перехідних металів.

Рівень техніки

Іони металів відіграють важливу роль як у нормальному функціонуванні клітин і всього організму, так і в розвитку патологій.

Відомі лікарські препарати, що здійснюють свою дію завдяки здатності хелатувати іони металів. У зв'язку з цим у даний час ведеться пошук нетоксичних сполук, здатних високоефективно і селективно хелатувати іони металів і придатних для біомедичного застосування.

Сполуки з хелатуючою здатністю виявлені серед різних класів сполук моно- і дитолів, дисульфідів, азосполук, нітрузоароматичних сполук, похідних поліамінокарбонових кислот, тіосемікарбазону, піридоксаль ізонікотиніолгідразону, хіноліну, адамантану, пірогалолу, фенантроліну, тіопірофосфатів і інших. Крім того, вони відзначені і серед інших природних сполук, таких як, наприклад, карнозин, фітин, пектин. Найбільший інтерес становлять сполуки, що мають кілька функціональних груп, здатні виступати в ролі донорів електронів при комплексоутворенні. У зв'язку з цим такі сполуки можуть являти собою ліганди, які специфічно взаємодіють з іонами металу або групи металів.

Широко відомими в даний час комплексоутворювачами є похідні поліамінокарбонових кислот (наприклад, ЕДТА), D-пеніциламін, поліциклічні криптанди, що успішно застосовуються при отруєнні важкими металами. Як хелатор заліза при деяких залізонадлишкових станах і гематохроматозі використовується дефероксамін. Крім цього, можливе застосування хелаторів при патологіях, пов'язаних із Са-надлишковими станами, наприклад, при артрозах, атеросклерозі, нирково-кам'яній хворобі. Відомо також, що хелатотерапія перешкоджає відкладенню холестерину і відновлює його рівень у крові, знижує кров'яний тиск, дозволяє уникнути ангіопластики, пригнічує небажані побічні ефекти деяких серцевих препаратів, видаляє кальцій з холестеринових бляшок, розчиняє тромби і відновлює еластичність кровоносних судин, нормалізує аритмію, перешкоджає старінню, відновлює силу серцевого м'яза і поліпшує функції серця, збільшує внутрішньоклітинний вміст калію, регулює мінеральний обмін, корисна при лікуванні хвороби Альцгеймера, перешкоджає виникненню раку, поліпшує пам'ять і виявляє множину інших позитивних ефектів. Однак сильні хелатори, застосовувані в даний час у хелатотерапії, як правило, мають токсичну дію, що виявляється, в основному, в ушкодженні слизової оболонки тонкої кишки і порушенні функції нирок. У деяких випадках при швидкому введенні великих кількостей відомих хелаторів можливе порушення збудливості м'язів і зсілості крові. Крім того, сильні хелатори можуть взаємодіяти з корисними біoeлементами (Na, K, Ca, Mg, Ca), а також можуть змінювати активність життєво важливих металоферментів [Зеленін К.М. "Комплекси в медицині", Соросівський Освітній Журнал, 2001, т.7, № 1, стор.45-50].

У зв'язку з цим проводиться активний пошук нових високоефективних хелаторів з хелатуючою здатністю, достатньою для здійснення біологічного ефекту *in vivo*, позбавлених побічних ефектів.

Особливо актуальна ідея застосування хелатотерапії у випадку вірусних захворювань, таких як ВІЛ, папілома людини, герпес, гепатит С і інші.

Перспективною мішенню для цього є цинк-зв'язувальні ділянки в структурі вірусних білків — так звані «цинкові пальці».

В даний час виявлено кілька сполук, що впливають на «цинкові пальці» важливих білків цих вірусів.

У статті Andreas J.K., *Boorganic & Medicinal chemistry*, 2003, v.11, p.4599-4613, описане похідне адамантану, що має тривіальну назву бананін, яке є хелатором іонів цинку. Передбачається, що воно хімічно підходить для видалення цинку з білка NCp7 ВІЛ. Азапохідне — азадикарбонамід, — що має зазначений вище механізм дії, знаходиться в І/ІІ стадії клінічних випробувань проти прогресуючого СНІДу.

У статті Rice W.G., Schaeffer C.A., Harten B., *Nature*, 1993, v.4, p.473-475, розкритий 3-нітрозобензамід, що видаляє цинк із NCp7 білка ВІЛ, інгібуючи реплікацію ВІЛ і його патогенність *in vitro* і *in vivo*.

Як мішень лікарських засобів була вибрана також ділянка типу «цинковий палець» білка Е6 вірусу папіломи людини. Цей вірус є можливим посередником у етіології цервікальної

карциноми.

У статті Beerheide W., Bernard H.-U., Tan Y.-J., Ganesan A.J., National Cancer Institute, 1999, v.91, № 14, 1211-1220, описані випробування *in vitro* азасполук, дисульфідних і нітрозароматичних похідних. Показано, що сполуки типу 4,4'-дитіодиморфоліну провокують вивільнення іонів цинку. У результаті спостерігали зміну структури вірусного білка і порушення його функцій, пов'язаних з біологією і патологією вірусу папіломи людини. Однак клінічні випробування даних сполук у цьому відношенні ще не закінчені, і про їхню ефективність можна судити тільки на підставі досліджень *in vitro*.

Зазначені вище сполуки розглядаються як перспективні для розвитку лікарських засобів проти цервікального раку, гострих кондилом і латентних папіломавірусних інфекцій статевих органів. Вірус гепатиту С належить до числа найбільш широко розповсюджених людських патогенів. Сучасна терапія гепатиту С основана практично винятково на використанні інтерферону, а також його комбінації з нуклеозидним аналогом — рибавирином [Козлов М.В., Поляков К.М., Іванов А.В., Біохімія, 2006, т.71, № 9, стор. 1253-12594]. Потрібно зазначити невисоку ефективність такої терапії.

Що стосується розвитку терапевтичних агентів проти вірусу гепатиту С, то однією з мішеней є NS3-серінова протеїназа, у підтримці стабільності структури якої важливу роль грає цинкова ділянка [Andrea Urbani, Renzo Bazzo, Maria Chiara Nardi, Daniel Oscar Cicero, Raffaele De Francesco, J. Biol. Chem, 1998, v.273, № 30, p. 18760-18769]. Інгібування або зміна її активності шляхом застосування сполук, здатних до витягування цинку, у деяких літературних джерелах оцінено як багатообіцяючу стратегію керування хворобою, викликану вірусом гепатиту С.

У статті Timothy L. Tellinghuisen, Matthew S. Paulson, Charles M. Rice, J. Virology, 2006, v. 80, № 15, p. 7450-7458, описано, що металохелатори (ЕДТА і 1,10-фенантролін) були ефективними інгібіторами протеази, оціненими відносно NS2/3 авторозщеплення. Є також інформація про те, що 1,10-фенантролін діяв у цьому випадку саме через хелатування цинку.

У статті Sperandio D., Gangloff A.R., Litvak J. Goldsmith R., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, v.12, № 21, 3129-3133, описаний скринінг групи бісбензімідазолів з метою пошуку інгібіторів серинової протеази NS3/NS4A вірусу гепатиту С, що також привів до ідентифікації відповідного потужного Zn^{2+} -залежного інгібітору.

При розробці нових підходів до терапії гепатиту С іншою привабливою мішенню можна назвати РНК-залежну РНК-полімеразу вірусу гепатиту С (вірусний білок NS5B), що має у своїй структурі цинк-зв'язувальну ділянку [Timothy L. Tellinghuisen, Matthew S. Paulson, Charles M. Rice, J. Virology, 2006, v. 80, № 15, p. 7450-7458].

Відомі в даний час інгібітори РНК-залежної РНК полімерази вірусу гепатиту С можна умовно розділити на два основні класи: похідні нуклеозидів і ненуклеозидні інгібітори різної природи [Maria Bretner, Acta biochemica polonica, 2005, v.52, № 1, p. 57-70]. Крім того, виявлено інгібування активності даного ферменту похідними пірогалолу. Примітно, що механізм інгібування похідними пірогалолу, як думають, полягає в хелатуванні катіонів магнію, що беруть участь у каталітичному акті на стадії перенесення фосфорильного залишку [Козлов М.В., Поляков К.М., Іванов А.В., Біохімія, 2006, т.71, № 9, стор. 1253-12594].

Захворювання, які викликаються герпесвірусами, широко поширені. Так, відомо декілька людських герпесвірусів — вірус простого герпесу 1 і 2 (HSV-1 і HSV-2), цитомегаловірус (CMV), вірус вітряної віспи, вірус Епштейна-Барра. Деструктивні дії, які при цьому виявляються на центральну нервову систему, викликають такі захворювання, як енцефаліт і менінгіт. Можна відзначити інтерес до досліджень впливу хелатуючих цинк сполук, наприклад, діетилентриамінпентаоцтової кислоти, на інгібування реплікації людського цитомегаловірусу *in vitro* [Kanekiyo M., Itoh N., Mano M., Antiviral Res., 2000, v. 47, p. 207-214].

Однак потрібно зазначити і той факт, що герпесвіруси, так само як і вищевказані віруси, мають білки, що містять мотив типу «цинковий палець». Хімічні зміни в «цинковому пальці» можуть приводити до вивільнення цинку і змін у структурі функціонування вірусних білків [Yan Chen, Christine M. Livingston, Stacy D. Carrington-Lawrence, J. of Virology, 2007, v.81, № 16, p. 8742-8751].

«Цинкові пальці» можуть слугувати мішенню для препаратів нового покоління антивірусної дії. Уже виявлено кілька таких сполук. Однак у даний час про їхню ефективність можна судити, тільки ґрунтуючись на дослідженнях, проведених *in vitro*.

Вищенаведена інформація дозволяє стверджувати про важливу роль іонів металів як у нормальному функціонуванні клітин і всього організму, так і в розвитку патологій. Здатність деяких сполук до хелатування іонів металів може бути основою для створення препаратів, здатних до лікування різноманітних захворювань, зокрема, вірусних.

У статті Megan Whitnall, Jonathan Howard, Prem Ponka, "A class of iron chelators with a wide

spectrum of potent antitumor activity that overcomes resistance to chemotherapeutics", PNAS, 2006, v. 103, № 40, p. 14901-14906, розкриті ефективні хелатори заліза, що демонструють високу антипроліферативну і протипухлинну активність, порівнянню з активністю відомих цитостатиків, і перспективні для клінічних досліджень.

5 У статті Kik K., Szmigiero L., "Dexrazoxane (ICRF-187)- a cardioprotectant and modulator of some anticancer drugs", Postepy Hig Med Dosw Online, 2006, v. 60, p. 584-590, зазначено, що деякі хелатори заліза можуть бути використані як «помічники» при протиракової терапії, тому що мають кардіопротекторну дію.

