

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2014/168523 A1

(43) Дата международной публикации
16 октября 2014 (16.10.2014)

WIPO | РСТ

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

(72) Изобретатели: НЕБОЛЬСИН, Владимир
Евгеньевич (NEBOLSIN, Vladimir Evgenievich);
Северное Чертаново, 4/403-249, Москва, 113648, Мо-
scow (RU). КРОМОВА, Татьяна Александровна
(KROMOVA, Tatyana Alexandrovna); ул. Билибина,
17-60, Калуга, 248010, Kaluga (RU). ЖЕЛТУХИНА,
Галина Александровна (ZHELTUKHINA, Galina Al-
exandrovna); ул. Искры, 13/1-292, Москва, 129344, Мо-
scow (RU).

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU2014/000265

(22) Дата международной подачи:
10 апреля 2014 (10.04.2014)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2013116822 12 апреля 2013 (12.04.2013) RU

(71) Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ФАРМИНТЕРПРАЙСЗ" (OBSHESTVO S
OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIYU
"PHARMENTERPRISES") [RU/RU]; пр.
Вернадского, 86/5, Москва, 119571, Moscow (RU).

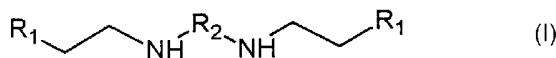
(74) Агент: МИЦ, Александр Владимирович (MITS, Al-
exander Vladimirovich); ОБЩЕСТВО С
ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ЮРИДИЧЕСКАЯ ФИРМА ГОРОДИССКИЙ И
ПАРТНЕРЫ", ул. Б. Спасская, 25/3, Москва, 129090,
Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: DICARBOXYLIC ACID BISAMIDE DERIVATIVES, USE THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITION
BASED THEREON AND METHODS FOR PRODUCING DICARBOXYLIC ACID BISAMIDE DERIVATIVES

(54) Название изобретения : ПРОИЗВОДНЫЕ БИСАМИДОВ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ



(57) Abstract: The present invention relates to novel biologically active compounds being dicarboxylic acid bisamide derivatives of general formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are capable of complexing or che-
lating metal ions, and the use thereof as an agent for the prevention and/or treatment of cardiovascular, viral, cancerous, neurodegenerative and inflammatory diseases, diabetes and age-related diseases as well as diseases caused by microbial toxins, and also alcoholism, alcoholic cirrhosis, anaemia, porphyria cutanea tarda and transition metal salt poisoning. The present invention also relates to novel methods for producing dicarboxylic acid bisamide derivatives of general for-
mula (I).

(57) Реферат: Настоящее изобретение относится к новым биологически активным соединениям, производным бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы (I): или их фармацевтически приемлемым солям, обладающим способностью к комплексообразованию или хелатированию ионов металлов, а также их применению в качестве средства для профилактики и/или лечения сердечнососудистых, вирусных, онкологических, нейродегенеративных, воспалительных заболеваний, диабета, геронтологических заболеваний, а также заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, а также алкоголизма, алкогольного цирроза печени, анемии, поздней порфирии, отравлений солями переходных металлов. Настоящее изобретение также относится к новым способам получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы (I).



TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))

**ПРОИЗВОДНЫЕ БИСАМИДОВ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ,
ИХ ПРИМЕНЕНИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ
НА ИХ ОСНОВЕ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

Изобретение относится к новым биологически активным соединениям,
5 производным бисамидов дикарбонových кислот или их фармацевтически
приемлемым солям, обладающим способностью к комплексообразованию или
хелатированию ионов металлов, а также их применению в качестве средства для
профилактики и/или лечения сердечнососудистых, вирусных, онкологических,
нейродегенеративных, воспалительных заболеваний, диабета, геронтологических
10 заболеваний, заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, а также
алкоголизма, алкогольного цирроза печени, анемии, поздней порфирии,
отравлений солями переходных металлов.

Уровень техники

Ионы металлов играют важную роль как в нормальном функционировании
15 клеток и всего организма, так и в развитии патологий.

Известны лекарственные препараты, которые осуществляют свое действие
благодаря способности хелатировать ионы металлов. В связи с этим в настоящее
время ведется поиск нетоксичных соединений, способных высокоэффективно и
селективно хелатировать ионы металлов и пригодных для биомедицинского
20 применения.

Соединения с хелатирующей способностью обнаружены среди различных
классов соединений моно- и дитолов, дисульфидов, азосоединений,
нитрозоароматических соединений, производных полиаминокарбонových кислот,
тиосемикарбазона, пиридоксаль изоникотиноилгидразона, хинолина, адамантана,
25 пирогаллола, фенантролина, тиопирофосфатов и других. Кроме того, они
отмечены и среди прочих природных соединений, таких как, например, карнозин,
фитин, пектин. Наибольший интерес представляют соединения, имеющие
несколько функциональных групп, способные выступать в роли доноров
электронов при комплексообразовании. В связи с этим такие соединения могут
30 представлять собой лиганды, специфически взаимодействующие с ионами
металла или группы металлов.

Широко известными в настоящее время комплексообразователями

- являются производные полиаминокарбоновых кислот (например, ЭДТА), D-пеницилламин, полициклические криптанды, которые успешно применяются при отравлении тяжелыми металлами. В качестве хелатора железа при некоторых железоизбыточных состояниях и гематохроматозе используется деферроксамин.
- 5 Помимо этого, возможно применение хелаторов при патологиях, связанных с Са-избыточными состояниями, например, при артрозах, атеросклерозе, почечно-каменной болезни. Известно также, что хелатотерапия препятствует отложению холестерина и восстанавливает его уровень в крови, понижает кровяное давление, позволяет избежать ангиопластики, подавляет нежелательные
- 10 побочные эффекты некоторых сердечных препаратов, удаляет кальций из холестериновых бляшек, растворяет тромбы и восстанавливает эластичность кровеносных сосудов, нормализует аритмию, препятствует старению, восстанавливает силу сердечной мышцы и улучшает функции сердца, увеличивает внутриклеточное содержание калия, регулирует минеральный
- 15 обмен, полезна при лечении болезни Альцгеймера, препятствует возникновению рака, улучшает память и проявляет множество других положительных эффектов. Однако сильные хелаторы, применяемые в настоящее время в хелатотерапии, как правило, обладают токсическим действием, которое проявляется, в основном, в повреждении слизистой оболочки тонкой кишки и нарушении функции почек. В
- 20 некоторых случаях при быстром введении больших количеств известных хелаторов возможно нарушение возбудимости мышц и свертываемости крови. Кроме того, сильные хелаторы могут взаимодействовать с полезными биоэлементами (Na, K, Ca, Mg, Са), а также могут изменять активность жизненно важных металлоферментов [Зеленин К.Н. "Комплексоны в медицине",
- 25 Соросовский Образовательный Журнал, 2001, т.7, № 1, стр.45-50].

В связи с этим проводится активный поиск новых высокоэффективных хелаторов с хелатирующей способностью, достаточной для осуществления биологического эффекта *in vivo*, лишенных побочных эффектов.

- Особенно актуальна идея применения хелатотерапии в случае вирусных
- 30 заболеваний, таких как ВИЧ, папиллома человека, герпес, гепатит С и другие.

Перспективной мишенью для этого представляется цинк-связывающие участки в структуре вирусных белков - так называемые «цинковые пальцы».

В настоящее время выявлено несколько соединений, воздействующих на «цинковые пальцы» важных белков этих вирусов.

В статье Andreas J.K., Boorganic & Medicinal chemistry, 2003, v.11, p.4599-4613, описано производное адамантана, имеющее тривиальное название бананин, которое является хелатором ионов цинка. Предполагается, что оно химически подходит для удаления цинка из белка NCp7 ВИЧ. Имеющее указанный выше механизм действия азапроизводное - азадикарбонамид находится в I/II стадии клинических испытаний против прогрессирующего СПИДа.

В статье Rice W.G., Schaeffer C.A., Harten B., Nature, 1993, v.4, p.473-475, раскрыт 3-нитрозобензамид, который удаляет цинк из NCp7 белка ВИЧ, ингибируя репликацию ВИЧ и его патогенность *in vitro* и *in vivo*.

В качестве мишени лекарственных средств был выбран также участок типа «цинковый палец» белка Е6 вируса папилломы человека. Этот вирус является возможным посредником в этиологии цервикальной карциномы.

В статье Beerheide W., Bernard H.-U., Tan Y.-J., Ganesan A.J., National Cancer Institute, 1999, v.91, № 14, 1211-1220, описаны испытания *in vitro* азасоединений, дисульфидных и нитрозоароматических производных. Показано, что соединения типа 4,4'-дитиодиморфолина провоцируют высвобождение ионов цинка. В результате наблюдали изменение структуры вирусного белка и нарушение его функций, связанных с биологией и патологией вируса папилломы человека. Однако клинические испытания данных соединений в этом отношении еще не закончены, и об их эффективности можно судить только на основании исследований *in vitro*.

Указанные выше соединения рассматриваются как перспективные для развития лекарственных средств против цервикального рака, остроконечных кондилом и латентных папилломавирусных инфекций половых органов. Вирус гепатита С принадлежит к числу наиболее широко распространенных человеческих патогенов. Современная терапия гепатита С основана практически исключительно на использовании интерферона, а также его комбинации с нуклеозидным аналогом - рибавирином [Козлов М.В., Поляков К.М., Иванов А.В., Биохимия, 2006, т.71, № 9, стр. 1253-12594]. Следует отметить невысокую эффективность такой терапии.

Что касается развития терапевтических агентов против вируса гепатита С, то одной из мишеней является NS3-сериновая протеиназа, в поддержании стабильности структуры которой важную роль играет цинковый участок [Andrea Urbani, Renzo Bazzo, Maria Chiara Nardi, Daniel Oscar Cicero, Raffaele De
5 Francesco, J. Biol. Chem, 1998, v.273, № 30, p. 18760-18769]. Ингибирование или изменение ее активности путем применения соединений, способных к извлечению цинка, в некоторых литературных источниках оценено в качестве многообещающей стратегии управления болезнью, вызванной вирусом гепатита С.

10 В статье Timothy L. Tellinghuisen, Matthew S. Paulson, Charles M. Rice, J. Virology, 2006, v. 80, № 15, p. 7450-7458, описано, что металлохелаторы (ЭДТА и 1,10-фенантролин) были эффективными ингибиторами протеазы, оцененными относительно NS2/3 авторасщепления. Имеются также сведения о том, что 1,10-фенантролин действовал в этом случае именно через хелатирование цинка.

15 В статье Sperandio D., Gangloff A.R., Litvak J. Goldsmith R., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, v.12, № 21, 3129-3133, описан скрининг группы бисбензимидазолов с целью поиска ингибиторов сериновой протеазы NS3/NS4A вируса гепатита С, который также привел к идентификации соответствующего мощного Zn^{2+} -зависимого ингибитора.

20 При разработке новых подходов к терапии гепатита С другой привлекательной мишенью можно назвать РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса гепатита С (вирусный белок NS5B), имеющий в своей структуре цинк-связывающий участок [Timothy L. Tellinghuisen, Matthew S. Paulson, Charles M. Rice, J. Virology, 2006, v. 80, № 15, p. 7450-7458].

25 Известные в настоящее время ингибиторы РНК-зависимой РНК полимеразы вируса гепатита С можно условно разделить на два основных класса: производные нуклеозидов и ненуклеозидные ингибиторы различной природы [Maria Bretner, Acta biochemica polonica, 2005, v.52, № 1, p. 57-70]. Кроме того, обнаружено ингибирование активности данного фермента производными
30 пирогаллола. Примечательно, что механизм ингибирования производными пирогаллола, как полагают, заключается в хелатировании катионов магния, принимающих участие в каталитическом акте на стадии переноса фосфорильного

остатка [Козлов М.В., Поляков К.М., Иванов А.В., Биохимия, 2006, т.71, № 9, стр. 1253-12594].

Заболевания, вызываемые герпесвирусами, широко распространены. Так, известно несколько человеческих герпесвирусов - вирус простого герпеса 1 и 2
5 (HSV-1 и HSV-2), цитомегаловирус (CMV), вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барра. Деструктивные действия, которые при этом оказываются на центральную нервную систему, вызывают такие заболевания, как энцефалит и менингит. Можно отметить интерес к исследованиям влияния хелатирующих
цинк соединений, например, диэтилентриаминпентауксусной кислоты, на
10 ингибирование репликации человеческого цитомегаловируса *in vitro* [Kanekiyo M., Itoh N., Mano M., Antiviral Res., 2000, v. 47, p. 207-214].

Однако следует отметить и тот факт, что герпесвирусы, так же как и вышеуказанные вирусы, имеют белки, содержащие мотив типа «цинковый палец». Химические изменения в «цинковом пальце» могут приводить к
15 высвобождению цинка и изменениям в структуре функционирования вирусных белков [Yan Chen, Christine M. Livingston, Stacy D. Carrington-Lawrence, J. of Virology, 2007, v.81, № 16, p. 8742-8751].

«Цинковые пальцы» могут служить мишенью для препаратов нового поколения противовирусного действия. Уже выявлено несколько таких соединений.
20 Однако в настоящее время об их эффективности можно судить, только основываясь на исследованиях, проведенных *in vitro*.

Вышеприведенная информация позволяет утверждать о важной роли ионов металлов как в нормальном функционировании клеток и всего организма, так и в развитии патологий. Способность некоторых соединений к хелатированию ионов
25 металлов может служить основой для создания препаратов, способных к лечению разнообразных заболеваний, в частности, вирусных.

В статье 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, раскрыты
30 эффективные хелаторы железа, которые демонстрируют высокую антипролиферативную и противоопухолевую активность, сравнимую с активностью известных цитостатиков, и перспективны для клинических

исследований.

В статье 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, указано, что некоторые хелаторы железа могут быть использованы в качестве «помощников» при противораковой терапии, так как обладают кардиопротекторным действием.

Хелатирование ионов меди ингибирует ангиогенез и уменьшает рост опухоли [Yu Yu, Jacky Wong, David B. Loveioy, “Chelators at the cancer coalface: Desferrioxamine to Triapine and Beyond”, Clin. Cancer Res., 2006, v. 12, p. 6876-6883].

Хелатор цинка - клиохинол, связывая ионы Zn^{2+} , вызывает апоптоз раковых клеток человека [Haijun Yu, Yunfeng Zhou, Stuart E. Lind, “Clioquinol targets zinc to lysosomes in human cancer cells”, Biochem. J., 2009, v. 417, p. 133-139].

В качестве ингибиторов альдегиддегидрогеназы хелаторы используются для лечения алкоголизма [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 также при алкогольном циррозе печени, железоизбыточной анемии, поздней порфирии кожи [Schroterova L., Kaiserova H., Baliharova V., “The effect of new lipophilic chelators on the activities of cytosolic reductases and P450 cytochromes involved in the metabolism of anthracycline as antibiotics: studies in vitro”, Physiol Res., 2004, v. 53(6), p. 683-691].

Активность некоторых антиоксидантов обусловлена хелатированием ионов переходных металлов (Fe, Cu), что сопровождается снижением металлозависимого перекисного окисления липидов [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 hydroxyl-radical-scavenging and lipid-peroxidase activities”, Biochem. J., 1994, v. 304, p. 509-516].

Применение антиоксидантов может способствовать рассасыванию катаракты, устраняет заболевания сетчатки и снижает потребность в инсулине у диабетиков, устраняет пигментацию кожи, а также способствует устранению последствий инсульта. Хелатирование полезно также при лечении

воспалительных заболеваний, таких как остеоартриты, ревматоидные артриты. [Зеленин К.Н., "Комплексоны в медицине", Соросовский Образовательный журнал, 2001, т. 7, №1, стр. 45-50].

Хелаторы могут быть использованы в медицине в качестве комплексонов
5 для транспортировки и легкого выведения из организма мышьяка, ртути, сурьмы, кобальта, цинка, хрома, никеля [Жолнин А.В., "Комплексные соединения", Челябинск: ЧГМА, 2000, стр. 28].

Известно ингибирование ботулинического токсина посредством хелатирования ионов цинка [Anne C., Blommaert A., "Thio-derived disulfides as
10 potent inhibitors of botulinum neurotoxin B: implications of zinc interaction", Bioorg. Med. Chem., 2003, v. 11(21), p. 4655-60], кроме того, хелатирование защищает при газовой гангрене [Зеленин К.Н., "Комплексоны в медицине", Соросовский Образовательный журнал, 2001, т. 7, №1, стр. 45-50].

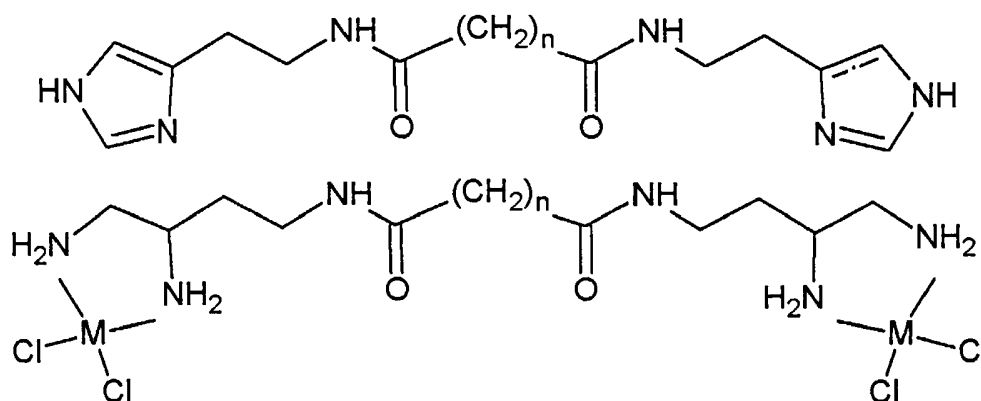
Хелатотерапия полезна при лечении нейродегенеративных заболеваний, в
15 частности, болезни Альцгеймера, способствуя улучшению памяти [Bossy-Wetzel E., Schwarzenbacher R., Lipton S.A., "Molecular pathways to neurodegeneration", Nat. Med, 2004, v. 10, p. 2-9]; болезни Паркинсона [Kevin J. Barnham, Colin L. Masters, Ashley I. Bush, "Neurodegenerative diseases and oxidative stress, Nature Reviews Drug Discovery, 2004, v. 3, p. 205-214]; болезни Вильсона [Yu Yu, Jacky
20 Wong, David B. Lovejoy, "Chelators at the Cancer Coalface: Desferrioxamine to Triapine and Beyond", Clin. Cancer Res. 2006, v. 12, p. 6876-6883]; болезни Гентингтона [Whitnall M., Richardson D.R., "Iron: a new target for pharmacological interention in neurodegenerative diseases", Semin Pediatr Neurol, 2006, v. 13, p. 186-197]; бокового амиотрофического склероза [Kevin J. Bernham, Colin L. Masters,
25 Ashley I. Bush, "Neurodegenerative diseases and oxidative stress", Nature Reviews Drug Discovery, 2004, v. 4] и прионных заболеваний [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]. Хелаторы препятствуют возникновению рака [Megan Whitnall, with a wide spectrum of potent antitumor
30 activity that overcomes resistance to chemotherapeutics", PNAS, 2006, v. 103, № 40, p. 14901-14906].

Значительное место в ряду известных хелаторов занимают производные

гетероциклических соединений, например, имидазола, содержащие в своем составе имидо- и амидогруппы.

В статье 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, стр. 5950-5956, описано бисгистаминовое производное глутаровой кислоты, которое может служить моделью активного центра нуклеаз и проявляет слабую активность при расщеплении молекул РНК.

В статье 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, описаны бисгистаминовые производные глутаровой и адипиновой кислот, которые являются промежуточными соединениями для синтеза комплексов с платиной и палладием:



$n=3-6,8$

$M=Pt, Pd$

Способ синтеза N^1, N^1 -глутарилбис(гистамина), включающий взаимодействие гистамина дигидрохлорида и дихлорангидрида глутаровой кислоты в диметилформамиде в присутствии 4-кратного избытка триэтиламина описан в статье 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 настоящего изобретения впервые было обнаружено, что бисгистаминовое производное глутаровой кислоты, а именно - N^1, N^1 -глутарил бис(гистамин), способно к образованию комплексов с ионами металлов.

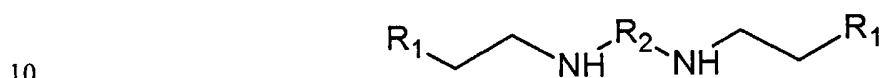
Таким образом, целью настоящего изобретения является получение

биосовместимых гетероциклических хелаторов ионов металлов и их применение в качестве лекарственного средства для лечения и/или профилактики различных заболеваний, используя способность заявляемых соединений хелатировать ионы металлов.

5 Задачей изобретения также является разработка простых, использующих доступные реагенты, способов получения таких соединений.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к производным бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

20 или их фармацевтически приемлемым солям.

Настоящее изобретение также относится к производным бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I, обладающим способностью хелатировать ионы металлов (Zn, Cu, Fe, Mg, Ca и др.); а также их применению в качестве средства для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых, вирусных, онкологических, нейродегенеративных, воспалительных заболеваний, диабета, геронтологических заболеваний, а также заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, а также алкоголизма, алкогольного цирроза печени, анемии, поздней порфирии, отравлений солями переходных металлов.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений
30 общей формулы I, включающим:

взаимодействие дикарбоновой кислоты и соответствующего амина при нагревании; или

взаимодействие дикарбоновой кислоты с N-гидроксисукцинимидом в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида с получением соответствующего бис-N-оксисукцинимидного эфира, который конденсируют с амином; или

взаимодействие диэфира дикарбоновой кислоты с гидразингидратом, 5
обработку полученного дигидразида нитритом натрия с получением соответствующего азида, который конденсируют с амином; или

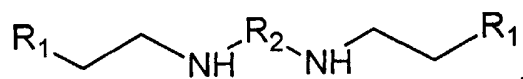
нагревание раствора имида, образованного из дикарбоновой кислоты, и соответствующего амина в органическом растворителе; или

взаимодействие соответствующего амина и дикарбоновой кислоты в 10
молярных соотношениях 2:1 в присутствии конденстрирующего агента.

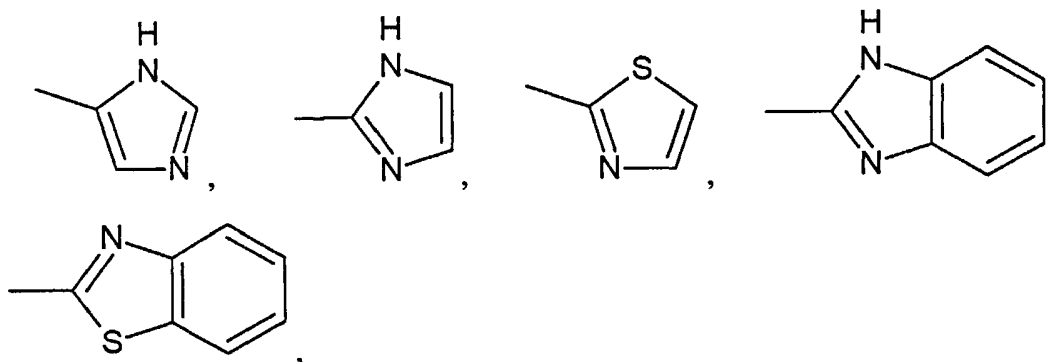
Предлагаемые способы получения гетероциклических биспроизводных дикарбоновых кислот общей формулы I просты в осуществлении, протекают в достаточно мягких условиях, без образования побочных продуктов, технологичны, позволяют получать целевые продукты с хорошим выходом (до 15
82%) и высокой степенью чистоты.

Детальное описание изобретения

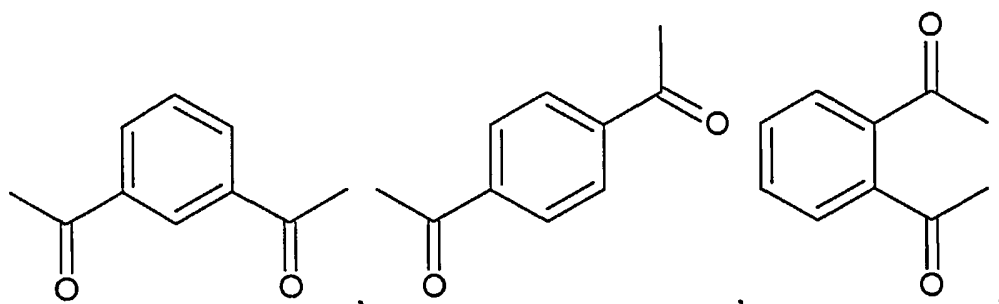
Предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения общей формулы I:



20 где R₁ представляет собой группу, выбранную из:



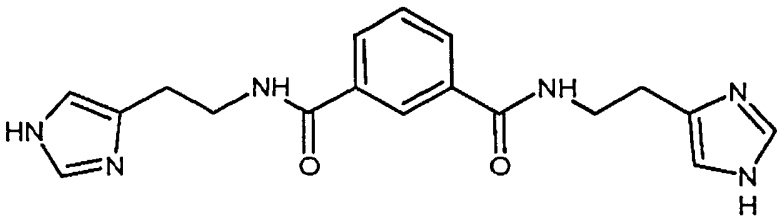
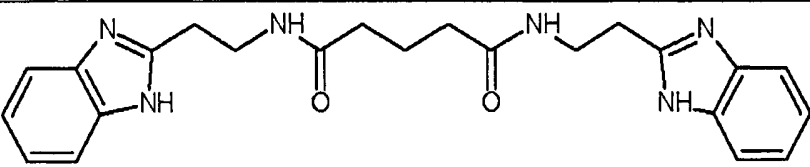
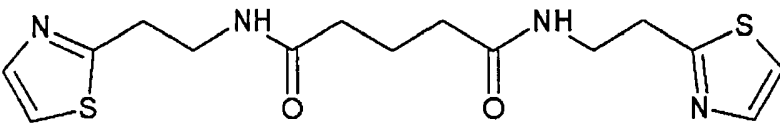
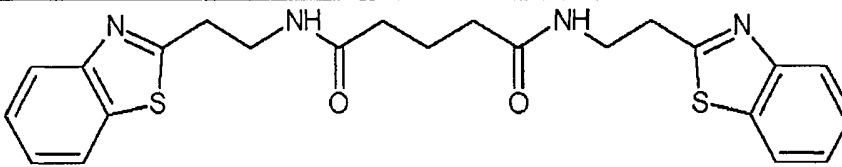
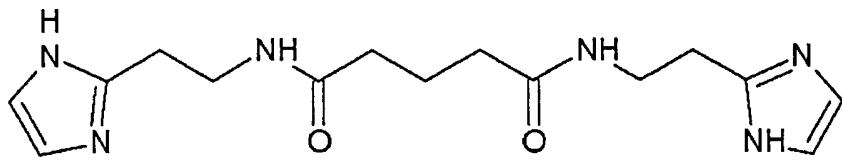
R₂ представляет собой группу, выбранную из: -C(O)-(CH₂)₀-C(O)-, -C(O)-(CH₂)₁-C(O)-, -C(O)-(CH₂)₂-C(O)-, -C(O)-(CH₂)₃-C(O)-, -C(O)-(CH₂)₄-C(O)-, -C(O)-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-C(O)-, или группу



Наиболее предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения, представленные в таблице 1.

