



Республика Таджикистан

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

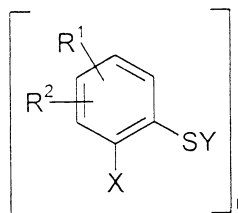
(19) **TJ** (11) **285**

(51) **6 C07C 323/42, 323/62, 323/67,
C07D 207/16, 211/62, 213/56, 239/24,
241/04, 265/30, 279/12, 333/24,
C07K 5/06, C07F 9/08,
A61K 31/165, 31/395**

(12) **Описание изобретения** **К ПАТЕНТУ**

(21) 97000439
(22) 11.07.97
(31) 08/286,816
(32) 05.08.94
(33) US
(46) 13.12.2000, Бюл.№4 (20)
(86) PCT/US 95/08802, 11.07.95
(87) PCT/WO 96/04242, 15.02.96
(72) ДОМАДЖЕЛАБ Джон Майкель (US),
ЭЛСЛЕЙДЖЕР, Эдвард Фейтз (US), ДЖОЛИОТ-
ТИ, Рокко Дин (US)
(71)(73) ВАРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНИ (US)
(56) US 3663616 A, 1972.
DE 4109261 A1, 1992.
EP 0036120 A1, 1981.
SU 573118 A, 1977.
US 4192895 A, 1980.
(54) АРИЛТИО(ТИОЛ)СОЕДИНЕНИЯ ИЛИ
АРИЛСУЛЬФИДЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИ-
АЛЬНЫХ ИЛИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(57) Описывается арилтиосоединения общей фор-
мулы (I)



где
R¹, R², X, Y и n имеют указанные в формуле изоб-
ретения значения, и их фармацевтически приемле-
мые соли и сольваты, которые могут представлять
собой активное вещество фармацевтической ком-
позиции, обладающей антибактериальной и анти-
вирусной активностью.

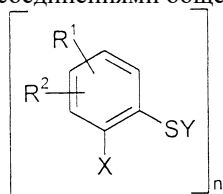
Соединения формулы (I) могут также приме-
няться в способе лечения бактериальных и вирус-
ных инфекций путем их введения пациенту в эф-
фективном количестве.

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

Известны содержащие серу производные арила, обладающие биологической активностью, в частности антибактериальной и противовирусной активностью (см. заявку WO92/06683, С 07 С 317/14, Ф61 К 31/10, 30.04.1992 г.).

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

Поставленная задача решается предлагаемыми арилтиосоединениями общей формулы (I)



где

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

X - группы $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-NR^4Z, \end{array}$ $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-Z \end{array}$ $\begin{array}{c} NOH \\ || \\ -C-Z \end{array}$ или SO_2NR^4Z ,

где Z - галоген, замещенный алкил с 1-6 атомами углерода, группы COалкил с 1-6 атомами углерода в алкильной части, циклоалкил(CR^5CR^6) с 3-6 атомами углерода в циклоалкильной части, фенил(CR^5CR^6)_m, где R^5 , R^6 и m имеют вышеуказанное значение, а R^4 имеет вышеуказанное значение,

Y - водород или группа SZ, если n = 1, или простая связь, если n = 2, причем Z имеет вышеуказанное значение,

n - 1 или 2, причем указанные остатки алкила, циклоалкила, фенила и Het могут быть замещены 1-3 остатками из группы, включающей галоген, алкил с 1-6

атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, трифторметил, гидроксил, циано, нитро, NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 ,

$\begin{array}{c} NH \\ || \\ NH-C-NH_2, \end{array}$ $CONR^3R^4$, $S(O)_mR^3$, $PO_4(R^3)_3$, $S(O)_mNR^3R^4$, COR^3 , где R^3 , R^4 и m имеют вышеуказанное значение, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами.

В первую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соединения, у

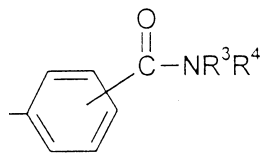
которых X означает группу формулы $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-NR^4Z, \end{array}$ где R^4 имеет вышеуказанное значение, Z означает вышеуказанное значение, в частности фенил(CR^5R^6)_m, где m означает 0, Y означает группу -SZ, где Z имеет вышеуказанное значение или связь и означает 1,2.

Представителями первой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) являются соединения, выбранные из группы, включающей 2,2'-дитиобис[N-[4-(1,1-диметилэтил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(3-метилфенил) бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(3,4-дихлорфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2,4-дихлорфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2-метоксифенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(трифторметил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(4-цианофенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(метилсульфонил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(4-йодфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2-метилфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2-этилфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2-хлорфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[2-(1-метилэтил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(3-йодфенил)бензамид], 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)бисбензойную кислоту], 2,2'-дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)бисбензойную кислоту, (4-{2-[2-(4-карбоксиметилфенилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-фенил)-уксусную кислоту, дигидрохлорид 2,2'-дитиобис[N-(4-аминофенил)бензамида], 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминокарбонил)фенил]бензамид], 4,4'-дитиобис(2-фениленкарбонилиминометил)бисбензойную кислоту, [R-(R*, R*)] 2,2'-дитиобис[N-(2-гидрокси-1-фенилэтил)бензамид].

Во вторую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соединения, у



которых X означает группу $-C-NR^4Z$, где R^4 имеет указанное в п. 1 значение, а Z - группу формулы



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

Представителями второй группы предпочтительных соединений формулы (I) являются соединения, представляющие собой сложный бис-1,1-диметилэтиловый эфир N,N-[дитиобис[2,1-фениленкарбонилимино]-4,1-фениленкарбонилимино]бис-L-аланина, [S-(R^* , R^*)]-2-[4-(2-{2-[4-(1-карбоксиэтилкарбамоил)-фенилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-пропионовую кислоту.

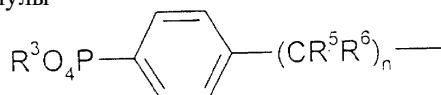
В третью группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соединения, у

которых X означает группу $-C-NR^4Z$, где R^4 имеет указанное в п.1 значение, а Z - фенил(CR^5R^6)_m, где R^5 и R^6 имеют указанное в п.1 значение или алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксилом или группой NR^3R^4 , где R^3 и R^4 имеют указанное в п.1 значение.

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

В четвертую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соедине-

ния, у которых X означает группу $-C-NR^4Z$, где R^4 имеет вышеуказанное значение, а Z - группу формулы



где R^3 , R^5 , R^6 и n имеют вышеуказанные значения.

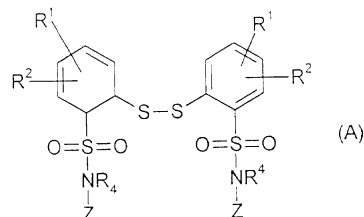
В качестве представителя четвертой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) можно назвать сложный диэтиловый эфир [4-(2-{2-[4-(диэтоксифосфорилметил)-фенилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-бензил]-фосфоновой кислоты.