10 Хелатування іонів міді інгібує ангиогенез і зменшує ріст пухлини [Yu Yu, Jacky Wong, David B. Lovejoy, "Chelators at the cancer coalface: Desferrioxamine to Triapine and Beyond", Clin. Cancer Res., 2006, v. 12, p. 6876-6883].

Хелатор цинку — кліохінол, — зв'язуючи іони Zn^{2+} , викликає апоптоз ракових клітин людини [Haijun Yu, Yunfeng Zhou, Stuart E. Lind, "Clioquinol targets zinc to lysosomes in human cancer cells", Biochem. J., 2009, v. 417, p. 133-139].

15 Як інгібітори альдегіддегідрогенази хелатори використовуються для лікування алкоголізму [Shian S.G., Kao Y.R., Wu F.Y., Wu C.W., "Inhibition of invasion and angiogenesis by zinc-chelating agent disulfiram", Mol. Pharmacol., 2003, v. 64(5), p. 1076-84], а також при алкогольному цирозі печінки, залізнадлишкової анемії, пізньої порфірії шкіри [Schroterova L., Kaiserova H., Baliharova V., "The effect of new lipophilic chelators on the activities of cytosolic reductases and P450
20 cytochromes involved in the metabolism of antracyclin as antibiotics: studies in vitro", Physiol Res., 2004, v. 53(6), p. 683-691].

Активність деяких антиоксидантів зумовлена хелатуванням іонів перехідних металів (Fe, Cu), що супроводжується зниженням металозалежного перекисного окислювання ліпідів [Babizhayev M.A., Seguin Marie-C., Gueynej J., Evstigneev R.P., Ageyeva E.A., Zheltuchina G.A., "L-Carnosine(-alanyl-L-histidine) and carbinine f-alanylhistamine) act as natural antioxidants with
25 hydroxyl-radical-scavenging and lipid-peroxidase activities", Biochem. J., 1994, v. 304, p. 509-516].

Застосування антиоксидантів може сприяти розсмоктуванню катаракти, усуває захворювання сітківки і знижує потребу в інсуліні в діабетиків, усуває пігментацію шкіри, а також сприяє усуненню наслідків інсульту. Хелатування корисно також при лікуванні запальних
30 захворювань, таких як остеоартрити, ревматоїдні артрити. [Зеленін К.М., "Комплекси в медицині", Соросівський Освітній журнал, 2001, т. 7, №1, стор. 45-50].

Хелатори можуть бути використані в медицині як комплекси для транспортування і легкого виведення з організму миш'яку, ртуті, сурми, кобальту, цинку, хрому, нікелю [Жолнін А. В., "Комплексні сполуки", Челябінськ: ЧГМА, 2000, стор. 28].

35 Відоме інгібування ботулінічного токсину за допомогою хелатування іонів цинку [Anne C., Blommaert A., "Thio-derived disulfides as potent inhibitors of botulinum neurotoxin B: implications of zinc interaction", Bioorg. Med. Chem., 2003, v. 11(21), p. 4655-60], крім того, хелатування захищає при газовій гангрени [Зеленін К.М., "Комплекси в медицині", Соросівський Освітній журнал, 2001, т. 7, №1, стор. 45-50].

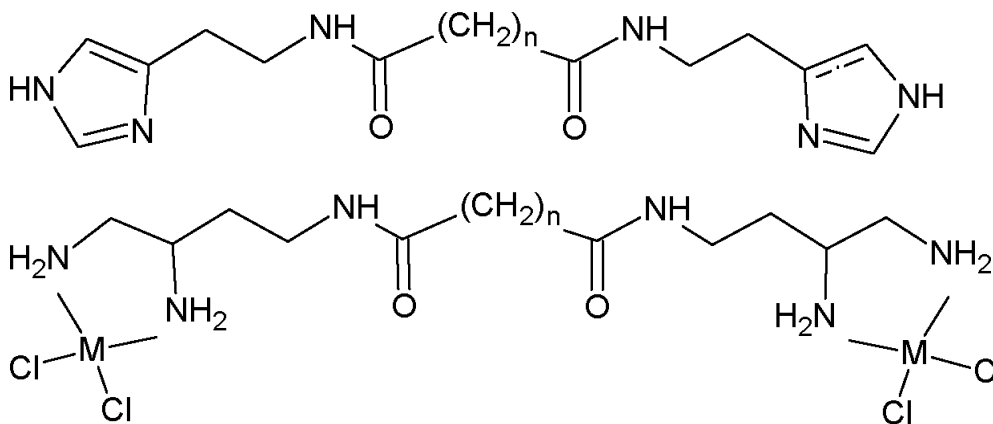
40 Хелатотерапія корисна при лікуванні нейродегенеративних захворювань, зокрема, хвороби Альцгеймера, сприяючи поліпшенню пам'яті [Bossy-Wetzel E., Schwarzenbacher R., Lipton S.A., "Molecular pathways to neurodegeneration", Nat. Med, 2004, v. 10, p. 2-9]; хвороби Паркінсона [Kevin J. Barnham, Colin L. Masters, Ashley I. Bush, "Neurodegenerative diseases and oxidative stress, Nature Reviews Drug Discovery, 2004, v. 3, p. 205-214]; хвороби Вільсона [Yu Yu, Jacky
45 Wong, David B. Lovejoy, "Chelators at the Cancer Coalface: Desferrioxamine to Triapine and Beyond", Clin. Cancer Res. 2006, v. 12, p. 6876-6883]; хвороби Гентінгтона [Whitnall M., Richardson D.R., "Iron: a new target for pharmacological interention in neurodegenerative diseases", Semin Pediatr Neurol, 2006, v. 13, p. 186-197]; бічного аміотрофічного склерозу [Kevin J. Bernham, Colin L. Masters, Ashley I. Bush, "Neurodegenerative diseases and oxidative stress", Nature Reviews
50 Drug Discovery, 2004, v. 4] і пріонних захворювань [Daniel L. Cox, Jianping Pan, Rajiv R.P. Singh, "A Mechanism for Copper Inhibition of Infection Prion Conversion", Biophysical Journal, 2006, v. 91, L11-L13]. Хелатори перешкоджають виникненню раку [Megan Whitnall, with a wide spectrum of potent antitumor activity that overcomes resistance to chemotherapeutics", PNAS, 2006, v. 103, № 40, p. 14901-14906].

55 Значне місце в ряді відомих хелаторів займають похідні гетероциклічних сполук, наприклад, імідазолу, що містять у своєму складі імідо- і амідогрупи.

У статті M.A. Podyminogin, V.V. Vlassov, "Synthesis RNA-cleaving molecules mimicking ribonuclease A active center. Design and cleavage of tRNA transcripts", Nucleic Acids Research, 1993, v. 21, №25, стор. 5950-5956, описане бісрістамінове похідне глутарової кислоти, що може
60 служити моделлю активного центра нуклеаз і виявляє слабку активність при розщепленні

молекул PHK.

У статті Elfriede Schuhmann et al., "Bis[platinum(II)] and Bis[Palladium (II)] complexes of α,ω -Dicarboxylic Acid Bis(1,2,4-triaminobutane- N^4)-Amides", Inorg. Chem., 1995, v. 34, p. 2316-2322, описані бісгістамінові похідні глутарової і адипінової кислот, що є проміжними сполуками для синтезу комплексів із платиною і паладієм:



$n=3-6,8$
 $M=Pt, Pd$

Спосіб синтезу N^1,N^1 -глутарилбіс(гістаміну), що включає взаємодію гістаміну дигідрохлориду і дихлорангідриду глутарової кислоти в диметилформаміді в присутності 4-кратного надлишку триетиламіну, описаний у статті Elfriede Schuhmann et al., "Bis[platinum(II)] and Bis[Palladium (II)] complexes of α,ω -Dicarboxylic Acid Bis(1,2,4-triaminobutane- N^4)-Amides", Inorg. Chem., 1995, v. 34, p. 2316-2322.

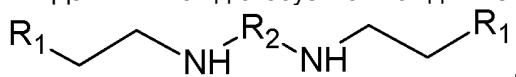
Авторами даного винаходу вперше було виявлено, що бісгістамінове похідне глутарової кислоти, а саме — N^1,N^1 -глутарил біс(гістамін), — здатне до утворення комплексів з іонами металів.

Таким чином, метою даного винаходу є одержання біосумісних гетероциклічних хелаторів іонів металів і їхнє застосування як лікарського засобу для лікування і/або профілактики різних захворювань, використовуючи здатність сполук, що заявляються, хелатувати іони металів.

Задачею винаходу також є розробка простих, що використовують доступні реагенти, способів одержання таких сполук.

Короткий опис винаходу

Даний винахід стосується похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I:



у якій

R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;

R_2 являє собою групу $-C(O)-R_3-C(O)-$, де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4;

або їх фармацевтично прийнятних солей.

Даний винахід також стосується похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I, що мають здатність хелатувати іони металів (Zn, Cu, Fe, Mg, Ca й ін.); а також їх застосування як засобу для профілактики і/або лікування серцево-судинних, вірусних, онкологічних, нейродегенеративних, запальних захворювань, діабету, геронтологічних захворювань, а також захворювань, які викликаються токсинами мікроорганізмів, а також алкоголізму, алкогольного цирозу печінки, анемії, пізньої порфірії, отруєнь солями перехідних металів.

Даний винахід також стосується способів одержання сполук загальної формули I, що включають:

взаємодію дикарбонової кислоти і відповідного аміну при нагріванні; або

взаємодію дикарбонової кислоти з N-гідроксисукцинімідом у присутності N,N'-дициклогексилкарбодіміду з одержанням відповідного біс-N-оксисукцинімідного ефіру, який конденсують з аміном; або

взаємодію діефіру дикарбонової кислоти з гідразингідратом, обробку отриманого

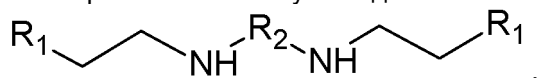
дигідразиду нітритом натрію з одержанням відповідного азиду, який конденсують з аміном; або нагрівання розчину іміду, утвореного з дикарбонової кислоти, і відповідного аміну в органічному розчиннику; або

взаємодію відповідного аміну і дикарбонової кислоти в молярних співвідношеннях 2:1 у присутності конденсуючого агента.