Таблица 1

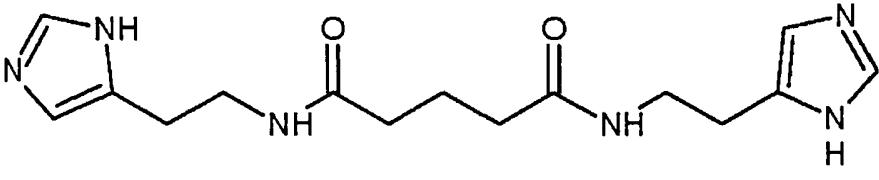
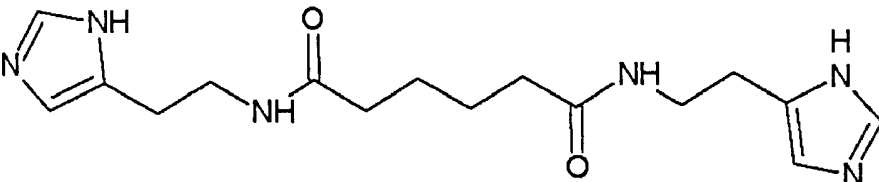
Номер соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	
10	

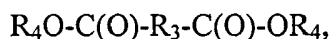
В качестве фармацевтически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению могут быть использованы аддитивные соли органических кислот (например, формиат, ацетат, малеат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат и др.), аддитивные соли неорганических кислот (например, 5 гидроклорид, гидробромид, сульфат, фосфат и др.), соли с аминокислотами (например, соль аспарагиновой кислоты, соль глутаминовой кислоты и т.д.), предпочтительно, хлоргидраты и ацетаты.

Наиболее предпочтительными известными соединениями, которые могут быть использованы в фармацевтической композиции и способе лечения по 10 настоящему изобретению, являются производные глутаримидов, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Номер соединения	Структура
11	
12	

Соединения настоящего изобретения могут быть получены способом, включающим конденсацию дикарбоновой кислоты общей формулы II:



- где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,
 n представляет собой целое число от 0 до 4,
 R_4 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил,
и амина общей формулы III:



- где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

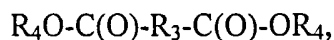
при нагревании, необязательно в присутствии растворителя.

- Предпочтительным является использование диметилового эфира, и нагревание до температуры 150-170°C, еще более предпочтительно проводить конденсацию при кипении.

В качестве растворителей могут быть использованы диглим или спирты, наиболее предпочтительно, изоамиловый спирт.

- Еще одним способом получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I является способ, включающий взаимодействие

дикарбоновой кислоты общей формулы II:

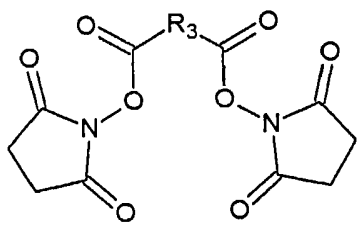


где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

5 n представляет собой целое число от 0 до 4,

R_4 представляет собой водород,

с N-гидроксисукцинимидом в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида в N,N-диметилформамиде с получением соответствующего бис-N-оксисукцинимидного эфира, общей формулы IV:



10

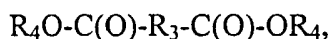
который конденсируют с амином общей формулы III:



где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, 15 необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой.

Предпочтительным является охлаждение до температуры 0-5°C.

Еще одним способом получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I является способ, включающий взаимодействие эфира 20 дикарбоновой кислоты общей формулы II:



где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4,

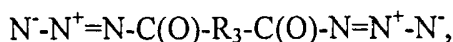
25 R_4 представляет собой C_1-C_6 алкил,

с гидразингидратом в органическом растворителе с получением бисгидразида общей формулы V:



обработку бисгидразида нитритом натрия в кислой среде при температуре

около 0°C с получением бисазида общей формулы VI:



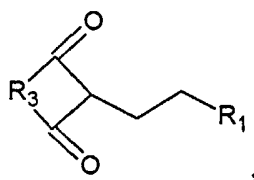
конденсацию бисазида с амином общей формулы III:



- 5 где R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой, в органическом растворителе.

- Предпочтительно в качестве органического растворителя используют
10 спирты, наиболее предпочтительно, изопропанол. Способ прост, но применим в случае, если количество метиленовых звеньев в исходной дикарбоновой кислоте больше или равно трем, так как получаемые в процессе синтеза бисазиды для кислот с меньшим числом метиленовых групп нестабильны.

- Производные бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I также
15 могут быть получены способом, включающим конденсацию имида общей формулы VII:



где R₃ представляет собой группу $-(\text{CH}_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами,

- 20 n представляет собой целое число от 0 до 4,
с эквимольным количеством амина общей формулы III:

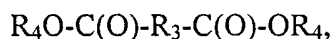


- где R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S,
25 необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой,

в органическом растворителе при нагревании.

- Предпочтительно в качестве органического растворителя используют
спирты, наиболее предпочтительно, изопропанол и конденсацию проводят при
30 кипячении.

Еще одним способом настоящего изобретения является способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I, включающий взаимодействие дикарбоновой кислоты общей формулы II:



- 5 где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,
 n представляет собой целое число от 0 до 4,
 R_4 представляет собой водород,
и амина общей формулы III:



где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

- 15 при молярном соотношении 1:2-2,5 в растворе тетрагидрофурана в присутствии конденсирующего агента, предпочтительно, карбонилдиимидзола.

Настоящее изобретение также относится к лекарственному средству, фармацевтической композиции, содержащим производные бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I, и способу, включающему введение

20 производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I, для профилактики и/или лечения у человека и животных вирусных заболеваний, в том числе заболеваний, вызванных вирусом гепатита С, вирусом папилломы человека, ВИЧ или онкогенными РНК вирусами, такими как вирус лейкемии; сердечнососудистых заболеваний, в том числе заболеваний, вызванных кардиотоксичностью цитостатиков, отложением холестерина, повышенным

25 кровяным давлением; заболеваний, связанных с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, в том числе геронтологических заболеваний, таких как катаракта, заболевания сетчатки, пигментация кожи; последствия инсульта; атеросклероз; воспалительных заболеваний, таких как остеоартрит,

30 ревматоидный артрит;

диабета и его сосудистых осложнений; нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, Вильсона. Гентингтона,

бокового амиотрофического склероза, прионных заболеваний;

онкологических заболеваний; заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, в частности, ботулизма или газовой гангрены;

алкоголизма и алкогольного цирроза печени; железоизбыточной анемии, поздней порфирии; отравлений солями переходных металлов.

Соединения настоящего изобретения вводятся в эффективном количестве, которое обеспечивает желаемый терапевтический результат.

Соединения общей формулы (I) могут быть введены перорально, местно, парентерально, интраназально, ингаляционно и ректально в виде стандартных лекарственных форм, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые носители. Используемый в настоящем описании термин «парентеральное введение» означает подкожные, внутривенные, внутримышечные или внутригрудные инъекции или вливания.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены пациенту в дозах, составляющих от 0,1 до 100 мг/кг веса тела в день, предпочтительно, в дозах от 0,25 до 25 мг/кг один или более раз в день.

При этом следует отметить, что конкретная доза для каждого конкретного пациента будет зависеть от многих факторов, включая активность данного используемого соединения, возраст, вес тела, пол, общее состояние здоровья и режим питания пациента, время и способ введения лекарственного средства, скорость его выведения из организма, конкретно используемую комбинацию лекарственных средств, а также тяжесть заболевания у данного индивида, подвергаемого лечению.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение общей формулы (I) в количестве, эффективном для достижения желаемого результата, и могут быть введены в виде стандартных лекарственных форм (например, в твердой, полутвердой или жидкой форме), содержащих соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента в смеси с носителем или наполнителем, пригодным для внутримышечного, внутривенного, перорального, сублингвального, ингаляционного, интраназального и интаректального введения. Активный ингредиент может быть включен в композицию вместе с обычно используемыми нетоксичными фармацевтически

приемлемыми носителями, пригодными для изготовления растворов, таблеток, пилюль, капсул, драже, эмульсий, суспензий, мазей, гелей и любых других лекарственных форм.

В качестве наполнителей могут быть использованы различные вещества, такие как сахараиды, например, глюкоза, лактоза или сахароза, маннит или сорбит, производные целлюлозы и/или фосфаты кальция, например, трикальций фосфат или кислый фосфат кальция, в качестве связующего компонента могут быть использованы, такие как крахмальная паста, например, кукурузный, пшеничный, рисовый, картофельный крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон. При необходимости могут быть использованы разрыхляющие агенты, такие как вышеупомянутые крахмалы и карбоксиметилкрахмал, поперечносшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Могут быть использованы необязательные добавки, такие как агенты, регулирующие текучесть, и смазывающие агенты, такие как диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота и ее соли, такие как стеарат магния или стеарат кальция, и/или пропиленгликоль.

Ядро драже обычно покрывают слоем, который устойчив к действию желудочного сока. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы сахаридов, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, и подходящие органические растворители или их смеси.

В качестве добавок могут быть также использованы стабилизаторы, загустители, красители и отдушки.

В качестве мазевой основы могут быть использованы углеводородные мазевые основы, такие как вазелин белый и желтый (*Vaselinum album*, *Vaselinum flavum*), вазелиновое масло (*Oleum Vaselini*), мазь белая и жидкая (*Unguentum album*, *Unguentum flavum*), а в качестве добавок для придания более плотной консистенции - такие как твердый парафин и воск; абсорбтивные мазевые основы, такие как гидрофильный вазелин (*Vaselinum hydrophylicum*), ланолин (*Lanolinum*), кольдкрем (*Unguentum leniens*); мазевые основы, смываемые водой,

такие как гидрофильная мазь (Unguentum hydrophylum); водорастворимые мазевые основы, такие как полиэтиленгликолевая мазь (Unguentum Glycolis Polyaethyleni), бентонитовые основы и другие.

В качестве основы для гелей могут быть использованы метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, оксипропилцеллюлоза, полиэтиленгликоль или полиэтиленоксид, карбопол.

В качестве основы для суппозитория могут быть использованы основы, не растворимые в воде, такие как масло какао; основы, растворимые в воде или смешиваемые с водой, такие как желатино-глицериновые или полиэтиленоксидные; комбинированные основы - мыльно-глицериновые.

При приготовлении стандартной лекарственной формы количество активного ингредиента, используемого в комбинации с носителем, может варьироваться в зависимости от реципиента, подвергающегося лечению, от конкретного способа введения лекарственного средства.

Так, например, при использовании соединений настоящего изобретения в виде растворов для инъекций, содержание активного агента в них составляет до 5% по массе. В качестве разбавителей могут быть использованы 0,9% раствор хлорида натрия, дистиллированная вода, раствор новокаина для инъекций, раствор Рингера, раствор глюкозы, специфические добавки для растворения. При введении в организм соединений настоящего изобретения в виде таблеток и суппозитория, их количество составляет до 200 мг на стандартную лекарственную форму.

Лекарственные формы настоящего изобретения получают по стандартным методикам, таким как, например, процессы смешивания, гранулирования, формирование драже, растворение и лиофилизация.

Детальное описание соединений настоящего изобретения, их получения и исследования активности представлено в нижеследующих примерах, предназначенных для иллюстрации предпочтительных вариантов изобретения, и не ограничивающими его объем.

Примеры синтеза производных глутаримидов общей формулы I

Средства и методы

Индивидуальность полученных соединений проверяют методом ТСХ на

пластинках “Kieselgel 60 F254” (фирмы “Merck”, Германия) в системе растворителей: пиридин-уксусная кислота-вода (20:6:11) - система А, А:этилацетат 3:1 (1), хлороформ-метанол 9:1 (2).

Электрофорез на бумаге (бумага для электрофореза Кондопожского ЦБК,
5 120×320 мм) проводят в буфере с pH 5,1 состава пиридин-уксусная кислота-вода 12:10:1000 в камере (150×320×150 мм) с градиентом 15 В/см в течение 1,5 часа.

Хроматограммы и электрофореграммы проявляют хлор-тетраметилбензидиновым реактивом и реактивом Паули.

Температуру плавления определяют на приборе ПТП (завод лаб. приборов,
10 Россия, г. Клин).

Спектры ИК-Фурье снимают в таблетках КВг на приборе “Magna 750” (“Nicolet” (США)).

Спектры ¹H-ЯМР регистрируют на приборе AMX-400 (Германия), Bruker DPX-400 (Германия).

15 Масс-спектры высокого разрешения получают на времяпролетном масс-спектрометре методом матричной лазерно-десорбционной ионизации с использованием в качестве матрицы 2,5-дигидроксibenзойной кислоты, на приборе Ultraflex (“Bruker”, Германия).

ЖХ/МС-система анализа многокомпонентных смесей Shimadzu Analytical
20 HPLC SCL10Avr, масс-спектрометр PE SCIEX API 165 (150), (Канада).

Аналитическую обращенно-фазовую ВЭЖХ проводили на приборе: хроматограф HPLC Shimadzu в условиях: колонка Luna C18 (2) 100 А, 250×4,6 мм (сер.599779-23), градиент элюирования в системе фосфатный буферный раствор pH 3,0:метанол (условия А). На приборе хроматограф Beckman (USA) «System
25 Gold» с УФ-детектором (λ=220 нм), колонка «Gemini» C-18, 150×2,0 мм Phenomenex, подвижная фаза градиент в 0,05 М фосфатном буфере (pH 3,0) 90% MeCN в воде, скорость элюции 0,25 мл/мин, инъекция по 10 мкл (условия Б).

Пример 1

Бис-1,5-(N^β-гистаминил)глутаровая кислота; (N,N'-бис-[2-(1H-имидазол-4-
30 ил)этил]пентандиамид (соединение 11)

К 5 г (0,031 моль) диметилового эфира глутаровой кислоты прибавляют 8 г (0,072 моль) гистамина и нагревают при 170°C в течение 3,5-4 ч до прекращения

выделения паров метилового спирта. Полноту протекания реакции контролируют методом ТСХ или электрофореза. Затем реакционную массу суспендируют в изопропиловом спирте и оставляют на 24 ч при +4°C. Продукт отделяют, промывают изопропиловым спиртом, сушат. Выход 6,8 г (69%). R_f 0,42 (1). E^{+49} мм. Т.пл. 166-168°C. ЖХ/МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин [M+H]⁺=319. ВЭЖХ в условиях А, индивидуальный пик, время удерживания 5,58 мин. Спектр ¹H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д., 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 ИК-Фурье (в таблице KBr, ν, см⁻¹): 1651 (ν C=O амид I), 1580 (δ NH амид II), 1425 (-CH₂-CO-). Найдено, %: C 56,40, H 6,86, N 26,31. C₁₅H₂₂N₆O₂. Вычислено, %: C 56,59, H 6,96, N 26,40.

Пример 2

Бис-1,4-(N^β-гистаминил)янтарная кислота; (N,N'-бис-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]бутандиамид) (соединение 3)

К 5,5 г (0,046 моль) янтарной кислоты прибавляют 12,2 г (0,11 моль) гистамина и нагревают при 170°C в течение 3,5-4 ч до прекращения выделения паров воды. Полноту протекания реакции контролируют методом ТСХ или электрофореза. Затем реакционную массу суспендируют в 50 мл воды и оставляют на 24 ч при +4°C. Продукт отделяют, промывают водой, сушат. Выход 10,7 г (76%). R_f 0,51 (1). E^{+51} мм. Т.пл. 230-231°C. [M+H]⁺ 304,95. Спектр ¹H-ЯМР (D₂O): δ, м.д.: 2,48 (с, 4H, CH₂-Suc), 2,80-2,84 (т, 4H, β-CH₂-HA), 3,44-3,48 (т, 4H, α-CH₂-HA), 6,97 (с, 2H, 5-CH-Im), 7,78 (с, 2H, 2-CH-Im). Спектр ИК-Фурье (в таблице KBr, ν, см⁻¹): 1634 (ν C=O амид I), 1583 (δ NH амид II), 1429 (-CH₂-CO-). Найдено, %: C 55,40, H 6,66, N 27,31. C₁₄H₂₀N₆O₂. Вычислено, %: C 55,25, H 6,62, N 27,61.

Пример 3

Бис-1,3-(N^β-гистаминил)малоновая кислота; (N,N'-бис-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]пропандиамид) (соединение 2)

К 6,4 г (0,039 моль) диэтилового эфира малоновой кислоты прибавляют 9,0 г (0,081 моль) гистамина и нагревают при 170°C в течение 2,5-3 ч до прекращения выделения паров этилового спирта. Полноту протекания реакции контролируют

методом ТСХ или электрофореза. Затем реакционную массу суспендируют в 20 мл воды и оставляют на 72 ч при +4°C. Продукт отделяют, промывают изопропиловым спиртом, сушат. Выход 5,0 г (44%). R_f 0,41 (1). E^{+57} мм. Т.пл. 187-188°C. Спектр ^1H -ЯМР (D_2O): δ , м.д.: 2,74-2,78 (т, 4H, β - CH_2 -НА), 3,15 (с, 2H, CH_2 -Mal), 3,41-3,44 (т, 4H, α - CH_2 -НА), 6,78 (с, 2H, 5-CH-Im), 7,66 (с, 2H, 2-CH-Im). Спектр ИК-Фурье (в таблице KBr, ν , cm^{-1}): 1643 (ν C=O амид I), 1574 (δ NH амид II), 1426 ($-\text{CH}_2\text{-CO-}$). Найдено, %: C 53,24, H 6,51, N 28,56. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 53,78, H 6,25, N 28,95.

Пример 4

10 Бис-1,2-(N^β -гистаминил)щавелевая кислота; (N,N'-бис-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]этандиаמיד) (соединение 1)

К раствору 7,3 г (0,05 моль) диэтилового эфира щавелевой кислоты в 35 мл изоамилового спирта прибавляют 12,2 г (0,11 моль) гистамина и кипятят в течение 4 ч. Полноту протекания реакции контролируют методом ТСХ или электрофореза. Реакционную смесь оставляют на 16 ч при +4°C. Осадок 15 отделяют, промывают изопропиловым спиртом, сушат. Выход 10 г (72%). R_f 0,55 (1). E^{+55} мм. Т.пл. 235-236°C. Спектр ^1H -ЯМР (DMSO): δ , м.д.: 2,66-2,72 (т, 4H, β - CH_2 -НА), 3,33-3,41 (м, 4H, α - CH_2 -НА), 6,81 (с, 2H, 5-CH-Im), 7,54 (с, 2H, 2-CH-Im), 8,78-8,84 (т, 2H, NH-CO). Спектр ИК-Фурье (в таблице KBr, ν , cm^{-1}): 1651 (ν C=O амид I), 1566 (δ NH амид II), 1425 ($-\text{CH}_2\text{-CO-}$). Найдено, %: C 52,24, H 5,51, N 29,97. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 52,17, H 5,84, N 30,42.

Пример 5

Бис-1,3-(N^β -гистаминил)изофталевая кислота (соединение 6)

В 30 мл диметилформамида растворяют 5 г (30 ммоль) изофталевой кислоты 25 и 7,93 г (69 ммоль) N-гидрохисукцинимид. К полученному раствору, охлажденному до 5°C, прибавляют охлажденный раствор 14,24 г (69 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида в 10 мл диметилформамида, реакционную смесь оставляют на ночь при 5°C. Мочевину отделяют, промывают 15 мл диметилформамида и сушат. Исходя из массы полученной мочевины, выход 30 реакции считают равным 80%. Раствор N-гидрохисукцинимидного диэфира изофталевой кислоты охлаждают до 5°C, после чего к нему порциями приливают расплав 6,84 г (61,6 ммоль) гистамина. Реакционную смесь оставляют на 2 ч.

Растворитель удаляют в вакууме. Остаток, представляющий собой желтое масло, растворяют в 120 мл воды и пропускают через колонку с Amberlite IRA-96 (27×115). Фракции, содержащие продукт, объединяют. Выпавшие кристаллы целевого продукта отделяют. Полученный технический продукт
5 перекристаллизовывают из смеси 35 мл изопропанола с 10 мл воды. Кристаллы продукта фильтруют, промывают водой (3×30 мл) и изопропанолом (2×13 мл), сушат. Получают целевой продукт в виде белых кристаллов. Выход 1,55 г (18%, считая на гистамин, или 14% - на изофталевою кислоту). R_f 0,42 (1). Т.пл. 218-219°C. E^{+40} мм. Масс-спектр: $[M+1]^+$ 353. Спектр 1H -ЯМР: (300 МГц, $DMCO-d_6$):
10 δ , м.д.: 2,74-2,79 (т, 4H, β - CH_2 -Na), 3,46-3,52 (т, 4H, α - CH_2 -Na), 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-). ВЭЖХ в условиях Б, индивидуальный пик, время выхода 12,5 мин.

Пример 6

15 Бис-1,5-(N^{β} -гистаминил)глутаровая кислота; (N,N' -бис-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]пентандиамид) (соединение 11)

К раствору 13,2 г (0,10 моль) глутаровой кислоты в 50 мл метанола при охлаждении и перемешивании порциями добавляют 8 мл PCl_3 . Растворитель из реакционной смеси удаляют в вакууме. Полученный остаток перегоняют в
20 вакууме. Получают 14,7 г (92%) диметилового эфира глутаровой кислоты с т.кип. 110-112°C.

К 20 мл изопропилового спирта приливают 7,5 мл гидразингидрата, нагревают до кипения и по каплям добавляют 8 г (0,05 моль) диметилового эфира глутаровой кислоты, реакционную смесь оставляют при +20°C на 16 ч.
25 Выпавший в осадок продукт отделяют, промывают изопропиловым спиртом. Сушат. Получают 7,3 г (91%) дигидразида глутаровой кислоты с т.пл. 210-212°C.

К раствору 1,61 г (0,010 моль) дигидразида глутаровой кислоты в смеси 20 г льда с 2,5 мл соляной кислоты и 10 мл предварительно охлажденного хлороформа при перемешивании порциями прибавляют 1,45 г (0,021 моль)
30 нитрита натрия. Слой хлороформа отделяют, промывают 10 мл охлажденной до +4°C воды и приливают к охлажденному раствору 2,6 г (0,023 моль) гистамина в 5 мл изопропанола. Реакционную смесь оставляют при +20°C на 2 ч, затем

растворитель удаляют в вакууме. Полученный остаток растворяют в 20 мл воды и пропускают через колонку с 50 мл ионообменной смолы КУ-2-20 в H⁺-форме. Смолу промывают 0,5%-ным раствором аммиака, собирая фракции продукта, не содержащего гистамин. Элюаты объединяют, растворитель удаляют в вакууме, полученный остаток перекристаллизовывают из 2 мл изопропанола, сушат. Получают 1,8 г (55%). R_f 0,42 (1). E⁺49 мм. Т.пл. 166-168°C. Спектр ¹H-ЯМР (D₂O): δ, м.д.: 1,73-1,78 (м, 2H, β-CH₂-Glt), 2,10-2,15 (т, 4H, α-CH₂-Glt), 2,78-2,82 (т, 4H, β-CH₂-HA), 3,43-3,48 (т, 4H, α-CH₂-HA), 6,94 (с, 2H, 5-CH-Im), 7,69 (с, 2H, 2-CH-Im). Спектр ИК-Фурье (в таблице KBr, ν, см⁻¹): 1651 (ν C=O амид I), 1580 (δ NH амид II), 1425 (-CH₂-CO-). Найдено, %: C 56,40, H 6,86, N 26,31. C₁₅H₂₂N₆O₂. Вычислено, %: C 56,59, H 6,96, N 26,40.

Пример 7

Бис-1,5-(N^β-гистаминил)адипиновая кислота; (N,N'-бис-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]гександиамид) (соединение 12)

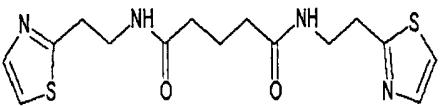
К раствору 7,40 г (0,05 моль) адипиновой кислоты в 25 мл метанола при охлаждении по каплям добавляют 4 мл треххлористого фосфора. Растворитель из реакционной смеси удаляют в вакууме, полученный остаток перегоняют в вакууме. Получают 7,5 г (86%) диметилового эфира адипиновой кислоты, т.кип. 115-117°C.

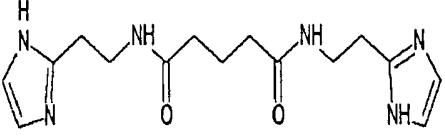
К смеси 20 мл изопропилового спирта и 5 мл гидразингидрата, нагретой до кипения, по каплям прибавляют 7,5 г (0,04 моль) диметилового эфира адипиновой кислоты, реакционную смесь оставляют при +20° на 16 ч. Выпавший в осадок продукт отделяют, промывают изопропиловым спиртом, сушат. Получают 6,2 г (83%) дигидразида адипиновой кислоты с т.пл. 182-182,5°C.