В пятую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соединения, у

которых X означает группу $-C-NR^4Z$, где R^4 имеет вышеуказанное значение, а Z - группу CO -алкил с 1-6 атомами углерода в алкильной части. В качестве представителя пятой группы предпо-

чительных арилтиосоединений формулы (I) можно назвать 2,2'-дитиобис(N-ацетил-N-метил)бензамид.

В шестую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соединения, у которых X означает группу SO_2NR^4Z , где R^4 и Z имеют вышеуказанные значения, в частности представляют собой соединения общей формулы

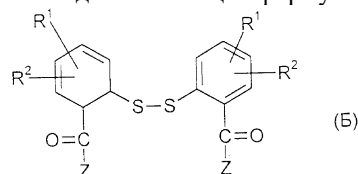


где R^1 , R^2 , R^4 и Z имеют вышеуказанные значения.

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

В седьмую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соединения, у

которых X означает группу $-C-Z$, где Z имеет вышеуказанное значение, в частности представляют собой соединения общей формулы Б

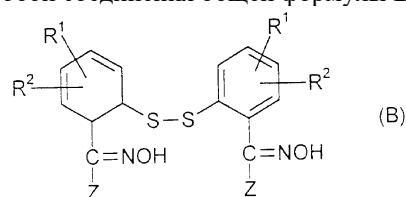


где R^1 , R^2 и Z имеют вышеуказанное значение.

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

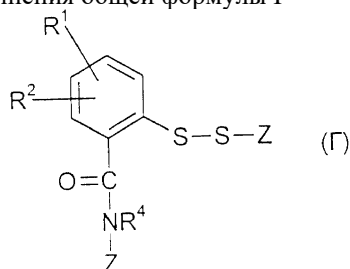
В восьмую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соединения,

у которых X означает группу $-C-Z$, где Z имеет вышеуказанное значение, в частности представляют собой соединения общей формулы В



где R^1 , R^2 и Z имеют вышеуказанное значение.

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



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

В десятую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соединения у

которых X означает группу $-C(=O)-NR^4Z$, где R^4 имеет вышеуказанное значение, а Z - алкил с 1-6 атомами углерода, замещенный остатками $-NH-C(=O)-NH_2$ и CO_2R^3 , где R^3 имеет указанное в п. 1 значение.

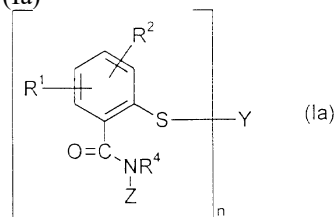
В качестве представителя десятой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) можно назвать сложный бис(1,1-диметилэтиловый) эфир $N-N'$ -[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)бис-L-аргинина] и $N-N'$ -[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)бис-L-аргинин].

В одиннадцатую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соедине-

ния у которых X означает группу $-C(=O)-NR^4Z$, где R^4 имеет вышеуказанное значение, а Z - циклоалкил $(CR^5R^6)_m$ с 3-6 атомами углерода в циклоалкильной части, причем циклоалкил может быть замещен.

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

В двенадцатую группу предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) входят соединения, представляющие собой соединения общей формулы (Ia)

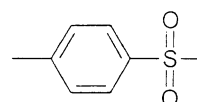


где R^1 и R^2 независимы друг от друга и означают водород, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода,

гидроксил, алкокси с 1-6 атомами углерода, карбоксил, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода в алкоксильной части, группу NR^3R^4 , где R^3 и R^4 независимы друг от друга и означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода,

Y - водород, если $n = 1$, или простая связь, если $n = 2$,

Z - алкил с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, незамещенные или замещенные 1 или 2 остатками из группы, включающей гидроксил, галоген, нитро, остаток NR^3R^4 и карбоксил, где R^3 и R^4 имеют вышеуказанные значения, или остаток формулы



указанные значения $n = 1$ или 2, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В качестве представителя двенадцатой группы предпочтительных арилтиосоединений формулы (I) можно назвать 2-[[2-[2-(1-карбокси-2-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоил]амино]-3-метилпентановую кислоту, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*, R^*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)-6-фторфенилдисульфанил]-3-фторбензоиламино]-3-метилпентановой кислоты$, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*, R^*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-фторфенилдисульфанил]-4-фторбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты$, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*, R^*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилдисульфанил]-5-фторбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты$, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*, R^*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-6-метоксифенилдисульфанил]-3-метоксифениламино]-4-метилпентановой кислоты$, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*, R^*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-метоксифенилдисульфанил]-4-метоксифениламино]-4-метилпентановой кислоты$, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*, R^*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-метилпентановой кислоты]$, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*, R^*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-метилфенилдисульфанил]-3-метилфениламино]-4-метилпентановой кислоты$, сложный трет.-бутиловый эфир $[S-(R^*, R^*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-метилфенилдисульфанил]-4-$

метилбензоиламино}-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-3-метилфенилдисульфанил]-6-метилбензоиламино}-4-метилпентановой кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-{2-[2-(1,2-бис-трет.-бутоксикарбонилэтилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-янтарной кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,3-бис-трет.-бутоксикарбонилпропилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-глутаровой кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-бис-трет.-бутоксикарбонилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-адипиновой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [R-(R*,R*)]-(2-{2-[(трет.-бутоксикарбонилфенилметил)-карбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-фенилуксусной кислоты, сложный бис[O-(1,1-диметилэтил)]бис(1,1'-диметилэтиловый) эфир N,N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бис-L-серина, сложный трет.-бутиловый эфир L,L-2-[(2-{2-[(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутил)-метилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоил)-метиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный бис (1,1-диметилэтиловый) эфир 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]-бисбутановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]2-{5-ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]бензоиламино}-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*, R*)]-2-{5-этиламино-2-[4-этиламино-2-(1-трет.-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-3-метилпентановой кислоты, L,L-2-{2-[2-(1-карбоксии-2,2-диметилпропилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-3,3-диметилмасляную кислоту, 2-[2-(2-{2-[1-(1-карбоксии-этилкарбамоил)-3-метилбутилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-4-метилпентаноиламино]-пропионовую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбоксии-2-метилбутилкарбамоил)-6-фторфенилдисульфанил]-3-фторбензоиламино}-3-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-5-фторфенилдисульфанил]-4-фторбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилдисульфанил]-5-фторбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-{[(2-карбамоил)-6-метоксифенилдисульфанил]-3-метоксибензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-5-метоксифенилдисульфанил]-4-метоксибензоиламино}-4-метилпентановую кис-