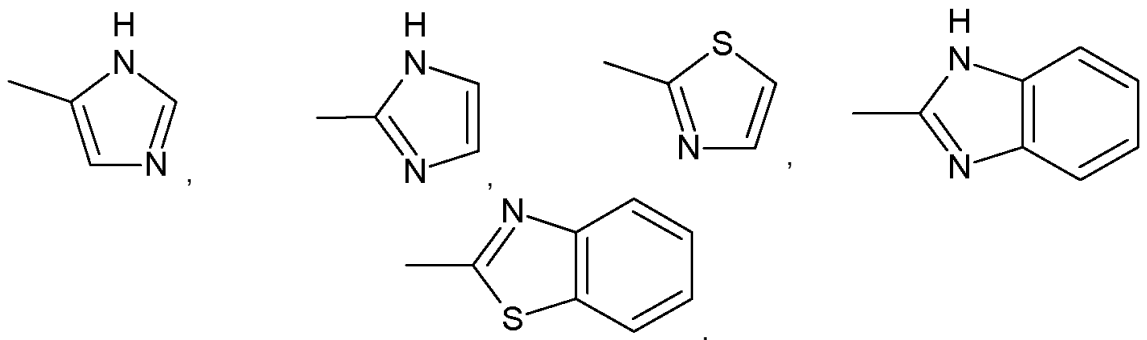
Пропоновані способи одержання гетероциклічних біспохідних дикарбонових кислот загальної формули I прості в здійсненні, протікають у досить м'яких умовах, без утворення побічних продуктів, технологічні, дозволяють одержувати цільові продукти з гарним виходом (до 82%) і високим ступенем чистоти.

Детальний опис винаходу

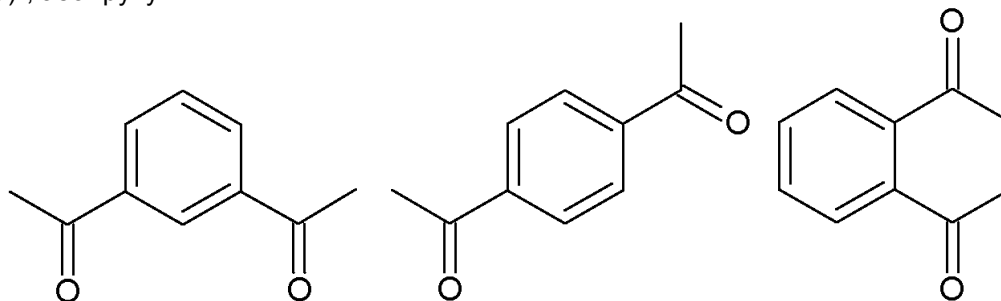
Переважними сполуками даного винаходу є сполуки загальної формули I:



де R_1 являє собою групу, вибрану з:



R_2 являє собою групу, вибрану з: $-C(O)-(CH_2)_0-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_1-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$, або групу



Найбільш переважними сполуками даного винаходу є сполуки, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Номер сполуки	Структура
1	
2	

Таблиця 1 (продовження)

Номер сполуки	Структура
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

Як фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом можуть бути використані адитивні солі органічних кислот (наприклад, формиат, ацетат, малеат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат і ін.), адитивні солі неорганічних кислот (наприклад, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат і ін.), солі з амінокислотами (наприклад, сіль аспарагінової кислоти, сіль глутамінової кислоти і т. д.), переважно хлорідрати і ацетати.

Найбільш переважними відомими сполуками, що можуть бути використані у фармацевтичній композиції і способі лікування за даним винаходом, є похідні глутаримідів, представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Номер сполуки	Структура
11	
12	

Сполуки даного винаходу можуть бути отримані способом, що включає конденсацію дикарбонової кислоти загальної формули II:

5 $R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4$,

де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4,

R_4 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл,

10 і аміну загальної формули III:

$NH_2-(CH_2)_2-R_1$,

де R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;

15 при нагріванні, необов'язково в присутності розчинника.

Переважає використання диметилового ефіру, і нагрівання до температури 150-170 °C, ще більш переважно проводити конденсацію при кипінні.

Як розчинники можуть бути використані диглім або спирти, найбільш переважно ізоаміловий спирт.

20 Ще одним способом одержання похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I є спосіб, що включає взаємодію дикарбонової кислоти загальної формули II:

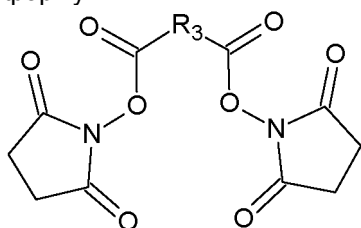
$R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4$,

де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, або феніл,

25 n являє собою ціле число від 0 до 4,

R_4 являє собою водень,

з N-гідроксисукцинімідом у присутності N,N'-дициклогексилкарбодііміду в N,N-диметилформаміді з одержанням відповідного біс-N-оксисукцинімідного ефіру, загальної формули IV:



30 що конденсують з аміном загальної формули III:

$NH_2-(CH_2)_2-R_1$,

де R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою.

35 Переважає охолодження до температури 0-5°C.

Ще одним способом одержання похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I є спосіб, що включає взаємодію ефіру дикарбонової кислоти загальної формули II:

$R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4$,
де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4,

R_4 являє собою C_1-C_6 алкіл,

з гідразингідратом в органічному розчиннику з одержанням бісгідразиду загальної формули V:

$H_2N-NH-C(O)-R_3-C(O)-NH-NH_2$,

обробку бісгідразиду нітритом натрію в кислому середовищі при температурі близько $0^\circ C$ з одержанням бісазиду загальної формули VI:

$N^+-N^+=N-C(O)-R_3-C(O)-N=N^+-N^-$,

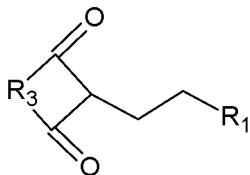
конденсацію бісазиду з аміном загальної формули III:

$NH_2-(CH_2)_2-R_1$,

де R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою, в органічному розчиннику.

Переважаю як органічний розчинник використовують спирти, найбільш переважно ізопропанол. Спосіб простий, але застосовуваний у випадку, якщо кількість метиленових ланок у вихідній дикарбоновій кислоті більше або дорівнює трьом, тому що одержувані в процесі синтезу бісазиди для кислот з меншим числом метиленових груп нестабільні.

Похідні бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I також можуть бути отримані способом, що включає конденсацію іміду загальної формули VII:



де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, n являє собою ціле число від 0 до 4,

з еквімолярною кількістю аміну загальної формули III:

$NH_2-(CH_2)_2-R_1$,

де R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою,

в органічному розчиннику при нагріванні.

Переважаю як органічний розчинник використовують спирти, найбільш переважно ізопропанол, і конденсацію проводять при кип'ятінні.

Ще одним способом даного винаходу є спосіб одержання похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I, що включає взаємодію дикарбонової кислоти загальної формули II:

$R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4$,

де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4,

R_4 являє собою водень,

і аміну загальної формули III:

$NH_2-(CH_2)_2-R_1$,

де R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;

при молярному співвідношенні 1:2-2,5 у розчині тетрагідрофурану в присутності конденсуючого агента, переважно карбонілдіімідазолу.

Даний винахід також стосується лікарського засобу, фармацевтичної композиції, що містить похідні бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I, і способу, що включає введення похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I, для профілактики і/або лікування в людини і тварин вірусних захворювань, зокрема захворювань, викликаних вірусом гепатиту С, вірусом папіломи людини, ВІЛ або онкогенними РНК вірусами, такими як вірус лейкемії; серцево-судинних захворювань, зокрема захворювань, викликаних кардіотоксичністю цитостатиків, відкладенням холестерину, підвищенням кров'яним тиском; захворювань, пов'язаних з металозалежними реакціями вільнорадикального окислювання, зокрема

геронтологічних захворювань, таких як катаракта, захворювання сітківки, пігментація шкіри; наслідки інсульту; атеросклероз; запальних захворювань, таких як остеоартрит, ревматоїдний артрит;

діабету і його судинних ускладнень; нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, Вільсона, Гентінгтона, бічного аміотрофічного склерозу, пріонних захворювань;

онкологічних захворювань; захворювань, які викликаються токсинами мікроорганізмів, зокрема, ботулізму або газової гангрені;

алкоголізму й алкогольного цирозу печінки; залізнадлишкової анемії, пізньої порфірії; отруєнь солями перехідних металів.

Сполуки даного винаходу вводяться в ефективній кількості, що забезпечує бажаний терапевтичний результат.

Сполуки загальної формули (I) можуть бути введені перорально, місцево, парентерально, інтраназально, інгаляційно і ректально у вигляді стандартних лікарських форм, що містять нетоксичні фармацевтично прийнятні носії. Використовуваний у даному описі термін «парентеральне введення» означає підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові або внутрішньогрудні ін'єкції або вливання.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені пацієнту в дозах, що складають від 0,1 до 100 мг/кг ваги тіла в день, переважно у дозах від 0,25 до 25 мг/кг один або більше разів у день.

При цьому потрібно зазначити, що конкретна доза для кожного конкретного пацієнта буде залежати від багатьох факторів, включаючи активність даної використовуваної сполуки, вік, вага тіла, стать, загальний стан здоров'я і режим харчування пацієнта, час і спосіб введення лікарського засобу, швидкість його виведення з організму, конкретно використовуваної комбінації лікарських засобів, а також важкості захворювання в даного індивіда, що піддається лікуванню.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом містять сполуку загальної формули (I) у кількості, ефективній для досягнення бажаного результату, і можуть бути введені у вигляді стандартних лікарських форм (наприклад, у твердій, напівтвердій або рідкій формі), що містять сполуки даного винаходу як активний інгредієнт у суміші з носієм або наповнювачем, придатним для внутрішньом'язового, внутрішньовенного, перорального, сублінгвального, інгаляційного, інтраназального і інтраректального введення. Активний інгредієнт може бути включений у композицію разом зі звичайно використовуваними нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями, придатними для виготовлення розчинів, таблеток, пігулок, капсул, драже, емульсій, суспензій, мазей, гелів і будь-яких інших лікарських форм.

Як наповнювачі можуть бути використані різні речовини, такі як сахариди, наприклад, глюкоза, лактоза або сахароза, маніт або сорбіт, похідні целюлози і/або фосфати кальцію, наприклад, трикальций фосфат або кислий фосфат кальцію, як зв'язувальний компонент можуть бути використані, такі як крохмальна паста, наприклад, кукурудзяний, пшеничний, рисовий, картопляний крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і/або полівінілпіролідон. При необхідності можуть бути використані розпушувальні агенти, такі як вищезгадані крохмалі і карбоксиметилкрохмаль, поперечноштитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію.

Можуть бути використані необов'язкові добавки, такі як агенти, що регулюють текучість, і мастильні агенти, такі як діоксид кремнію, тальк, стеаринова кислота і її солі, такі як стеарат магнію або стеарат кальцію, і/або пропіленгліколь.