К раствору 2,2 г (0,013 моль) дигидразида адипиновой кислоты в смеси 30 г льда с 3 мл соляной кислоты и 15 мл охлажденного хлороформа при перемешивании постепенно порциями присыпают 1,8 г (0,026 моль) нитрита натрия. Слой хлороформа отделяют, промывают 10 мл охлажденной до +4°C воды и приливают к охлажденному раствору 3 г (0,027 моль) гистамина в 8 мл изопропанола. Полноту протекания реакции контролируют методом ТСХ или электрофореза. Реакционную смесь оставляют на 24 ч при +4°C, осадок отделяют, промывают изопропиловым спиртом, перекристаллизовывают из воды, сушат.

Получают 2,8 г (65%). R_f 0,48 (1). E^{+45} мм. Т.пл. 184-186°C. $[M+H]^+$ 332,92. Спектр 1H -ЯМР (D_2O): δ , м.д.: 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-НА), 3,40-3,44 (т, 4Н, α -CH₂-НА), 6,88 (с, 2Н, 5-CH-Im), 7,63 (с, 2Н, 2-CH-Im). Спектр ИК-Фурье (в таблице KBr, ν , см⁻¹): 1646 (5 ν C=O амид I), 1581 (δ NH амид II), 1425 (ν -CH₂-CO-). Найдено, %: С 57,45, Н 7,15, N 24,97. C₁₆H₂₄N₆O₂. Вычислено, %: С 57,81, Н 7,28, N 25,28.

В соответствии с вышеуказанной методикой получены следующие соединения:

Номер соединения	Структурная формула	Физико-химические данные
Соединение 8		Масс-спектр: $[M+1]^+=353$. ВЭЖХ: в условиях Б, индивидуальный пик, время выхода 16,1 мин. Спектр 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ, м.д.: 1,63-1,75 (2Н, м, CH₂), 1,96-2,11 (4Н, т, J=7,46, 2CH₂), 3,06-3,16 (4Н, т, J=6,97, CH₂), 3,35-3,46 (4Н, дд, J₁=6,61, J₂=6,11, CH₂), 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).

Соединение 10		ЖХ/МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин $[M+H]^+=319$. ВЭЖХ в условиях А, индивидуальный пик, время удерживания 4,12 мин. Спектр ^1H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1,69 (пент., 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,3$ Гц), 2,01 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,3$ Гц), 2,73 (т, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,5$ Гц), 3,31 (кв., 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,5$ Гц), 6,87 (с, 4H, CHN), 8,00 (шир.т, 2H, NH).
--------------------------	---	--

Пример 8

Бис-1,4-(N^{β} -гистаминил)янтарная кислота; (N,N'-бис-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]бутандиамид) (соединение 3)

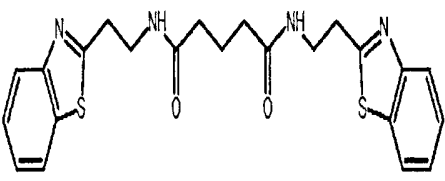
К раствору 0,10 г (0,9 ммоль) гистамина в 3 мл изопропилового спирта прибавляют 0,15 г (0,78 ммоль) сукцинимидогистамина и нагревают до кипения в течение 2,5-3 ч. Полноту протекания реакции контролируют методом ТСХ или электрофореза. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и оставляют на 26 ч при $+4^{\circ}\text{C}$. Продукт отделяют, промывают изопропиловым спиртом, сушат. Выход 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.д.: 2,48 (с, 4H, $\text{CH}_2\text{-Suc}$), 2,80-2,84 (т, 4H, $\beta\text{-CH}_2\text{-HA}$), 3,44-3,48 (т, 4H, $\alpha\text{-CH}_2\text{-HA}$), 6,97 (с, 2H, 5-CH-Im), 7,78 (с, 2H, 2-CH-Im). Спектр ИК-Фурье (в таблице KBr, ν , cm^{-1}): 1634 (ν C=O амид I), 1583 (δ NH амид II), 1429 ($\text{-CH}_2\text{-CO-}$). Найдено, %: C 65,57, N 27,18. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 55,25, H 6,62, N 27,61.

Пример 9

Бис-1,5-(N-этиламино-2-бензимидазолил)глутаровая кислота; (N,N'-бис-[2-(1H-бензимидазол-2-ил)этил]пентандиамид) (соединение 7)

К раствору 8 г (0,06 моль) глутаровой кислоты в 500мл безводного
 5 тетрагидрофурана прибавляют 23,4 г (0,145 моль) карбонилдиимидазола, перемешивают 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 21,6 г (0,133 моль) бензимидазолил этиламин. Полученный раствор перемешивают 3ч и оставляют при комнатной температуре. Осадок продукта отделяют, промывают водой, сушат. Получают 21 г (82,9%). R_f 0,21 (2). Т.пл. 170-170,5°C. $[M+1]^+$ 419. Спектр
 10 1H -ЯМР (ДМСО): δ , м.д.: 1,61-1,76 (м, 2H, CH_2), 1,95-2,07 (т, 2H, CH_2), 2,9-3,0 (т, 4H, 2 CH_2), 3,45-3,55 (кв., 4H, 2 CH_2), 7,06-7,14 (м, 4H, Ar), 7,39-7,54 (м, 4H, Ar), 7,98-8,08 (т, 2H, Ar), 11,6-12,7 (с, 2H, NH). ВЭЖХ в условиях Б, индивидуальный пик, время выхода 26,6 мин.

В соответствии с вышеуказанной методикой получены следующие
 15 соединения:

Номер соединения	Структурная формула	Физико-химические данные
Соединение 9		Масс-спектр: $[M+1]^+=453$. Спектр 1H-ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d_6): δ, м.д.: 1,65-1,77 (2H, м, CH_2), 2,0-2,1 (2H, т, $J=7,46$, CH_2), 3,16-3,26 (4H, т, $J=6,97$, 2CH_2), 3,45-3,56 (4H, кв., $J_1=6,48$, $J_2=5,87$, 2CH_2), 7,35-7,44 (1H, м, Ar), 7,44-7,52 (1H, м, Ar), 7,9-7,96 (2H, д, Ar, $J=7,82$), 7,96-8,02 (2H, т, NH, $J=5,5$), 8,02-8,07 (2H, д, Ar, $J=7,82$). ВЭЖХ в условиях Б, индивидуальный пик, время выхода 18,7 мин.

Исследование хелатирующей способности описываемых соединений

Предлагаемые соединения общей формулы I, как показали дальнейшие исследования, обладают способностью к комплексообразованию или хелатированию ионов металлов. Они имеют несколько функциональных групп, способных выступать в роли доноров электронов при комплексообразовании, например, карбоксильная группа, имидо-, амидогруппы, и представляют собой лиганды, специфически взаимодействующие с ионами металлов, например, с ионами цинка, меди, железа, кальция, магния.

Важной характеристикой способности лиганда к комплексообразованию являются константы диссоциации (pK_n) исследуемых соединений в водном растворе. Величины pK_n определяют, используя метод потенциометрического титрования. Расчет констант диссоциации проводят согласно методу Шварценбаха [Гринберг А.А., "Введение в химию комплексных соединений", изд.4-е, испр., Л., Химия, 1971].

Методы pH-потенциометрического титрования

Титрование проводилось на установке с использованием иономера лабораторного типа И 120.1. Созданная гальваническая ячейка состояла из двух электродов: индикаторного стеклянного и хлорсеребряного электрода сравнения. Значения pH определялись с точностью $\pm 0,2$.

Исходные 0,05 М растворы солей ионов металлов M^{2+} готовили из нитратов цинка ($Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$), кальция ($Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$), сульфата меди ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$), хлорида магния ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) и соли Мора ($(NH_4)_2Fe(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$). Стандартизацию исходных растворов солей M^{2+} производили методами комплексонометрического титрования с трилоном Б ($M^{2+}=Zn^{2+}, Cu^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}$), спектрофотометрически при 490 нм с помощью о-фенантролина ($M^{2+}=Fe^{2+}$).

Типичная методика определения ступенчатых констант кислотной диссоциации ($k_1, \dots, k_n$) pH-метрическим титрованием по методу Шварценбаха

Навеску исследуемого соединения ($3 \cdot 10^{-4}$ моль) растворяли в 15,0 мл 0,5 М водного раствора KNO_3 . Полученный 0,02 М раствор при интенсивном перемешивании титровали 0,05 М водным раствором NaOH или HCl. Фиксировали в каждой точке титрования количество (V, мл) израсходованного титранта и pH раствора. Шаг титрования составлял 0,5 мл, вблизи точки

эквивалентности - 0,2 мл. Титрование проводили до значений pH раствора 11,0-11,5. По кривой титрования $pH=f(a)$ определяли соответствующее значению $a=0,5$ и/или $a=1,5$ значение pH раствора, a - количество прибавленных г-эквивалентов титранта в пересчете на 1 моль титруемого вещества.

- 5 Результаты определения констант кислотной диссоциации $[pK_a]$ по методу Шварценбаха исследуемых соединений представлены в таблице 3.

Таблица 3

Значения pK исследуемых соединений в водном растворе, рассчитанные по методу Шварценбаха (С 0,02 М, ионная сила раствора 0,5 (KNO₃), 22°C)

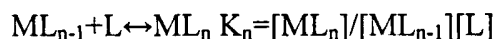
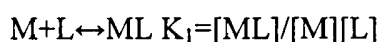
Номер соединения	pK_1	pK_2
2	7,11 ⁽¹⁾	11,27 ⁽²⁾
3	6,88 ⁽¹⁾	11,27 ⁽²⁾
11	7,16 ⁽¹⁾	11,89 ⁽²⁾
12	7,13 ⁽¹⁾	11,95 ⁽²⁾

⁽¹⁾ - титрование водным 0,05 М раствором HCl.

⁽²⁾ - титрование водным 0,05 М раствором NaOH.

- С учетом таких параметров, как количество исследуемого вещества, необходимого для потенциометрического титрования, методика его проведения и расчета констант, наиболее подходящим, информативным и простым является метод Бьеррума [Галактионов, М.А. Чистяков, В.Г. Севастьянов и др., "Ступенчатые константы устойчивости комплексов элементов III Б группы и лантаноидов с ацетилацетоном в водном растворе и произведения растворимости их триацетилацетонатов", Ж. Физ. Хим., 2004, т. 78, №9, с. 1596-1604].

- 15 Метод основывается на представлении о ступенчатости процесса комплексообразования. Главным допущением метода Бьеррума является предположение об образовании только мооядерных комплексов. Схематически процесс комплексообразования можно описать следующим образом:



- 20 Согласно методу Бьеррума исследуемое соединение титруется дважды раствором NaOH: в отсутствие и в присутствии иона металла. Титрование

проводят при высокой постоянной концентрации индифферентного электролита, обеспечивающей постоянную ионную силу раствора.

Для этих целей применяют хорошо растворимые соли, например, нитрат калия. Экспериментально находят концентрационные ступенчатые константы устойчивости (K_n). Кроме того, возможно получение информации о составе образующихся комплексов, а именно - максимально возможном числе присоединяемых лигандов (n).

Типичная методика определения ступенчатых констант устойчивости комплексов рН-метрическим титрованием по методу Бьеррума

10 Навеску исследуемого соединения ($3 \cdot 10^{-4}$ моль) растворяли в 14,0 мл 0,5 М водного раствора KNO_3 . При интенсивном перемешивании добавляли 1,0 мл ($5 \cdot 10^{-4}$ моль) 0,05 М водного раствора соли M^{z+} . Исследовали системы с соотношением M^{z+} к L 1:6. Фиксировали значения рН раствора при совместном присутствии лиганда и ионов металла в растворе. Титрование смеси
15 осуществляли 0,05 М водным раствором NaOH в широком интервале рН (до значений рН 11,0-11,5). Фиксировали в каждой точке титрования количество израсходованного титранта (V_{NaOH} , мл) и рН раствора. В момент образования осадка, помутнения раствора или изменения его окраски фиксировали значение рН, характер изменения и объем раствора NaOH, пошедшего на титрование. Шаг
20 титрования равен 0,25 мл. По кривой Бьеррума $\bar{n}=f(pA)$ при каждом полу-целочисленном значении функции образования $\bar{n}=n-0,5$ определяли lgK_n .

В настоящее время метод Бьеррума часто применяется для изучения комплексообразования. Этот метод предусматривает определение двух параметров - концентрации свободного лиганда в равновесных условиях - $[L^-]$ и
25 функции образования $\bar{n}$, представляющей собой среднее число лигандов, входящих в комплекс. Так, в любой момент титрования, используя экспериментальные данные, можно рассчитать $[L^-]$ (а именно, $-lg[L^-]=pA$) и по уравнению (1) - $\bar{n}$. Когда лиганд имеет несколько диссоциирующих групп, то в уравнении (1) K_L соответствует значению константы диссоциации, имеющей
30 наибольшее значение pK .

Из построенной кривой Бьеррума (кривой образования) $\bar{n}=f(pA)$ по уравнению (2) при каждом полу-целочисленном значении функции образования

$\bar{n}=n-0,5$ находят K_n . Таким образом, ступенчатая константа устойчивости будет равна обратной концентрации свободного лиганда в точке $\bar{n}=n-0,5$. Соответственно, чем больше значение K_n , тем более устойчивым является комплексное соединение (хелат).

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

5

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

где c_L^- и $c_{M^{z+}}$ - общие концентрации присутствующих в растворе лиганда и металла, моль/л;

$[L^-]$ - концентрация свободных ионов лиганда, моль/л;

10

K_L - константа кислотной диссоциации лиганда;

$V_{NaOH}^{добавл}$ - объем раствора NaOH (c_{NaOH}^0 , моль/л) в любой момент титрования, добавленный к титруемой смеси M^{z+} и L, л;

n_L , $n_{M^{z+}}$ - количество вещества лиганда и соли M^{z+} в титруемом растворе, моль.

15

Найденные по методу Бьеррума значения $\lg K_1$ для комплексов исследуемых соединений с ионами двухвалентных металлов, представлены в таблицах 4, 5. Выбор соотношения M^{z+} к L, равного 1:6, обусловлен наличием данных о максимально возможном координационном числе для Zn(II) и Fe(II), равном шести, и для Cu(II) - равном четырем [Claudia A. Blindauer, M. Tahir Razi, Simon Parsons, Peter J. Sadler, Polyhedron, 2006, v. 25, p. 513-520].

20

Таблица 4

Первая константа устойчивости комплексов состава 1:1 исследуемых соединений с ионами двухвалентных металлов - $\lg K_1$, найденные по методу Бьеррума (водный раствор, $C_L=0,02$ М, соотношение M^{z+} к L 1:6, ионная сила 0,5 (KNO_3), 22°C)

Номер соединения	Первая константа устойчивости комплексов состава 1:1 исследуемых соединений с ионами двухвалентных металлов - $\lg K_1$					
	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

Таблица 5

Ступенчатые константы устойчивости комплексов состава 1:1 исследуемых соединений с ионами цинка, найденные по методу Бьеррума (водный раствор, $C_L=0,02$ М, соотношение M^{z+} к L 1:6, ионная сила раствора 0,5 (KNO_3), 22°C)

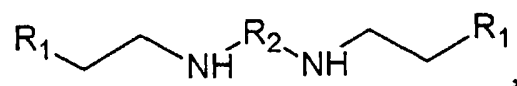
Номер соединения	Ступенчатые константы устойчивости комплексов состава 1:1 исследуемых соединений с ионами цинка		
	Первая константа устойчивости, $\lg K_1$	Вторая константа устойчивости, $\lg K_2$	Третья константа устойчивости, $\lg K_3$
1	4,52	4,21	3,75
2	4,84	4,50	2,60
3	5,40	5,05	3,80
6	5,62	5,15	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 образом, проведенные исследования показали, что испытанные соединения - производные бисамидов дикарбоновых кислот, являются эффективными комплексообразователями, для большинства из которых найдены высокие значения $\lg K_1 \geq 5$ по отношению к ионам переходных металлов. При этом

5 наблюдается несколько повышенная комплексообразующая способность предлагаемых соединений общей формулы I по отношению к ионам железа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производные бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



в которой

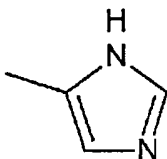
5 R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

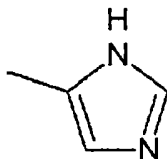
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой
10 группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или их фармацевтически приемлемые соли,

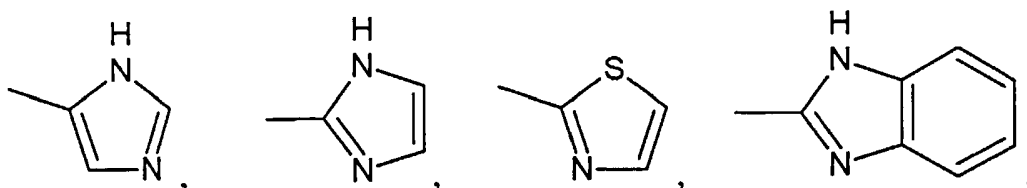
при условии, что соединение не является соединением, в котором:

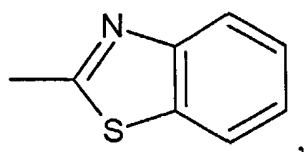
15 R_1 представляет собой  и R_2 представляет собой группу $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$; или соединением, в котором

R_1 представляет собой  и R_2 представляет собой группу $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$.

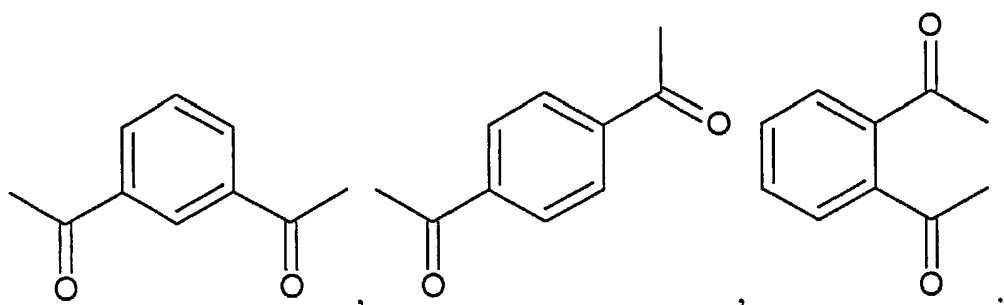
20 2. Соединение по п.1, где

R_1 представляет собой группу, выбранную из:

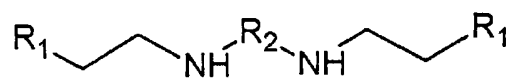




R_2 представляет собой группу, выбранную из $-C(O)-(CH_2)_0-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_1-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$, или группу



3. Производные бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



в которой

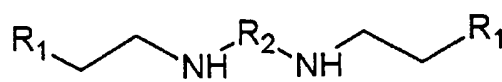
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;
или их фармацевтически приемлемые соли,
обладающие способностью хелатировать ионы металлов.

4. Производные бисамидов дикарбоновых кислот по п.3, способные хелатировать ионы Zn, Cu, Fe, Mg, Ca.

5. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения вирусных заболеваний, представляющее собой соединение общей формулы I:



в которой

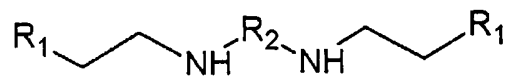
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

- 5 R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемые соли.

- 10 6. Лекарственное средство по п.5, где вирусное заболевание вызвано вирусом гепатита С, вирусом папилломы человека, ВИЧ или онкогенными РНК вирусами, такими как вирус лейкемии.

7. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения сердечнососудистых заболеваний, представляющее собой соединение общей формулы I:



в которой

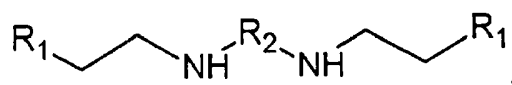
- R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

- R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

- 25 n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемые соли.

8. Лекарственное средство по п.7, где сердечнососудистые заболевания вызваны кардиотоксичностью цитостатиков, отложением холестерина, повышенным кровяным давлением.

- 30 9. Лекарственное средство, обладающее антиоксидантным действием представляющее собой общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, 5
необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

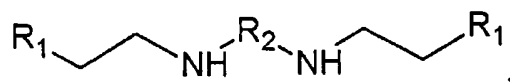
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

10 n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемые соли,

10. Лекарственное средство по п.9 для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления.

15 11. Лекарственное средство по п.9 или 10, где заболевания, связанные с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, представляют собой геронтологические заболевания, такие как катаракта, заболевания сетчатки, пигментация кожи; последствия инсульта; атеросклероз; воспалительные заболевания, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит.

20 12. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения диабета и его сосудистых осложнений, представляющее собой соединение общей формулы I:



в которой

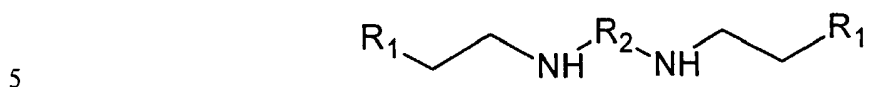
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую 25
группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, 30
или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли.

13. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения нейродегенеративных заболеваний, представляющее собой соединение по общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

10

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

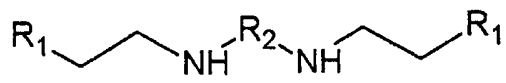
n представляет собой целое число от 0 до 4;

15 или его фармацевтически приемлемые соли.

14. Лекарственное средство по п.13, где нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, Вильсона, Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, прионные заболевания.

15. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения онкологических заболеваний, представляющее собой соединение общей формулы I:

20



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

25

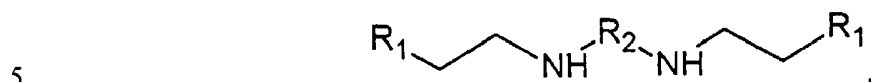
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

30

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли.

16. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, представляющее собой соединение общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

10

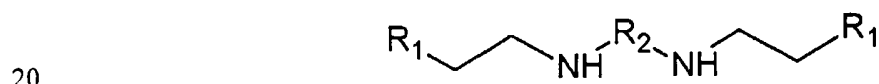
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

15 или его фармацевтически приемлемые соли.

17. Лекарственное средство по п.16, где заболевания, вызываемые токсинами, представляют собой ботулизм или газовую гангрену.

18. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения алкоголизма и алкогольного цирроза печени, представляющее соединение общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой: 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

25

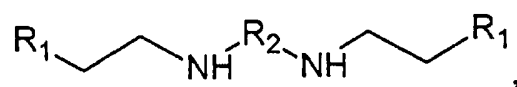
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

30 или его фармацевтически приемлемые соли.

19. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения

железоизбыточной анемии, поздней порфирии, представляющее соединение общей формулы I:



в которой

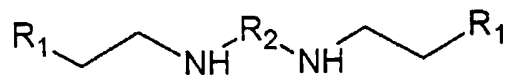
- 5 R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

- R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой
10 группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли.

20. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения отравлений
15 солями переходных металлов, представляющее соединение общей формулы I:



в которой

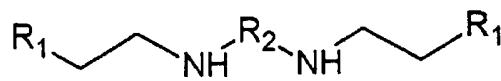
- R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S,
20 необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

- 25 n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли.

21. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения вирусных заболеваний, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

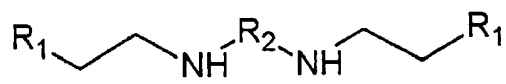
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где вирусное заболевание вызвано вирусом гепатита С, вирусом папилломы человека, ВИЧ или онкогенными РНК вирусами, такими как вирус лейкемии.

23. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения сердечнососудистых заболеваний, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

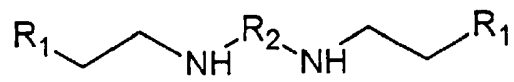
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, где сердечнососудистые заболевания вызваны кардиотоксичностью цитостатиков, отложением холестерина, повышенным кровяным давлением.

25. Фармацевтическая композиция, обладающая антиоксидантным действием, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

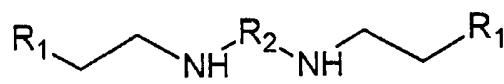
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-$, необязательно R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил, n представляет собой целое число от 0 до 4; или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Фармацевтическая композиция по п.25 для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления.

27. Фармацевтическая композиция по п.25 или 26, где заболевания, связанные с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, представляют собой геронтологические заболевания, такие как катаракта, заболевания сетчатки, пигментация кожи; последствия инсульта; атеросклероз; воспалительные заболевания, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит.

28. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения диабета и его сосудистых осложнений, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

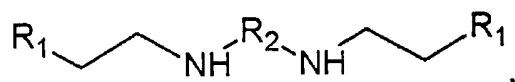
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения нейродегенеративных заболеваний, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

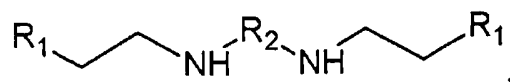
R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

30. Фармацевтическая композиция по п.29, где нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, Вильсона, Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, прионные заболевания.

31. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения онкологических заболеваний, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

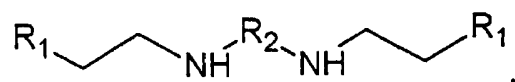
R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами,

или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

32. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения
5 заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую
10 группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

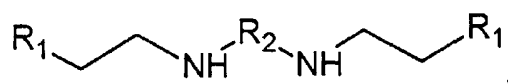
R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой
группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами,
15 или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

33. Фармацевтическая композиция по п.32, где заболевания, вызываемые
токсинами, представляют собой ботулизм или газовую гангрену.

20 34. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения алкоголизма и алкогольного цирроза печени, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

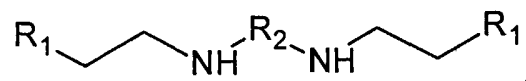
R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую
25 группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой
30 группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения железоизбыточной анемии, поздней порфирии, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

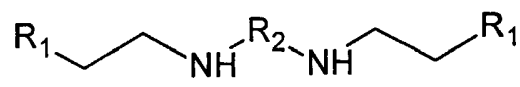
R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

36. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения отравлений солями переходных металлов, включающая эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-(CH₂)_n-C(O)-, необязательно R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

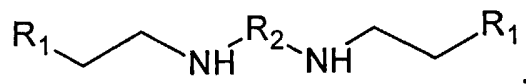
n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения вирусных заболеваний.

