

(19)



(10) **LT 3976 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3976**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 323/23**
C07C 323/59
A61K 31/095
A61K 31/21

(21) Paraiškos numeris: **IP1739**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 06 25**

(60) SU duomenys: **SU 4895759, 1991 06 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9002274, 1990 06 28, SE**
9002275, 1990 06 28, SE

(72) Išradėjas:

Carl-Magnus Alexander Andersson, SE
Sten Haakan Axel Bergstrand, SE
Anders Rudolf Hallberg, SE
Bengt Olof Saernstrand, SE
Per Anders Sigvard Tunek, SE

(73) Patent savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Naujos 3,3'-ditiobis (propano rūgštys) ir jų esteriai

(57) Referatas:

Išradime aprašomos naujos 3,3'-ditiobis(propano rūgštys) ir jų esteriai, pasižyminčios imunomoduliuojančiu poveikiu, jų gavimo būdai, juos turintys farmaciniai mišiniai ir jų panaudojimas medicinoje.

Šis išradimas susijęs su naujais cistino dariniais, pasižyminčiais imunomoduliaciniu aktyvumu, jų gavimo būdais, juos turinčiais farmaciniais preparatais bei jų panaudojimu.

Išradimo tikslas yra gauti imunomoduliacines savybes turintį cistino darinį. Tokia medžiaga yra naudinga įvairių ligų gydymui.

N-Acetil-L-cisteinas yra junginys, plačiai naudojamas lėtinių obstrukcinių kvėpavimo ligų /lėtinio bronchito gydymui (dėl tolesnės informacijos žr. Multicentre Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. A double blind controlled study. Eur. J. Respir. Dis. 1980, 61 (suppl. 111), 93 - 108; Boman, G., Backer, U., Larsson, S., Melander, B., and Wahlander, L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis. Report of trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Disease. Eur. J Respir. Dis. 1983, 64, 405 - 415; and British Thoracic Society Research committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airway obstruction. Thorax 1985, 40, 832 - 835). Junginio veikimo mechanizmas nėra atskleistas; jo veikimas pasižymi mukolitinėmis savybėmis (dėl tolesnės informacijos žr. Multicentre Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. A double blind controlled study. Eur. J. Respir. Dis. 1980, 61 (pried. 111), 93 - 108; Boman, G., Backer, U., Larsson, S., Melander, B., and Wahlander, L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis. Report of trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Disease. Eur. J. Respir. Dis.

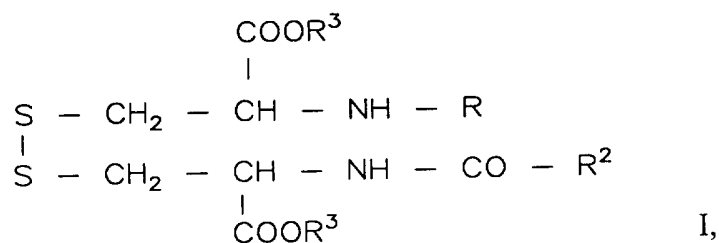
1983, 64, 405 - 415; and British Thoracic Society Research committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airway obstruction. *Thorax* 1985, 40, 832 - 835), antioxidant properties (see Aruoma, O.I., Halliwell, B., Hoey, B. M., and Butter, J. *FreeRadical Biol. Med.* 1989, 6, 593-597), and also immunomodulating properties (see Bergstrand, H., Bjornson, A., Eklund, A., Hernbrand, R., Eklund, A., Larsson, K., Linden M., and Nilsson, A. Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: Modulation by N-acetylcysteine treatment in vivo. *J. Free Radicals Biol. & Med.* 2, 1986, 119 - 127).

Taip pat yra žinomas N,N' - diacetil - L cistinas. Šis junginys anksčiau buvo trumpai aprašytas tiek patentinėje literatūroje, tiek ir mokslinėje literatūroje (US 4827016; EP 300100; US 4724239; US 4708965; DE 2326444; Wilson, I.D., and Nicholson, J.K. Analysis of thiols and disulfides in Sulfur- containing drugs and related organic compounds. *Chemistry, Biochemistry and Toxicology* (ed. L. A. Damani) Vol. 2A. Analytical, biochemical and toxicological aspects of sulfur xenobiochemistry. Ellis Horwood Series in Biochemical Pharmacology (Halsted Press: a division of John Willey & Sons) Chichester 1989, p. 45; and Sjodin, K., Nilsson, E., Hallberg, A., and Tunek, A. Metabolism of N-acetyl-L-cysteine. Some structural requirements for the deacetylation and consequences for the oral bioavailability. *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38, 3981 - 3985). JAV patente Nr.4827016 pareikšta, kad junginys yra efektyvus, gydant vietinius odos uždegimus, kuriuos sukelia leukotrienai. Tačiau nieko nebuvo pranešta ar bendrai žinoma apie jo farmakologines ir/arba terapines savybes, susijusias su imunine sistema ir uždegiminėmis plaučių ligomis, tokiomis kaip lėtinis bronchitas.