Ядро драже звичайно покривають шаром, що стійкий до дії шлункового соку. Для цієї мети можуть бути використані концентровані розчини сахаридів, що можуть необов'язково містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, і придатні органічні розчинники або їх суміші.

Як добавки можуть бути також використані стабілізатори, загусники, барвники й віддушки.

Як мацева основа можуть бути використані вуглеводневі мазеві основи, такі як вазелін білий і жовтий (Vaselinum album, Vaselinum flavum), вазелінове масло (Oleum Vaselini), мазь біла і рідка (Unguentum album, Unguentum flavum), а як добавки для надання більш густої консистенції — такі як твердий парафін і віск; абсорбтивні мазеві основи, такі як гідрофільний вазелін (Vaselinum hydrophylicum), ланолін (Lanolinum), кольдкрем (Unguentum leniens); мазеві основи, що змиваються водою, такі як гідрофільна мазь (Unguentum hydrophylum); водорозчинні мазеві основи, такі як поліетиленгліколева мазь (Unguentum Glycolis Polyaethyleni), бентонітові основи й інші.

Як основа для гелів можуть бути використані метилцелюлоза, натрієва сіль

карбоксиметилцелюлози, оксипропілцелюлоза, поліетиленгліколь або поліетиленоксид, карбопол.

Як основа для супозиторія можуть бути використані основи, не розчинні у воді, такі як олія какао; основи, розчинні в воді або такі, що змішуються з водою, такі як желатино-гліцеринові або поліетиленоксидні; комбіновані основи — мильно-гліцеринові.

При приготуванні стандартної лікарської форми кількість активного інгредієнта, використовуюваного в комбінації з носієм, може варіюватися залежно від реципієнта, що піддається лікуванню, від конкретного способу введення лікарського засобу.

Так, наприклад, при використанні сполук даного винаходу у вигляді розчинів для ін'єкцій, вміст активного агента в них становить до 5% за масою. Як розріджувачі можуть бути використані 0,9% розчин хлориду натрію, дистильована вода, розчин новокаїну для ін'єкцій, розчин Рінгера, розчин глюкози, специфічні добавки для розчинення. При введенні в організм сполук даного винаходу у вигляді таблеток і супозиторіїв, їхня кількість становить до 200 мг на стандартну лікарську форму.

Лікарські форми даного винаходу одержують за стандартними методиками, такими як, наприклад, процеси змішування, гранулювання, формування драже, розчинення і ліофілізація.

Детальний опис сполук даного винаходу, їхнього одержання і дослідження активності представлені в нижченаведених прикладах, призначених для ілюстрації переважних варіантів винаходу, і не обмежують його об'єм.

Приклади синтезу похідних глутаримідів загальної формули I
Засоби і методи

Індивідуальність отриманих сполук перевіряють методом ТШХ на пластинках "Kieselgel 60 F254" (фірми "Merck", Німеччина) у системі розчинників: піридин-оцтова кислота-вода (20:6:11) - система А, А:етилацетат 3:1 (1), хлороформ-метанол 9:1 (2).

Електрофорез на папері (папір для електрофорезу Кондопозського ЦБК, 120×320 мм) проводять у буфері з рН 5,1 складу піридин-оцтова кислота-вода 12:10:1000 у камері (150×320×150 мм) із градієнтом 15 В/см протягом 1,5 години.

Хроматограми і електрофореграми виявляють хлор-тетраметилбензідиним реактивом і реактивом Паулі.

Температуру плавлення визначають на приладі ПТП (завод лаб. приладів, Росія, м. Клин).

Спектри ІЧ-Фур'є знімають у таблетках КВг на приладі "Magna 750" ("Nicolet" (США)).

Спектри ¹H-ЯМР реєструють на приладі AMX-400 (Німеччина), Bruker DPX-400 (Німеччина).

Мас-спектри високого розрізнення одержують на часопробіотному мас-спектрометрі методом матричної лазерно-десорбційної іонізації з використанням як матриці 2,5-дигідроксибензойної кислоти, на приладі Ultraflex ("Bruker", Німеччина).

PX/MC-система аналізу багатоконпонентних сумішей Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avp, мас-спектрометр PE SCIEX API 165 (150), (Канада).

Аналітичну обернено-фазову ВЕРХ проводили на приладі: хроматограф HPLC Shimadzu в умовах: колонка Luna C18 (2) 100 А, 250×4,6 мм (сер.599779-23), градієнт елюювання в системі фосфатний буферний розчин рН 3,0:метанол (умови А). На приладі хроматограф Beckman (USA) «System Gold» з УФ-детектором (λ=220 нм), колонка «Gemini» 3-18, 150×2,0 мм Phenomenex, рухома фаза градієнт у 0,05 М фосфатному буфері (рН 3,0) 90% MeCN у воді, швидкість елюції 0,25 мл/хв, інжекція по 10 мкл (умови Б).

Приклад 1

Біс-1,5-(N^β-гістамініл)глутарова кислота; (N,N'-біс-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]пентандіамід (сполука 11)

До 5 г (0,031 моль) диметилового ефіру глутарової кислоти додають 8 г (0,072 моль) гістаміну і нагрівають при 170°C протягом 3,5-4 год. до припинення виділення парів метилового спирту. Повноту протікання реакції контролюють методом ТШХ або електрофорезу. Потім реакційну масу суспендують у ізопропіловому спирті і залишають на 24 год. при +4°C. Продукт відокремлюють, промивають ізопропіловим спиртом, сушать. Вихід 6,8 г (69%). R_f 0,42 (1). E⁺49 мм. Т.пл. 166-168°C. PX/MC, індивідуальний пік, час утримування 0,3 хв [M+H]⁺=319. ВЕРХ в умовах А, індивідуальний пік, час утримування 5,58 хв. Спектр ¹H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч., J/Гц): 1,70 (пент., 2H, CH₂CH₂CH₂, J=7,3 Гц), 2,03 (т, 4H, CH₂CH₂CH₂, J=7,3 Гц), 2,61 (т, 4H, CCH₂CH₂N, J=7,5 Гц), 3,26 (кв., 4H, CCH₂CH₂N, J=7,5 Гц), 6,76 (шир.с, 2H, CCH), 7,50 (с, 2H, NCHN), 7,94 (шир.т, 2H, NH). Спектр ІЧ-Фур'є (у таблиці КВг, ν, см⁻¹): 1651 (ν C=O амід I), 1580 (δ NH амід II), 1425 (-CH₂-CO-). Знайдено, %: С 56,40, Н 6,86, N 26,31. C₁₅H₂₂N₆O₂. Обчислено, %: С 56,59, Н 6,96, N 26,40.

Приклад 2

Біс-1,4-(N^β-гістамініл)бурштинова кислота; (N,N'-біс-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]бутандіамід)

(сполука 3)

До 5,5 г (0,046 моль) бурштинової кислоти додають 12,2 г (0,11 моль) гістаміну і нагрівають при 170°C протягом 3,5-4 год. до припинення виділення парів води. Повноту протікання реакції контролюють методом ТШХ або електрофорезу. Потім реакційну масу суспендують у 50 мл води і залишають на 24 год. при +4°C. Продукт відокремлюють, промивають водою, сушать. Вихід 10,7 г (76%). R_f 0,51 (1). E^{+51} мм. Т.пл. 230-231°C. $[M+H]^+$ 304,95. Спектр 1H -ЯМР (D_2O): δ , м.ч.: 2,48 (с, 4H, CH_2 -Suc), 2,80-2,84 (т, 4H, β - CH_2 -HA), 3,44-3,48 (т, 4H, α - CH_2 -HA), 6,97 (с, 2H, 5-CH-Im), 7,78 (с, 2H, 2-CH-Im). Спектр ІЧ-Фур'є (у таблиці KBr, ν , cm^{-1}): 1634 (ν C=O амід I), 1583 (δ NH амід II), 1429 ($-CH_2-CO-$). Знайдено, %: C 55,40, H 6,66, N 27,31. $C_{14}H_{20}N_6O_2$. Обчислено, %: C 55,25, H 6,62, N 27,61.

Приклад 3

Біс-1,3-(N^B -гістамініл)малонова кислота; (N,N'-біс-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]пропандіамід) (сполука 2)

До 6,4 г (0,039 моль) діетилового ефіру малонової кислоти додають 9,0 г (0,081 моль) гістаміну і нагрівають при 170°C протягом 2,5-3 год. до припинення виділення парів етилового спирту. Повноту протікання реакції контролюють методом ТШХ або електрофорезу. Потім реакційну масу суспендують у 20 мл води і залишають на 72 год. при +4°C. Продукт відокремлюють, промивають ізопропіловим спиртом, сушать. Вихід 5,0 г (44%). R_f 0,41 (1). E^{+57} мм. Т.пл. 187-188°C. Спектр 1H -ЯМР (D_2O): δ , м.ч.: 2,74-2,78 (т, 4H, β - CH_2 -HA), 3,15 (с, 2H, CH_2 -Mal), 3,41-3,44 (т, 4H, α - CH_2 -HA), 6,78 (с, 2H, 5-CH-Im), 7,66 (с, 2H, 2-CH-Im). Спектр ІЧ-Фур'є (у таблиці KBr, ν , cm^{-1}): 1643 (ν C=O амід I), 1574 (δ NH амід II), 1426 ($-CH_2-CO-$). Знайдено, %: C 53,24, H 6,51, N 28,56. $C_{13}H_{18}N_6O_2$. Обчислено, %: C 53,78, H 6,25, N 28,95.

Приклад 4

Біс-1,2-(N^B -гістамініл)щавелева кислота; (N,N'-біс-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]етандіамід) (сполука 1)

До розчину 7,3 г (0,05 моль) діетилового ефіру щавлевої кислоти в 35 мл ізоамілового спирту додають 12,2 г (0,11 моль) гістаміну і кип'ятять протягом 4 год. Повноту протікання реакції контролюють методом ТШХ або електрофорезу. Реакційну суміш залишають на 16 год. при +4°C. Осад відокремлюють, промивають ізопропіловим спиртом, сушать. Вихід 10 г (72%). R_f 0,55 (1). E^{+55} мм. Т.пл. 235-236°C. Спектр 1H -ЯМР ($DMCO$): δ , м.ч.: 2,66-2,72 (т, 4H, β - CH_2 -HA), 3,33-3,41 (м, 4H, α - CH_2 -HA), 6,81 (с, 2H, 5-CH-Im), 7,54 (с, 2H, 2-CH-Im), 8,78-8,84 (т, 2H, NH-CO). Спектр ІЧ-Фур'є (у таблиці KBr, ν , cm^{-1}): 1651 (ν C=O амід I), 1566 (δ NH амід II), 1425 ($-CH_2-CO-$). Знайдено, %: C 52,24, H 5,51, N 29,97. $C_{12}H_{16}N_6O_2$. Обчислено, %: C 52,17, H 5,84, N 30,42.