38. Применение по п.37, где вирусное заболевание вызвано вирусом гепатита С, вирусом папилломы человека, ВИЧ или онкогенными РНК вирусами, такими как вирус лейкемии.

5 39. Применение соединения общей формулы I:



в которой

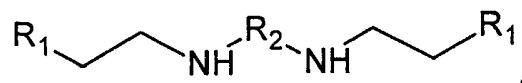
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, 10 необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

15 n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемой соли
для профилактики и/или лечения сердечнососудистых заболеваний.

40. Применение по п.39, где сердечнососудистые заболевания вызваны кардиотоксичностью цитостатиков, отложением холестерина, повышенным 20 кровяным давлением.

41. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую 25 группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, 30 или фенил,

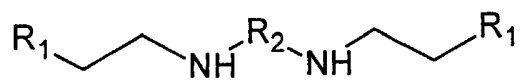
n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли
для получения лекарственного средства, обладающего антиоксидантным действием.

42. Применение по п.41 для профилактики и/или лечения заболеваний,
5 связанных с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления.

43. Применение по п.41 или 42, где заболевания, связанные с
металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, представляют
собой геронтологические заболевания, такие как катаракта, заболевания сетчатки,
пигментация кожи; последствия инсульта; атеросклероз; воспалительные
10 заболевания, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит.

44. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую
15 группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S,
необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической
группой;

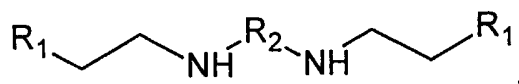
R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой
группу -(CH₂)_n-, optionally замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами,
20 или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения диабета и его сосудистых осложнений.

45. Применение соединения общей формулы I:



25

в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую
группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S,
необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической
30 группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой

группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

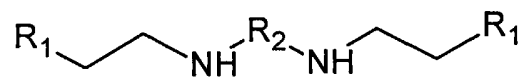
или его фармацевтически приемлемой соли

5 для профилактики и/или лечения нейродегенеративных заболеваний.

46. Применение по п.45, где нейродегенеративное

заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, Вильсона, Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, прионные заболевания.

10 47. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, 15 необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

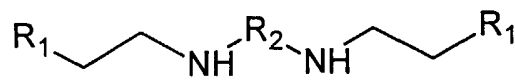
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

20 n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения онкологических заболеваний.

48. Применение соединения общей формулы I:



25 в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

30 R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами,

или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

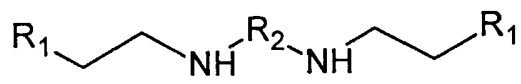
или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения заболеваний, вызываемых токсинами

5 микроорганизмов.

49. Применение по п.48, где заболевания, вызываемые токсинами, представляют собой ботулизм или газовую гангрену.

50. Применение соединения общей формулы I:



10 в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

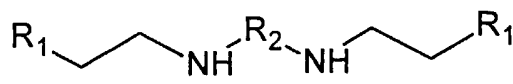
15 R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

20 для профилактики и/или лечения алкоголизма и алкогольного цирроза печени.

51. Применение соединения по общей формулы I:



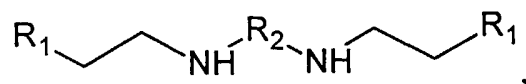
в которой

25 R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой
30 группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемой соли
для профилактики и/или лечения железоизбыточной анемии, поздней порфирии.

5 52. Применение соединения общей формулы I:



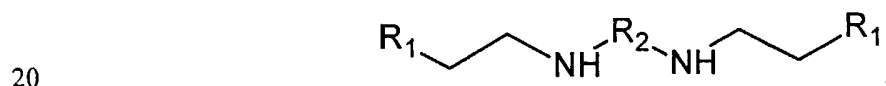
в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S,
10 необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

15 n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемой соли
для профилактики и/или лечения отравлений солями переходных металлов.

53. Способ профилактики и/или лечения вирусных заболеваний, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S,
25 необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

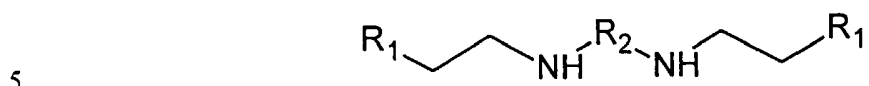
R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

30 n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ по п.53, где вирусное заболевание вызвано вирусом гепатита С,

вирусом папилломы человека, ВИЧ или онкогенными РНК вирусами, такими как вирус лейкемии.

55. Способ профилактики и/или лечения сердечнососудистых заболеваний, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

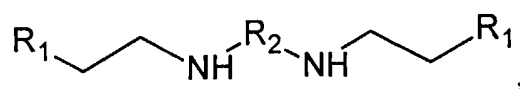
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

15 или его фармацевтически приемлемой соли.

56. Способ по п.55, где сердечнососудистые заболевания вызваны кардиотоксичностью цитостатиков, отложением холестерина, повышенным кровяным давлением.

57. Способ профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, включающий введение эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли общей формулы I:



в которой

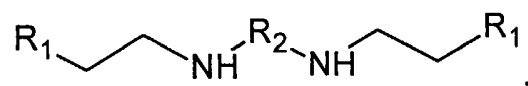
25 R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

п представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемой соли.

58. Способ по п.57, где заболевания, связанные с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, представляют собой геронтологические заболевания, такие как катаракта, заболевания сетчатки, пигментация кожи; последствия инсульта; атеросклероз; воспалительные заболевания, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит.

59. Способ профилактики и/или лечения диабета и его сосудистых осложнений, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



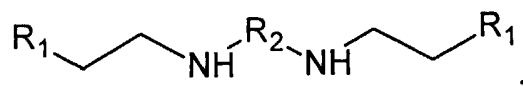
в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

п представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемой соли.

60. Способ профилактики и/или лечения нейродегенеративных заболеваний, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами,

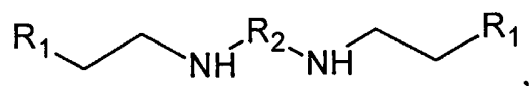
или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

61. Способ по п.60, где нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, Вильсона, Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, прионные заболевания.

62. Способ профилактики и/или лечения онкологических заболеваний, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



10 в которой

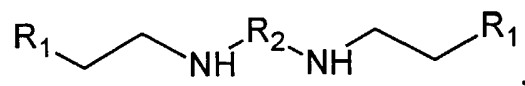
R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

15 R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

20 63. Способ профилактики и/или лечения заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

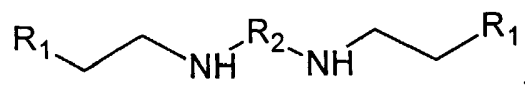
25 R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

30 R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемой соли.

64. Способ п.63, где заболевания, вызываемые токсинами, представляют собой ботулизм или газовую гангрену.

- 5 65. Способ профилактики и/или лечения алкоголизма и алкогольного цирроза печени, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



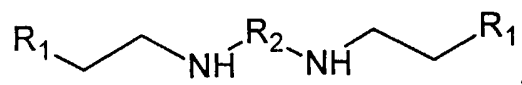
в которой

- 10 R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

- R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой
15 группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемой соли.

66. Способ профилактики и/или лечения железоизбыточной анемии,
20 поздней порфирии, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

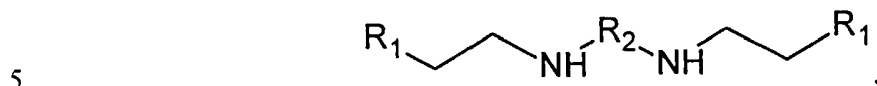
- R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую
25 группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

- R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой
группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами,
30 или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

67. Способ профилактики и/или лечения отравлений солями переходных металлов, включающий введение эффективного количества соединения по общей формулы I:



в которой

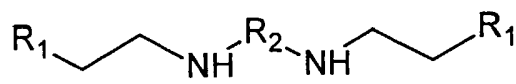
R_1 представляет собой: 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

15 или его фармацевтически приемлемой соли.

68. Способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



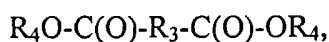
в которой

20 R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой 25 группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

включающий конденсацию дикарбоновой кислоты общей формулы II:



30 где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4,
 R₄ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил,
 и амина общей формулы III:



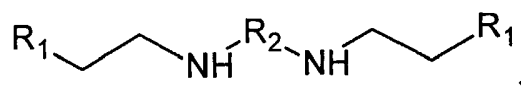
5 где R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

при нагревании, необязательно в присутствии растворителя.

10 69. Способ по п.68, в котором в качестве растворителя используют диметилловый или диэтиловый эфир дикарбоновой кислоты и нагревание осуществляют до 150-170°C.

70. Способ по п.768, в котором конденсацию проводят в растворе изоамилового спирта при кипячении.

15 71. Способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



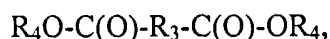
в которой

20 R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами,
 25 или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

включающий взаимодействие дикарбоновой кислоты общей формулы II:

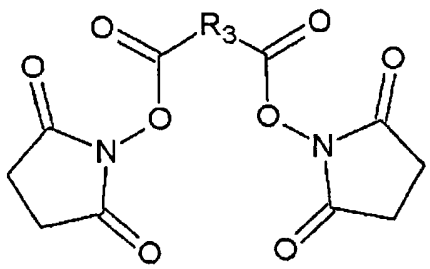


30 где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4,

R₄ представляет собой водород,

с N-гидроксисукцинимидом в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида в N,N-диметилформамиде с получением соответствующего бис-N-оксисукцинимидного эфира, общей формулы IV:



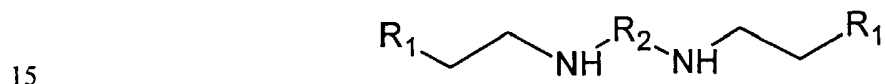
5 который конденсируют с амином общей формулы III:



где R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой.

72. Способ по п.71, где конденсацию проводят при охлаждении до температуры 0-5°C.

73. Способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



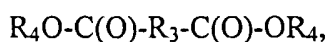
в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

25 включающий взаимодействие эфира дикарбоновой кислоты общей формулы II:

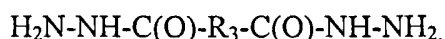


где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

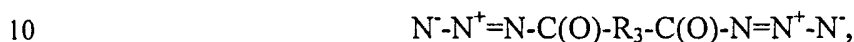
n представляет собой целое число от 0 до 4,

R_4 представляет собой C_1-C_6 алкил,

5 с гидразингидратом в органическом растворителе с получением бисгидразида общей формулы V:



обработку бисгидразида нитритом натрия в кислой среде при температуре около $0^\circ C$ с получением бисазида общей формулы VI:



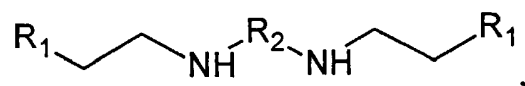
конденсацию азида с амином общей формулы III:



где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, 15 необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой в органическом растворителе.

74. Способ по п.73, в котором в качестве органического растворителя используют спирты, предпочтительно, изопропанол.

75. Способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей 20 формулы I:



в которой

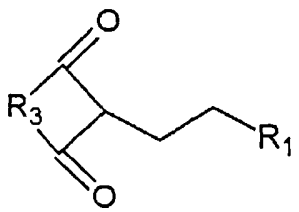
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, 25 необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

30 n представляет собой целое число от 0 до 4;

включающий конденсацию имида общей формулы VII:

59



где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, n представляет собой целое число от 0 до 4, с эквимольным количеством амина общей формулы III:

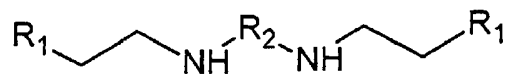


где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

10 в органическом растворителе при нагревании.

76. Способ по п.75, в котором в качестве органического растворителя используют спирты, предпочтительно, изопропанол и конденсацию проводят при кипячении.

15 77. Способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



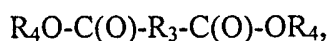
в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

25 n представляет собой целое число от 0 до 4;

включающий взаимодействие дикарбоновой кислоты общей формулы II:



где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную

одним или двумя C_1 - C_6 алкилами, или фенил,
n представляет собой целое число от 0 до 4,
 R_4 представляет собой водород,
и амина общей формулы III:

5 $NH_2-(CH_2)_2-R_1$,

где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

10 при молярном соотношении 1:2-2,5 в растворе тетрагидрофурана в присутствии конденсирующего агента.

78. Способ по п.77, в котором в качестве конденсирующего агента используют карбонилдиимидазол.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2014/0000265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See supplemental sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN Online, Espacenet, PAJ, USPTO, PatSearch (RUPTO internal)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BURAKOWSKI, Tadeusz Juliusz et al. Preparation of certain bis-compounds derived from β -(2-thienyl)ethylamine and β -(2-thienyl)isopropylamine. Acta Poloniae Pharmaceutica, 1978, vol. 35, no. 2, pp. 175-179, the abstract, p. 176, 177, table I, junctions III, V	1, 3-20
X Y A	BEBAN, Marc et al. Preparation of an Imidazole-Conjugated Oligonucleotide. Bioconjugate Chemistry, 2000, vol. 11, no. 4, pp. 599-603, the abstract, p. 601-602, scheme 2, junction 9	3-20 71-72 73-78



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 2014 (21.07.2014)

Date of mailing of the international search report

25 September 2014 (25.09.2014)

Name and mailing address of the ISA/
RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2014/0000265

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PODYMINOGIN, Mikhail A. et al. Synthetic RNA-cleaving molecules mimicking ribonuclease A active center. Design and cleavage of tRNA transcripts. Nucleic Acids Research, 1993, vol. 21, no. 25, pp. 5950-5956 the abstract, p. 5950, last par., p. 5951, junctions I, II	3-20
X	SCHUHMANN, Elfriede et al. Bis[platinum(II)] and Bis[palladium(II)] Complexes of α,ω -Dicarboxylic Acid Bis(1,2,4-triaminobutane-N4) Amides. Inorg. Chem., 1995, vol.34, no.9, p.2316-2322, the abstract, p.2317, last par., p.2318, scheme 1, junctions 9a, 9b	3-20
X	FERRY, Gilles et al. A zinc chelator inhibiting gelatinases exerts potent in vitro anti-invasive effects. European Journal of Pharmacology, 1998, vol.351, no.2, p.225-233, the abstract, p. 227, col. 2, par. 2, par. 2.8, p. 228, fig. 1, table 1, par. 3.2, p. 230-232, section 4	1-67
X A	GUPTA, Anil et al. Lipophilic complexones. Part 6. Synthesis of di- and tri-armed ligands containing pyridine and imidazole moieties. J. Chem. Research, Synopses, 1994, no. 6, p. 206-207, the abstract, p. 206, schema 1, junctions 15s, 14a, stage i	68-70 73-78
Y	JP 61069759 A (AGENCY OF IND SCIENCE & TECHNOL) 10.04.1986, p. 2, 3, schema reactions	1-78
A	ROZHKOVA E. A. et al. Vzaimosvyaz mezhdru konformatsiei i antioksidantnymi svoistvami v ryadu topokhimicheskikh analogov karnozina i kartsinina s razlichnymi N-atsilnymi zamestitelyami. Bioorganicheskaya khimiya, 1996, tom 22, N.10-11, p. 838-845	1-78
A	RU 2335495 C2 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "FARMINTERPRAISEZ") 10.10.2008, the abstract, the claims	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2014/0000265

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

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2014/000265

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)		
Согласно Международной патентной классификации МПК		
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)		
C07D 403/12, 417/12, A61K 31/4178, 31/4184, 31/427, 31/428, A61P 1/16, 3/10, 7/06, 9/00, 25/28, 25/32, 31/00, 31/12, 35/00, 39/06, 43/00		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) STN Online, Espacenet, PAJ, USPTO, PatSearch (RUPTO internal)		
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	BURAKOWSKI, Tadeusz Juliusz et al. Preparation of certain bis-compounds derived from β -(2-thienyl)ethylamine and β -(2-thienyl)isopropylamine. Acta Poloniae Pharmaceutica, 1978, vol. 35, no. 2, pp. 175-179, реферат, с. 176, 177, Табл. I, соединения III, V	1, 3-20
X Y A	BEBAN, Marc et al. Preparation of an Imidazole-Conjugated Oligonucleotide. Bioconjugate Chemistry, 2000, vol. 11, no. 4, pp. 599-603, реферат, с. 601-602, схема 2, соединение 9	3-20 71-72 73-78
☒ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение “Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности “У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста “&” документ, являющийся патентом-аналогом	
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным		
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее		
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)		
“О” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		
“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета		
Дата действительного завершения международного поиска	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске	
21 июля 2014 (21.07.2014)	25 сентября 2014 (25.09.2014)	
Наименование и адрес ISA/RU: ФИПС, РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1 Факс: (499) 243-33-37	Уполномоченное лицо: А. Сёмкина Телефон № 8(495)531-64-81	

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2014/000265

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	PODYMINOGIN, Mikhail A. et al. Synthetic RNA-cleaving molecules mimicking ribonuclease A active center. Design and cleavage of tRNA transcripts. Nucleic Acids Research, 1993, vol. 21, no. 25, pp. 5950-5956 реферат, с. 5950, последний абзац, с. 5951, соединения I, II	3-20
X	SCHUHMAN, Elfriede et al. Bis[platinum(II)] and Bis[palladium(II)] Complexes of α,ω -Dicarboxylic Acid Bis(1,2,4-triaminobutane-N4) Amides. Inorg. Chem., 1995, vol.34, no.9, p.2316-2322, реферат, с.2317, последний абзац, с.2318, схема 1, соединения 9a, 9b	3-20
X	FERRY, Gilles et al. A zinc chelator inhibiting gelatinases exerts potent in vitro anti-invasive effects. European Journal of Pharmacology, 1998, vol.351, no.2, p.225-233, реферат, с. 227, колонка 2, абзац 2, параграф 2.8, с. 228, фиг. 1, табл. 1, параграф 3.2, с. 230-232, раздел 4	1-67
X	GUPTA, Anil et al. Lipophilic complexones. Part 6. Synthesis of di- and tri-armed ligands containing pyridine and imidazole moieties. J. Chem. Research, Synopses, 1994, no. 6, p. 206-207, реферат, с. 206, схема 1, соединения 15c, 14a, стадия i	68-70 73-78
Y	JP 61069759 A (AGENCY OF IND SCIENCE & TECHNOL) 10.04.1986, с. 2, 3, схема реакции	71-72
A	РОЖКОВА Е. А. и др. Взаимосвязь между конформацией и антиоксидантными свойствами в ряду топохимических аналогов карнозина и карцинина с различными N-ацильными заместителями. Биоорганическая химия, 1996, том 22, №10-11, с. 838-845	1-78
A	RU 2335495 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 10.10.2008, реферат, формула	1-78

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

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
16 октября 2014 (16.10.2014)

WIPO | РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2014/168523 A4

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

(72) Изобретатели: НЕБОЛЬСИН, Владимир
Евгеньевич (NEBOLSIN, Vladimir Evgenievich);
Северное Чертаново, 4/403-249, Москва, 113648, Мо-
scow (RU). КРОМОВА, Татьяна Александровна
(KROMOVA, Tatyana Alexandrovna); ул. Билибина,
17-60, Калуга, 248010, Kaluga (RU). ЖЕЛТУХИНА,
Галина Александровна (ZHELTUKHINA, Galina Al-
exandrovna); ул. Искры, 13/1-292, Москва, 129344, Мо-
scow (RU).

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU2014/000265

(22) Дата международной подачи:
10 апреля 2014 (10.04.2014)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2013116822 12 апреля 2013 (12.04.2013) RU

(71) Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ФАРМИНТЕРПРАЙСЗ" (OBSHESTVO S
OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIYU
"PHARMENTERPRISES") [RU/RU]; пр.
Вернадского, 86/5, Москва, 119571, Moscow (RU).

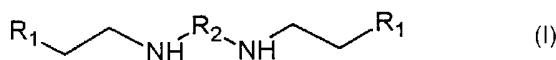
(74) Агент: МИЦ, Александр Владимирович (MITS, Al-
exander Vladimirovich); ОБЩЕСТВО С
ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ЮРИДИЧЕСКАЯ ФИРМА ГОРОДИССКИЙ И
ПАРТНЕРЫ", ул. Б. Спасская, 25/3, Москва, 129090,
Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: DICARBOXYLIC ACID BISAMIDE DERIVATIVES, USE THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITION
BASED THEREON AND METHODS FOR PRODUCING DICARBOXYLIC ACID BISAMIDE DERIVATIVES

(54) Название изобретения : ПРОИЗВОДНЫЕ БИСАМИДОВ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ



(57) Abstract: The present invention relates to novel biologically active compounds being dicarboxylic acid bisamide derivatives of general formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are capable of complexing or che-
lating metal ions, and the use thereof as an agent for the prevention and/or treatment of cardiovascular, viral, cancerous, neurodegenerative and inflammatory diseases, diabetes and age-related diseases as well as diseases caused by microbial toxins, and also alcoholism, alcoholic cirrhosis, anaemia, porphyria cutanea tarda and transition metal salt poisoning. The present invention also relates to novel methods for producing dicarboxylic acid bisamide derivatives of general for-
mula (I).

(57) Реферат: Настоящее изобретение относится к новым биологически активным соединениям, производным бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы (I): или их фармацевтически приемлемым солям, обладающим способностью к комплексообразованию или хелатированию ионов металлов, а также их применению в качестве средства для профилактики и/или лечения сердечнососудистых, вирусных, онкологических, нейродегенеративных, воспалительных заболеваний, диабета, геронтологических заболеваний, а также заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, а также алкоголизма, алкогольного цирроза печени, анемии, поздней порфирии, отравлений солями переходных металлов. Настоящее изобретение также относится к новым способам получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы (I).



TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

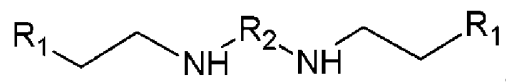
— с изменённой формулой изобретения (статья 19(1))

Дата публикации изменённой формулы изобретения:

08 января 2015

ИЗМЕНЁННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ
получена Международным бюро 25 ноября 2014 (25.11.2014)

1. Производные бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

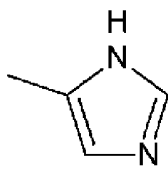
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

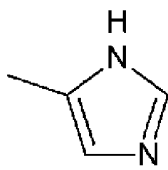
n представляет собой целое число от 0 до 4;

или их фармацевтически приемлемые соли,

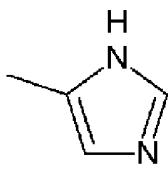
при условии, что соединение не является

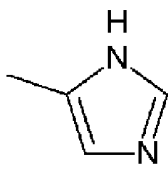
соединением, в котором:



R_1 представляет собой  и R_2 представляет собой группу $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$;

соединением, в котором



R_1 представляет собой  и R_2 представляет собой группу $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$;

соединением, в котором



R_1 представляет собой  и R_2 представляет собой группу $-C(O)-C(O)-$; или

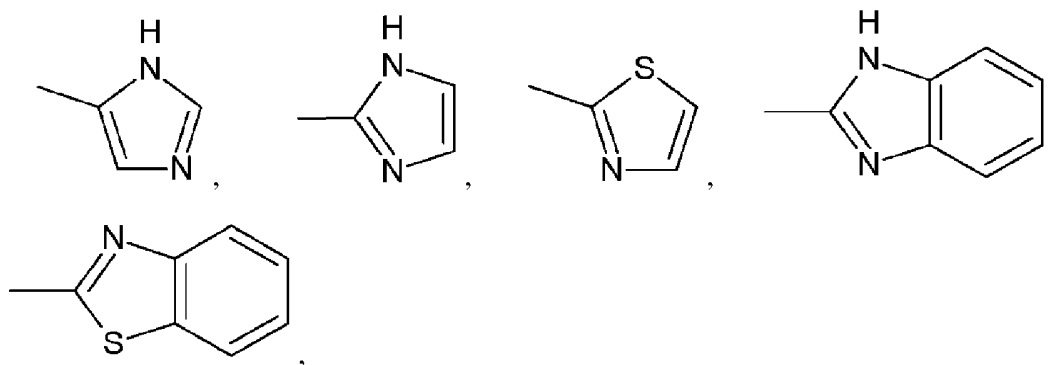
соединением, в котором



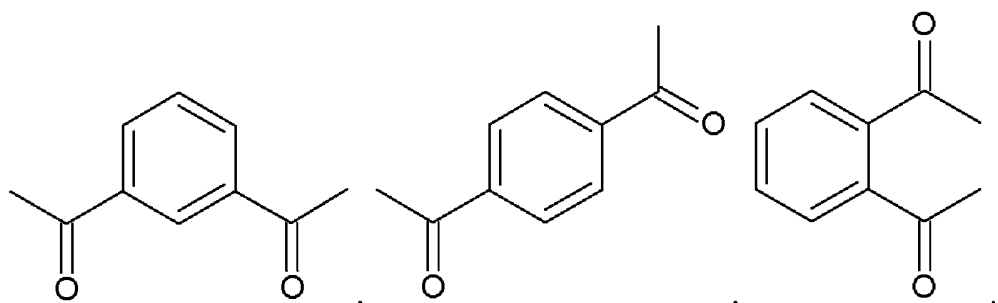
R_1 представляет собой  и R_2 представляет собой группу $-C(O)-(CH_2)-C(O)-$.

2. Соединение по п.1, где

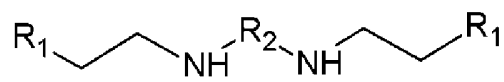
R₁ представляет собой группу, выбранную из:



R₂ представляет собой группу, выбранную из -C(O)-(CH₂)₀-C(O)-, -C(O)-(CH₂)₁-C(O)-, -C(O)-(CH₂)₂-C(O)-, -C(O)-(CH₂)₃-C(O)-, -C(O)-(CH₂)₄-C(O)-, -C(O)-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-C(O)-, или группу



3. Производные бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу - (CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

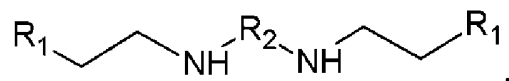
n представляет собой целое число от 0 до 4;

или их фармацевтически приемлемые соли,

обладающие способностью хелатировать ионы металлов.