Anksčiau buvo aprašyti paprasti disulfidai, turintys imunostimuliacinių savybių, kaip antai hidroksietildisulfidas (HEDS, žr. St. Georgijev, V. New synthetic immunomodulating agents. Trends in Pharmacological Science 1988, 446 - 51).

Išradimo atskleidimas

Buvo nustatyta, kad pagal šį išradimą junginys, turintis bendrą formulę



kurioje R yra vandenilis arba grupė $-\text{CO}-\text{R}^1$, kurioje R^1 yra metilas, etilas, n-propilas, n-butilas, n-pentilas, n-heksilas, n-heptilas, n-oktilas, n-nonilas, n-decilas, n-undecilas, izo-propilas, l-metilpropilas, tret. butilas, 3-metilbutilas arba 2-metilbutilas, R^2 yra metilas, etilas, n-propilas, n-butilas, n-pentilas, n-heksilas, n-heptilas, n-oktilas, n-nonilas, n-decilas, n-undecilas, izo-propilas, l-metilpropilas, tret. butilas, 3-metilbutilas arba 2-metilbutilas, ir R^3 yra vandenilis, metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas arba izobutilas, su sąlyga, kad R^1 ir R^2 nėra vienu metu metilas ir dar su sąlyga, kad kuomet R^3 yra vandenilis, tai R^1 ir R^2 nėra vienu metu n-propilas arba n-heptilas, arba fiziologiškai priimtina jų druska ir/arba jų stereocheminis izomeras, yra imunomoduliuojanti, ypač imunostimuliuojanti medžiaga.

Todėl išradimo junginiai gali būti naudojami gydymui ligų su imuninės sistemos defektu ir/arba nepakankama imunine organizmo gynyba, bei įtariant šias būkles.

Tokių ligų pavyzdžiais yra lėtinis bronchitas ir kitos kvėpavimo takų uždegiminės ligos, tokios kaip astma ir rinitas, o taip pat tam tikros autoimuninių ligų formos, kaip diabetas ir reumatoidinis artritas ir/arba įvairios piktybinės ligos. Šiais junginiais gali būti gydomos ŽIV infekcija arba AIDS liga. Taip pat šiais junginiais gali būti gydoma aterosklerozė.

Pageidautini junginiai pagal aukščiau pateiktą formulę I yra tie, kuriuose R yra vandenilis arba grupė $-\text{CO}-\text{R}^1$, kur R^1 yra metilas, etilas, n-propilas, n-butilas, n-pentilas, n-heksilas, n-heptilas, n-oktilas, n-nonilas, n-decilas, n-undecilas, izo-propilas, l-metilpropilas, tret. butilas, 3-metilbutilas arba 2-metilbutilas, R^2 yra metilas, etilas, n-propilas, n-butilas, n-pentilas, n-heksilas, n-heptilas, n-oktilas, n-nonilas, n-decilas, n-undecilas, izo-propilas, l-metilpropilas, tret. butilas, 3-metilbutilas arba 2-metilbutilas, ir R^3 yra vandenilis, metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas arba izobutilas, su sąlyga, kad R^1 ir R^2 nėra vienu metu metilas ir dar su sąlyga, kad kuomet R^3 yra vandenilis, tai R^1 ir R^2 nėra vienu metu n-propilas arba n-heptilas.

Pagal formulę I, kada R^3 yra vandenilis, pirmenybė teikiama tiems junginiams, kuriuose R^1 ir R^2 atitinkamai vienu metu yra izopropilas arba tret. butilas.

Pagal aukščiau pateiktą formulę I, kada $\text{R}^3 \neq$ vandeniliui, pirmenybė teikiama tiems junginiams, kuriuose R^1 ir R^2 turi 3 - 7 anglies atomus.