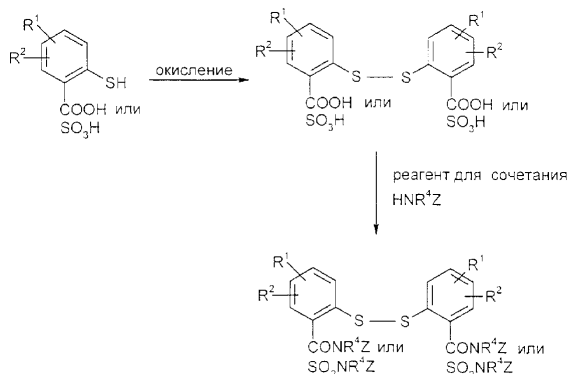
лоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-4-метоксифенилдисульфанил]-5-метоксибензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-6-метилфенилдисульфанил]-3-метилбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-5-метилфенилдисульфанил]-4-метилбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, L,L-2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-3-метилфенилдисульфанил]-6-метилбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, L,L-2-[(2-{2-[(1-карбоксии-3-метилбутил)-метилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоил)-метиламино]-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]2-{5-ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, N,N'-[дитиобис[[5-(этиламино)-2,1-фенилен]карбонил]]бис-L-изолейцин, L,L-2-{2-[2-(1,2-дикарбоксии-этилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-янтарную кислоту, L,L-2-{2-[2-(1,3-дикарбоксии-пропилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-глутаровую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-дикарбоксии-бутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-адипиновую кислоту, 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]бисбутановую кислоту, [R-(R*,R*)]2-{2-[(карбоксии-фенилметил)-карбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-фенилуксусную кислоту, [S-(R*, R*)]3-трет.-бутоксии-2-{2-[2-(2-трет.-бутоксии-1-карбоксии-этилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-пропионовую кислоту, 3,3'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]биспропионовую кислоту, сложный бис(1,1-диметилэтиловый) эфир N,N'-бис[дитиобис (2,1-фениленкарбонил)]бис[6-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-L-норлейцина]].

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

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

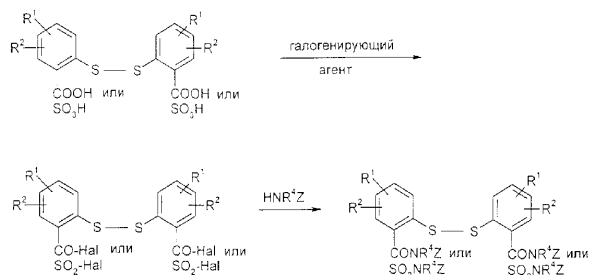
Третьим объектом изобретения является способ лечения бактериальных и вирусных инфекций путем введения пациенту соединения формулы (I) в эффективном количестве.

кислота или арилсульфокислота может быть превращена в дитиобисарилкарбоновую кислоту или дитиобисарилсульфокислоту при реакции с окислителем, таким как перекись водорода или под. Дитиобисарилкарбоновые кислоты и дитиобисарилсульфокислоты могут быть непосредственно подвергнуты реакции с амином в присутствии реагента, способствующего сочетанию пептидов, такого как дициклогексилкарбодии-мид (ДЦГК) или 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин(ЭЭДХ), обычно в общем инертном растворителе, таком как дихлорметан или хлороформ, чтобы получить дитиобисарилкарбоксамиды и дитиобисарилсульфонамиды по изобретению. Вышеописанные реакции иллюстрируются следующей общей схемой:



где R¹, R², A, R⁴ и Z являются такими, как указано выше.

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

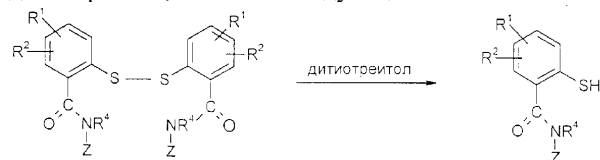


где R¹, R², A, R⁴ и Z являются такими, как указано выше.

Реакцию образования амида обычно осуществляют при взаимодействии двух молярных эквивалентов амина ZNHR⁴ с одним молярным эквивалентом дитиобисарилхлорида. Реагенты обычно смешивают в общем растворителе, таком как дихлорметан, ацетон, толуол или им подобные, и реакция обычно в основном заканчивается

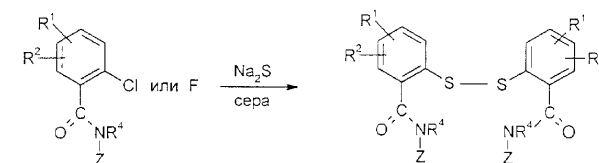
в пределах от двух до шести часов, когда она проводится при температуре от около 0° до 100°C. Слабое основание, как триэтиламин или пиридин, может быть добавлено по желанию для удаления кислоты. Продукт легко выделяют при удалении растворителя, и обычно продукт может быть при необходимости очищен кристаллизацией или другим похожим способом.

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



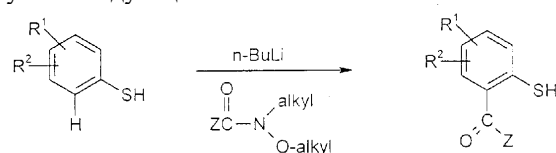
где R¹, R², R⁴ и Z являются такими, как указано выше. Реакцию гидролиза обычно проводят в одном растворителе, таком как этанол или ацетон, и как правило, она заканчивается в пределах от 0.5 часа до 2 часов, когда проводится при температуре примерно от 5° до 50°C. Полученный тиол легко выделяют путем удаления растворителя и кристаллизации продукта.

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

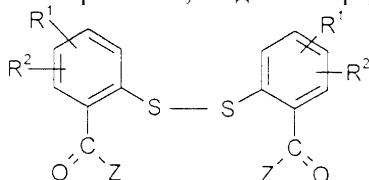


Для реакции характерно проведение ее в одном растворителе, таком как метанол или этанол, и обычно реакция, по существу, заканчивается в пределах от одного до двух часов, когда ее проводят при температуре примерно от 25° до 100°C. Дитиобисариламид легко выделяют при удалении растворителя реакции и кристаллизации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

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



Арилтиол, как правило, подвергается реакции с примерно двумя молярными эквивалентами *n*-бутиллития обычно при пониженной температуре от около -40° до 0°C в инертном органическом растворителе, таком как серный эфир, тетрагидрофуран или гексан. Литиированный арилтиол подвергают реакции с *N*-алкил-*N*-алкоксиамидом (например, *N*-метил-*N*-метоксибензамидом) для получения замещенного тиольной группой арилкетона. Арилкетон может быть подвергнут реакции с гидроксиламином с образованием соответствующего оксима или он может быть подвергнут превращению в соответствующий дитиобисарилкетон при реакции с примерно эквимольным количеством диэтилового эфира азodicарбоновой кислоты $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}_3]$ обычно в инертном растворителе, таком как дихлорметан. Дитиобисарилкетон, соединения формулы

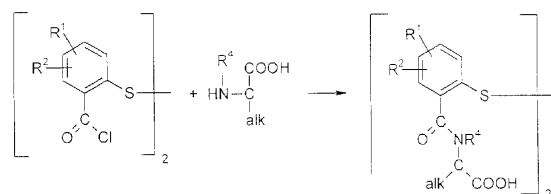


легко превращаются в соответствующие оксимы при реакции с гидроксиламином, обычно в органическом растворителе, таком как этиловый спирт и ему подобные. При желании могут быть использованы такие основания, как пиридин или триэтиламин, в качестве акцепторов кислоты.