4. Производные бисамидов дикарбоновых кислот по п.3, способные хелатировать ионы Zn, Cu, Fe, Mg, Ca.

5. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения вирусных заболеваний, представляющее собой соединение общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

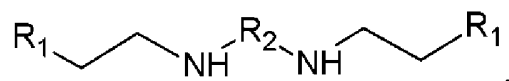
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли.

6. Лекарственное средство по п.5, где вирусное заболевание вызвано вирусом гепатита С, вирусом папилломы человека, ВИЧ или онкогенными РНК вирусами, такими как вирус лейкемии.

7. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения сердечнососудистых заболеваний, представляющее собой соединение общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

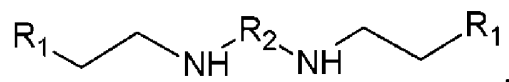
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли.

8. Лекарственное средство по п.7, где сердечнососудистые заболевания вызваны кардиотоксичностью цитостатиков, отложением холестерина, повышенным кровяным давлением.

9. Лекарственное средство, обладающее антиоксидантным действием представляющее собой общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно

конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

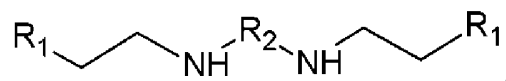
n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли,

10. Лекарственное средство по п.9 для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления.

11. Лекарственное средство по п.9 или 10, где заболевания, связанные с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, представляют собой геронтологические заболевания, такие как катаракта, заболевания сетчатки, пигментация кожи; последствия инсульта; атеросклероз; воспалительные заболевания, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит.

12. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения диабета и его сосудистых осложнений, представляющее собой соединение общей формулы I:



в которой

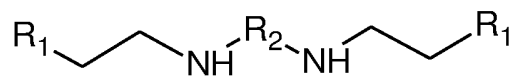
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли.

13. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения нейродегенеративных заболеваний, представляющее собой соединение по общей формулы I:



в которой

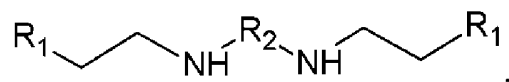
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемые соли.

14. Лекарственное средство по п.13, где нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, Вильсона, Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, прионные заболевания.

15. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения онкологических заболеваний, представляющее собой соединение общей формулы I:



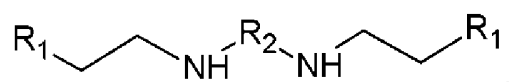
в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу - (CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемые соли.

16. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, представляющее собой соединение общей формулы I:



в которой

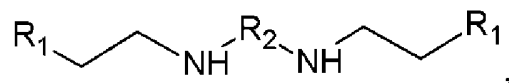
R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу - (CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;
или его фармацевтически приемлемые соли.

17. Лекарственное средство по п.16, где заболевания, вызываемые токсинами, представляют собой ботулизм или газовую гангрену.

18. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения алкоголизма и алкогольного цирроза печени, представляющее собой соединение общей формулы I:



в которой

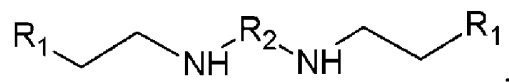
R_1 представляет собой: 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли.

19. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения железоизбыточной анемии, поздней порфирии, представляющее соединение общей формулы I:



в которой

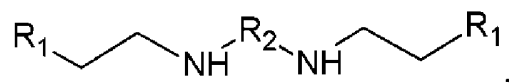
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли.

20. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения отравлений солями переходных металлов, представляющее соединение общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

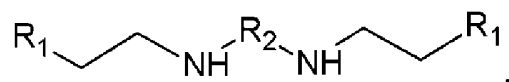
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемые соли.

21. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения вирусных

заболеваний, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

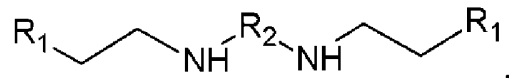
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где вирусное заболевание вызвано вирусом гепатита С, вирусом папилломы человека, ВИЧ или онкогенными РНК вирусами, такими как вирус лейкемии.

23. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения сердечнососудистых заболеваний, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

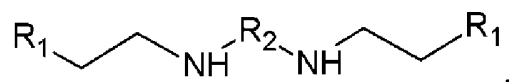
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, где сердечнососудистые заболевания вызваны кардиотоксичностью цитостатиков, отложением холестерина, повышенным кровяным давлением.

25. Фармацевтическая композиция, обладающая антиоксидантным действием, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-(CH₂)_n-C(O)-, необязательно R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

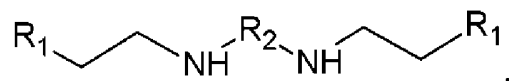
n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Фармацевтическая композиция по п.25 для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления.

27. Фармацевтическая композиция по п.25 или 26, где заболевания, связанные с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, представляют собой геронтологические заболевания, такие как катаракта, заболевания сетчатки, пигментация кожи; последствия инсульта; атеросклероз; воспалительные заболевания, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит.

28. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения диабета и его сосудистых осложнений, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

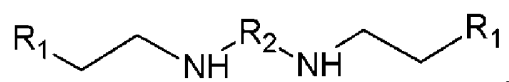
R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения нейродегенеративных заболеваний, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

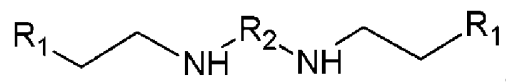
R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу - (CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

30. Фармацевтическая композиция по п.29, где нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, Вильсона, Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, прионные заболевания.

31. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения онкологических заболеваний, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

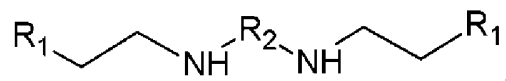
R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу - (CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

32. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

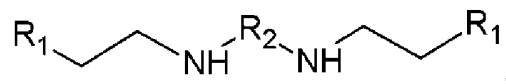
R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу - (CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

33. Фармацевтическая композиция по п.32, где заболевания, вызываемые токсинами, представляют собой ботулизм или газовую гангрену.

34. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения алкоголизма и алкогольного цирроза печени, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

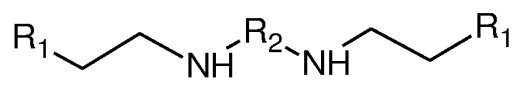
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения железоизбыточной анемии, поздней порфирии, включающая эффективное количество соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

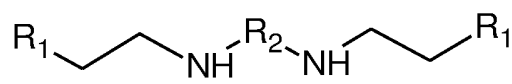
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

36. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения отравлений солями переходных металлов, включающая эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-(CH₂)_n-C(O)-, необязательно R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

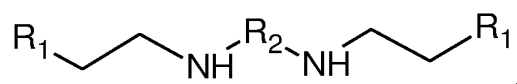
n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения вирусных заболеваний.

38. Применение по п.37, где вирусное заболевание вызвано вирусом гепатита С, вирусом папилломы человека, ВИЧ или онкогенными РНК вирусами, такими как вирус лейкемии.

39. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R₂ представляет собой группу -C(O)-R₃-C(O)-, где R₃ представляет собой группу -(CH₂)_n-, необязательно замещенную одним или двумя C₁-C₆ алкилами, или фенил,

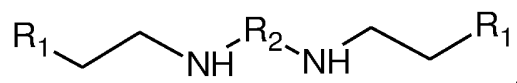
n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения сердечнососудистых заболеваний.

40. Применение по п.39, где сердечнососудистые заболевания вызваны кардиотоксичностью цитостатиков, отложением холестерина, повышенным кровяным давлением.

41. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R₁ представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

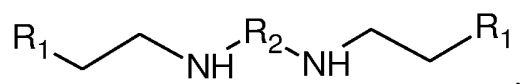
или его фармацевтически приемлемой соли

для получения лекарственного средства, обладающего антиоксидантным действием.

42. Применение по п.41 для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления.

43. Применение по п.41 или 42, где заболевания, связанные с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, представляют собой геронтологические заболевания, такие как катаракта, заболевания сетчатки, пигментация кожи; последствия инсульта; атеросклероз; воспалительные заболевания, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит.

44. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

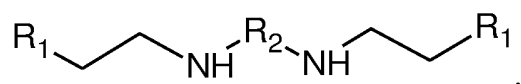
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения диабета и его сосудистых осложнений.

45. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

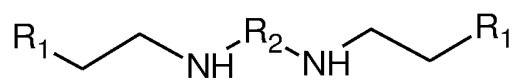
или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения нейродегенеративных заболеваний.

46. Применение по п.45, где нейродегенеративное

заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, Вильсона, Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, прионные заболевания.

47. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

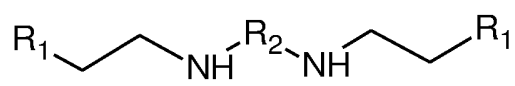
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения онкологических заболеваний.

48. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

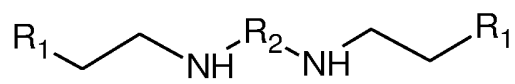
n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов.

49. Применение по п.48, где заболевания, вызываемые токсинами, представляют собой ботулизм или газовую гангрену.

50. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

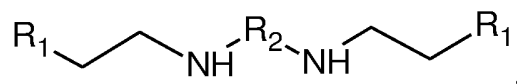
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения алкоголизма и алкогольного цирроза печени.

51. Применение соединения по общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

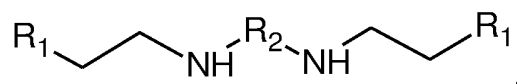
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения железоизбыточной анемии, поздней порфирии.

52. Применение соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

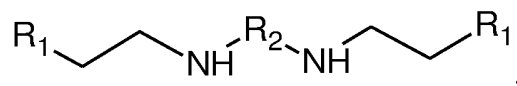
n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли

для профилактики и/или лечения отравлений солями переходных металлов.

53. Способ профилактики и/или лечения вирусных заболеваний, включающий

введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

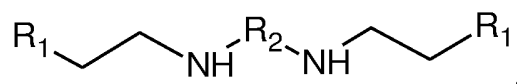
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ по п.53, где вирусное заболевание вызвано вирусом гепатита C, вирусом папилломы человека, ВИЧ или онкогенными РНК вирусами, такими как вирус лейкемии.

55. Способ профилактики и/или лечения сердечнососудистых заболеваний, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

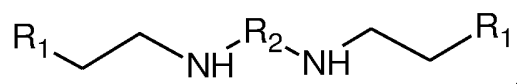
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

56. Способ по п.55, где сердечнососудистые заболевания вызваны кардиотоксичностью цитостатиков, отложением холестерина, повышенным кровяным давлением.

57. Способ профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, включающий введение эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

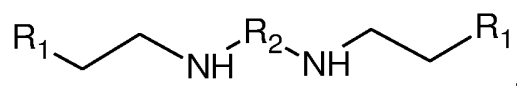
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

58. Способ по п.57, где заболевания, связанные с металлозависимыми реакциями свободнорадикального окисления, представляют собой геронтологические заболевания, такие как катаракта, заболевания сетчатки, пигментация кожи; последствия инсульта; атеросклероз; воспалительные заболевания, такие как остеоартрит, ревматоидный артрит.

59. Способ профилактики и/или лечения диабета и его сосудистых осложнений, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

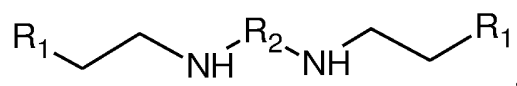
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

60. Способ профилактики и/или лечения нейродегенеративных заболеваний, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

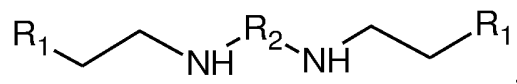
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

61. Способ по п.60, где нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, Вильсона, Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, прионные заболевания.

62. Способ профилактики и/или лечения онкологических заболеваний, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

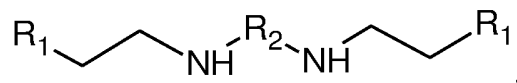
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

63. Способ профилактики и/или лечения заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

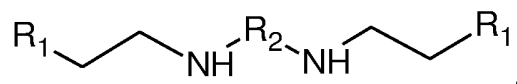
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

64. Способ п.63, где заболевания, вызываемые токсинами, представляют собой ботулизм или газовую гангрену.

65. Способ профилактики и/или лечения алкоголизма и алкогольного цирроза печени, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

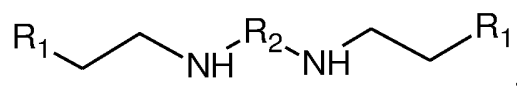
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

66. Способ профилактики и/или лечения железоизбыточной анемии, поздней порфирии, включающий введение эффективного количества соединения общей формулы I:



в которой

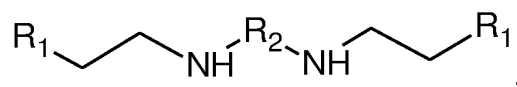
R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

67. Способ профилактики и/или лечения отравлений солями переходных металлов, включающий введение эффективного количества соединения по общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой: 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

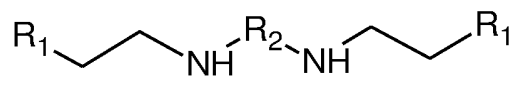
R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

или его фармацевтически приемлемой соли.

68. Способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей

формулы I:



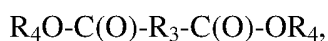
в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

включающий конденсацию дикарбоновой кислоты общей формулы II:



где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4,

R_4 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил,

и амина общей формулы III:



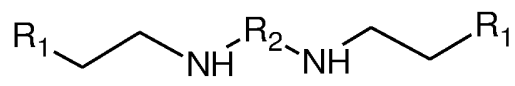
где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

при нагревании, необязательно в присутствии растворителя.

69. Способ по п.68, в котором в качестве растворителя используют диметиловый или диэтиловый эфир дикарбоновой кислоты и нагревание осуществляют до 150-170°C.

70. Способ по п.68, в котором конденсацию проводят в растворе изоамилового спирта при кипячении.

71. Способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

включающий взаимодействие дикарбоновой кислоты общей формулы II:

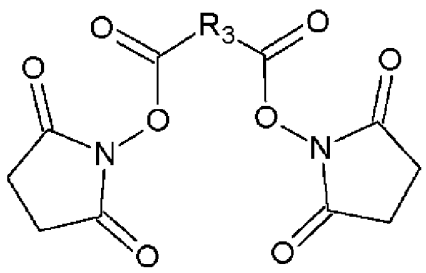


где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4,

R_4 представляет собой водород,

с N-гидроксисукцинимидом в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида в N,N'-диметилформамиде с получением соответствующего бис-N-оксисукцинимидного эфира, общей формулы IV:



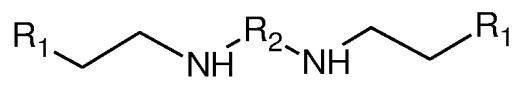
который конденсируют с амином общей формулы III:



где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой.

72. Способ по п.71, где конденсацию проводят при охлаждении до температуры 0-5°C.

73. Способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



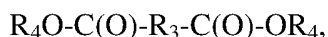
в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

включающий взаимодействие эфира дикарбоновой кислоты общей формулы II:

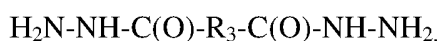


где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

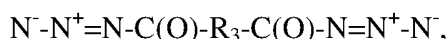
n представляет собой целое число от 0 до 4,

R_4 представляет собой C_1-C_6 алкил,

с гидразингидратом в органическом растворителе с получением бисгидразида общей формулы V:



обработку бисгидразида нитритом натрия в кислой среде при температуре около $0^\circ C$ с получением бисазида общей формулы VI:



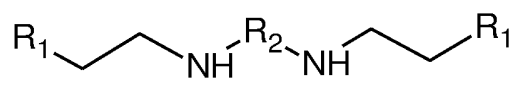
конденсацию азида с амином общей формулы III:



где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой в органическом растворителе.

74. Способ по п.73, в котором в качестве органического растворителя используют спирты, предпочтительно, изопропанол.

75. Способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



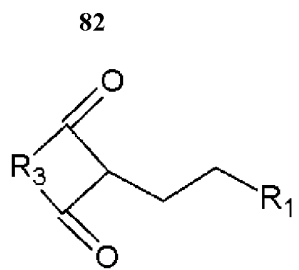
в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1-C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

включающий конденсацию имида общей формулы VII:



где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1 - C_6 алкилами, n представляет собой целое число от 0 до 4,

с эквимольным количеством амина общей формулы III:

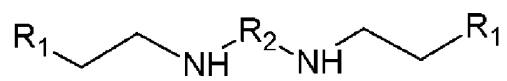


где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

в органическом растворителе при нагревании.

76. Способ по п.75, в котором в качестве органического растворителя используют спирты, предпочтительно, изопропанол и конденсацию проводят при кипячении.

77. Способ получения производных бисамидов дикарбоновых кислот общей формулы I:



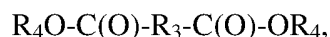
в которой

R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

R_2 представляет собой группу $-C(O)-R_3-C(O)-$, где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1 - C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4;

включающий взаимодействие дикарбоновой кислоты общей формулы II:



где R_3 представляет собой группу $-(CH_2)_n-$, необязательно замещенную одним или двумя C_1 - C_6 алкилами, или фенил,

n представляет собой целое число от 0 до 4,

R_4 представляет собой водород,

и амина общей формулы III:



где R_1 представляет собой 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу,

содержащую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и/или S, необязательно конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической группой;

при молярном соотношении 1:2-2,5 в растворе тетрагидрофурана в присутствии конденсирующего агента.

78. Способ по п.77, в котором в качестве конденсирующего агента используют карбонилдиимидазол.



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105358548 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 24

(21) 申请号 201480027307. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 04. 10

C07D 403/12(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 417/12(2006. 01)

2013116822 2013. 04. 12 RU

A61K 31/4178(2006. 01)

A61K 31/4184(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/427(2006. 01)

2015. 11. 12

A61K 31/428(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 1/16(2006. 01)

PCT/RU2014/000265 2014. 04. 10

A61P 3/10(2006. 01)

A61P 7/06(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 9/00(2006. 01)

W02014/168523 RU 2014. 10. 16

A61P 25/28(2006. 01)

(71) 申请人 制药有限责任公司

A61P 25/32(2006. 01)

地址 俄罗斯莫斯科

A61P 31/00(2006. 01)

(72) 发明人 弗拉迪米尔·叶夫根尼耶维奇·涅博利辛

A61P 31/12(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

塔季扬娜·亚历山德罗芙娜·克罗莫瓦

A61P 39/06(2006. 01)

加林娜·亚历山德罗芙娜·热尔图希纳

A61P 43/00(2006. 01)

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 张英 宫传芝

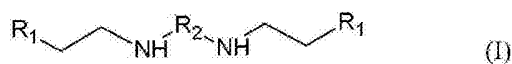
权利要求书16页 说明书21页

(54) 发明名称

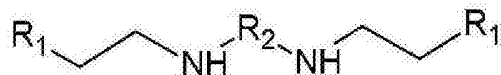
二羧酸双酰胺衍生物、其用途、基于其的药物组合物和用于生产二羧酸双酰胺衍生物的方法

(57) 摘要

本发明涉及新型生物学活性化合物, 其为通式 (I) 的二羧酸双酰胺衍生物或其药用盐, 其能够复合或螯合金属离子, 以及其作为用于预防和 / 或治疗心血管、病毒、肿瘤、神经变性和炎症疾病, 糖尿病和与年龄有关的疾病以及由微生物毒素引起的疾病, 以及酒精中毒、酒精性肝硬化、贫血、迟发性皮肤卟啉病和过渡金属盐中毒的药剂的用途。本发明还涉及用于制备通式 (I) 的二羧酸双酰胺衍生物的新方法。



1. 一种以下通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物或其药用盐：



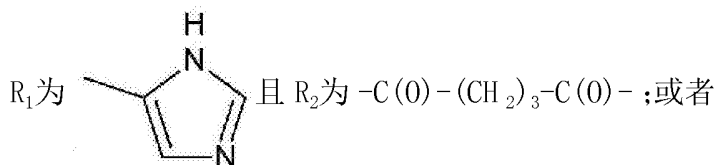
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

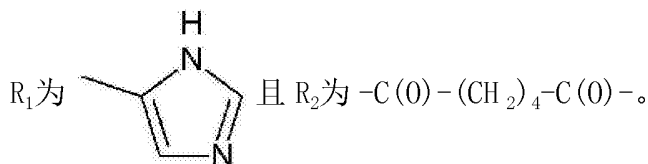
R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数；

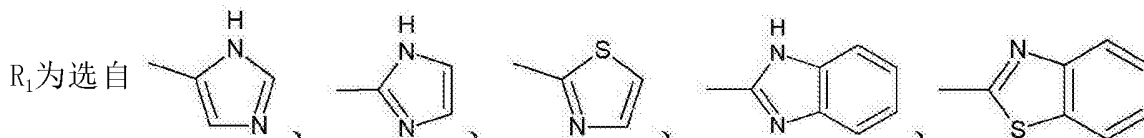
条件是所述化合物不是这样的化合物，其中：



这样的化合物，其中：

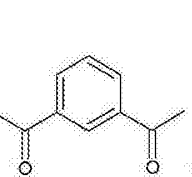
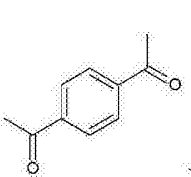
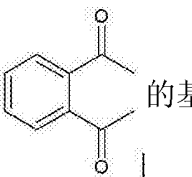


2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：

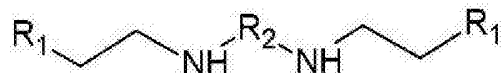


的基团；并且

R_2 为选自 $-C(O)-(CH_2)_0-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_1-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$

的基团或者选自 、、 的基团。

3. 一种以下通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物或其药用盐：



其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

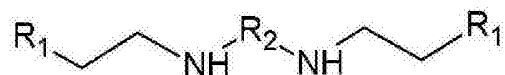
R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数；

所述二羧酸双酰胺衍生物能够螯合金属离子。

4. 根据权利要求 3 所述的二羧酸双酰胺衍生物, 所述二羧酸双酰胺衍生物能够螯合 Zn、Cu、Fe、Mg、Ca 的离子。

5. 一种用于预防和 / 或治疗病毒性疾病的药剂, 其中所述药剂为以下通式 I 的化合物或其药用盐：



其中

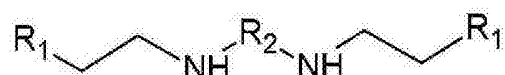
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

6. 根据权利要求 5 所述的药剂, 其中所述病毒性疾病是由丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、HIV 或致癌 RNA 病毒诸如白血病病毒引起的。

7. 一种用于预防和 / 或治疗心血管疾病的药剂, 其中所述药剂是以下通式 I 的化合物或其药用盐：



其中

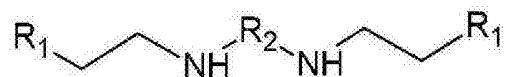
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

8. 根据权利要求 7 所述的药剂, 其中所述心血管疾病是由抑制细胞生长的心脏毒性、胆固醇沉积和高血压引起的。

9. 一种具有抗氧化作用的药剂, 其中所述药剂是以下通式 I 的化合物或其药用盐：



其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

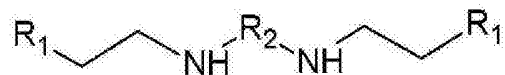
R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

10. 根据权利要求 9 所述的药剂, 用于预防和 / 或治疗与金属依赖性自由基氧化反应有关的疾病。

11. 根据权利要求 9 或 10 所述的药剂, 其中所述与金属依赖性自由基氧化反应有关的疾病是与年龄有关的疾病, 诸如白内障、视黄醛性疾病或皮肤色素沉着; 中风后遗症; 动脉粥样硬化症; 或炎症性疾病, 诸如骨关节炎或类风湿性关节炎。

12. 一种用于预防和 / 或治疗糖尿病及其心血管并发症的药剂, 其中所述药剂是以下通式 I 的化合物或其药用盐:



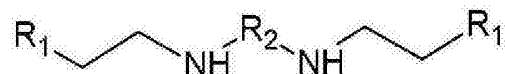
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数。

13. 一种用于预防和 / 或治疗神经退行性疾病的药剂, 其中所述药剂是以下通式 I 的化合物或其药用盐:



其中

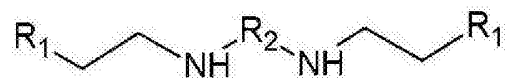
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数。

14. 根据权利要求 13 所述的药剂, 其中所述神经退行性疾病为阿耳茨海默氏病、帕金森氏症、威尔逊氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩侧索硬化或朊病毒病。

15. 一种用于预防和 / 或治疗癌症疾病的药剂, 其中所述药剂是以下通式 I 的化合物或其药用盐:



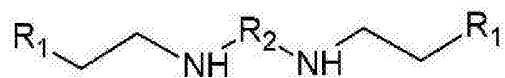
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数。

16. 一种用于预防和 / 或治疗由微生物毒素引起的疾病的药剂, 其中所述药剂是以下通式 I 的化合物或其药用盐:



其中

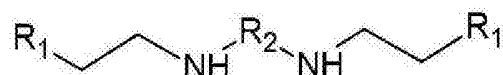
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

17. 根据权利要求 16 所述的药剂，其中所述由微生物毒素引起的疾病是肉毒中毒或气性坏疽。

18. 一种用于预防和 / 或治疗酒精中毒和酒精性肝硬化的药剂，其中所述药剂是以下通式 I 的化合物或其药用盐：



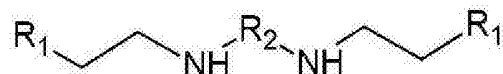
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

19. 一种用于预防和 / 或治疗铁过量贫血和迟发性皮肤卟啉病的药剂，其中所述药剂是以下通式 I 的化合物或其药用盐：



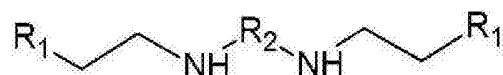
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

20. 一种用于预防和 / 或治疗过渡金属盐中毒的药剂，其中所述药剂是以下通式 I 的化合物或其药用盐：



其中

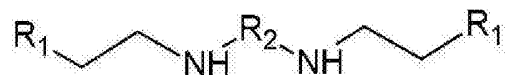
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