Ypatingai pirmenybė teikiama junginiams pagal aukščiau minėtą formulę I, kada $\text{R}^3 \neq$ vandeniliui, kuriuose R^1 ir R^2 yra izopropilas ir R^3 yra metilas; R^1 ir R^2

yra n-pentilas ir R^3 yra metilas; R^1 ir R^2 yra n-heptilas ir R^3 yra metilas arba etilas.

Atitinkamai išradime pirmenybė teikiama L-izomerinėms junginių stereoizomerinėms formoms, t.y junginiams, gautiems iš L-cistino.

Junginių pagal formulę I fiziologiškai priimtina druska, kada R^3 yra vandenilis, yra natrio, amonio, kalcio arba magnio druska, kartu su jų netoksinėmis rūgščiomis prijungimo druskomis. Taip pat įeina druskos, gautos iš arginino, lizino, histidino, etanolamino, dietanolamino, etilendiamino ir cholino, arba kitų tinkamų organinių aminių.

Junginių pagal formulę I fiziologiškai priimtina druska, kada $R^3 \neq$ vandeniliui ir $R =$ vandeniliui, yra hidrochloridas, hidrobromidas, hidrosulfatas, oksalatas, tartratas, ir t.t. Druskos taip pat gali būti solvatų, t.y. hidratų formoje.

Farmacinės sudėtys

Aprašytos aktyvios medžiagos gali būti įvairiose dozavimo formose, t.y. tabletėse, obletėse, želatininėse kapsulėse, tirpaluose ir aerozoliuose.

Tablečių, oblečių ir želatininių kapsulių gavimui aktyvi medžiaga gali būti sujungta su farmaciškai priimtinomis medžiagomis, p.n. laktoze, krakmolu, dikalcio fosfatu, mikrokristaline celiulioze, polivinilpirolidonu, želatina, celiuliozės dariniais, koloidiniu silicio dioksidu, talku ir stearino rūgštimi ar jos druskomis.

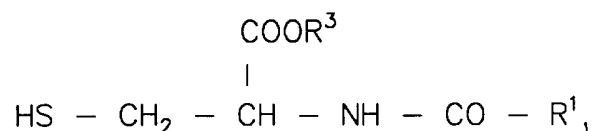
Peroralinių tirpalų gavimui tinkamos terpės yra vanduo, sacharozė, gliukozė, sorbitolis, fruktozė ir ksilitolis.

Dozavimo formos, be minėtų terpių turi prezervatorius, stabilizatorius, klampumą reguliuojančias medžiagas, emulgatorius, saldinančias medžiagas, dažančias medžiagas, aromatines medžiagas, tonusą reguliuojančias medžiagas, buferius arba antioksidantus. Jos taip pat gali turėti kitas terapiškai vertingas medžiagas.

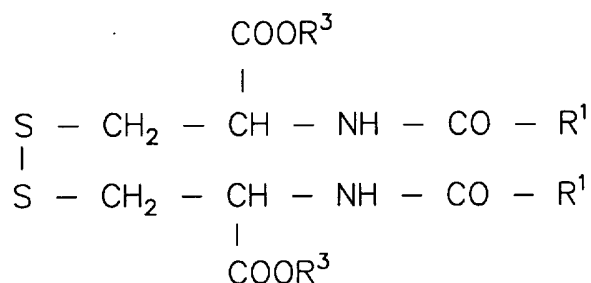
Gavimo būdai

Pagal išradimą, junginiai gali būti gauti bet kuriuo iš sekančių būdų:

A. Oksidacija N-acilcisteino darinio formulės



kurioje R^1 ir R^3 yra kaip apibrėžti anksčiau arba kada R^3 yra vandenilis, tai pasirenkama šio junginio druska, iki susidarys junginys pagal formulę

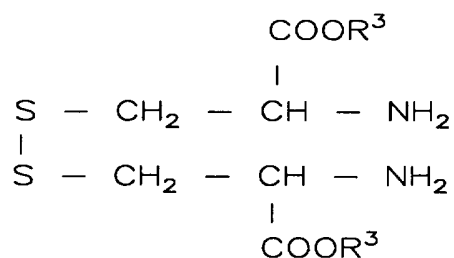


Kaip oksidantas gali būti vartojamas:

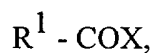
Vandenilio peroksidas, oras šarminėje aplinkoje, alkilhidroperoksida, perrūgštys, halogenas, trivalenčio ar divalenčio azoto oksidai, oksiduojantys metalai, tokie kaip talis (III), trialkilsulfonio druskos, arba seleno arba teluro oksidai. Oksidacija taip pat gali būti atlikta elektrochemiškai.