Если в вышеописанных реакциях заместители R^1 и R^2 сами по себе реакционноспособны, например, если R^1 является гидроксильной, карбоксильной или аминогруппой, заместители могут сами быть защищены в соответствии с известными в этой области способами для предотвращения нежелательных побочных реакций. Например, реакционноспособные группы могут быть превращены в соответствующие производные, что защитит заместитель от нежелательных побочных реакций, а затем защитная группа может быть удалена, чтобы восстановить первоначальный заместитель. Может быть применено множество известных защитных групп. Например, типичные защитные группы для гидроксильной группы включают защитные группы, которые могут быть присоединены к гидроксильной группе, а затем при необходимости легко удалены. Эти группы охватывают ацильные группы, такие, как формил и ацетил, а также бензил, триметилсилил и им подобные. Аминогруппы также могут нуждаться в защите, и типичные защитные группы для аминогруппы включают ацильные группы, такие, как ацетил, пивалоил и трет-бутоксикарбонил (БОК), и арилалкильные группы, такие, как п-нитробензил и им подобные. Карбоксильные группы, как правило, подвергаются превращению в сложное эфиры, получают трет-бутиловый и 2,2,2-трихлорэтиловый эфиры, все

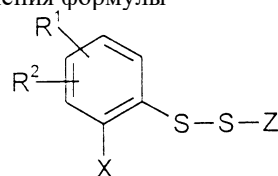
такие защитные группы могут быть при желании легко удалены, например, путем гидролиза в присутствии кислоты, такой как соляная кислота или трифторуксусная кислота. Примеры многих из этих типичных защитных групп можно найти в книге "Защитные группы в органическом синтезе", T.W.Greene и P.Wuts, John Wiley & Sons.1991.

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

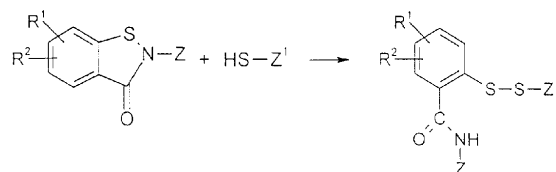


где R^1 и R^2 являются такими, как указано выше, и alk означает остаток низшего алкила, который может быть замещен такими группами, как карбоксильная группа, гидроксильная группа, аминогруппа, карбоксамид и им подобные. Карбоксильные группы обычно защищают, превращая их в ходе реакции в сложное эфиры,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

Несимметричные соединения формулы I, то есть, соединения формулы

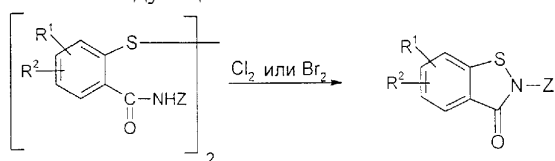


могут быть получены при реакции тиола формулы $\text{HS}-\text{Z}^1$ с изотиазолоном в соответствии со следующей схемой:



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

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



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

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

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

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

Примеры A-C иллюстрируют получение промежуточных продуктов, а примеры 1-150 - получение целевых соединений формулы (I).

Пример А

2,2'-Дитиобисбензоилхлорид

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

ЯМР (дейтерохлороформ); d 8. 4 (м, 2H), 7. 7 (д, 2H), 7. 5 (м, 2H), 7. 3 - 7. 4(м, 2H).

Пример Б

2,2'-Дитиобис[3-фторбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[3-фторбензойной кислоты] (0. 4 г, 1. 0 ммоль) и хлористого тионила (10 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 0.3 г 2,2'-дитиобис[3-фторбензоилхлорида]. Это соединение использовалось без дальнейшей очистки.

Пример В

2,2'-Дитиобис[4-фторбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[4-фторбензойной кислоты] (5. 0 г, 14. 6 ммоль) и хлористого тионила подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 4. 1 г 2,2'-дитиобис[4-фторбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Г

2,2'-Дитиобис[5-Фторбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[5-фторбензойной кислоты] (5. 0 г, 14. 6 ммоль) и хлористого тионила (40 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали

4. 9 г 2,2'-дитиобис[5-фторбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Д

2.2'-Дитиобис[3-метоксибензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[3-метоксибензойной кислоты] (2.0 г, 5.0 ммоль) и хлористого тионила (30 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 1. 9 г 2,2'-дитиобис[3-метоксибензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Е

2.2'-Дитиобис[4-метоксибензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[4-метоксибензойной кислоты] (2. 2 г, 6. 6 ммоль) и хлористого тионила (20 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 2. 1 г 2,2'-дитиобис[4-метоксибензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Ж

2.2'-Дитиобис[5-метоксибензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[5-метоксибензойной кислоты] (0. 8 г, 2. 0 ммоль) и хлористого тионила (10 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 0. 8 г 2,2'-дитиобис[5-метоксибензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример З

2.2'-Дитиобис[3-метилбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[3-метилбензойной кислоты] (2. 9 г, 8. 6 ммоль) и хлористого тионила (40 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 2. 6 г 2,2'-дитиобис[3-метилбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример И

2.2'-Дитиобис[4-метилбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[4-метилбензойной кислоты] (3. 8 г, 11. 9 ммоль) и хлористого тионила (50 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 3. 6 г 2,2'-дитиобис[4-метилбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример К

2.2'-Дитиобис[5-метилбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[5-метилбензойной кислоты] (0. 6 г, 1. 8 ммоль) и хлористого тионила (10 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 0. 3 г 2,2'-дитиобис[4-метилбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Л

2.2'-Дитиобис[6-метилбензоилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[6-метилбензойной кислоты] (0. 6 г, 1. 8 ммоль) и хлористого тиони-

ла (10 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 0. 3 г 2,2'-дитиобис[6-метилбензоилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример М

2.2'-Дитиобис[3-пиридинкарбонилхлорид]

Смесь 2,2'-дитиобис[3-пиридинкарбоновой кислоты] (1. 5 г, 4. 8 ммоль) и хлористого тионила (20 мл) подвергали реакции в соответствии с методикой, описанной в примере А, и получали 1. 3 г 2,2'-дитиобис[3-пиридинкарбонилхлорида]. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Пример Н

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

Раствор 60 мл метилового спирта и 60 мл тетрагидрофурана охлаждали до 0°C и к нему прибавляли по каплям 3. 9 г (30. 0 ммоль) хлоркарбонилсульфенилхлорида. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут и обрабатывали 9. 0 г (29. 2 ммоль) 2-тио-N-(4-сульфамойл-фенил)бензамида (см. нижепредставленный пример 6). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение получаса, а затем давали температуре подняться до комнатной температуры в течение 18 часов. Суспензию разбавляли 200 мл эфира, перемешивали в течение часа и твердый остаток отделяли при фильтрации. После промывания эфиром, осадок сушили в вакууме и получали 7. 8 г указанного в названии соединения. Дополнительно получали 2. 2 г при концентрировании маточных растворов и растирании остатка с эфиром. Т. пл. обеих фракций была 283 - 285°C.