Приклад 5

Біс-1,3-(N^B -гістамініл)ізофталева кислота (сполука 6)

У 30 мл диметилформаміду розчиняють 5 г (30 ммоль) ізофталевої кислоти і 7,93 г (69 ммоль) N-гідроксисукциніміду. До отриманого розчину, охолодженого до 5 °C, додають охолоджений розчин 14,24 г (69 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду в 10 мл диметилформаміду, реакційну суміш залишають на ніч при 5 °C. Сечовину відокремлюють, промивають 15 мл диметилформаміду і сушать. Виходячи з маси отриманої сечовини, вихід реакції вважають таким, що дорівнює 80%. Розчин N-гідроксисукцинімідного діефіру ізофталевої кислоти охолоджують до 5 °C, після чого до нього порціями доливають розплав 6,84 г (61,6 ммоль) гістаміну. Реакційну суміш залишають на 2 год. Розчинник видаляють у вакуумі. Залишок, що являє собою жовте масло, розчиняють у 120 мл води і пропускають через колонку з Amberlite IRA-96 (27×115). Фракції, що містять продукт, поєднують. Кристали цільового продукту, що випали, відокремлюють. Отриманий технічний продукт перекристалізують із суміші 35 мл ізопропанолу з 10 мл води. Кристали продукту фільтрують, промивають водою (3×30 мл) і ізопропанолом (2×13 мл), сушать. Одержують цільовий продукт у вигляді білих кристалів. Вихід 1,55 г (18%, рахуючи на гістамін, або 14% — на ізофталеву кислоту). R_f 0,42 (1). Т.пл. 218-219°C. E^{+40} мм. Мас-спектр: $[M+1]^+$ 353. Спектр 1H -ЯМР: (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ , м.ч.: 2,74-2,79 (т, 4H, β - CH_2 -Ha), 3,46-3,52 (т, 4H, α - CH_2 -Ha), 6,81 (с, 2H, 5-CH-Im), 7,52-7,56 (м, 3H, ArH+2-CH-Im), 7,92-7,95 (д, 2H, ArH), 8,28 (с, 1H, ArH), 8,65 (шир.с, 2H, -C(O)-NH-), 11,80 (шир.с, 2H, -NH-). ВЕРХ в умовах Б, індивідуальний пік, час виходу 12,5 хв.

Приклад 6

Біс-1,5-(N^B -гістамініл)глутарова кислота; (N,N'-біс-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]пентандіамід) (сполука 11)

До розчину 13,2 г (0,10 моль) глутарової кислоти в 50 мл метанолу при охолодженні і перемішуванні порціями додають 8 мл PCl_3 . Розчинник з реакційної суміші видаляють у вакуумі. Отриманий залишок переганяють у вакуумі. Одержують 14,7 г (92%) диметилового ефіру глутарової кислоти з т.кипін. 110-112 °C.

До 20 мл ізопропілового спирту доливають 7,5 мл гідразингідрату, нагрівають до кипіння і по краплях додають 8 г (0,05 моль) диметилового ефіру глутарової кислоти, реакційну суміш залишають при +20 °С на 16 год. Продукт, що випав в осад, відокремлюють, промивають ізопропіловим спиртом. Сушать. Одержують 7,3 г (91%) дигідразиду глутарової кислоти з т.пл. 210-212 °С.

До розчину 1,61 г (0,010 моль) дигідразиду глутарової кислоти в суміші 20 г льоду з 2,5 мл соляної кислоти і 10 мл попередньо охолодженого хлороформу при перемішуванні порціями додають 1,45 г (0,021 моль) нітриту натрію. Шар хлороформу відокремлюють, промивають 10 мл охолодженої до +4°С води і доливають до охолодженого розчину 2,6 г (0,023 моль) гістаміну в 5 мл ізопропанолу. Реакційну суміш залишають при +20°С на 2 год., потім розчинник видаляють у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 20 мл води і пропускають через колонку з 50 мл іонообмінної смоли КУ-2-20 у Н⁺-формі. Смолу промивають 0,5%-ним розчином аміаку, збираючи фракції продукту, що не містить гістамін. Елюати поєднують, розчинник видаляють у вакуумі, отриманий залишок перекристалізують з 2 мл ізопропанолу, сушать. Одержують 1,8 г (55%). R_f 0,42 (1). E⁺49 мм. Т.пл. 166-168°С. Спектр ¹Н-ЯМР (D₂O): δ, м.ч.: 1,73-1,78 (м, 2Н, β-CH₂-Glt), 2,10-2,15 (т, 4Н, α-CH₂-Glt), 2,78-2,82 (т, 4Н, β-CH₂-HA), 3,43-3,48 (т, 4Н, α-CH₂-HA), 6,94 (с, 2Н, 5-CH-Im), 7,69 (с, 2Н, 2-CH-Im). Спектр ІЧ-Фур'є (у таблиці KBr, ν, см⁻¹): 1651 (ν C=O амід І), 1580 (δ NH амід ІІ), 1425 (-CH₂-CO-). Знайдено, %: С 56,40, Н 6,86, N 26,31. C₁₅H₂₂N₆O₂. Обчислено, %: С 56,59, Н 6,96, N 26,40.

Приклад 7

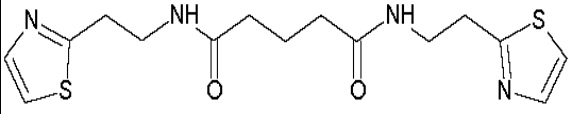
Біс-1,5-(N^β-гістамініл)адипінова кислота; (N,N'-біс-[2-(1Н-імідазол-4-іл)етил]гександіамід) (сполука 12)

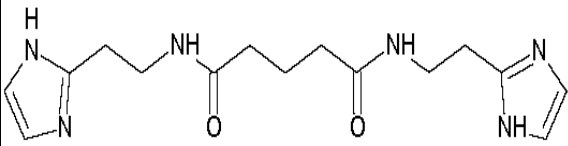
До розчину 7,40 г (0,05 моль) адипінової кислоти в 25 мл метанолу при охолодженні по краплях додають 4 мл трихлористого фосфору. Розчинник з реакційної суміші видаляють у вакуумі, отриманий залишок переганяють у вакуумі. Одержують 7,5 г (86%) диметилового ефіру адипінової кислоти, т.кипін. 115-117 °С.

До суміші 20 мл ізопропілового спирту і 5 мл гідразингідрату, нагрітої до кипіння, по краплях додають 7,5 г (0,04 моль) диметилового ефіру адипінової кислоти, реакційну суміш залишають при +20° на 16 год. Продукт, що випав в осад, відокремлюють, промивають ізопропіловим спиртом, сушать. Одержують 6,2 г (83%) дигідразиду адипінової кислоти з т.пл. 182-182,5 °С.

До розчину 2,2 г (0,013 моль) дигідразиду адипінової кислоти в суміші 30 г льоду з 3 мл соляної кислоти і 15 мл охолодженого хлороформу при перемішуванні поступово порціями присипають 1,8 г (0,026 моль) нітриту натрію. Шар хлороформу відокремлюють, промивають 10 мл охолодженої до +4°С води і доливають до охолодженого розчину 3 г (0,027 моль) гістаміну в 8 мл ізопропанолу. Повноту протікання реакції контролюють методом ТШХ або електрофорезу. Реакційну суміш залишають на 24 год. при +4°С, осад відокремлюють, промивають ізопропіловим спиртом, перекристалізують з води, сушать. Одержують 2,8 г (65%). R_f 0,48 (1). E⁺45 мм. Т.пл. 184-186°С. [M+H]⁺ 332,92. Спектр ¹Н-ЯМР (D₂O): δ, м.ч.: 1,37-1,41 (м, 4Н, β-CH₂-Adip), 2,11-2,15 (м, 4Н, α-CH₂-Adip), 2,74-2,78 (т, 4Н, β-CH₂-HA), 3,40-3,44 (т, 4Н, α-CH₂-HA), 6,88 (с, 2Н, 5-CH-Im), 7,63 (с, 2Н, 2-CH-Im). Спектр ІЧ-Фур'є (у таблиці KBr, ν, см⁻¹): 1646 (ν C=O амід І), 1581 (δ NH амід ІІ), 1425 (-CH₂-CO-). Знайдено, %: С 57,45, Н 7,15, N 24,97. C₁₆H₂₄N₆O₂. Обчислено, %: С 57,81, Н 7,28, N 25,28.

Відповідно до вищевказаної методики отримані наступні сполуки:

Номер сполуки	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
Сполука 8		Мас-спектр: [M+1] ⁺ =353. ВЕРХ: в умовах Б, індивідуальний пік, час виходу 16,1 хв. Спектр ¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ, м.ч.: 1,63-1,75 (2Н, м, CH ₂), 1,96-2,11 (4Н, т, J=7,46, 2CH ₂), 3,06-3,16 (4Н, т, J=6,97, CH ₂), 3,35-3,46 (4Н, дд, J1=6,61, J2=6,11, CH ₂), 7,66-7,74 (2Н, д, J=3,18, Ar), 7,66-7,74 (2Н, д, J=3,18, Ar), 7,9-8,0 (2Н, м, NH).

Номер сполуки	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
Сполука 10		РХ/МС, індивідуальний пік, час утримування 0,3 хв. $[M+H]^+ = 319$. ВЕРХ в умовах А, індивідуальний пік, час утримування 4,12 хв. Спектр ^1H -ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.ч., $\text{J}/\text{Гц}$): 1,69 (пент., 2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{J}=7,3$ Гц), 2,01 (т, 4Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{J}=7,3$ Гц), 2,73 (т, 4Н, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{J}=7,5$ Гц), 3,31 (кв., 4Н, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{J}=7,5$ Гц), 6,87 (с, 4Н, CHN), 8,00 (шир.т, 2Н, NH).