Halogenu, pavyzdžiui, yra chloras, bromas arba jodas. Druskomis būde A ir sekančiuose gali būti naudojamos natrio, kalio, kalcio, amonio ir t.t. druskos.

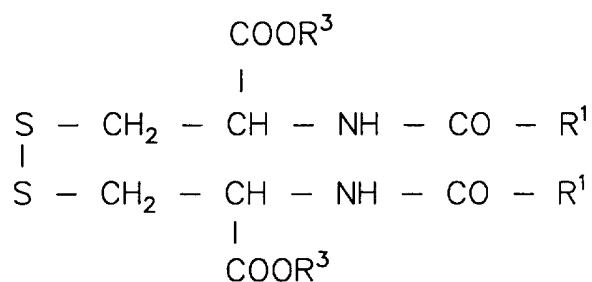
B. Reakcija, dalyvaujant tinkamai bazei, junginio formulės



arba jo druskos, kurioje R^3 yra aprašytas aukščiau, su junginiu formulės



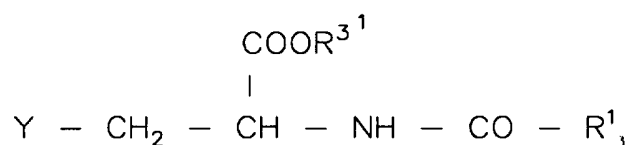
kurioje R^1 yra aprašytas aukščiau, ir COX yra reaguojanti grupė, galinti reaguoti su amino grupe, iki susidarys amido grupė, sudarant junginį formulės



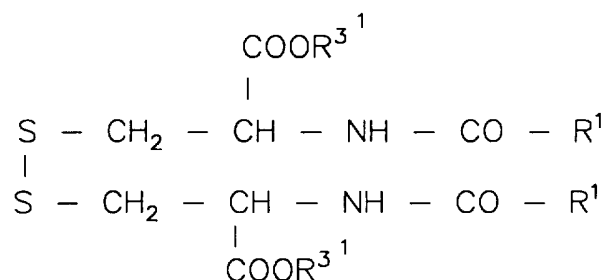
Acilinančia medžiaga R^1COX gali būti, pavyzdžiui, rūgštinis halogenidas, anhidridas, amidas, arba aktyvuota rūgštis arba esteris.

Druska būde B ir bet kuriuose sekančiuose būduose, kuriuose gali būti vartojama druska, gali būti hidrochloridas, hidrobromidas, hidrosulfatas, oksalatas, tartratas ir t.t. Druska būde B taip pat gali būti bet kuri iš būde A minėtų šarminių druskų.

C. Reakcija 2 - (N -acilamino) - 3 - halopropiono rūgšties darinio formulės



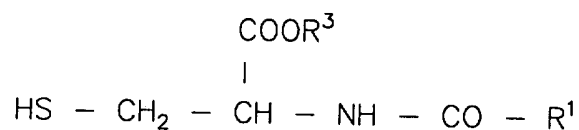
kurioje R^1 yra kaip aprašytas aukščiau, R^{3^1} yra R^3 , kaip aprašytas aukščiau, arba rūgštinė arba bazinė labili organinė grupė ir Y yra halogeno atomas, su sieros arba disulfido dianijonu, dalyvaujant bazei, sąlygoja junginio formulės



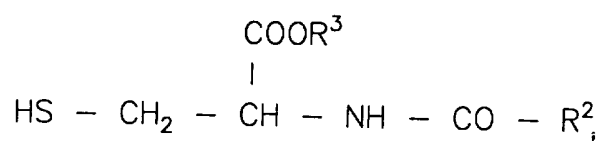
susidarymą, po ko, jeigu susidaro junginys, kuriame $R^3 = H$, pašalinama apsauginė grupė R^{3^1} .

Apsauginė grupė, R^{3^1} , gali būti rūgštinė arba bazinė labili organinė grupė, tokia, kaip alkilo, benzilo, arilo, vinilo arba alilo grupė.