Пример О

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

К перемешиваемой при комнатной температуре суспензии 5.3 г (10.0 ммоль) [S-(R*, R*)]-2-[2-(1-карбокси-2-метилбутилкарбамоил)фенилдисульфанилбензоиламино]-3-метилвалериановой кислоты (приготовленной обычным способом по примеру 5) в 200 мл дихлорметана прибавляли по каплям 2. 4 г (15. 0 ммоль) жидкого брома. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 часа, растворитель упаривали в вакууме. Остаток растирали с дихлорметаном, который также упаривали в вакууме для удаления избытка брома. Остаток распределяли между дихлорметаном/ 5% бикарбонатом натрия (200 мл каждого). Водный слой отделяли, промывали дихлорметаном и подкисляли до pH 1. 5 6. 0 М соляной кислотой. После экстрагирования дихлорметаном (2 x 75 мл) объединенные органические слои промывали водой, сушили (сернокислым магнием), фильтровали и упаривали в вакууме, получали 4. 8 г соединения, указанного в названии, т. пл. 50 - 52°C.

Пример П

2-Меркаптобензофенон

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

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

Пример Р

2-Меркапто-5-хлорбензолсульфонамид

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

Пример С

2-Хлор-5-нитробензамид

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

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

Пример 1

2,2'-Дитиобис[4'-сульфамилбензанилид]

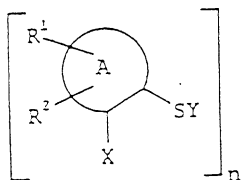
(Общий метод)

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

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Арилтио(тиол) соединения или арилсульфиды формулы I



где

R¹ и R² независимы друг от друга и означают водород, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, гидроксил, нитро, циано, фенил(CR⁵R⁶)_m, группы Het(CR⁵R⁶)_m, NR³R⁴, NR³COR⁴, CO²R³, CONR³R⁴, S(O)_mR³, S(O)_mNR³R⁴, COR³ или вместе означают оксо-группу или метилendioкси,

где R³ и R⁴ независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, фенил(CR⁵R⁶)_m, Het(CR⁵R⁶)_m,

R⁵ и R⁶ независимы друг от друга и означают водород, алкил с 1-6 атомами углерода, гидроксил, карбоксильную группу, amino-группу, группу CONR⁵R⁶ или циано-группу,

Het - циклическое или бициклическое кольцо с 4-10 членами, 1-4 из которых означают кислород, серу или азот,

m - 0,1 или 2

A означает моноциклическое кольцо с 5 или 6 членами или бициклическое кольцо с 9-12 членами, причем членами являются атомы углерода и, при необходимости 1-3 гетероатома из группы, включающей кислород, серу и азот,

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \quad \text{NOH} \\ || \quad || \quad || \\ \text{X} \end{array} \quad \text{или} \quad \text{SO}_2\text{NR}^4\text{Z},$$

X - группы -C-NR⁴, -C-Z, -C-Z

где Z - водород, галоген алкил с 1-6 атомами углерода, группы COалкил с 1-6 атомами углерода в алкильной части, циклоалкил(CR⁵CR⁶) с 3-6 атомами углерода в циклоалкильной части, фенил(CR⁵CR⁶)_m, Het-(CR⁵CR⁶)_m, причем R⁵, R⁶, Het и m имеют вышеуказанное значение, R⁴ имеет вышеуказанное значение,

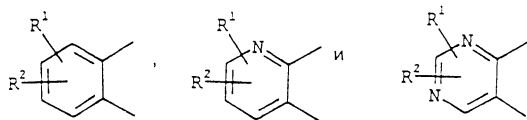
Y означает водород или группу SZ, в случае, если n - 1, а - простую связь, если n - 2, причем Z имеет вышеуказанное значение, n - 1 или 2,

причем данные алкил, циклоалкил, фенил и остаток Het, при необходимости, могут быть замещены 1-3 остатками из группы, включающей галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, трифторметил, гидроксил, циано, нитро, NR³R⁴, NR³COR⁴, CO₂R³,

$\begin{array}{c} \text{NH} \\ || \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2, \text{CONR}^3\text{R}^4, \text{S(O)}_m\text{R}^3, \text{PO}_4(\text{R}^3)_3, \\ \text{S(O)}_m\text{NR}^3\text{R}^4, \text{COR}^3, \text{где R}^3, \text{R}^4 \text{ и } m \text{ имеют} \\ \text{вышеуказанное значение,} \end{array}$

и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

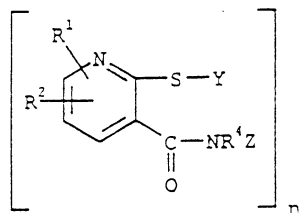
2. Соединение по п.1, где A означает группы формулы



где R¹ и R² имеют указанное в п. 1 значение.

3. Соединение по п.1, где X означает группу -C-NR⁴Z.

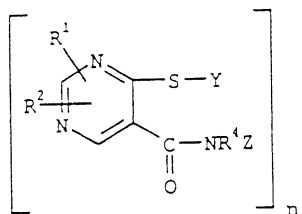
4. Соединение по п.3 формулы



где R¹, R², R³, Y, Z и n имеют указанные в п. 1 значения.

5. Соединение по п.4, где Y представляет собой связь, а n означает 2.

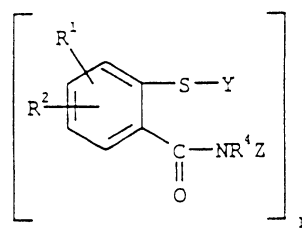
6. Соединение по п.3 формулы



где R¹, R², R³, Y, Z и n имеют указанные в п. 1 значения.

7. Соединение по п. 6, где Y представляет собой связь, а n означает 2.

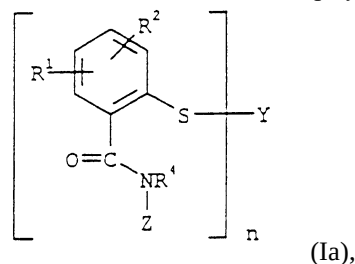
8. Соединение по п.3 формулы



где R¹, R², R⁴, Y, Z и n имеют указанные в п. 1 значения.

9. Соединение по п. 8, где n - 1, а Y - группа -SZ.

10. Соединение по п. 1, имеющие формулу Ia

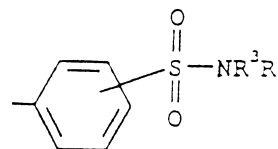


где

R¹ и R² независимы друг от друга и означают водород, галоген, алкил с 1-6 атомами углерода, гидроксил, алкокси с 1-6 атомами углерода, карбоксил, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода в алкоксильной части, нитро, группу NR³R⁴, где R³ и R⁴ независимы друг от друга и означают водород или алкил с 1-6 атомами углерода, R⁴ имеет указанное в п.1 значение,

Y означает водород, если n - 1, а простую связь, если n - 2,

Z - водород, алкил с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, причем алкил и циклоалкил могут быть замещены 1 или 2 остатками из группы, включающей гидроксил, галоген, нитро, остаток NR³R⁴ и карбоксил, и группа формулы



где R³ и R⁴ имеют вышеуказанные значения, n - 1 или 2,

и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

11. Соединение по п.10, где R² означает водород.