Приклад 8

Біс-1,4-(N^β -гістамініл)бурштинова кислота; (N,N'-біс-[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]бутандіамід) (сполука 3)

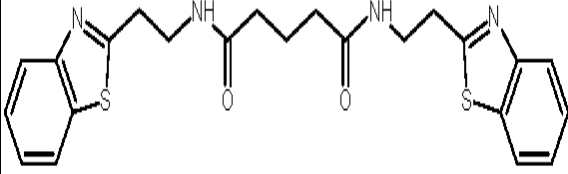
До розчину 0,10 г (0,9 ммоль) гістаміну в 3 мл ізопропілового спирту додають 0,15 г (0,78 ммоль) сукцинімідогістаміну і нагрівають до кипіння протягом 2,5-3 год. Повноту протікання реакції контролюють методом ТШХ або електрофорезу. Потім реакційну масу охолоджують до кімнатної температури і залишають на 26 год. при $+4^\circ\text{C}$. Продукт відокремлюють, промивають ізопропіловим спиртом, сушать. Вихід 0,20 г (81%). R_f 0,44 (1). E^{+51} мм. Т.пл. 231°C . $[M]^+ 304,12$. Спектр ^1H -ЯМР (D_2O): δ , м.ч.: 2,48 (с, 4Н, $\text{CH}_2\text{-Suc}$), 2,80-2,84 (т, 4Н, $\beta\text{-CH}_2\text{-HA}$), 3,44-3,48 (т, 4Н, $\alpha\text{-CH}_2\text{-HA}$), 6,97 (с, 2Н, 5-CH-Im), 7,78 (с, 2Н, 2-CH-Im). Спектр ІЧ-Фур'є (у таблиці KBr, ν , cm^{-1}): 1634 (ν C=O амід I), 1583 (δ NH амід II), 1429 (ν $\text{-CH}_2\text{-CO-}$). Знайдено, %: С 6,57, N 27,18. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$. Обчислено, %: С 55,25, Н 6,62, N 27,61.

Приклад 9

Біс-1,5-(N-етиламіно-2-бензімідазоліл)глутарова кислота; (N,N'-біс-[2-(1H-бензімідазол-2-іл)етил]пентандіамід) (сполука 7)

До розчину 8 г (0,06 моль) глутарової кислоти в 500 мл безводного тетрагідрофурану додають 23,4 г (0,145 моль) карбонілдіімідазолу, перемішують 2 год. Потім до реакційної суміші додають 21,6 г (0,133 моль) бензімідазоліл етиламін. Отриманий розчин перемішують 3 год. і залишають при кімнатній температурі. Осад продукту відокремлюють, промивають водою, сушать. Одержують 21 г (82,9%). R_f 0,21 (2). Т.пл. $170\text{-}170,5^\circ\text{C}$. $[M+1]^+ 419$. Спектр ^1H -ЯМР (DMSO): δ , м.ч.: 1,61-1,76 (м, 2Н, CH_2), 1,95-2,07 (т, 2Н, CH_2), 2,9-3,0 (т, 4Н, 2CH_2), 3,45-3,55 (кв., 4Н, 2CH_2), 7,06-7,14 (м, 4Н, Ar), 7,39-7,54 (м, 4Н, Ar), 7,98-8,08 (т, 2Н, Ar), 11,6-12,7 (с, 2Н, NH). ВЕРХ в умовах Б, індивідуальний пік, час виходу 26,6 хв.

Відповідно до вищевказаної методики отримані наступні сполуки:

Номер сполуки	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
Сполука 9		Мас-спектр: $[M+1]^+ = 453$. Спектр ^1H -ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6): δ , м.ч.: 1,65-1,77 (2Н, м, CH_2), 2,0-2,1 (2Н, т, $\text{J}=7,46$, CH_2), 3,16-3,26 (4Н, т, $\text{J}=6,97$, 2CH_2), 3,45-3,56 (4Н, кв., $\text{J}_1=6,48$, $\text{J}_2=5,87$, 2CH_2), 7,35-7,44 (1Н, м, Ar), 7,44-7,52 (1Н, м, Ar), 7,9-7,96 (2Н, д, Ar, $\text{J}=7,82$), 7,9 6-8,02 (2Н, т, NH, $\text{J}=5,5$), 8,02-8,07 (2Н, д, Ar, $\text{J}=7,82$). ВЕРХ в умовах Б, індивідуальний пік, час виходу 18,7 хв.

Дослідження хелатуючої здатності описуваних сполук

Пропоновані сполуки загальної формули I, як показали подальші дослідження, мають здатність до комплексоутворення або хелатування іонів металів. Вони мають кілька функціональних груп, здатних виступати в ролі донорів електронів при комплексоутворенні, наприклад, карбоксильна група, імідо-, амідогрупи, і являють собою ліганди, які специфічно взаємодіють з іонами металів, наприклад, з іонами цинку, міді, заліза, кальцію, магнію.

Важливою характеристикою здатності ліганду до комплексоутворення є константи дисоціації (pK_n) досліджуваних сполук у водному розчині. Величини pK_n визначають, використовуючи метод

потенціометричного титрування. Розрахунок констант дисоціації проводять відповідно до методу Шварценбаха [Грінберг О.А., "Введення в хімію комплексних сполук", вид.4-е, випр., Л., Хімія, 1971].

Методи рН-потенціометричного титрування

5 Титрування проводилося на установці з використанням іономера лабораторного типу І 120.1. Створена гальванічна комірка складалася з двох електродів: індикаторного скляного і хлорсрібного електрода порівняння. Значення рН визначалися з точністю $\pm 0,2$.

10 Вихідні 0,05 М розчини солей іонів металів M^{2+} готували з нітратів цинку ($Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$), кальцію ($Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$), сульфату міді ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$), хлориду магнію ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) і солі Мора ($(NH_4)_2Fe(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$). Стандартизацію вихідних розчинів солей M^{2+} робили методами комплексонометричного титрування з трилоном Б ($M^{2+}=Zn^{2+}, Cu^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}$), спектрофотометричні при 490 нм за допомогою о-фенантроліну ($M^{2+}=Fe^{2+}$).

Типова методика визначення ступінчастих констант кислотної дисоціації (k_1, \dots, k_n) рН-метричним титруванням за методом Шварценбаха

15 Наважку досліджуваної сполуки ($3 \cdot 10^{-4}$ моль) розчиняли в 15,0 мл 0,5 М водного розчину KNO_3 . Отриманий 0,02 М розчин при інтенсивному перемішуванні титрували 0,05 М водним розчином $NaOH$ або HCl . Фіксували в кожній точці титрування кількість (V , мл) витраченого титранту і рН розчину. Крок титрування складав 0,5 мл, поблизу точки еквівалентності — 0,2 мл. Титрування проводили до значень рН розчину 11,0-11,5. По кривій титрування $pH=f(a)$ визначали відповідне значенню $a=0,5$ і/або $a=1,5$ значення рН розчину, a — кількість доданих г-еквівалентів титранту в перерахунку на 1 моль титрованої речовини.

20 Результати визначення констант кислотної дисоціації [pK_n] за методом Шварценбаха досліджуваних сполук представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Значення pK досліджуваних сполук у водному розчині, розраховані за методом Шварценбаха (C 0,02 М, іонна сила розчину 0,5 (KNO_3), $22^\circ C$)

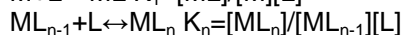
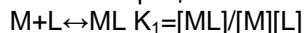
Номер сполуки	pK_1	pK_2
2	7,11 ⁽¹⁾	11,27 ⁽²⁾
3	6,88 ⁽¹⁾	11,27 ⁽²⁾
11	7,16 ⁽¹⁾	11,89 ⁽²⁾
12	7,13 ⁽¹⁾	11,95 ⁽²⁾

(1) - титрування водним 0,05 М розчином HCl .

(2) - титрування водним 0,05 М розчином $NaOH$.

25 З урахуванням таких параметрів, як кількість досліджуваної речовини, необхідної для потенціометричного титрування, методика його проведення і розрахунку констант, найбільш придатним, інформативним і простим є метод Б'єрума [Галактіонов, М.А. Чистяков, В.Г. Севаст'янов і ін., "Ступінчасті константи стійкості комплексів елементів III Б групи і лантаноїдів з ацетилацетоном у водному розчині і добуток розчинності їх триацетилацетонатів", Ж. Фіз. Хім., 2004, т. 78, №9, с. 1596-1604].

30 Метод ґрунтується на уявленні про ступінчастість процесу комплексоутворення. Головним допущенням методу Б'єрума є припущення про утворення тільки моноядерних комплексів. Схематично процес комплексоутворення можна описати в такий спосіб:



35 Відповідно до методу Б'єрума досліджувана сполука титрується двічі розчином $NaOH$: під час відсутності й за присутності іона металу. Титрування проводять при високій постійній концентрації індиферентного електроліту, що забезпечує постійну іонну силу розчину.

40 Для цих цілей застосовують добре розчинні солі, наприклад, нітрат калію. Експериментально знаходять концентраційні ступінчасті константи стійкості (K_n). Крім того, можливе одержання інформації про склад комплексів, що утворюються, а саме — максимально можливе число лігандів (n), що приєднуються.

45 Типова методика визначення ступінчастих констант стійкості комплексів рН-метричним титруванням за методом Б'єрума

Наважку досліджуваної сполуки ($3 \cdot 10^{-4}$ моль) розчиняли в 14,0 мл 0,5 М водного розчину KNO_3 . При інтенсивному перемішуванні додавали 1,0 мл ($5 \cdot 10^{-4}$ моль) 0,05 М водного розчину

солі M^{z+} . Досліджували системи зі співвідношенням M^{z+} до L 1:6. Фіксували значення pH розчину при спільній присутності ліганду й іонів металу в розчині. Титрування суміші здійснювали 0,05 М водним розчином NaOH у широкому інтервалі pH (до значень pH 11,0-11,5). Фіксували в кожній точці титрування кількість витраченого титранту (V_{NaOH} , мл) і pH розчину. У момент утворення осадку, помутніння розчину або зміни його забарвлення фіксували значення pH, характер зміни й об'єм розчину NaOH, що пішов на титрування. Крок титрування дорівнює 0,25 мл. По кривій Б'єрума $\bar{n}=f(pA)$ при кожному напівцілочисловому значенні функції утворення $\bar{n}=n-0,5$ визначали lgK_n .

В даний час метод Б'єрума часто застосовується для вивчення комплексоутворення. Цей метод передбачає визначення двох параметрів — концентрації вільного ліганду в рівноважних умовах — $[L^-]$ і функції утворення \bar{n} , що являє собою середнє число лігандів, які входять у комплекс. Так, у будь-який момент титрування, використовуючи експериментальні дані, можна розрахувати $[L^-]$ (а саме, $-lg[L^-]=pA$) і за рівнянням (1) - \bar{n} . Коли ліганд має декілька дисоціюючих груп, то в рівнянні (1) K_L відповідає значенню константи дисоціації, що має найбільше значення рк.