21. 一种用于预防和 / 或治疗病毒性疾病的药物组合物，包含有效量的以下通式 I 的化

合物或其药用盐：



其中

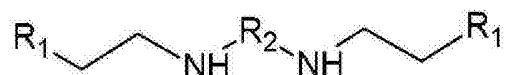
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

22. 根据权利要求 21 所述的药物组合物，其中所述病毒性疾病是由丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、HIV 或致癌 RNA 病毒诸如白血病病毒引起的。

23. 一种用于预防和 / 或治疗心血管疾病的药物组合物，包含有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐：



其中

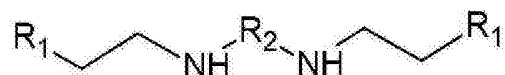
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

24. 根据权利要求 23 所述的药物组合物，其中所述心血管疾病是由抑制细胞生长的心脏毒性、胆固醇沉积或高血压引起的。

25. 一种具有抗氧化作用的药物组合物，包含有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐：



其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

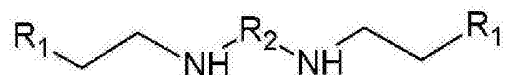
n 为 0-4 的整数。

26. 根据权利要求 25 所述的药物组合物，用于预防和 / 或治疗与金属依赖性自由基氧化反应有关的疾病。

27. 根据权利要求 25 或 26 所述的药物组合物，其中所述与金属依赖性自由基氧化反应有关的疾病是与年龄有关的疾病，诸如白内障、视黄醛性疾病或皮肤色素沉着；中风后遗症；动脉粥样硬化症；或炎症性疾病，诸如骨关节炎或类风湿性关节炎。

28. 一种用于预防和 / 或治疗糖尿病及其心血管并发症的药物组合物，包含有效量的

以下通式 I 的化合物或其药用盐：



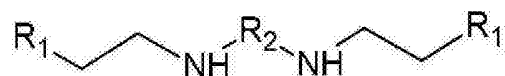
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

29. 一种用于预防和 / 或治疗神经退行性疾病的药物组合物，包含有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐：



其中

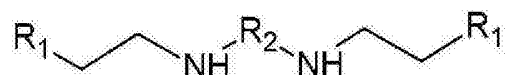
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

30. 根据权利要求 29 所述的药物组合物，其中所述神经退行性疾病是阿耳茨海默氏病、帕金森氏症、威尔逊氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩侧索硬化或朊病毒病。

31. 一种用于预防和 / 或治疗癌症疾病的药物组合物，包含有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐：



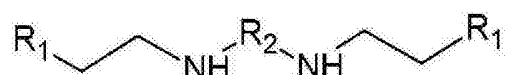
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

32. 一种用于预防和 / 或治疗由微生物毒素引起的疾病的药物组合物，包含有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐：



其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

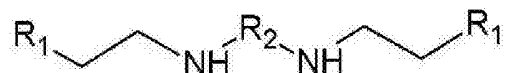
R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并

且

n 为 0-4 的整数。

33. 根据权利要求 32 所述的药物组合物, 其中所述由微生物毒素引起的疾病是肉毒中毒或气性坏疽。

34. 一种用于预防和 / 或治疗酒精中毒和酒精性肝硬化的药物组合物, 包含有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐:



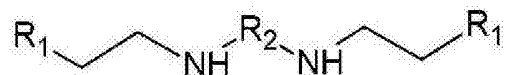
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数。

35. 一种用于预防和 / 或治疗铁过量贫血和迟发性皮肤卟啉病的药物组合物, 包含有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐:



其中

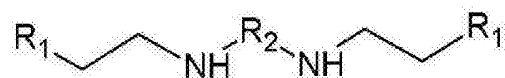
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数。

36. 一种用于预防和 / 或治疗过渡金属盐中毒的药物组合物, 包含有效量的权利要求 1 所述的化合物或其药用盐。

37. 以下通式 I 的化合物或其药用盐用于预防和 / 或治疗病毒性疾病的用途:



其中

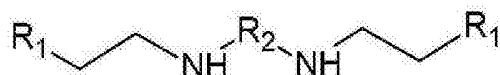
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-$, 可选地 R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数。

38. 根据权利要求 37 所述的用途, 其中所述病毒性疾病是由丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、HIV 或致癌 RNA 病毒诸如白血病病毒引起的。

39. 以下通式 I 的化合物或其药用盐用于预防和 / 或治疗心血管疾病的用途:



其中

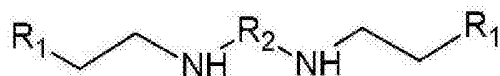
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

40. 根据权利要求 39 所述的用途，其中所述心血管疾病是由抑制细胞生长的心脏毒性、胆固醇沉积或高血压引起的。

41. 以下通式 I 的化合物或其药用盐用于制备具有抗氧化作用的药剂的用途：



其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

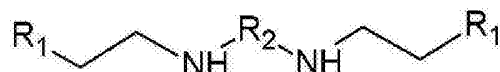
R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

42. 根据权利要求 41 所述的用途，用于预防和 / 或治疗与金属依赖性自由基氧化反应有关的疾病。

43. 根据权利要求 41 或 42 所述的用途，其中所述与金属依赖性自由基氧化反应有关的疾病是与年龄有关的疾病，诸如白内障、视黄醛性疾病或皮肤色素沉着；中风后遗症；动脉粥样硬化症；或炎症性疾病，诸如骨关节炎或类风湿性关节炎。

44. 以下通式 I 的化合物或其药用盐用于预防和 / 或治疗糖尿病及其心血管并发症的用途：



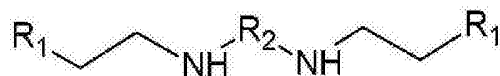
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

45. 以下通式 I 的化合物或其药用盐用于预防和 / 或治疗神经退行性疾病的用途：



其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不

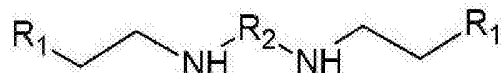
饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

46. 根据权利要求 45 所述的用途，其中所述神经退行性疾病为阿耳茨海默氏病、帕金森氏症、威尔逊氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩侧索硬化或朊病毒病。

47. 以下通式 I 的化合物或其药用盐用于预防和 / 或治疗癌症疾病的用途：



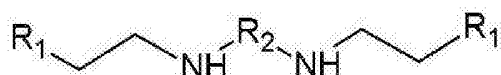
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

48. 以下通式 I 的化合物或其药用盐用于预防和 / 或治疗由微生物毒素引起的疾病的用途：



其中

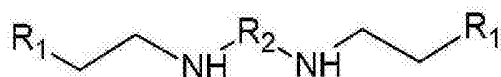
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

49. 根据权利要求 48 所述的用途，其中所述由微生物毒素引起的疾病是肉毒中毒或气性坏疽。

50. 以下通式 I 的化合物或其药用盐用于预防和 / 或治疗酒精中毒与酒精性肝硬化的用途：



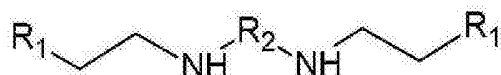
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

51. 以下通式 I 的化合物或其药用盐用于预防和 / 或治疗铁过量贫血和迟发性皮肤卟啉病的用途：



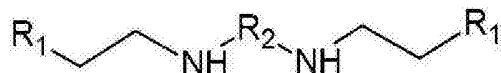
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

52. 以下通式 I 的化合物或其药用盐用于预防和 / 或治疗过渡金属盐中毒的用途：



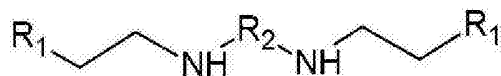
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

53. 一种用于预防和 / 或治疗病毒性疾病的方法，包括给予有效量的式 I 的化合物或其药用盐：



其中

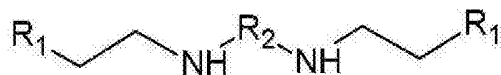
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

54. 根据权利要求 53 所述的方法，其中所述病毒性疾病是由丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、HIV 或致癌 RNA 病毒诸如白血病病毒引起的。

55. 一种用于预防和 / 或治疗心血管疾病的方法，包括给予有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐：



其中

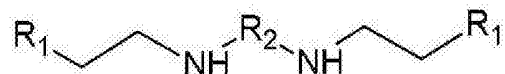
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

56. 根据权利要求 55 所述的方法, 其中所述心血管疾病是由抑制细胞生长的心脏毒性、胆固醇沉积或高血压引起的。

57. 一种用于预防和 / 或治疗与金属依赖性自由基氧化反应有关的疾病的方法, 包括给予有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐:



其中

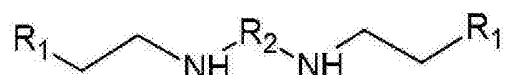
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数。

58. 根据权利要求 57 所述的方法, 其中所述与金属依赖性自由基氧化反应有关的疾病是与年龄有关的疾病, 诸如白内障、视黄醛性病变或皮肤色素沉着; 中风后遗症; 动脉粥样硬化症; 或炎症性疾病, 诸如骨关节炎或类风湿性关节炎。

59. 一种用于预防和 / 或治疗糖尿病及其心血管并发症的方法, 包括给予有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐:



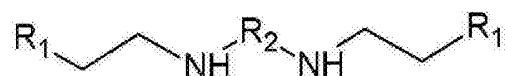
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数。

60. 一种用于预防和 / 或治疗神经退行性疾病的方法, 包括给予有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐:



其中

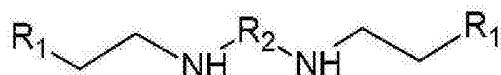
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数。

61. 根据权利要求 60 所述的方法, 其中所述神经退行性疾病是阿耳茨海默氏病、帕金森氏症、威尔逊氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩侧索硬化或朊病毒病。

62. 一种用于预防和 / 或治疗癌症疾病的方法, 包括给予有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐:



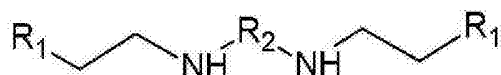
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

63. 一种用于预防和 / 或治疗由微生物毒素引起的疾病的方法，包括给予有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐：



其中

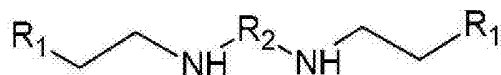
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

64. 根据权利要求 63 所述的方法，其中所述由微生物毒素引起的疾病为肉毒中毒或气性坏疽。

65. 一种用于预防和 / 或治疗酒精中毒与酒精性肝硬化的方法，包括给予有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐：



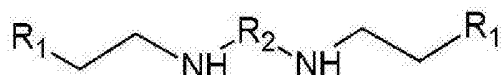
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

66. 一种用于预防和 / 或治疗铁过量贫血和迟发性皮肤卟啉病的方法，包括给予有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐：



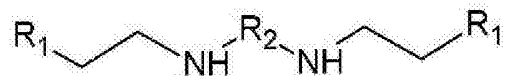
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并且

n 为 0-4 的整数。

67. 一种用于预防和 / 或治疗过渡金属盐中毒的方法, 包括给予有效量的以下通式 I 的化合物或其药用盐:



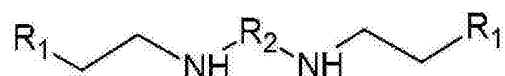
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数。

68. 一种用于制备以下通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物的方法,



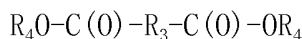
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数;

所述方法包括在加热下和可选地在溶剂的存在下, 使以下通式 II 的二羧酸:



其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$,

n 为 0-4 的整数, 并且

R_4 为氢或 C_1-C_6 烷基,

与以下通式 III 的胺缩合:

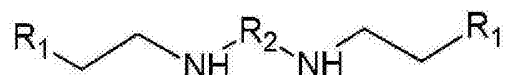


其中 R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团。

69. 根据权利要求 68 所述的方法, 其中所述溶剂选自二羧酸二甲醚或二乙醚并且加热步骤是在 150-170°C 的温度进行的。

70. 根据权利要求 768 所述的方法, 其中缩合步骤是在沸腾下在异戊醇溶液中进行的。

71. 一种用于制备以下通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物的方法,



其中

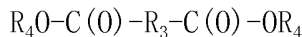
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$; 并

且

n 为 0-4 的整数；

所述方法包括在 N, N' -二环己基碳二亚胺的存在下使以下通式 II 的二羧酸：

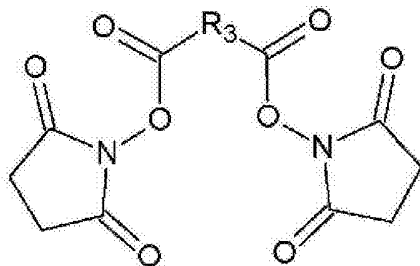


其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ，

n 为 0-4 的整数，并且

R_4 为氢，

与 N -羟基琥珀酰亚胺接触以形成相应的以下通式 IV 的二- N -氧代琥珀酰亚胺酯：



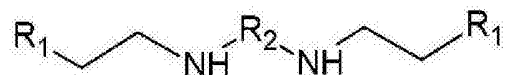
使所述二- N -氧代琥珀酰亚胺酯与以下通式 III 的胺缩合：



其中 R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团。

72. 根据权利要求 71 所述的方法，其中缩合步骤是在 0-5℃ 的温度进行的。

73. 一种用于制备以下通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物的方法，



其中

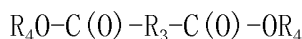
R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团；

R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$ ，其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；并

且

n 为 0-4 的整数；

所述方法包括在有机溶剂中使以下通式 II 的二羧酸：

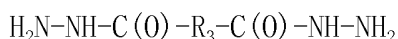


其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ，

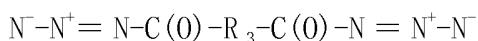
n 为 0-4 的整数，

R_4 为 C_{1-6} 烷基，

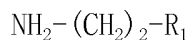
与水合肼接触以形成以下通式 V 的双酰肼：



在约 0℃ 的温度在酸性介质中用亚硝酸钠处理所述双酰肼以形成以下通式 VI 的双叠氮化物，



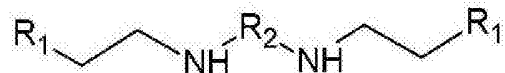
在有机溶剂中使所述叠氮化物与以下通式 III 的胺缩合：



R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团。

74. 根据权利要求 73 所述的方法, 其中所述有机溶剂是醇, 优选异丙醇。

75. 一种用于制备以下通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物的方法,



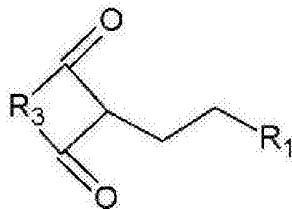
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_3-\text{C}(\text{O})-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(\text{CH}_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数;

所述方法包括在加热下在有机溶剂中, 使以下通式 VII 的酰亚胺:



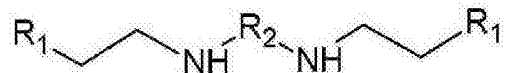
其中 R_3 为可选地取代有一个或两个 C_1-C_6 烷基的 $-(\text{CH}_2)_n-$, n 为 0-4 的整数, 与等摩尔量的以下通式 III 的胺缩合:



其中 R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团。

76. 根据权利要求 75 所述的方法, 其中所述有机溶剂是醇, 优选异丙醇, 并且缩合步骤是在沸腾下进行的。

77. 一种用于制备以下通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物的方法,



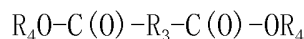
其中

R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团;

R_2 为 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_3-\text{C}(\text{O})-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(\text{CH}_2)_n-$; 并且

n 为 0-4 的整数;

所述方法包括在四氢呋喃溶液中在缩合剂的存在下, 以 1:2-2.5 的摩尔比使以下通式 II 的二羧酸:



其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(\text{CH}_2)_n-$,

n 为 0-4 的整数, 并且

R₄为氢,

与以下通式 III 的胺接触:

NH₂-(CH₂)₂-R₁

其中 R₁为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子、可选地缩合有 6 元不饱和环基团的 5 元不饱和杂环基团。

78. 根据权利要求 77 所述的方法, 其中所述缩合剂是羰基二咪唑。

二羧酸双酰胺衍生物、其用途、基于其的药物组合物和用于生产二羧酸双酰胺衍生物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及新型生物活性化合物，具体地涉及二羧酸双酰胺衍生物或其药用盐，其能够与金属离子形成复合物（络合物，complex）或螯合金属离子。本发明还涉及所述化合物作为用于预防和 / 或治疗心血管疾病、病毒疾病、肿瘤疾病、神经变性疾病和炎症疾病、糖尿病、与年龄有关的疾病、由微生物毒素引起的疾病、酒精中毒、酒精性肝硬化、贫血、迟发性皮肤卟啉病和过渡金属盐中毒的药剂（试剂，agent）的用途。

背景技术

[0002] 金属离子在细胞与整个机体的功能化以及在病理学的发展中均非常重要。

[0003] 存在有已知的药物，它们的活性通过它们螯合金属离子的能力来确定。在本上下文中，当前正在研究无毒化合物，其能够以高效率和高选择性螯合金属离子并且其适于生物医学应用。

[0004] 在不同种类的化合物中已经发现了具有螯合能力的化合物，诸如单 - 和二硫醇、二硫化物、偶氮化合物、亚硝基芳香族化合物、聚氨基羧酸衍生物、缩氨基硫脲、吡哆醛异烟胺、喹啉、金刚烷、邻苯三酚 (pyrogallol)、邻菲咯啉、硫代焦磷酸盐等。此外，在其它天然化合物中也发现了它们，诸如例如肌肽、菲汀、果胶。具有多种在复合物形成反应中能够充当电子供体的官能团的化合物最令人感兴趣。因此，此类化合物可以充当特定地与金属离子或金属基团相互作用的配体。

[0005] 当今广泛已知的复合物形成剂是聚氨基羧酸衍生物（例如 EDTA）、D- 青霉胺和多环化合物，它们已经被成功地应用在重金属中毒疗法中。在一些铁过量病况和血色素沉着症中，将去铁胺用作铁螯合剂。另外，螯合剂在与高钙水平病况（例如，关节病、动脉粥样硬化和肾结石）有关的病理治疗中可以是有益的。还已知的是，螯合疗法预防胆固醇蓄积并且恢复其在血液中的水平，降低血压，允许避免血管成形术，抑制某些心脏药物的不良副作用，从胆固醇斑块中除去钙，溶解血栓并恢复血管弹性，恢复正常心律不齐，防止衰老，恢复心脏肌肉力量并且改善心功能，增加细胞内钾浓度，调节矿物质代谢，有用于治疗阿耳茨海默氏病，预防癌症，改善记忆，并且具有多种其它积极效果。但是，目前在螯合疗法中使用的强螯合剂通常具有毒性效应，其本身主要表现为小肠的粘膜损伤和肾功能异常。在一些情况下，快速给予大量的已知螯合剂可能损害肌肉应激性和血液凝固。另外，强螯合剂能够与宝贵的生物元素（Na、K、Ca、Mg 和 Ca）相互作用并且能够改变最为重要的金属酶的活性 [Zelenin K.N. "Chelators in medicine," *Soros Educational Journal*, 2001, v. 7, No. 1, pp. 45-50]。

[0006] 在本上下文中，目前正在研究的新型高效螯合剂具有足以实现在体内的生物效应的螯合能力并且无副作用。

[0007] 诸如 HIV、人乳头瘤病毒、疱疹、肝炎等病毒性疾病的螯合疗法的理念是特别实际的。

[0008] 病毒蛋白的结构中的锌结合位点（所谓的“锌指”）被认为是潜在的目标。

[0009] 当今,已经发现多种化合物影响这些病毒的重要蛋白质的“锌指”结构。

[0010] Andreas J. K. 的文章 Bioorganic & Medicinal chemistry, 2003, v. 11, pp. 4599-4613 公开了一种惯用名 Bananin 的金刚烷衍生物,其是一种锌离子螯合剂。该化合物被假定为化学适用于除去 HIV 蛋白 NCp7 的锌。偶氮二甲酰胺是一种应该表现出上述的作用机制的偶氮衍生物,其目前处于针对进行性 AIDS 的 I/II 期临床试验中。

[0011] 文章 Rice W. G., Schaeffer C. A., Harten B., Nature, 1993, v. 4, pp. 473-475 公开了 3-亚硝基苯甲酰胺,其能够从 HIV 蛋白 NCp7 中除去锌,抑制 HIV 的复制并且压制其在体外和体内的致病性。

[0012] 人乳头瘤病毒蛋白 E6 的“锌指”-样位点也被选择为靶标。这种病毒是宫颈癌的病因学中的潜在介体（介导体, mediator）。

[0013] 文章 Beerheide W., Bernard H.-U., Tan Y.-J., Ganesan A. J., National Cancer Institute, 1999, v. 91, No. 14, pp. 1211-1220 描述了氮杂化合物、以及二硫化物和亚硝基芳族衍生物的体外研究。4,4'-二硫代二吗啉型化合物已被证明引起锌离子的释放。因此,观察到了病毒蛋白的结构的变化以及与人乳头瘤病毒的生物学和病理学有关的其功能的削弱。但是,该化合物的临床试验尚未完成,并且它们的有效性仅能在体外研究的基础上判定。

[0014] 以上所指出的化合物被假定为针对宫颈癌、尖锐湿疣和潜伏性生殖器乳头状瘤病毒感染的药物开发的潜在目标。丙型肝炎病毒是人类最常见的病原体之一。丙型肝炎的现代治疗几乎仅基于干扰素及其与核苷类似物利巴韦林的组合的使用 [Kozlov M. V., Polyakov K. M., Ivanov A. V., Biochemistry, 2006, v. 71, No. 9, pp. 1253-12594]。应该注意的是,该治疗不是很有效。

[0015] 关于针对丙型肝炎病毒的治疗剂的开发,靶标之一是具有锌位点的 NS3-丝氨酸蛋白酶,该锌位点对于维持其结构稳定性是重要的 [Andrea Urbani, Renzo Bazzo, Maria Chiara Nardi, Daniel Oscar Cicero, Raffaele De Francesco, J. Biol. Chem., 1998, v. 273, No. 30, pp. 18760-18769]。一些文献资料报道,通过使用具有锌去除能力的化合物来抑制或改变其活性是一种有前途的控制丙型肝炎病毒疾病的策略。

[0016] 文章 Timothy L. Tellinghuisen, Matthew S. Paulson, Charles M. Rice, J. Virology, 2006, v. 80, No. 15, pp. 7450-7458 教导了,相对于 NS2/3 自动裂解评估的金属螯合剂 (EDTA 和 1,10-菲咯啉) 是有效的蛋白酶抑制剂。此外,有资料称,在这种情况下,1,10-菲咯啉的效果与锌的螯合完全相关。

[0017] 文章 Sperandio D., Gangloff A. R., Litvak J. Goldsmith R., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, v. 12, No. 21, 3129-3133 公开了二苯并咪唑化合物的筛选,目的在于探索丙型肝炎病毒 NS3/NS4A 丝氨酸蛋白酶的抑制剂,并且提到该筛选还产生了相应强大的 Zn^{2+} -依赖性抑制剂的识别。

[0018] 在丙型肝炎的治疗的新型方法开发中的另一种吸引人的靶标可以是丙型肝炎病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶（病毒蛋白 NS5B）,其包含锌结合位点 [Timothy L. Tellinghuisen, Matthew S. Paulson, Charles M. Rice, J. Virology, 2006, v. 80, No. 15

, p. 7450-7458]。

[0019] 目前已知的丙型肝炎病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的抑制剂可以常规地分为两个主要类别:核苷衍生物和各种非核苷抑制剂 [Maria Bretner, *Acta biochemica polonica*, 2005, v. 52, No. 1, p. 57-70]。此外,已经发现,连苯三酚衍生物抑制所指示的酶的活性。值得注意的是,邻苯三酚衍生物的抑制机制被假定为基于镁离子的螯合作用,该镁离子参与磷酸基转移步骤中的催化作用 [Kozlov M.V., Polyakov K.M., Ivanov A.V., *Biochemistry*, 2006, v. 71, No. 9, pp. 1253-12594]。

[0020] 由疱疹病毒引起的疾病的广泛传播。因此,已知有多种人类疱疹病毒,诸如单纯疱疹病毒 1 和 2 (HSV-1 和 HSV-2)、细胞巨化病毒 (CMV)、水痘带状疱疹病毒和埃-巴二氏病毒 (Epstein-Barr virus)。它们对中枢神经系统的破坏性行为引起疾病,诸如脑炎和脑膜炎。对锌螯合化合物(例如二亚乙基三氨基五乙酸)在体内对人巨细胞病毒复制的影响的研究存在巨大的兴趣 [Kanekiyo M., Itoh N., Mano M., *Antiviral Res.*, 2000, v. 47, p. 207-214]。

[0021] 但是,还值得注意的是,类似于上述的病毒,疱疹病毒包含具有“锌指”-样部分的蛋白质。该“锌指”结构的化学修饰(化学改性, chemical modification)可以导致锌的释放以及病毒蛋白的功能改变 [Yan Chen, Christine M. Livingston, Stacy D. Carrington-Lawrence, *J. of Virology*, 2007, v. 81, No. 16, p. 8742-8751]。

[0022] 该“锌指”结构可以作为新一代抗病毒治疗的靶点。已经发现了一些这样的化合物。但是,当今它们的效率仅参基于体外研究进行判定。

[0023] 上述信息暗示了金属离子对于细胞和作为整体的生物体的正常运作的重要性以及对于病理的发展的重要性。一些化合物螯合金属离子的能力界定了开发有效于治疗各种疾病(包括病毒性疾病)的研究策略。

[0024] 文章 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, No. 40, p. 14901-14906 公开了有效的铁螯合剂,其表现出类似于已知细胞抑制剂的活性的高增殖和抗癌活性,并且其有潜力进行临床试验。

[0025] 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 报道,一些铁螯合剂由于其心脏保护作用而可以在抗癌治疗中用作“辅助剂(helper)”。

[0026] 铜离子的螯合作用抑制血管生成并且减慢肿瘤的生长 [Yu Yu, Jacky Wong, David B. Loveioy, “Chelators at the cancer coalface: Desferrioxamine to Triapine and Beyond”, *Clin. Cancer Res.*, 2006, v. 12, p. 6876-6883]。