12. Соединение по п.10, где n - 1, а Y - водород.

13. Соединение по п.12, где R* означает группу NR³R⁴.

14. Соединение по п.13, которое означает 5-ацетиламино-2-меркаптобензамид.

15. Соединение по п.10, где n - 2, а Y - простая связь.

16. Соединение по п.15, где Z означает алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный по крайней мере одной группой CO₂R³.

17. Соединение по п.16, которое означает 2-[[2-[2-(1-карбокси-2-метилбутил-карбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоил]амино]-3-метилпентановую кислоту, сложный трет.-

бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)-6-фторфенилдисульфанил]-3-фторбензоиламино]-3-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-фтор-фенилдисульфанил]-4-фторбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилдисульфанил]-5-фторбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-6-метоксифенилдисульфанил]-3-метоксифенилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-метоксифенилдисульфанил]-4-метоксифенилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-4-метоксифенилдисульфанил]-5-метоксифенилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-6-метилфенилдисульфанил]-3-метилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-5-метилфенилдисульфанил]-4-метилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-3-метилфенилдисульфанил]-6-метилбензоиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-{2-[2-(1,2-бис-трет.-бутоксикарбонилэтилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-янтарной кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1,3-бис-трет.-бутоксикарбонилпропилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино]-глютаровой кислоты, сложный ди-трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1,4-бис-трет.-бутоксикарбонил-бутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино]-адипиновой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [R-(R*,R*)-(2-[2-(трет.-бутоксикарбонилфенилметил)-карбамоил]-фенилдисульфанил)-бензоиламино]-фенилуксусной кислоты, сложный бис[O-(1,1-диметилэтил)]бис(1,1'-диметилэтиловый)] эфир N,N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бис-L-серина, сложный трет.-бутиловый эфир L,L-2-[2-[2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутил)-метилкарбамоил]-фенилдисульфанил]-бензоил)-

метиламино]-4-метилпентановой кислоты, сложный бис(1,1-диметилэтиловый) эфир 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]-бисбутановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]2-[5-ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-трет.-бутоксикарбонил-3-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]бензоиламино}-4-метилпентановой кислоты, сложный трет.-бутиловый эфир [S-(R*,R*)]-2-[5-этиламино-2-[4-этиламино-2-(1-трет.-бутоксикарбонил-2-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино]-3-метилпентановой кислоты, L,L-2-{2-[2-(1-карбоксии-2,2-диметилпропилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-3,3-диметилмасляную кислоту, 2-[2-(2-[2-[1-(1-карбоксииэтилкарбамоил)-3-метилбутилкарбамоил]-фенилдисульфанил]-бензоиламино)-4-метилпентаноиламино]-пропионовую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбоксии-2-метилбутилкарбамоил)-6-фторфенилдисульфанил]-3-фторбензоиламино}-3-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-5-фторфенилдисульфанил]-4-фторбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-4-фторфенилдисульфанил]-5-фторбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-{[(2-карбамоил)-6-метокси-фенилдисульфанил]-3-метоксибензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-5-метоксифенилдисульфанил]-4-метоксибензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-4-метоксифенилдисульфанил]-5-метоксибензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, (S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-6-метилфенилдисульфанил]-3-метилбензоиламино]-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-5-метилфенилдисульфанил]-4-метилбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, L, L-2-{2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-3-метилфенилдисульфанил]-6-метилбензоиламино}-4-метилпентановую кислоту, L, L-2-[(2-[2-(1-карбоксии-3-метилбутил)-метилкарбамоил]-фенилдисульфанил)-бензоил)-метиламино]-4-метилпентановую кислоту, [S-(R*,R*)]2-[5-ацетиламино-2-[4-ацетиламино-2-(1-карбоксии-3-метилбутилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино]-4-метилпентановую кислоту, N,N'-[дитиобис[[5-(этиламино)-2,1-фениленкарбонил]]бис-L-изолейцин, L,L-2-{2-[2-(1,2-дикарбоксииэтилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-янтарную кислоту, L,L-2-{2-[2-

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

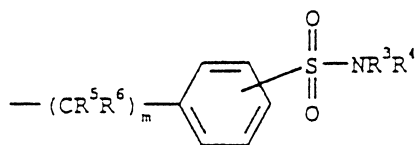
18. Соединение по п.15, где Z означает водород.

19. Соединение по п.18, которое означает 2,2'-дитиобис-5-нитробензамид, 2,2'-дитиобис[5-метоксибензамид], 2,2'-дитиобис[3-метоксибензамид], 2,2'-дитиобис[3-метилбензамид], 2,2'-дитиобис[5-[(2,2-диметил-1-оксо-пропил)амино]-бензамид], 2,2'-дитиобис[5-[(трифторацетил)амино]-бензамид], 2,2'-дитиобис[5-(бензоиламино)-бензамид].

20. Соединение по п.18, которое означает 2,2'-дитиобис-5-аминобензамид.

21. Соединение по п.18, которое означает 2,2'-дитиобис(5-ацетиламино)-бензамид.

22. Соединение по п.15, где Z означает группу формулы



23. Соединение по п.22, где R³ означает водород.

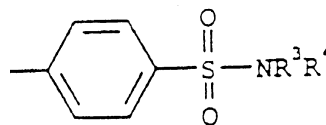
24. Соединение по п.23, где R⁴ означает водород.

25. Соединение по п.24, которое означает 2,2'-дитиобис[3'-сульфамоилбензанилид], 2,2'-дитиобис[N-[[4-(аминосульфони)фенил]метил]-бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфони)фенил]-4-фторбензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфони)фенил]-5-фторбензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфони)фенил]-3-метоксибензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфони)фенил]-4-метоксибензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфони)фенил]-5-метоксибензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфони)фенил]-3-метилбензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфони)фенил]-4-метилбензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфони)фенил]-5-метилбензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфони)фенил]-6-метилбензамид], 2,2'-дитиобис[N-[2-(аминосульфони)фенил]-бензамид].

26. Соединение по п.23, где R⁴ не означает водород, а 2,2'-дитиобис-N[4-[(1-метилэтил)амино]сульфони]фенил]бензамид, 2,2'-дитиобис-N-[4'-[(циклопропиламино)-сульфони]фенил]бензамид, L-L-2-[4-(2-[2-[4-(1-карбоксиэтилсульфамоил)-фенилкарбамоил]-фенилдисульфанил]-бензоиламино)-бензолсульфонамино]-пропионовую кислоту, сложный бис-1,1-диметилэтиловый эфир N,N'-[дитиобис[2, 1-фениленкарбонилимино]-4,1-фениленсульфони]бис-L-аланина, 2,2'-дитиобис-N-[[4'-[(метоксиамино)-сульфони]фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-[(2-пиримидиниламино)-сульфони]фенил]-бензамид].

27. Соединение по п.23, которое означает 2,2'-дитиобис-N-[4-[(ацетиламино)сульфони]фенил]бензамид.