З побудованої кривої Б'єрума (кривої утворення) $\bar{n}=f(pA)$ за рівнянням (2) при кожному напівцілочисловому значенні функції утворення $\bar{n}=n-0,5$ знаходять K_n . Таким чином, ступінчаста константа стійкості буде дорівнює зворотній концентрації вільного ліганду в точці $\bar{n}=n-0,5$. Відповідно, що більше значення K_n , то більш стійкою є комплексна сполука (хелат).

$$\bar{n} = \frac{c_{L^-} - [L^-]}{c_{M^{z+}}} = \frac{(10^{-pH} + K_L) \cdot c_{NaOH}^0 \cdot V_{NaOH}^{добавл} - K_L \cdot n_L}{10^{-pH} \cdot n_{M^{z+}}} \quad (1)$$

$$K_{уст^n} = \frac{1}{[L^-]} \quad (2)$$

де c_{L^-} і $c_{M^{z+}}$ - загальні концентрації присутніх у розчині ліганду і металу, моль/л;

$[L^-]$ - концентрація вільних іонів ліганду, моль/л;

K_L - константа кислотної дисоціації ліганду;

$V_{NaOH}^{добавл}$ - об'єм розчину NaOH (c_{NaOH}^0 , моль/л) у будь-який момент титрування, доданий до титрованої суміші M^{z+} і L, л;

n , $n_{M^{z+}}$ - кількість речовини ліганду і солі M^{z+} у титрованому розчині, моль.

Знайдені за методом Б'єрума значення lgK_1 для комплексів досліджуваних сполук з іонами двовалентних металів, представлені в таблицях 4, 5. Вибір співвідношення M^{z+} до L, що дорівнює 1:6, зумовлений наявністю даних про максимально можливе координаційне число для Zn(II) і Fe(II), що дорівнює шести, і для Cu(II) — що дорівнює чотирьом [Claudia A. Blindauer, M. Tahir Razi, Simon Parsons, Peter J. Sadler, Polyhedron, 2006, v. 25, p. 513-520].

Таблиця 4

Перша константа стійкості комплексів складу 1:1 досліджуваних сполук з іонами двовалентних металів — lgK_1 , знайдені за методом Б'єрума (водний розчин, $c_L=0,02$ М, співвідношення M^{z+} к L 1:6, іонна сила 0,5 (KNO_3), 22°C)

Номер сполуки	Перша константа стійкості комплексів складу 1:1 досліджуваних сполук з іонами двовалентних металів — lgK_1					
	Zn(II)	Cu(II)	Fe(II)	Fe(III)	Mg(II)	Ca(II)
2	4,84	4,17	5,08	5,29	2,59	2,06
3	5,40	5,32	5,95	6,59	4,36	4,57
11	5,05	4,39	6,27	6,60	2,82	$\bar{n} < 0,5$
12	5,46	4,62	6,40	6,10	3,72	3,60

Таблиця 5

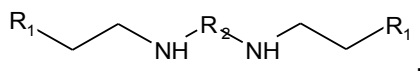
Ступінчасті константи стійкості комплексів складу 1:1 досліджуваних сполук з іонами цинку, знайдені за методом Б'єрума (водний розчин, $C_L=0,02$ M, співвідношення M^{Z+} к L 1:6, іонна сила розчину 0,5 (KNO_3), 22°C)

Номер сполуки	Ступінчасті константи стійкості комплексів складу 1:1 досліджуваних сполук з іонами цинку		
	Перша константа стійкості, $\lg K_1$	Друга константа стійкості, $\lg K_2$	Третя константа стійкості, $\lg K_3$
1	4,52	4,21	3,75
2	4,84	4,50	2,60
3	5,40	5,05	3,80
6	5,62	5,15	4,04
8	6,25	5,80	5,05
10	5,50	5,24	4,48
11	5,05	4,70	2,87
12	5,46	5,03	3,38

Таким чином, проведені дослідження показали, що випробовувані сполуки — похідні бісамідів дикарбонових кислот, — є ефективними комплексоутворювачами, для більшості з яких знайдені високі значення $\lg K_1 \geq 5$ відносно іонів перехідних металів. При цьому спостерігається дещо підвищена комплексоутворююча здатність пропонованих сполук загальної формули I відносно іонів заліза.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

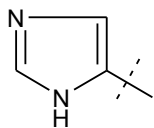
1. Похідні бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I:



в якій

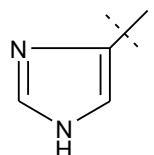
R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;
 R_2 являє собою групу $-C(O)-R_3-C(O)-$, де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1 - C_6 алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4;
або їх фармацевтично прийнятні солі,
за умови, що сполука не є сполукою, в якій:



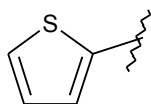
(a) R_1 являє собою $C(O)-$;

і R_2 являє собою групу $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ або $-C(O)-(CH_2)_4-$



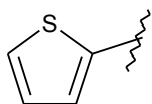
(b) R_1 являє собою $C(O)-$;

і R_2 являє собою групу $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ або $-C(O)-(CH_2)_4-$



(c) R_1 являє собою

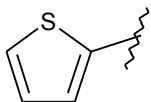
і R_2 являє собою групу $-C(O)-C(O)-$;



(d) R_1 являє собою

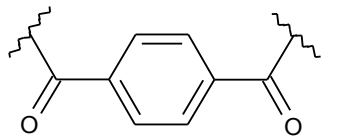
і R_2 являє собою групу $-C(O)-CH_2-C(O)-$;

(e) R_1 являє собою тініл, а R_2 являє собою $-C(O)-CH_2-C(O)-$, де $-CH_2-$ необов'язково заміщена однією або двома C_1-C_6 алкільними групами;

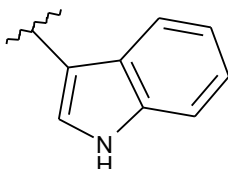


(f) R_1 являє собою

і R_2 являє собою



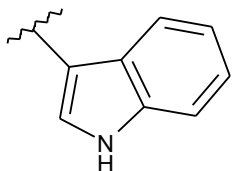
;



5

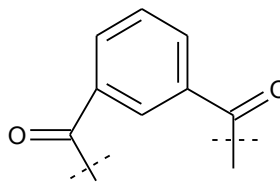
(g) R_1 являє собою
0, 1, 2, 3 або 4;

і R_2 являє собою $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-$, де n являє собою

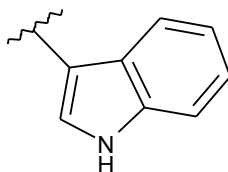


f) R_1 являє собою

і R_2 являє собою

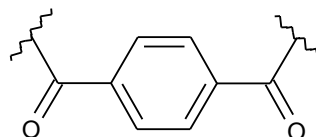


;

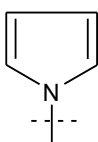


(h) R_1 являє собою

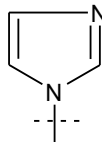
і R_2 являє собою



;



або



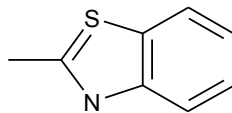
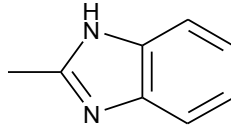
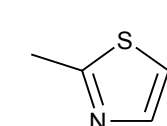
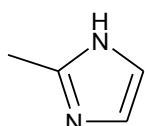
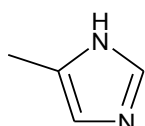
(k) R_1 являє собою

і R_2 являє собою $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$.

10

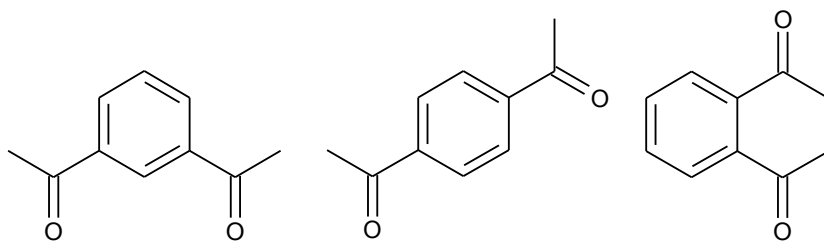
2. Сполука за п. 1, де

R_1 являє собою групу, вибрану з:

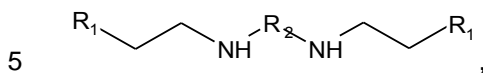


15

R_2 являє собою групу, вибрану з $-C(O)-(CH_2)_0-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_1-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$, або групу

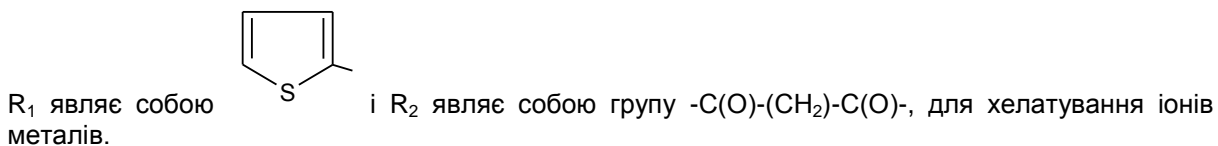
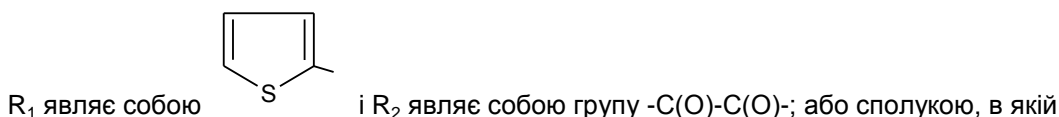


3. Застосування похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I:

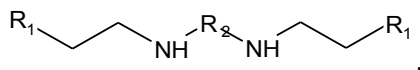


в якій

- 10 R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;
 R_2 являє собою групу $-C(O)-R_3-C(O)-$, де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, або феніл,
 n являє собою ціле число від 0 до 4;
 або їх фармацевтично прийнятні солі,
 за умови, що сполука не є
 15 сполукою, в якій

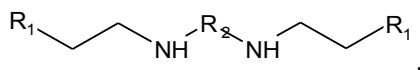


4. Застосування за п. 3, де сполуки здатні хелатувати іони Zn, Cu, Fe, Mg, Ca.
 20 5. Лікарський засіб для профілактики і/або лікування захворювань, вибраних із вірусних захворювань, серцево-судинних захворювань, діабету та його судинних ускладнень, нейродегенеративних захворювань, онкологічних захворювань, захворювань, що викликаються токсинами мікроорганізмів, алкоголізму, алкогольного цирозу печінки, залізнадлишкової анемії, пізньої порфірії та отруєнь солями перехідних металів, що являє собою сполуку загальної формули I:
 25



в якій

- 30 R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;
 R_2 являє собою групу $-C(O)-R_3-C(O)-$, де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, або феніл,
 n являє собою ціле число від 0 до 4;
 35 або її фармацевтично прийнятні солі.
 6. Лікарський засіб за п. 5, де вірусне захворювання викликане вірусом гепатиту C, вірусом папіломи людини, ВІЛ або онкогенними РНК вірусами, такими як вірус лейкемії.
 7. Лікарський засіб за п. 5, де серцево-судинні захворювання викликані кардіотоксичністю цитостатиків, відкладенням холестерину, підвищеним кров'яним тиском.
 40 8. Лікарський засіб, що має антиоксидантну дію, який являє собою сполуку загальної формули I:



в якій

R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;
 R_2 являє собою групу $-C(O)-R_3-C(O)-$, де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1 - C_6 алкілами, або феніл,
 n являє собою ціле число від 0 до 4;
 або її фармацевтично прийнятні солі.