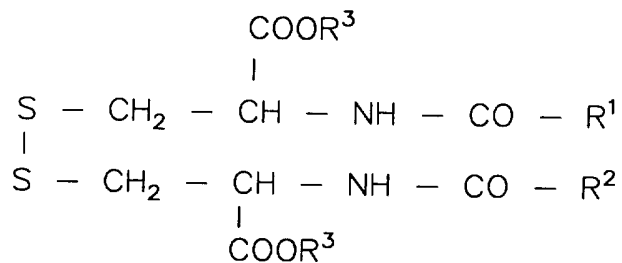
D. Oksidacija N-acilcisteino darinių mišinio formulių



ir



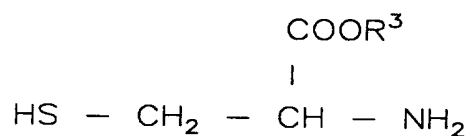
kuriuose R^1 , R^2 ir R^3 yra kaip aprašyti aukščiau arba kada R^3 yra vandenilis, tai galima šarminė jų druska, sąlygojanti junginio formulės:



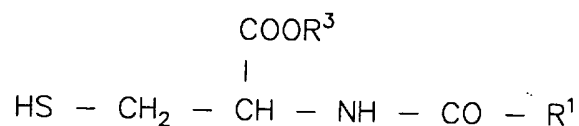
susidarymą.

Oksidacijai galima naudoti būde A aprašytas oksiduojančias medžiagas.

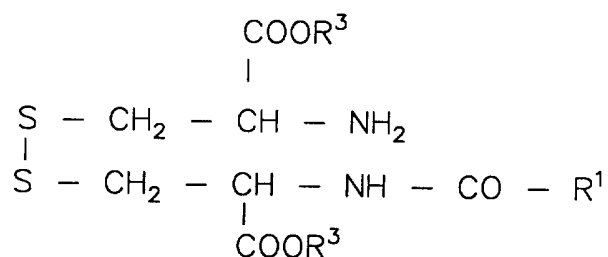
E. Oksidacija cisteino arba cisteino esterio su N-acilcisteino darinio mišinio formulių



arba jų druskų ir



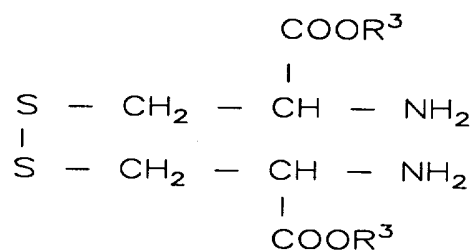
arba jų šarminių druskų, kuriose R^1 ir R^3 yra kaip aprašyti aukščiau, sąlygojanti junginio pagal formulę



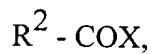
arba jo druskos susidarymą.

Oksidacijai galima naudoti būde A nurodytas oksiduojančias medžiagas.

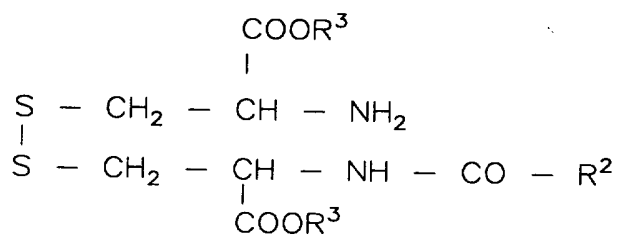
F. Reakcija, dalyvaujant tinkamai bazei, ir esant pertekliui cistino ar cistino diesterio formulės



arba jo druskos, kurioje R^3 yra kaip aprašytas aukščiau, su junginiu formulės

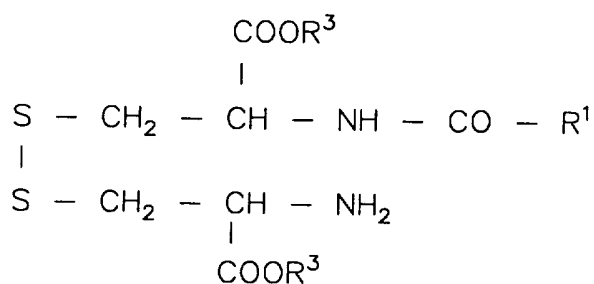


kurioje R^2 ir COX yra kaip aprašyti aukščiau, sąlygojanti junginio pagal formulę

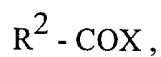


susidarymą.