28. Соединение по п.12, где Z означает группу формулы



где R³ и R⁴ имеют указанное в п. 1 значение.

29. Соединение по п.28, которое означает 2-тио-N-(4-сульфамоилфенил)-бензамид и 2-тио-5-хлорбензолсульфонамид.

30. Соединение по п.8, где Z означает фенил(CR⁵R⁶)_m, причем фенильное кольцо может быть замещено или незамещено.

31. Соединение по п.30, где m = 0.

32. Соединение по п.31, где Y означает связь, а n = 2.

33. Соединение по п.32, которое означает 2,2'-дитиобис[N-[4-(1,1-диметил-этил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(3-метилфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-нитро-3-(трифтометил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(3-бромфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[3,5-бис(трифтометил)фенил]-бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-хлор-3-(трифтометил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(3,4-дихлорфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2,4-дихлорфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[3-(трифтометил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2-метоксифенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(трифтометил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(4-цианофенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[4-(метилсульфони)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(4-йодфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2-метилфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2-этилфенил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2-хлорфенил)-бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(3-нитрофенил)бензамид], 2,2'-дитиобисN-[2-(1-метилэтил)фенил]бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(3-йодфенил)бензамид], 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]бисбензойную кислоту, 2,2'-дитиобис(2,1-

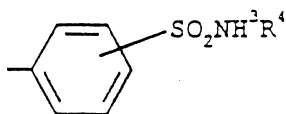
фениленкарбонилимино)бисбензойную кислоту, (4-{2-[2-(4-карбоксиметилфенилкарбамоил)-фенилдисульфанил]-бензоиламино}-фенил)-уксусную кислоту, дигидрохлорид 2,2'-дитиобисN-(4-аминофенил)бензамида, 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминокарбонил)фенил]-бензамид], 4,4'-дитиобис(2-фениленкарбонилиминометил)бисбензойную кислоту.

34. Соединение по п.8, где Z означает группу $\text{Het}(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$, где Het, R^5 , R^6 и m, имеют указанные в п. 1 значения.

35. Соединение по п.34, которое означает сложный диметилловый эфир 3,3'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонилимино)]бис-2-тиофенкарбоновой кислоты, 2,2'-дитиобис[N-(5-бром-2-пиримидинил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-(6-хлор-4-пиримидинил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-4-пиримидинилбензамид], 2,2'-дитиобис[N-(2-тиенилметил)бензамид], 2,2'-дитиобис[N-[2-(4-морфолинил)этил]бензамид].

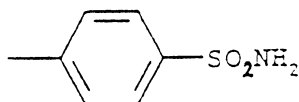
36. Соединение по п.5, где Z означает фенил(CR^5R^6)_m, причем фенил замещен или незамещен.

37. Соединение по п.36, где Z означает группу формулы



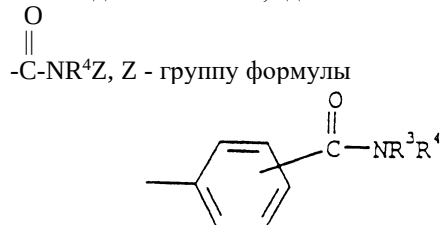
где R^3 и R^4 имеют указанные в п. 1 значения.

38. Соединение по п.37, где Z означает группу формулы



39. Соединение по п.38, которое означает 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминсульфонил)фенил]-3-пиридинкарбоксамида].

40. Соединение по п.2, где X означает группу



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

41. Соединение по п.40, которое означает сложный бис-1,1-диметилэтиловый эфир N,N-[дитиобис[2,1-фениленкарбонилимино]-4,1-фениленкарбонил-имино]бис-L-аланина, (S-(R^* , R^*))-2-[4-(2-{2-[4-(1-карбоксиэтилкарбамоил)-фенилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-пропионовую кислоту.

42. Соединение по п.2, где X означает группу

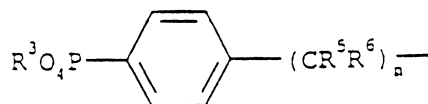
O
||
-CNR⁴Z, а Z - фенил(CR^5R^6)_m.

43. Соединение по п.42, которое означает [R-(R^* , R^*))-2,2'-дитиобис[N-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-бензамид].

44. Соединение по п.2, где X - группа O
||
-C-NR⁴Z, а Z - алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксилом или группой NR³R⁴.

45. Соединение по п.44, которое означает [S-(R^* , R^*))-2,2'-дитиобис[N-[1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]-бензамид], 2,2'-дитиобис[N-2-(диметил-амино)этилбензамид].

46. Соединение по п.2, где X означает группу O
||
-C-NR⁴Z, где R^4 имеет указанное в п. 1 значение, а Z - группу формулы



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

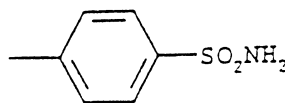
47. Соединение по п.46, которое означает сложный диэтиловый эфир [4-(2-{2-[4-(диэтоксифосфорилметил)-фенилкарбамоил]-фенилдисульфанил}-бензоиламино)-бензил]-фосфиновой кислоты.

48. Соединение по п.2, где X означает группу

O
||
-C-NR⁴Z, а Z группу COалкил с 1-6 атомами углерода в алкильной части.

49. Соединение по п.48, которое означает 2,2'-дитиобис(N-ацетил-метил)бензамид.

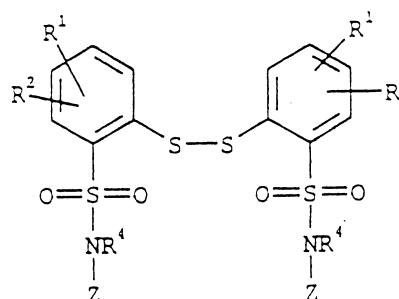
50. Соединение по п.3, где R^4 означает алкил с 1-6 атомами углерода, а Z - группу формулы



51. Соединение по п.50, которое означает 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминсульфонил)фенил]метил]бензамид.

52. Соединение по п.1, где X означает группу $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{Z}$.

53. Соединение по п.53, имеющее формулу

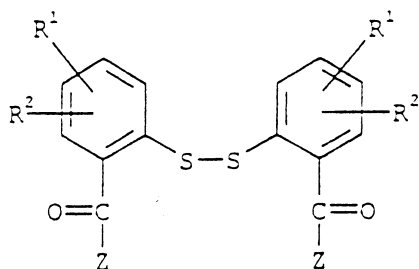


где R^1 , R^2 , R^4 и Z имеют указанные в п. 1 значения.

54. Соединение по п.54, которое означает 2,2'-дитиобис[N-[4-(аминосульфони)фенил]-бензолсульфонамид, 2,2'-дитиобис[N-(4-нитрофенил)]-бензолсульфонамид, 2,2'-дитиобис[N-(4-метоксифенил)]-бензолсульфонамид, 2,2'-дитиобис[5-хлор]-бензолсульфонамид.