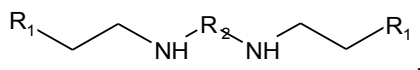
9. Лікарський засіб за п. 8, для профілактики і/або лікування захворювань, пов'язаних з металозалежними реакціями вільнорадикального окислювання.

10. Лікарський засіб за п. 8 або 9, де захворювання, пов'язані з металозалежними реакціями вільнорадикального окислювання, являють собою геронтологічні захворювання, такі як катаракта, захворювання сітківки, пігментація шкіри; наслідки інсульту; атеросклероз; запальні захворювання, такі як остеоартрит, ревматоїдний артрит.

11. Лікарський засіб за п. 5, де нейродегенеративне захворювання являє собою хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, Вільсона, Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз, пріонні захворювання.

12. Лікарський засіб за п. 5, де захворювання, які викликаються токсинами, являють собою ботулізм або газову гангрену.

13. Фармацевтична композиція для профілактики і/або лікування захворювань, вибраних із вірусних захворювань, серцево-судинних захворювань, діабету та його судинних ускладнень, нейродегенеративних захворювань, онкологічних захворювань, захворювань, що викликаються токсинами мікроорганізмів, алкоголізму, алкогольного цирозу печінки, залізнадлишкової анемії, пізньої порфірії та отруєння солями перехідних металів, що включає ефективну кількість сполуки загальної формули I:



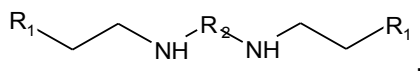
в якій

R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;
 R_2 являє собою групу $-C(O)-R_3-C(O)-$, де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1 - C_6 алкілами, або феніл,
 n являє собою ціле число від 0 до 4;
 або її фармацевтично прийнятної солі.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, де вірусне захворювання викликане вірусом гепатиту С, вірусом папіломи людини, ВІЛ або онкогенними РНК вірусами, такими як вірус лейкемії.

15. Фармацевтична композиція за п. 13, де серцево-судинні захворювання викликані кардіотоксичністю цитостатиків, відкладенням холестерину, підвищеним кров'яним тиском.

16. Фармацевтична композиція, яка має антиоксидантну дію, що включає ефективну кількість сполуки загальної формули I:



в якій

R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;
 R_2 являє собою групу $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-$, необов'язково R_2 являє собою групу $-C(O)-R_3-C(O)-$, де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1 - C_6 алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4;
 або її фармацевтично прийнятної солі.

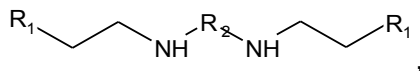
17. Фармацевтична композиція за п. 16, для профілактики і/або лікування захворювань, пов'язаних з металозалежними реакціями вільнорадикального окислювання.

18. Фармацевтична композиція за п. 16 або 17, де захворювання, пов'язані з металозалежними реакціями вільнорадикального окислювання, являють собою геронтологічні захворювання, такі як катаракта, захворювання сітківки, пігментація шкіри; наслідки інсульту; атеросклероз; запальні захворювання, такі як остеоартрит, ревматоїдний артрит.

19. Фармацевтична композиція за п. 13, де нейродегенеративне захворювання являє собою хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, Вільсона, Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз, пріонні захворювання.

20. Фармацевтична композиція за п. 13, де захворювання, які викликаються токсинами, являють собою ботулізм або газову гангрену.

21. Застосування сполуки загальної формули I:



10 в якій

R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;

R_2 являє собою групу $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-$, необов'язково R_2 являє собою групу $-C(O)-R_3-C(O)-$, де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, або

15 феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4;

або її фармацевтично прийнятної солі

для профілактики і/або лікування захворювань, вибраних із вірусних захворювань, серцево-судинних захворювань, захворювань, що пов'язані з металозалежними реакціями

20 вільнорадикального окислювання, діабету та його судинних ускладнень, нейродегенеративних захворювань, онкологічних захворювань, захворювань, що викликаються токсинами мікроорганізмів, алкоголізму, алкогольного цирозу печінки, залізнадлишкової анемії, пізньої порфірії та отруєнь солями перехідних металів.

22. Застосування за п. 21, де вірусне захворювання викликане вірусом гепатиту C, вірусом папіломи людини, ВІЛ або онкогенними РНК вірусами, такими як вірус лейкемії.

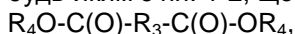
23. Застосування за п. 21, де серцево-судинні захворювання викликані кардіотоксичністю цитостатиків, відкладенням холестерину, підвищенням кров'яним тиском.

24. Застосування за п. 21, де захворювання, пов'язані з металозалежними реакціями вільнорадикального окислювання, являють собою геронтологічні захворювання, такі як катаракта, захворювання сітківки, пігментація шкіри; наслідки інсульту; атеросклероз; запальні захворювання, такі як остеоартрит, ревматоїдний артрит.

25. Застосування за п. 21, де нейродегенеративне захворювання являє собою хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, Вільсона, Гентінгтона, бічний аміотрофічний склероз, пріонні захворювання.

26. Застосування за п. 21, де захворювання, які викликаються токсинами, являють собою ботулізм або газову гангрену.

27. Спосіб одержання похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I згідно за будь-яким з пп. 1-2, що включає конденсацію дикарбонової кислоти загальної формули II:



40 де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4,

R_4 являє собою водень, C_1-C_6 алкіл,

і аміну загальної формули III:

45 $NH_2-(CH_2)_2-R_1$,

де R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;

при нагріванні, необов'язково в присутності розчинника.

28. Спосіб за п. 27, в якому як розчинник використовують диметилловий або діетилловий ефір дикарбонової кислоти і нагрівання здійснюють до 150-170 °C.

29. Спосіб за п. 28, у якому конденсацію проводять у розчині ізоамілового спирту при кип'ятінні.

30. Спосіб одержання похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I за будь-яким з пп. 1-2, що включає взаємодію дикарбонової кислоти загальної формули II:

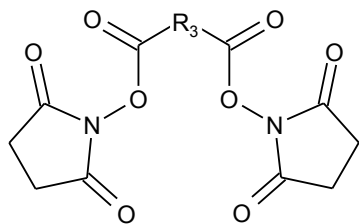
55 $R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4$,

де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1-C_6 алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4,

R_4 являє собою водень,

з N-гідроксисукцинімідом у присутності N,N'-дициклогексилкарбодіїміду в N,N-диметилформаміді з одержанням відповідного біс-N-оксисукцинімідного ефіру, загальної формули IV:



5

який конденсують з аміном загальної формули III:

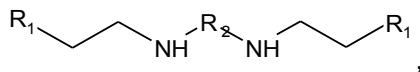
$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-R}_1$,

де R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою.

10

31. Спосіб за п. 30, де конденсацію проводять при охолодженні до температури 0-5 °С.

32. Спосіб одержання похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I:



15

в якій

R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;

20

R_2 являє собою групу $-\text{C}(\text{O})\text{-R}_3\text{-C}(\text{O})-$, де R_3 являє собою групу $-(\text{CH}_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4;

що включає взаємодію ефіру дикарбонової кислоти загальної формули II:

$\text{R}_4\text{O-C}(\text{O})\text{-R}_3\text{-C}(\text{O})\text{-OR}_4$,

де R_3 являє собою групу $-(\text{CH}_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілами, або феніл,

25

n являє собою ціле число від 0 до 4,

R_4 являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл,

з гідразингідратом в органічному розчиннику з одержанням бісгідразиду загальної формули V:

$\text{H}_2\text{N-NH-C}(\text{O})\text{-R}_3\text{-C}(\text{O})\text{-NH-NH}_2$,

30

обробку бісгідразиду нітритом натрію в кислому середовищі при температурі близько 0 °С з одержанням бісазиду загальної формули VI:

$\text{N}^-\text{-N}^+=\text{N-C}(\text{O})\text{-R}_3\text{-C}(\text{O})\text{-N=N}^+\text{-N}^+$,

конденсацію азиду з аміном загальної формули III:

$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-R}_1$,

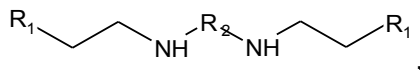
35

де R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою в органічному розчиннику.

33. Спосіб за п. 32, в якому як органічний розчинник використовують спирти, переважно ізопропанол.

40

34. Спосіб одержання похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I:



в якій

45

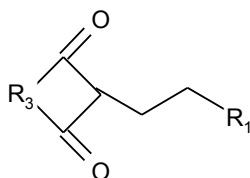
R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;

R_2 являє собою групу $-\text{C}(\text{O})\text{-R}_3\text{-C}(\text{O})-$, де R_3 являє собою групу $-(\text{CH}_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4;

50

що включає конденсацію іміду загальної формули VII:



де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1 - C_6 алкілами, n являє собою ціле число від 0 до 4,

5 з еквімолярною кількістю аміну загальної формули III:

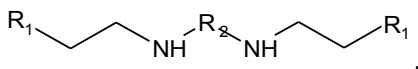
$NH_2-(CH_2)_2-R_1$,

де R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;

10 в органічному розчиннику при нагріванні.

35. Спосіб за п. 34, в якому як органічний розчинник використовують спирти, переважно ізопропанол і конденсацію проводять при кип'ятінні.

36. Спосіб одержання похідних бісамідів дикарбонових кислот загальної формули I:



15

в якій

R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;

20 R_2 являє собою групу $-C(O)-R_3-C(O)-$, де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1 - C_6 алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4;

що включає взаємодію дикарбонової кислоти загальної формули II:

$R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4$,

25 де R_3 являє собою групу $-(CH_2)_n-$, необов'язково заміщену одним або двома C_1 - C_6 алкілами, або феніл,

n являє собою ціле число від 0 до 4,

R_4 являє собою водень,

і аміну загальної формули III:

30 $NH_2-(CH_2)_2-R_1$,

де R_1 являє собою 5-членну ненасичену гетероциклічну групу, що містить від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N і/або S, необов'язково конденсовану з 6-членною ненасиченою циклічною групою;

35 при молярному співвідношенні 1:2-2,5 у розчині тетрагідрофурану в присутності конденсуючого агента.

37. Спосіб за п. 36, в якому як конденсуючий агент використовують карбонілдіімідазол.