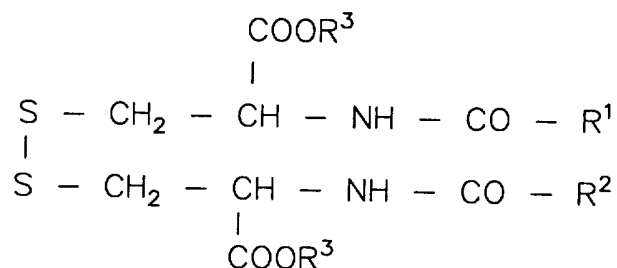
G. Reakcija, esant tinkamai bazei, junginio formulės



arba jo druskos, kurioje R^1 ir R^3 yra kaip aprašyti aukščiau, su junginiu pagal formulę

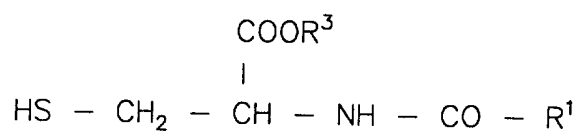


kurioje R^2 ir COX yra kaip aprašyti aukščiau, sąlygojanti junginio formulės

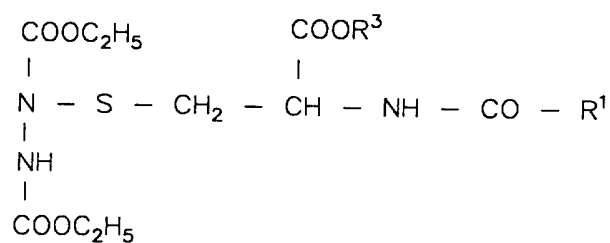


susidarymą.

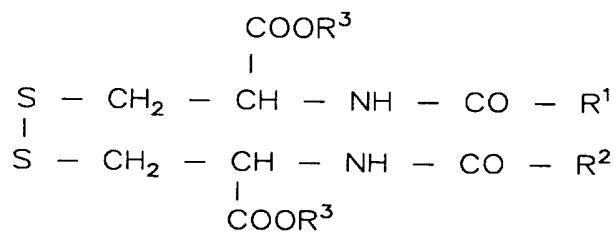
H. Reakcija N-acilcisteino darinio formulės



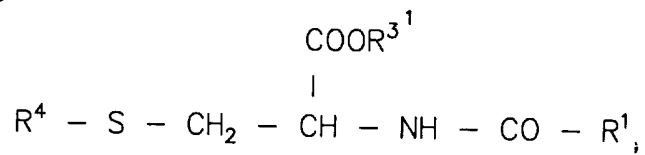
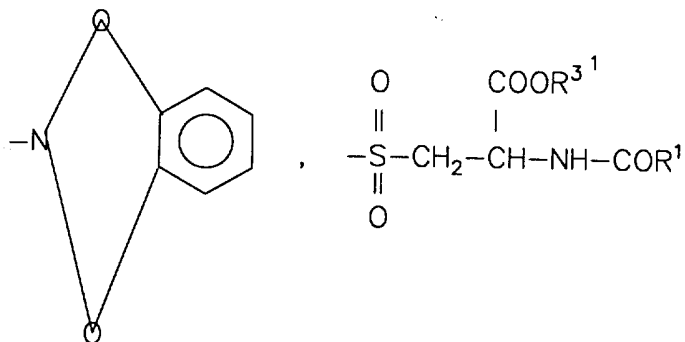
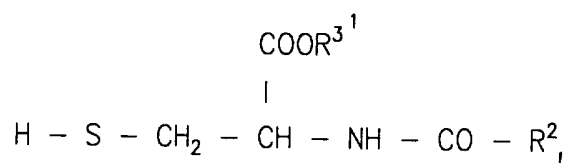
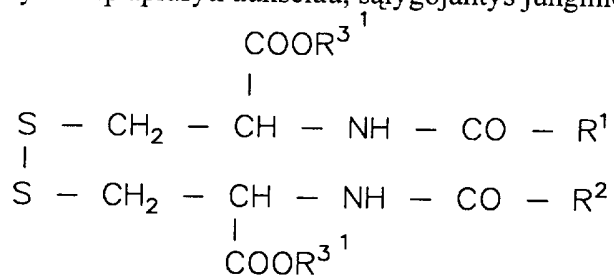
arba jo druskos su aktyvuojančiu reagentu, tokiu kaip dietilazodikarboksilatas, susidarant aduktui, pavyzdžiui, pagal formulę



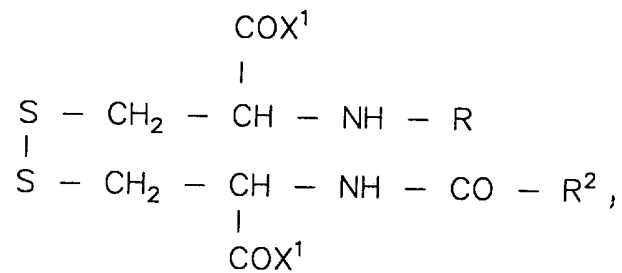
toliau reaguojant su antru, skirtingu arba tuo pačiu N-acilcisteinu arba N-acilcisteino esteriu, susidarant junginiui formulės