55. Соединение по п.1, где X - группа $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{Z} \end{array}$

56. Соединение по п.56, имеющее формулу

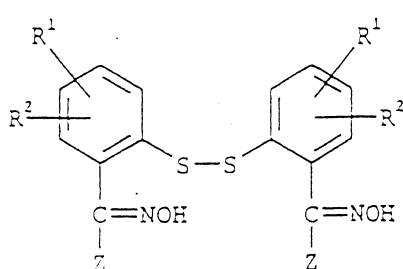


где R^1 , R^2 и Z имеют указанное в п. 1 значение.

57. Соединение по п.57, которое означает [2-(2-бензоилфенилдисульфанил)-фенил]-фенилметанон.

58. Соединение по п.1, где X - группа $\begin{array}{c} \text{NOH} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{Z} \end{array}$

59. Соединение по п.57, имеющее формулу

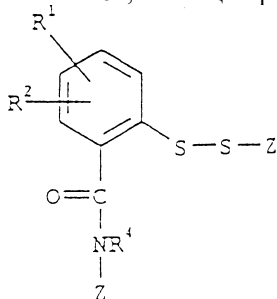


где R^1 , R^2 и Z имеют указанное в п. 1 значение.

60. Соединение по п.59, которое означает {2-[2-(гидроксииминофенилметил)-фенилдисульфанил]-фенил}-фенилметанон.

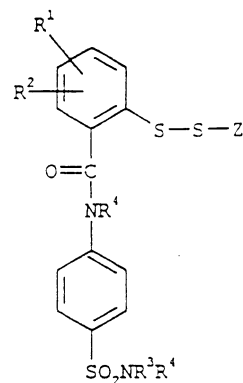
61. Соединение по п.1, где n - 1, а Y - группа -SZ.

62. Соединение по п.61, имеющее формулу



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

63. Соединение по п.62, имеющее формулу



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

64. Соединение по п.63, которое означает 2-[2-(4-сульфамоилфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]пропионовую кислоту, сложный метиловый эфир 2-ацетиламино-3-[2-(4-сульфамоилфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]-пропионовой кислоты, 2-ацетиламино-3-[2-(4-сульфамоилфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]-пропионовую кислоту, {2-[2-(4-сульфамоилфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]пропиониламино} - уксусную кислоту, 2-[2-(4-сульфамоилфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензойную кислоту, сложный метиловый эфир 2-[2-(4-сульфамоилфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]бензойной кислоты, 2-амино-3-метил-3-[2-(4-сульфамоилфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]-масляную кислоту, сложный метиловый эфир 2-амино-3-метил-3-[2-(4-сульфамоилфенилкарбамоил)фенилдисульфанил]-масляной кислоты, 2-(2,3-дигидроксипропилдисульфанил)-N-(4-сульфамоилфенил)бензамид, 2-[2-(ацетилметиламино)-1-фенилпропилдисульфанил]-1-(4-сульфамоилфенил)бензамид, 2-[2-(2-ацетиламино-2-карбоксиэтилдисульфанил)бензоиламино]-3-метилпентановую кислоту.

65. Соединение по п.1, где X - группа $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NR}^4\text{Z} \end{array}$, а Z - алкил с 1-6 атомами углерода, замещенный остатками NH и CO_2R^3 .



66. Соединение по п.65, которое означает сложный бис(1,1-диметилэтиловый)эфир N-N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)бис-L-аргинина], N-N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)бис-L-аргинин].

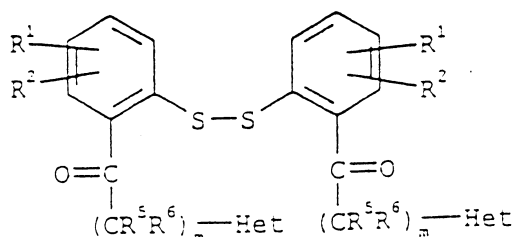


67. Соединение по п.1, где X - группа $-C-NR^4Z$, а Z - циклоалкил $(CR^5R^6)_m$ с 3-6 атомами углерода в циклоалкильной части, причем циклоалкил может быть замещен или незамещен.

68. Соединение по п.67, которое означает 2,2'-дитиобис(N-циклопропилбензамид), 4,4'-[дитиобис(2, 1-фениленкарбонилиминометилен)]бистрансциклогексанкарбоновую кислоту.

69. Соединение по п.1, где X - группа $-C-Z$, а Z - группа $Het(CR^5R^6)_m$, причем остаток Het может быть замещен или незамещен.

70. Соединение по п.69, имеющее формулу



где R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , n и Het имеют указанные в п. 1 значения.

71. Соединение по п.70, которое означает {2-[2-(морфолин-4-карбонил)-фенилдисульфанил]-фенил}-морфолин-4-илметанон, {2-[2-(тиоморфолин-4-карбонил)-фенилдисульфанил]-фенил}-тиоморфолин-4-илметанон, сложный 4,4'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бис-, бис(-1,1-диметилэтиловый эфир 1-пиперазинкарбоновой кислоты, {2-[2-(пиперазин-1-карбонил)-фенилдисульфанил]-фенил}-пиперазин-1-илметанон в виде гидрохлорида, {2-[2-(пирролидин-1-карбонил)-фенилдисульфанил]-фенил}-пирролидин-1-илметанон, {2-[2-(3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)-фенилдисульфанил]-фенил}-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-метанон, {2-[2-(3-гидроксиметилпирролидин-1-карбонил)-фенилдисульфанил]-фенил}-(3-гидроксиметилпирролидин-1-ил)-метанон, 1,1'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бис-4-пиперидинкарбоновую кислоту, сложный 1,1'-

[дитиобис(2,1-фениленкарбонил)]бис-, бис(1,1-диметилэтиловый эфир [S-(R*,R*)]-1Н-пирролидин-2-карбоновой кислоты, [S-(R*,R*)]-1,1'-[дитиобис(2, 1-фениленкарбонил)]бис-1Н-пирролидин-2-карбоновую кислоту, сложный бис(1,1-диметил-этиловый эфир [S-(R*,R*)]-N,N'-[дитиобис(2,1-фениленкарбонил-1,3-пирролидинил)]бис-карбамидной кислоты.

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

73. Фармацевтическая композиция по п.72, отличающаяся тем, что содержит соединение, где n - 1, а Y - водород.

74. Фармацевтическая композиция по п.72, отличающаяся тем, что содержит соединение, где n - 2, а Y - простая связь.

75. Фармацевтическая композиция по п.74, отличающаяся тем, что содержит соединение, где X - группа O



76. Фармацевтическая композиция по п. 75, отличающаяся тем, что содержит соединение, где Z - алкил с 1-6 атомами углерода, замещенный радикалом CO_2R^3 , или фенил $(CR^5R^6)_m$, причем фенил замещен группой $S(O)_mNR^3R^4$.

77. Способ лечения бактериальных или вирусных инфекций путем дачи пациенту соединения с антибактериальным или антивирусным действием, отличающийся тем, что в качестве соединения с антибактериальным или антивирусным действием используют соединение формулы (I) по п. 1 в эффективном количестве.

78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что соединение формулы (I) по п.1 используют в комбинации по меньшей мере с одним другим антибактериальным или антивирусным средством.