[0027] 锌螯合剂氯碘羟喹通过结合 Zn^{2+} 而引起人类癌细胞的凋亡 [Haijun Yu, Yunfeng Zhou, Stuart E. Lind, “Clioquinol targets zinc to lysosomes in human cancer cells”, *Biochem. J.*, 2009, v. 417, p. 133-139]。

[0028] 螯合剂在酒精中毒的治疗中被用作醛脱氢酶的抑制剂 [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] 且在酒精性肝硬化、铁过量贫血和迟发性皮肤卟啉病的治疗中被用作醛脱氢酶的抑制剂 [Schroterova L., Kaiserova H., Baliharova V., “The effect of new lipophilic chelators on the activities of cytosolic reductases and P450cytochromes involved in the metabolism of anthracycline as antibiotics: studies in vitro”, *Physiol. Res.*, 2004, v. 53(6), p. 683-691]。

[0029] 一些抗氧化剂的活性机理是螯合过渡金属离子 (Fe、Cu)，这会导致减少金属依赖性脂质过氧化作用 [Babizhayev M.A., Seguin Marie-C., Gueyne J., Evstigneev R.P., Ageyeva E.A., Zheltuchina G.A., “L-Carnosine(-alanyl-L-histidine) and carbinine f-alanylhystamine) act as natural antioxidants with hydroxyl-radical-scavenging and lipid-peroxidase activities”, *Biochem. J.*, 1994, v. 304, p. 509-516]。

[0030] 抗氧化剂的使用可导致白内障分辨、消除视网膜疾病、减少糖尿病患者对胰岛素的需求、去除皮肤色素沉着和消除中风后遗症症状。螯合在炎症性疾病（诸如骨性关节炎和类风湿性关节炎）的治疗中也是有用的 [Zelenin K.N., “Chelators in medicine”, *Soros Educational Journal*, 2001, v. 7, No. 1, pp. 45-50]。

[0031] 螯合剂可以作为用于运输和易于从有机体提取砷、汞、铈、钴、锌、铬和镍的螯合剂而在药剂中使用 [Zholnin A.V., “Complex compounds”, *Chelyabinsk: ChGMA*, 2000, p. 28]。

[0032] 已知肉毒毒素是通过螯合锌离子而被抑制 [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), pp. 4655-60]。此外，螯合在在气性坏疽的治疗中提供保护 [Zelenin K.N., “Chelators in medicine”, *Soros Educational Journal*, 2001, v. 7, No. 1, pp. 45-50]。

[0033] 螯合疗法被用于治疗神经退行性疾病（特别是阿耳茨海默氏病）以改善记忆 [Bossy-Wetzel E., Schwarzenbacher R., Lipton S.A., “Molecular pathways to neurodegeneration”, *Nat. Med.*, 2004, v. 10, p. 2-9]；帕金森病 [Kevin J. Barnham, Colin L. Masters, Ashley I. Bush, “Neurodegenerative diseases and oxidative stress”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, v. 3, p. 205-214]；威尔逊氏病 [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]；亨廷顿病 [Whitnall M., Richardson D.R., “Iron: a new target for pharmacological intervention in neurodegenerative diseases”, *Semin Pediatr Neurol*, 2006, v. 13, p. 186-197]；肌萎缩性侧索硬化 [Kevin J. Barnham, Colin L. Masters, Ashley I. Bush, “Neurodegenerative diseases and oxidative stress”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, v. 4] 以及朊病毒病 [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]。螯合剂预防癌症的发展 [Megan Whitnall, “A class of iron chelators with a wide spectrum of potent antitumor activity that overcomes resistance to chemotherap

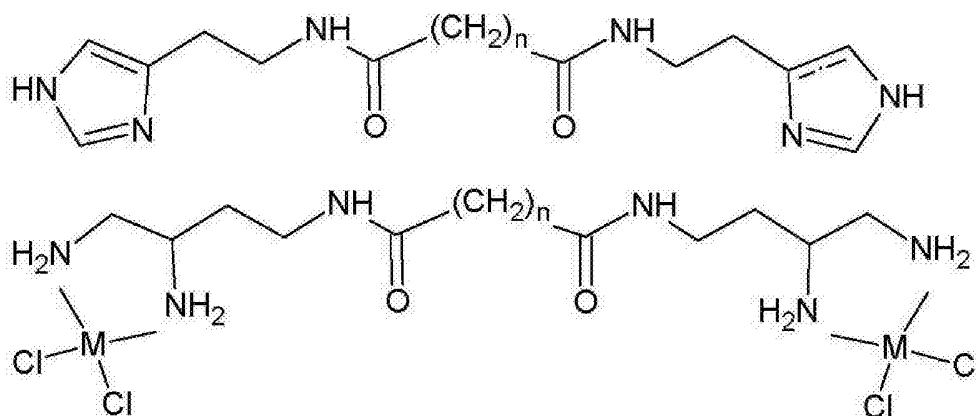
eutics”, PNAS, 2006, v. 103, No. 40, p. 14901-14906]。

[0034] 在已知的螯合剂中, 包含酰亚胺基和酰胺基的杂环化合物 (例如咪唑) 的衍生物尤其重要。

[0035] 文章 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, No. 25, pp. 5950-5956 教导了戊二酸的双组胺衍生物, 其可以用作核酸酶的活性中心的模型并且在 RNA 分子的消化中表现出弱活性。

[0036] Elfriede Schuhmann 等 (参见 “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) 描述了戊二酸和己二酸的双-组胺衍生物, 它们用于合成铂和钯的复合物的中间体:

[0037]



[0038] $n = 3-6, 8$;

[0039] $M = Pt, Pd$ 。

[0040] 在文章 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 中描述了合成 N^1, N^1 -戊二酰基-双(组胺)的方法, 包含在二甲基甲酰胺中在 4 倍过量的三乙胺的存在下使组胺二盐酸盐与戊二酸二氯酸酐接触。

[0041] 本发明人已经发现, 戊二酸双组胺衍生物 (特别是 N^1, N^1 -戊二酰基-双(组胺)) 能够与金属离子形成复合物。

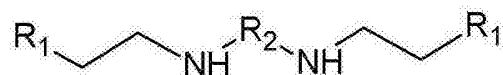
[0042] 因此, 本发明的目的是提供生物相容性杂环金属离子螯合剂以及通过利用所要求保护的化合物螯合金属离子的能力而将其作为用于治疗 and / 或预防各种疾病的药物的用途。

[0043] 本发明的另一目的是通过使用可得到的反应物来提供用于制备此种化合物的简单方法。

[0044] 技术内容

[0045] 本发明涉及通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物或其药用盐:

[0046]



[0047] 其中

[0048] R_1 为包含 1 至 2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子的 5- 元不饱和杂环基团,其可选地缩合有 6- 元不饱和环基团;

[0049] R_2 为 $-C(O)-R_3-C(O)-$, 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$,
 n 为 0-4 的整数。

[0050] n 为 0-4 的整数。

[0051] 本发明还涉及通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物,其能够螯合金属离子 (Zn、Cu、Fe、Mg、Ca 等);以及它们作为用于预防和 / 或治疗心脏疾病、病毒疾病、癌症疾病、神经变性疾病和炎性疾病、糖尿病、与年龄有关的疾病、由微生物毒素引起的疾病、酒精中毒和酒精性肝硬化、贫血、迟发性皮肤卟啉病和过渡金属盐中毒的药剂的用途。

[0052] 本发明还涉及用于制备通式 I 的化合物的方法,包含以下步骤:

[0053] 在加热下使二羧酸与相应的胺接触;或

[0054] 在 N,N'-二环己基碳二亚胺的存在下使二羧酸与 N-羟基琥珀酰亚胺接触以形成相应的二-N-氧代琥珀酰亚胺酯,使该二-N-氧代琥珀酰亚胺酯与胺缩合;或

[0055] 使二羧酸二酯与水合肼接触,用亚硝酸钠处理所形成的二酰肼以形成相应的叠氮化物,使该叠氮化物与胺缩合;或

[0056] 加热在有机溶剂中的由二羧酸与相应的胺形成的酰亚胺的溶液;或

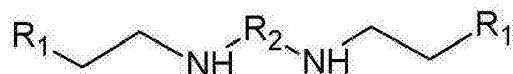
[0057] 在缩合剂的存在下以 2:1 的摩尔比使相应的胺与二羧酸接触。

[0058] 所要求保护的用于制备通式 I 的二羧酸杂环双衍生物的方法实施简单,在相当温和的条件下进行,无副产物,容易重现,且以高产率 (高达 82%) 和高纯度提供目标产物。

具体实施方式

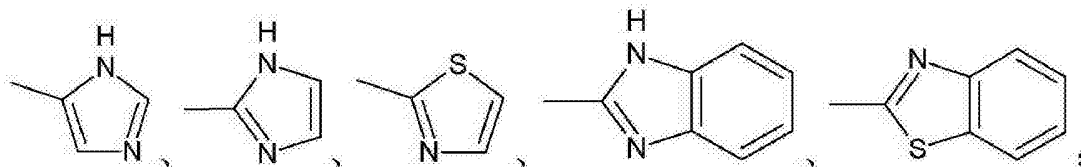
[0059] 优选的根据本发明的化合物是通式 I 的化合物:

[0060]



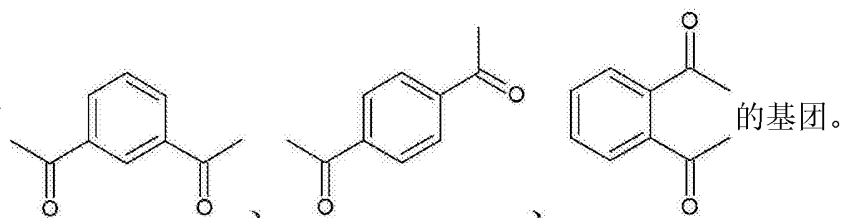
[0061] 其中 R_1 是选自下列的基团:

[0062]



[0063] R_2 是选自 $-C(O)-(CH_2)_0-(CO)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_1-(CO)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_2-(CO)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-(CO)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_4-(CO)-$ 、 $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$

(O)- 的基团或选自



[0064] 本发明最优选的化合物是表 1 中给出的化合物。

[0065] 表 1

[0066]

化合物的 编号	结构
1	
2	
3	
4	

[0067]

5	
6	
7	
8	
9	
10	

[0068] 根据本发明的化合物的药用盐可以选自有机酸的加成盐（例如甲酸盐、乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等）、无机酸的加成盐（例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等）以及与氨基酸的盐（例如天冬氨酸盐、谷氨酸盐等），优选氢氯酸盐和乙酸盐。

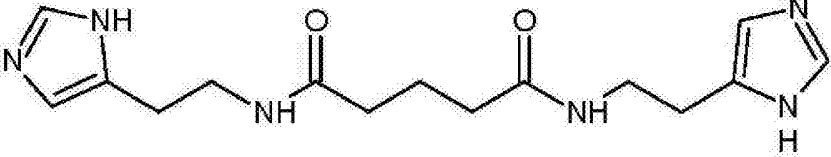
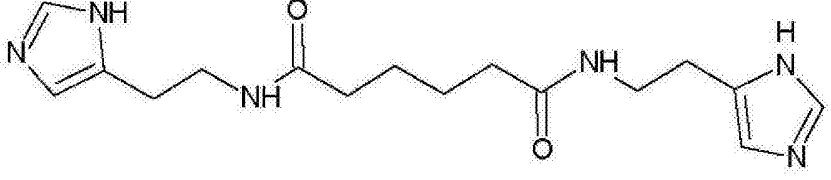
[0069] 可以在根据本发明的药物组合物以及治疗方法中使用的最优选的已知化合物是表 2 中所示的戊二酰亚胺衍生物。

[0070] 表 2

[0071]

化合物的编号	结构
--------	----

[0072]

11	
12	

[0073] 根据本发明的化合物可以通过包括在加热下可选地在溶剂的存在下使以下通式 II 的二羧酸：

[0074] $R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4$

[0075] 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ；

[0076] n 为 0-4 的整数，且

[0077] R_4 为氢或 C_1-C_6 烷基；

[0078] 与以下通式 III 的胺缩合的方法来制备：

[0079] $NH_2-(CH_2)_2-R_1$

[0080] 其中 R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子的 5- 元不饱和杂环基团，其可选地缩合有 6- 元不饱和环基团。

[0081] 优选使用二甲醚并且加热至 150-170°C；并且更优选在沸腾下进行该缩合。

[0082] 溶剂可以为二甘醇二甲醚或醇，更优选异戊醇。

[0083] 用于生产通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物的另一方法是如下方法，其包括在 N, N'- 二环己基碳二亚胺的存在下，使以下通式 II 的二羧酸：

[0084] $R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4$

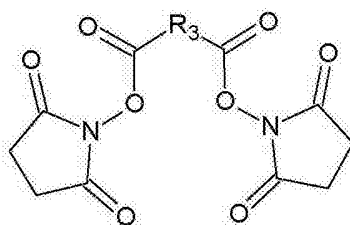
[0085] 其中 R_3 是可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$ ，

[0086] n 为 0-4 的整数，且

[0087] R_4 为氢，

[0088] 与 N- 羟基琥珀酰亚胺接触以形成相应的以下通式 IV 的二-N- 氧代琥珀酰亚胺酯：

[0089]



[0090] 使其与以下通式 III 的胺缩合：

[0091] $NH_2-(CH_2)_2-R_1$

[0092] 其中 R_1 是包含 1 至 2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子的 5- 元不饱和杂环基团，其可选地缩合有 6- 元不饱和环基团。

[0093] 优选地提供冷却至 0-5℃ 的温度。

[0094] 用于生产通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物的另一方法是这样的方法,其包括在有机溶剂中使以下通式 II 的二羧酸酯:

[0095] $R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4$

[0096] 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$,

[0097] n 为 0-4 的整数,且

[0098] R_4 为 C_1-C_6 烷基,

[0099] 与水合肼接触以形成以下通式 V 的双酰肼:

[0100] $H_2N-NH-C(O)-R_3-C(O)-NH-NH_2$

[0101] 在约 0℃ 的温度下在酸性介质中用亚硝酸钠处理该双酰肼以形成以下通式 VI 的双叠氮化物:

[0102] $N^--N^+=N-C(O)-R_3-C(O)-N=N^+-N^-$

[0103] 在有机溶剂中使该双叠氮化物与以下通式 III 的胺缩合:

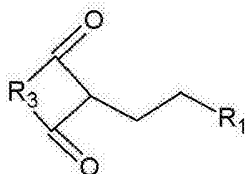
[0104] $NH_2-(CH_2)_2-R_1$

[0105] 其中 R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子的 5- 元不饱和杂环基团,其可选地缩合有 6- 元不饱和环基团。

[0106] 优选将醇用作有机溶剂,且更优选异丙醇。该方法简单,但是在初始的二羧酸的亚甲基单元的数目大于或等于 3 时才使用,因为由此获得的具有更低亚甲基数目的相应酸的双叠氮化物不稳定。

[0107] 通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物也可以通过这样的方法来制备,其包括在有机溶剂中在加热下使以下通式 VII 的酰亚胺:

[0108]



[0109] 其中 R_3 为可选地取代有一个或两个 C_1-C_6 烷基的 $-(CH_2)_n-$, 且

[0110] n 为 0-4 的整数,

[0111] 与等摩尔量的以下通式 III 的胺缩合:

[0112] $NH_2-(CH_2)_2-R_1$

[0113] 其中 R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子的 5- 元不饱和杂环基团,其可选地缩合有 6- 元不饱和环基团。

[0114] 优选将醇用作有机溶剂,且更优选异丙醇。该缩合优选在沸腾下进行。

[0115] 本发明的另一种方法是以下用于生产通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物的方法,包括在四氢呋喃溶液中在缩合剂(优选羰基二咪唑)的存在下以 1:2-2.5 的摩尔比使以下通式 II 的二羧酸:

[0116] $R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4$

[0117] 其中 R_3 为可选地取代有 1-2 个 C_1-C_6 烷基或苯基的 $-(CH_2)_n-$,

[0118] n 为 0-4 的整数,且

[0119] R_4 为氢,

[0120] 与以下通式 III 的胺接触:

[0121] $NH_2-(CH_2)_2-R_1$

[0122] 其中 R_1 为包含 1-2 个选自 N 和 / 或 S 的杂原子并且可选地缩合有 6- 元不饱和和环基团的 5- 元不饱和杂环基团。

[0123] 本发明还涉及包含通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物的药剂及药物组合物, 并且涉及以下方法, 其包括给予通式 I 的二羧酸双酰胺衍生物以治疗和 / 或预防人类和动物的病毒性疾病, 诸如由丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、HIV 或致癌 RNA 病毒 (诸如白血病病毒) 引起的疾病; 心血管疾病, 包括由抑制细胞生长的心脏毒性、胆固醇蓄积、和高血压引起的疾病; 与金属依赖性自由基氧化反应有关的疾病, 包括与年龄相关的疾病, 诸如白内障、视黄醛性皮肤色素沉着; 中风后遗症; 动脉粥样硬化症; 炎症性疾病, 诸如骨关节炎、类风湿性关节炎;

[0124] 糖尿病及其心血管并发症; 神经退行性疾病, 包括阿耳茨海默氏病、帕金森氏症、威尔逊氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩侧索硬化和朊病毒病;

[0125] 肿瘤疾病; 微生物毒素引起的疾病, 特别是肉毒中毒或气性坏疽;

[0126] 酒精中毒与酒精性肝硬化; 铁过量贫血、迟发性皮肤卟啉病; 和过渡金属盐中毒。

[0127] 根据本发明的化合物以提供所需的治疗效果的有效量进行给药。

[0128] 通式 (I) 的化合物可以以包含无毒的药用载体的单位剂型口服、局部、胃肠外、鼻内、吸入和经直肠给药。本发明中使用的术语“口服给药 (oral administration)”是指皮下、静脉内、肌内或胸腔内 (intrathoric) 注射或输注。

[0129] 根据本发明的化合物可以以 0.1-100mg/kg 体重的剂量每日一次向患者给药, 优选以 0.25-25mg/kg 的剂量每日一次或多次。

[0130] 此外, 应该注意的是, 用于特定患者的特定剂量取决于许多因素, 包括某些化合物的活性、患者的年龄、体重、性别、一般健康状况及饮食、药剂给予的时间和途径以及其从身体排泄的速率、药物的具体组合以及待治疗的个体中的疾病的严重程度。

[0131] 根据本发明的药物组合物包含达到所需技术效果的有效量的通式 (I) 的化合物, 并且可以联合剂型 (unite dosage form) (例如固体、半固体或液体形式) 给药, 该联合剂型在混合物中包含根据本发明的化合物作为活性剂与适合于肌肉内、静脉内、经口和舌下给药、通过吸入给药、鼻内及直肠内给药的载体或赋形剂。该活性成分可以与适合于制备溶液、片剂、丸剂、胶囊剂、包衣丸剂、乳剂、混悬剂、软膏剂、凝胶剂和任何其它剂型的常规无毒的药用载体一起处于组合物中。

[0132] 作为赋形剂, 可以使用各种化合物, 诸如糖类, 例如葡萄糖、乳糖、或蔗糖; 甘露醇或山梨糖醇; 纤维素衍生物; 和 / 或磷酸钙, 例如磷酸三钙或磷酸氢钙。作为粘合剂, 可以使用下列化合物, 诸如淀粉糊 (例如, 玉米、小麦、大米或马铃薯淀粉)、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮。可选使用的崩解剂是上述的淀粉和羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或藻酸或其盐, 如藻酸钠。

[0133] 可以可选使用的添加剂是流动控制剂和润滑剂, 诸如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸及其盐 (诸如硬脂酸镁或硬脂酸钙) 和 / 或丙二醇。

[0134] 包衣的丸剂的核通常使用耐胃酸作用的层进行包衣。为了这种目的, 可以使用糖

类的浓缩溶液,其中该溶液可以可选地包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和 / 或二氧化钛以及合适的有机溶剂或它们的混合物。

[0135] 稳定剂、增稠剂、着色剂和芳香剂也可以用作添加剂。

[0136] 作为软膏基质,可以使用烃类软膏基质,诸如白色凡士林和黄色凡士林(分别为白凡士林(Vaseline album)和黄凡士林(Vaseline flavum))、凡士林油(液状石蜡)、和白药膏和液体膏剂(分别为白软膏(Unguentum album)和黄软膏)(Unguentum flavum)),其中固体石蜡或蜡可以用作提供更坚实质地的添加剂;吸收软膏基质,诸如亲水性凡士林(Vaseline hydrophylicum)、羊毛脂(Lanolinum)、和冷霜(Unguentum leniens);水可除去的软膏基质,诸如亲水性软膏(Unguentum hydrophylum);水溶性软膏基质,诸如聚乙二醇软膏(Unguentum Glycolis Polyaethyleni);膨润土基质及其它。

[0137] 凝胶剂用基质可以选自甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、氧基丙基纤维素、聚乙二醇或聚环氧乙烷和卡波普(carbopol)。

[0138] 栓剂用基质可以是水不溶性基质,诸如可可脂;水溶性或水混溶性基质,诸如明胶甘油或聚环氧乙烷;或组合基质,诸如皂-甘油基质。

[0139] 在单位剂型的制备中,与载体组合使用的活性剂的量可以根据待治疗的接受者以及治疗剂的特定给药途径而改变。

[0140] 例如,当将根据本发明的化合物以注射用溶液的形式使用时,该活性剂在这种溶液中的量可以高达5wt. %。稀释剂可以选自0.9%的氯化钠溶液、蒸馏水、注射用奴佛卡因溶液、林格氏液、葡萄糖溶液、和具体的增溶佐剂。当以片剂或栓剂形式给予根据本发明的化合物时,它们的量高达200mg/单位剂型。

[0141] 根据本发明的剂型是通过常规工序制备的,诸如共混、造粒、成形包衣丸剂、溶解和冻干。

[0142] 根据本发明的化合物、它们的制备及它们的活性的研究的详细描述公开于下列实施例中,该实施例仅用于说明性用途且不旨在限制本发明的范围。

[0143] 通式 I 的戊二酰亚胺衍生物的合成的实施例

[0144] 装置及方法

[0145] 通过薄层色谱法(TLC)在板“Kieselgel 60 F254”(“Merck”, German)上在吡啶-乙酸-水(20:6:11)(体系A);A:乙酸乙酯(3:1)(1)和氯仿-甲醇(9:1)(2)的溶剂体系中评估所获得的化合物的特性。

[0146] 在室(150x320x150mm)中使用15V/cm的递度在由吡啶-乙酸-水(12:10:1000)组成的缓冲液(pH 5.1)中进行1.5小时的纸电泳(Kondopozhskii TsBK的电泳纸,120x320mm)。

[0147] 使用氯四甲苯试剂和Pauly试剂处理色谱图和电泳图谱。

[0148] 使用熔点测定器(Plant of lab. equipment, Klin, Russia)测量熔点。

[0149] 在“Magna 750”光谱仪上使用KBr压片(“Nicolet”(US))记录傅里叶IR光谱。

[0150] 在Bruker AMX-400(German)和DPX-400(German)光谱仪上记录¹H NMR光谱。

[0151] 在UltraFlex质谱仪(“Bruker”, German)上,通过基质激光解吸电离的方法使用2,5-二羟基苯甲酸作为基质在飞行时间辅助的质谱仪上获得高分辨质谱。

[0152] 在PE SCIEX API 165质谱仪(150)(Canada)上使用岛津分析HPLC SCL10Avp LC/

MS 系统分析多组分混合物。

[0153] 在如下条件下在岛津 HPLC 色谱仪上进行分析尺度的反相 HPLC :Luna C18(2) 100A 柱, 250x4.6mm(No. 599779-23), 磷酸盐缓冲溶液 (pH3.0): 甲醇的体系的洗脱梯度 (条件 A); 并且在 "System Gold" 色谱仪 (Beckman, US) 上, 使用 UV- 检测器 ($\lambda = 220\text{nm}$), Phenomenex "Gemini" C-18 柱, 150x2.0mm, 用 0.05M 磷酸盐缓冲液 (pH 3.0)、90% 溶于水的 MeCN 的流动相流量梯度, 洗脱速率 0.25ml/min, 且注入 10 μl (条件 B)。

[0154] 实施例 1

[0155] 双-1,5-(N^B-组胺基)戊二酸;(N,N'-双-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]戊二酰胺(化合物 11))。

[0156] 将组胺 (8g ;0.072mol) 加入到戊二酸二甲酯 (5g ;0.031mol) 中并且在 170℃ 下加热 3.5-4 小时直到完全蒸发甲醇。通过 TLC 或电泳方法来检查反应的完全性。然后将反应混合物悬浮于异丙醇中并且允许在 +4℃ 下静置 24 小时。分离产物, 使用异丙醇洗涤并且干燥。产量为 6.8g (69%)。R_f0.42(1)。E⁺49mm。M. p. 166-168℃。LC/MS: 在保留时间 0.3min 处的个体峰, [M+H]⁺ = 319。条件 A 下的 HPLC: 在保留时间 3.58min 处的个体峰。¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆, δ , m. d., J/Hz): 1.70 (五重峰, 2H, CH₂CH₂CH₂, J = 7.3Hz), 2.03 (t, 4H, CH₂CH₂CH₂, J = 7.3Hz), 2.61 (t, 4H, CCH₂CH₂N, J = 7.5Hz), 3.26 (五重峰, 4H, CCH₂CH₂N, J = 7.5Hz), 6.76 (b. s, 2H, CCH), 7.50 (s, 2H, NCHN), 7.94 (b. t., 2H, NH)。傅立叶-IR 光谱 (在 KBr- 片中, ν , cm⁻¹): 1651 (ν C = O 酰胺 I), 1580 (δ NH 酰胺 II), 1425 (-CH₂-CO-)。发现值, % :C, 56.40 ;H, 6.86 ;N, 26.31。C₁₅H₂₂N₆O₂。计算值, % :C, 56.59 ;H, 6.96 ;N, 26.40。

[0157] 实施例 2

[0158] 双-1,4-(N^B-组胺基)琥珀酸;(N,N'-双-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]丁二酰胺)(化合物 3)