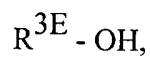
I. Reakcija junginio formulės

kurioje R^4 yra -Cl,ir R^1 ir R^{3^1} yra kaip aprašyti aukščiau, su junginiu formulėskurioje R^2 ir R^{3^1} yra kaip aprašyti aukščiau, sąlygojantys junginio formulėssusidarymą, po ko jeigu norima, kad $R^3=H$, pašalinama apsaugojančioji grupė R^{3^1} .

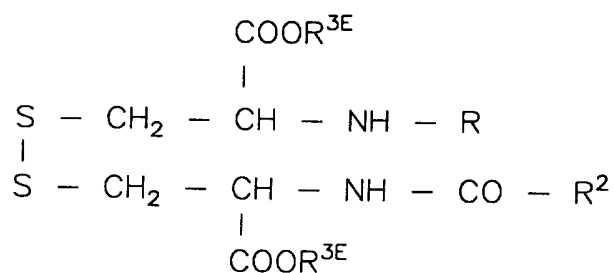
J. Esterifikacija junginio formulės



kurioje R ir R² yra kaip aprašyti aukščiau ir X¹ yra OH arba halogeno atomas, su junginiu formulės

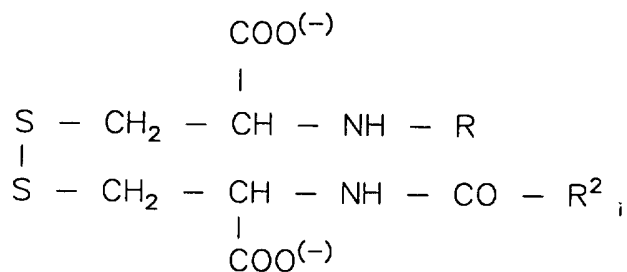


kurioje R^{3E} yra metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas arba izobutilas, sąlygoja junginio formulės

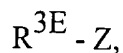


susidarymą.

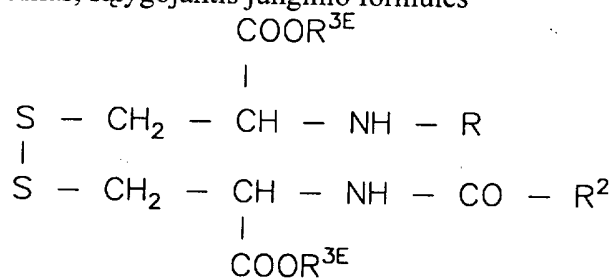
K. Alkilinimas junginio formulės



kurioje R ir R² yra kaip aprašyti aukščiau, junginiu formulės

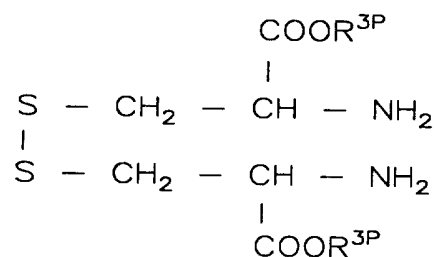


kurioje R^{3E} yra kaip aprašytas aukščiau, o Z yra halogenas, alkilsulfatas, tozilas arba kitas, nukleofilas, sąlygojantis junginio formulės

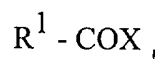


susidarymą.

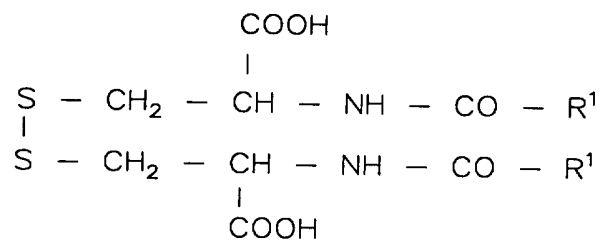
L. Karboksile apsaugoto cistino darinio reakcija, esant tinkamai bazei, formulės



arba jo hidrochlorido druskos, kur R^{3P} yra rūgštinė ar bazinė labili organinė grupė, reakcija su junginiu pagal formulę