[0159] 将组胺 (12.2g ;0.11mol) 加入到琥珀酸 (5.5g ;0.046mol) 中并且在 170℃ 加热 3.5-4 小时直到甲醇蒸发完全。通过 TLC 或电泳方法检查反应的完全性。然后将反应物质悬浮于 50ml 水中并且允许在 +4℃ 静置 24 小时。分离产物, 用水洗涤, 并且干燥。产量为 10.7g (76%)。R_f0.51(1)。E⁺51mm。M. p. 230-231℃。[M+H]⁺304.95。¹H-NMR (D₂O): δ , m. d.: 2.48 (s, 4H, CH₂-Suc), 2.80-2.84 (t, 4H, β -CH₂-HA), 3.44-3.48 (t, 4H, α -CH₂-HA), 6.97 (s, 2H, 5-CH-Im), 7.78 (s, 2H, 2-CH-Im)。傅立叶-IR 光谱 (在 KBr- 片中, ν , cm⁻¹): 1634 (ν C = O 酰胺 I), 1583 (δ NH 酰胺 II), 1429 (-CH₂-CO-)。发现值, % :C, 55.40 ;H, 6.66 ;N, 27.31。C₁₄H₂₀N₆O₂。计算值, % :C, 55.25 ;H, 6.62 ;N, 27.61。

[0160] 实施例 3

[0161] 双-1,3-(N^B-组胺基)丙二酸;(N,N'-双-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]丙二酰胺)(化合物 2)

[0162] 将组胺 (9.0g ;0.081mol) 加入到丙二酸二乙酯 (6.4g ;0.039mol) 中并明在 170℃ 下加热 2.5-3 小时直到甲醇蒸发完全。通过 TLC 或电泳方法检查反应的完全性。然后将反应物质悬浮于 20ml 水中并且允许在 +4℃ 静置 72 小时。分离出产物, 用异丙醇洗涤, 并且干燥。产量为 5.0g (44%)。R_f0.41(1)。E⁺57mm。M. p. 187-188℃。¹H-NMR (D₂O): δ , m. d.: 2.74-2.78 (t, 4H, β -CH₂-HA), 3.15 (s, 2H, CH₂-Mal), 3.41-3.44 (t, 4H, α -CH₂-HA), 6.78 (s,

2H, 5-CH-Im), 7.66 (s, 2H, 2-CH-Im)。傅立叶-IR 光谱 (在 KBr-片中, ν , cm^{-1}): 1643 (ν C=O 酰胺 I), 1574 (δ NH 酰胺 II), 1426 ($-\text{CH}_2-\text{CO}-$)。发现值, % :C, 53.24 ;H, 6.51 ;N, 28.56。C₁₃H₁₈N₆O₂。计算值, % :C, 53.78 ;H, 6.25 ;N, 28.95。

[0163] 实施例 4

[0164] 双-1,2-(N^B-组胺基)草酸;(N,N'-双-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]乙二酰胺)(化合物 1)

[0165] 将组胺 (12.2g ;0.11mol) 加入到草酸二乙酯 (7.3g ;0.05mol) 的异戊醇 (35ml) 的溶液中并且煮沸 4 小时。通过 TLC 或电泳方法检查反应的完全性。使用反应混合物在 +4℃ 下静置 16 小时。分离出残留物,使用异丙醇洗涤,并且干燥。产量为 10g (72%)。R_f0.55 (1)。E⁺55mm。M. p. 235-236℃。¹H-NMR (DMSO): δ , m. d.: 2.66-2.72 (t, 4H, β -CH₂-HA), 3.33-3.41 (m, 4H, α -CH₂-HA), 6.81 (s, 2H, 5-CH-Im), 7.54 (s, 2H, 2-CH-Im), 8.78-8.84 (t, 2H, NH-CO)。傅立叶-IR 光谱 (在 KBr-片中, ν , cm^{-1}): 1651 (ν C=O 酰胺 I), 1566 (δ NH 酰胺 II), 1425 ($-\text{CH}_2-\text{CO}-$)。发现值, % :C, 52.24 ;H, 5.51 ;N, 29.97。C₁₂H₁₆N₆O₂。计算值, % :C, 52.17 ;H, 5.84 ;N, 30.42。

[0166] 实施例 5

[0167] 双-1,3-(N^B-组胺基)间苯二甲酸(化合物 6)

[0168] 将间苯二甲酸 (5g ;30mmol) 和 N-羟基琥珀酰亚胺 (7.93 ;69mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (30ml) 中。向冷却至 5℃ 的由此产生的溶液中加入 N,N'-二环己基碳二亚胺 (14.24g ;69mmol) 的二甲基甲酰胺 (10ml) 的冷却溶液,并且使反应混合物在 5℃ 静置过夜。分离出尿素,使用 15ml 二甲基甲酰胺洗涤,并且干燥。基于所产生的尿素的质量,反应的产率被认为等于 80%。将间苯二甲酸 N-羟基琥珀酰亚胺二酯的溶液冷却至 5℃,然后分批向其中进料熔融组胺 (6.84g ;61.6mmol)。使反应混合物静置 2 小时。在真空下除去溶剂。将黄色油状残留物溶解于 120ml 水中并且通过具有 Amberlite IRA-96 的柱 (27x115)。将包含该产物的馏分合并。分离出所析出的目标产物的晶体。在异丙醇 (35ml) 和水 (10ml) 的混合物中重结晶所获得的粗产物。过滤出产物的晶体,使用水 (3x30ml) 和异丙醇 (2x13ml) 洗涤,并且干燥。获得白色晶体形式的目标产物。产量为 1.55g (基于组胺的 18%,或基于间苯二甲酸的 14%)。R_f0.42 (1)。M. p. 218-219℃。E⁺40mm。MS: [M+1]⁺353。¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆): δ , m. d.: 2.74-2.79 (t, 4H, β -CH₂-Ha), 3.46-3.52 (t, 4H, α -CH₂-Ha), 6.81 (s, 2H, 5-CH-Im), 7.52-7.56 (m, 3H, ArH²-CH-Im), 7.92-7.95 (d, 2H, ArH), 8.28 (s, 1H, ArH), 8.65 (b. s., 2H, -C(O)-NH-), 11.80 (b. s., 2H, -NH-)。在条件 B 下的 HPLC: 在保留时间 12.5min 处的个体峰。

[0169] 实施例 6

[0170] 双-1,5-(N^B-组胺基)戊二酸;(N,N'-双-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]戊二酰胺)(化合物 11)

[0171] 在冷却和搅拌下,将 PCl₃ (8ml) 分批加入到戊二酸 (13.2g ;0.10mol) 的甲醇 (50ml) 溶液中。在真空下从反应混合物中将溶剂除去。在真空下蒸馏除去所得的残余物。所产生的具有 110-112℃沸点的戊二酸二甲酯的量为 14.7 (92%)。

[0172] 将水合肼 (7.5ml) 加入到异丙醇 (20ml) 中,加热至沸点,然后向其中逐滴加入该戊二酸二甲酯 (8g ;0.05mol),然后使反应混合物在 +20℃ 下静置 16 小时。分离出析出的产

物,使用异丙醇洗涤,并且干燥。具有 210-212℃熔点的戊二酸二酰肼的量为 7.3(91%)。

[0173] 在搅拌下将硝酸钠(1.45g;0.021mol)分批加入到戊二酸二酰肼(1.61g;0.010mol)在冰(20g)与盐酸(2.5ml)和预先冷却的氯仿(10ml)的混合物中的溶液中。分离出氯仿层,使用水(10ml)洗涤,冷却至+4℃,然后向冷却的组胺溶液(2.6g;0.023mol)中加入异丙醇(5ml)。使反应混合物在+20℃下静置2小时,然后在真空下除去溶剂。将所得的残留物溶解于水(20ml)中并且通过具有50ml离子交换树脂KU-2-20(H⁺形式)的柱。使用0.5%氨溶液洗涤该树脂,收集不含组胺的产物馏分。合并洗脱液,在真空下除去溶剂,并且在异丙醇(2ml)中重结晶所产生的残留物并且干燥。产量为1.8g(55%)。R_f0.42(1)。E⁺49mm。M. p. 166-168℃。¹H-NMR(D₂O): δ, m. d.: 1.73-1.78(m, 2H, β-CH₂-Glt), 2.10-2.15(t, 4H, α-C H₂-Glt), 2.78-2.82(t, 4H, β-C H₂-HA), 3.43-3.48(t, 4H, α-C H₂-HA), 6.94(s, 2H, 5-CH-Im), 7.69(s, 2H, 2-CH-Im)。傅立叶-IR光谱(在KBr片中, ν, cm⁻¹): 1651(ν C=O 酰胺 I), 1580(δ NH 酰胺 II), 1425(-CH₂-CO-)。发现值, % :C, 56.40 ;H, 6.86 ;N, 26.31。C₁₅H₂₂N₆O₂。计算值, % :C, 56.59 ;H, 6.96 ;N, 26.40。

[0174] 实施例 7

[0175] 双-1,5-(N^B-组胺基)己二酸:(N,N'-双-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]己二酰胺)(化合物 12)

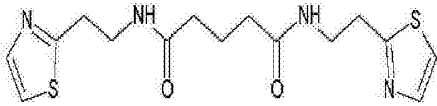
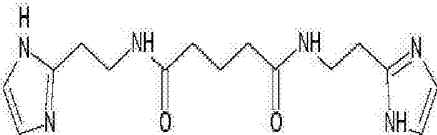
[0176] 在冷却下将三氯化磷(4ml)逐滴地加入到己二酸(7.40;0.05mol)的甲醇(25ml)溶液中。在真空下从反应混合物中除去溶剂,并且在真空下蒸馏除去所产生的残留物。所产生的具有115-117℃沸点的己二酸二甲酯的量为7.5(86%)。

[0177] 将该己二酸二甲酯(7.5g;0.04mol)逐滴加入到异丙醇(20ml)和水合肼(5ml)的混合物中,加热至沸点,然后使反应混合物在+20℃下静置16小时。分离出沉淀物,使用异丙醇洗涤,并且干燥。所产生的具有182-182.5℃熔点的己二酸二酰肼的量为6.2(83%)。

[0178] 在搅拌下将硝酸钠(1.8g;0.026mol)分批地加入至己二酸二酰肼(2.2g;0.013mol)在冰(30g)与盐酸(3ml)和冷却的氯仿(15ml)的混合物中的溶液中。分离出氯仿层,用水(10ml)洗涤,并且冷却至+4℃,然后向该冷却的组胺溶液(3g;0.027mol)中加入异丙醇(8ml)。通过TLC或电泳方法检查反应的完全性。使反应混合物在+4℃下静置24小时,并且分离出残留物,用异丙醇洗涤,在水中重结晶,并且干燥。产量为2.8g(65%)。R_f0.48(1)。E⁺45mm。M. p. 184-186℃。[M+H]⁺332.92。¹H-NMR(D₂O): δ, m. d.: 1.37-1.41(m, 4H, β-CH₂-Adip), 2.11-2.15(m, 4H, α-C H₂-Adip), 2.74-2.78(t, 4H, β-C H₂-HA), 3.40-3.44(t, 4H, α-C H₂-HA), 6.88(s, 2H, 5-CH-Im), 7.63(s, 2H, 2-CH-Im)。傅立叶-IR光谱(在KBr片中, ν, cm⁻¹): 1646(ν C=O 酰胺 I), 1581(δ NH 酰胺 II), 1425(-CH₂-CO-)。发现值, % :C, 57.45 ;H, 7.15 ;N, 24.97。C₁₆H₂₄N₆O₂。计算值, % :C, 57.81 ;H, 7.28 ;N, 25.28。

[0179] 通过以上公开的方法制备下列化合物:

[0180]

化合物的编号	结构式	物理和化学数据
化合物 8		MS: $[M+1]^+=353$ 。HPLC: 在条件 B 下, 在保留时间 16.1 min 处的个体峰。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ , m.d.: 1.63-1.75 (2H, m, $-\text{CH}_2$), 1.96-2.11 (4H, t, $J=7.46$, 2CH_2), 3.06-3.16 (4H, t, $J=6.97$, CH_2), 3.35-3.46 (4H, dd, $J_1=6.61$, $J_2=6.11$, CH_2), 7.66-7.74 (2H, d, $J=3.18$, Ar), 7.66-7.74 (2H, d, $J=3.18$, Ar), 7.9-8.0 (2H, m, NH).
化合物 10		LC/MS: 在保留时间 0.3 min 处的个体峰。 $[M+H]^+=319$ 。在条件 A 下的 HPLC: 在保留时间 4.12 min 处的个体峰。 $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1.69 (五重峰, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7.3$ Hz), 2.01 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7.3$ Hz), 2.73 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7.5$ Hz), 3.31 (五重峰, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7.5$ Hz), 6.87 (s, 4H, CHN), 8.00 (b.t., 2H, NH).

[0181] 实施例 8

[0182] 双-1,4-(N^B -组胺基)琥珀酸:(N,N'-双-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]丁二酰胺)(化合物 3)

[0183] 将琥珀酸亚胺组胺 (0.15 ;0.78mmol) 加入到组胺 (0.10g ;0.9mmol) 的异丙醇 (3ml) 溶液中并且在沸腾下加热 2.5-3 小时。通过 TLC 或电泳方法检查反应的完全性。然后, 将反应混合物冷却至室温并且允许在 $+4^\circ\text{C}$ 下静置 26 小时。分离出产物, 用异丙醇洗涤, 并且干燥。产量为 0.20g (81%)。 R_f 0.44 (1)。 $E^{+51\text{mm}}$ 。 M. p. 231°C 。 $[M]^+304.12$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ , m. d.: 2.48 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-Suc}$), 2.80-2.84 (t, 4H, $\beta\text{-C H}_2\text{-HA}$), 3.44-3.48 (t, 4H, $\alpha\text{-C H}_2\text{-HA}$), 6.97 (s, 2H, 5-CH-Im), 7.78 (s, 2H, 2-CH-Im)。傅立叶-IR 光谱 (在 KBr 片中, ν , cm^{-1}): 1634 ($\nu\text{ C}=\text{O}$ 酰胺 I), 1583 ($\delta\text{ NH}$ 酰胺 II), 1429 ($-\text{CH}_2\text{-CO-}$)。发现

值, % :C, 6.57 ;N, 27.18。C₁₄H₂₀N₆O₂。计算值, % :C, 55.25 ;H, 6.62 ;N, 27.61。

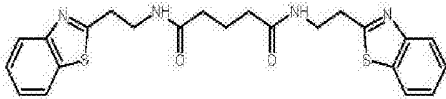
[0184] 实施例 9

[0185] 双-1,5-(N-乙基氨基-2-苯并咪唑基)戊二酸;(N,N'-双-[2-(1- β -苯并咪唑-2-基)乙基]戊二酰胺)(化合物 7)

[0186] 将羰基二咪唑 (23.4g ;0.145mol) 加入到戊二酸 (8g ;0.06mol) 的无水四氢呋喃 (500ml) 溶液中并且搅拌 2 小时。然后将苯并咪唑基乙胺 (21.6g ;0.133mol) 加入到该反应混合物中。将所得到的溶液搅拌 3 小时并且允许在室温下静置。分离产物的残留物,用水洗涤,并且干燥。产量为 21g (82.9%)。R_f0.21(2)。M. p. 170-170.5°C。[M]⁺419。¹H-NMR(DMSO): δ , m. d.: 1.61-1.76(m, 2H, CH₂), 1.95-2.07(t, 2H, CH₂), 2.9-3.0(t, 4H, 2CH₂), 3.45-3.55(五重峰, 4H, 2CH₂), 7.06-7.14(m, 4H, Ar), 7.39-7.54(m, 4H, Ar), 7.98-8.08(t, 2H, Ar), 11.6-12.7(s, 2H, NH)。在条件 B 下的 HPLC:在保留时间 26.6min 处的个体峰。

[0187] 通过以上公开的方法制备下列化合物:

[0188]

化合物的编号	结构式	物理和化学数据
化合物 9		MS: [M+1] ⁺ =453。 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ , m.d.: 1.65-1.77 (2H, m, CH ₂), 2.0-2.1 (2H, t, J=7.46, CH ₂), 3.16-3.26 (4H, t, J=6.97,

[0189]

		2CH ₂), 3.45-3.56 (4H, 五重峰, J1=6.48, J2=5.87, 2CH ₂), 7.35-7.44 (1H, m, Ar), 7.44-7.52 (1H, m, Ar), 7.9-7.96 (2H, d, Ar, J=7.82), 7.96-8.02 (2H, t, NH, J=5.5), 8.02-8.07 (2H, d, Ar, J=7.82)。 在条件 B 下的 HPLC: 在保留时间 18.7 min 处的个体峰
--	--	---

[0190] 所要求保护的化合物的螯合能力的研究

[0191] 下列研究已经显示,所要求保护的通式 I 的化合物能够与金属离子形成复合物或螯合金属离子。它们包含多个在复合物形成过程中可以用作供体的官能团,例如羧基、亚氨基和酰氨基,并且是特异性结合金属离子的配体,例如锌、铜、铁、钙和镁的离子。

[0192] 配体形成复合物的性质是所研究的化合物在水溶液中的解离常数 (pk_n)。pk_n 值是通过电位滴定法测定的。解离常数的计算通过史瓦哲巴赫 (Schwarzenbach) 方法进行 [Grinberg A. A., "An introduction to the chemistry of complex compounds", fourth

ed., Amend., L., Khimiya, 1971]。

[0193] pH- 电位滴定法

[0194] 通过使用实验室离聚物 I 120.1 在仪器上进行测定。一种经设计的由两个电极特别是指示剂玻璃电极和氯化银比较电极组成的原电池。pH 值测量准确度为 ± 0.2 。

[0195] 由锌的硝酸盐 ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)、钙的硝酸盐 ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)、硫酸铜 ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、氯化镁 ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 和莫尔盐 ($(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 制备初始 0.05M 的 M^{z+} 金属离子的溶液。通过使用乙二胺四乙酸 (trilon B) ($\text{M}^{z+} = \text{Zn}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Mg}^{2+}, \text{Ca}^{2+}$) 的络合滴定法和使用邻菲咯啉 ($\text{M}^{z+} = \text{Fe}^{2+}$) 在 490nm 的分光光度法来进行 M^{z+} 盐初始溶液的标准化。

[0196] 通过使用 pH- 计量滴定法的用于确定酸解离步常数 ($k_1, \dots, k_n$) 的传统方法是史瓦哲巴赫方法。

[0197] 将研究化合物的样品 ($3 \cdot 10^{-4} \text{mol}$) 溶解于 15.0ml 的 0.5M KNO_3 水溶液中。在搅拌下, 用 0.05M NaOH 或 HCl 的水溶液滴定所获得的 0.2M 溶液。在每个滴定点记录所使用的滴定剂的量 (V, ml) 以及溶液的 pH 值。在接近等当点处的滴定步骤等于 0.5ml 和 0.2ml。继续滴定直至溶液的 pH 值达到 11.0-11.5。通过滴定曲线 $\text{pH} = f(a)$ 来确定对应于 $a = 0.5$ 和 / 或 $a = 1.5$ 的溶液的 pH 值, 并且以 1 摩尔滴定的化合物的方式计算所添加的滴定剂的克当量的量。

[0198] 表 3 中给出了通过史瓦哲巴赫方法确定的研究化合物的酸解离常数 [pk_n] 的结果。

[0199] 表 3

[0200] 通过史瓦哲巴赫方法计算的研究化合物在水溶液中的 pk 值 ($C = 0.02\text{M}$; 溶液的离子强度 = 0.5 (KNO_3); 22°C)

[0201]

化合物的编号	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⁾

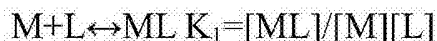
[0202] ⁽¹⁾– 使用 0.05M HCl 水溶液的滴定。

[0203] ⁽²⁾– 使用 0.05M NaOH 水溶液的滴定。

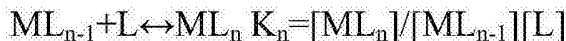
[0204] 考虑到参数, 诸如电位滴定所需的研究化合物的量、测试程序和常数计算法, Bjerrum 法是最合适的和信息性的 [Yu. P. Galaktionov, M. A. Chistyakov, V. G. Sevastyanov, etc., "Step Stability Constants of Group IIIB Metal and Lanthanide Complexes with Acetylacetonate in Aqueous Solution and the Solubility Products of Metal Triacetylacetonates", Journal of physical chemistry, 2004, v. 78, No. 9, pp. 1596-1604]。

[0205] 该方法基于这样的观点,复合物的形成是逐步的。Bjerrum法的一个主要假设是关于只有多核复合物的形成的假设。复合物形成的方法可以示意性地描述为如下:

[0206]



[0207]



[0208] 根据 Bjerrum 法,在存在和不存在金属离子的情况下,使用 NaOH 溶液测定所研究的化合物两次。该滴定是在高恒定浓度的中性电解质下进行的,其为该溶液提供恒定的离子强度。

[0209] 为了这些目的,使用高可溶性盐,例如钠盐和钾盐。由实验确定浓度步稳常数 (step stability constant) (K_n)。此外,该方法提供了关于所形成的复合物的组成的信息,特别是结合配体的最大可能数 (n)。

[0210] 通过 pH- 计量滴定的 Bjerrum 法的确定复合物的步稳常数的传统工序如下进行。

[0211] 将所研究化合物的样品 ($3 \cdot 10^{-4}$ mol) 溶解于 14.0 ml 的 0.5 M 的 KNO_3 水溶液中。在剧烈搅拌下加入 1 ml M^{z+} 盐的 0.05 M 水溶液。以 1:6 的 M^{z+}/L 比研究该体系。为共存的配体和金属离子固定溶液的 pH 值。使用 0.05 M NaOH 水溶液在宽范围 pH 值 (高达 pH 11.0-11.5) 内滴定该混合物。记录每个滴定点所使用的滴定剂的量 (V_{NaOH} , ml) 和溶液的 pH 值。在形成残留物的时刻,溶液变得混浊,或溶液的颜色改变,记录 pH 值、改变的性质和用于滴定的 NaOH 的量。滴定步长为 0.25 ml。通过 Bjerrum 曲线 $\bar{n}=f(pA)$, 为复合物生成的函数的每个半整数值 $\bar{n}=n-0.5$ 确定 $\lg K_n$ 的值。

[0212] 当今, Bjerrum 法被频繁地用于研究复合物形成过程。这种方法提供了双参数的确定:在平衡条件下的游离配体的浓度 ($[L^-]$) 和复合物形成的函数 $\bar{n}$, 其为包含于复合物中的配体的平均数。因此,使用实验数据,可以为滴定的每个时间点计算值 $[L^-]$ (具体地, $-\lg [L^-] = pA$) 并且可以通过等式 (1) 计算 $\bar{n}$ 。当配体具有多个解离基团时,等式 (1) 中的 K_L 值将解离常数的值与最大 pk 值匹配。

[0213] 从根据复合物形成的函数的每个半整数值 ($\bar{n}=n-0.5$) 的等式 (2) 绘制的 Bjerrum 曲线 (复合物形成的曲线) $\bar{n}=f(pA)$ 发现该 K_n 值。因此,该步稳常数将等于在 $\bar{n}=n-0.5$ 这一点的游离配体的浓度的倒数。因此, K_n 值越大,络合化合物 (螯合物) 越稳定。

$$[0214] \quad \bar{n} = \frac{c_{L^-} - [L^-]}{c_{M^{z+}}} = \frac{(10^{-pH} + K_L) \cdot C_{NaOH}^0 \cdot V_{NaOH}^{added} - K_L \cdot n_L}{10^{-pH} \cdot n_{M^{z+}}} \quad (1)$$

$$[0215] \quad K_{st}^n = \frac{1}{[L^-]} \quad (2)$$

[0216] 其中 c_{L^-} 和 $c_{M^{z+}}$ 为在溶液中存在的配体和金属的总浓度, mol/g;

[0217] $[L^-]$ 为游离配体离子的浓度, mol/g;

[0218] K_L 为配体的酸解离常数;

[0219] V_{NaOH}^{added} 为在滴定的任何时间点滴加至 M^{z+} 和 L 的滴定过的混合物中的 NaOH 溶液

的体积 (C_{NaOH}^0 , mol/l), l ;

[0220] n_L 和 $n_{M^{z+}}$ 为配体化合物和 M^{z+} 盐在滴定过的溶液中的量, mol。

[0221] 表 4 和表 5 中给出了通过 Bjerrum 法发现的所研究的化合物与二价金属的复合物的 $\lg K_1$ 值。1:6 的 M^{z+}/L 比率基于关于 Zn(II) 和 Fe(II) 的最大可能的配位数 (等于六) 和 Cu(II) 的最大可能的配位数 (等于四) 的数据 [Claudia A. Blindauer, M. Tahir Razi, Simon Parsons, Peter J. Sadler, Polyhedron, 2006, v. 25, p. 513-520]。

[0222] 表 4

[0223] 由 Bjerrum 法发现的具有 1:1 研究化合物与二价金属离子的组成的复合物的第一稳定常数 ($\lg K_1$) (水溶液, $C_L = 0.02M$; $M^{z+}/L = 1:6$; 离子强度 = 0.5 (KNO_3), 22°C)。

[0224]

化合物的 编号	具有 1:1 研究化合物与二价金属离子的组成的复合物的第一稳定常数 - $\lg K_1$					
	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

[0225] 表 5

[0226] 通过 Bjerrum 法发现的具有 1:1 研究化合物与锌离子的比率的复合物的步稳常数 (水溶液, $C_L = 0.02M$; $M^{z+}/L = 1:6$; 离子强度 = 0.5 (KNO_3), 22°C)。

[0227]

化合物的 编号	具有 1:1 研究化合物与锌离子的比率的复合物的步稳常数		
	第一稳定常数, $\lg K_1$	第二稳定常数, $\lg K_2$	第三稳定常数 $\lg K_3$

[0228]

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

[0229] 因此, 该研究已经证明, 所研究的化合物 (特别是二羧酸双酰胺衍生物) 是有效的

复合物形成剂,已经发现它们的大多数对于过渡金属离子具有 $\lg K_1 \geq 5$ 的高值。此外,已经证明,所要求保护的通式 I 的化合物表现出略有提高的与铁离子形成复合物的能力。