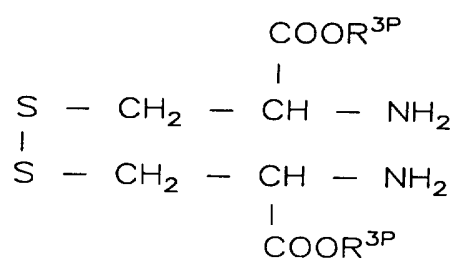


kurioje R^1 yra kaip aprašytas aukščiau, o COX yra reaguojanti grupė, galinti reaguoti su amino grupe ir sudaryti amido grupę, po to pašalinus apsauginę grupę R^{3P} , sudaryti junginį formulės

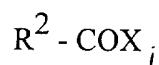


Acilinating medžiaga R^1COX yra kaip aprašyta B punkte. Apsauginė grupė $\text{R}^{3\text{P}}$, gali būti rūgštinė arba bazinė labili organinė grupė, tokia kaip alkilo, benzilo, arilo, vinilo arba alilo grupė.

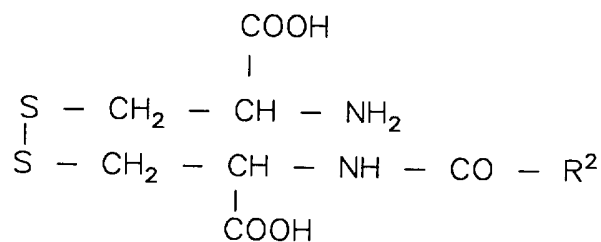
M. Karboksile apsaugoto cistino darinio reakcija, esant šarminei aplinkai, formulės



arba jo hidrochlorido druskos, kur $\text{R}^{3\text{P}}$ yra kaip aprašytas aukščiau, su junginiu pagal formulę

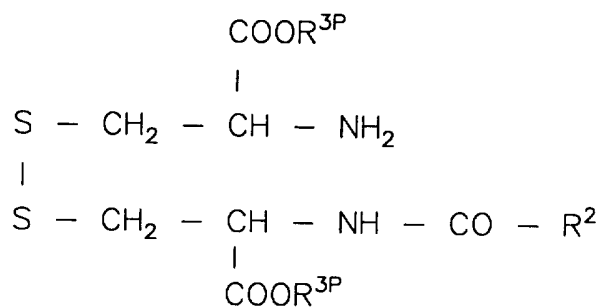


kurioje R^2 ir COX yra kaip aprašyti aukščiau, ir po apsauginės grupės $\text{R}^{3\text{P}}$ pašalinimo, sąlygojanti junginio formulės

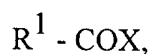


susidarymą.

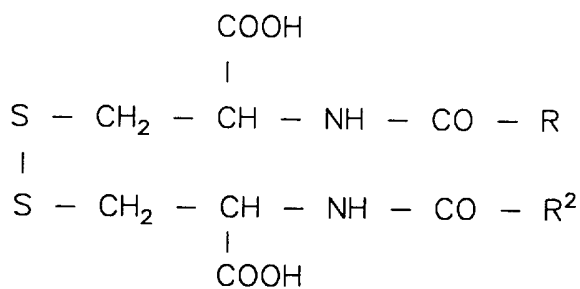
N. Reakcija karboksile apsaugoto cistino darinio formulės



arba jo hidrochlorido druskos, kur R^2 ir $\text{R}^{3\text{P}}$ yra kaip aprašyti aukščiau, reakcija su junginiu formulės

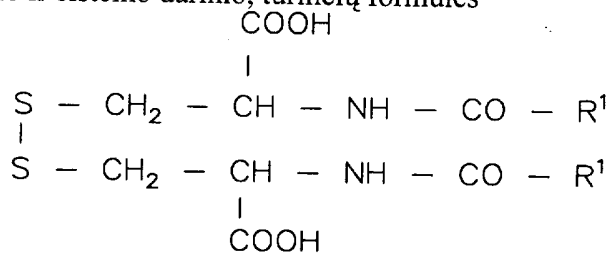


kurioje R^1 ir COX yra kaip aprašyti aukščiau, ir po apsauginės grupės $\text{R}^{3\text{P}}$ pašalinimo, sąlygojanti junginio formulės

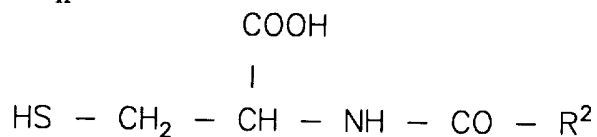


susidarymą.

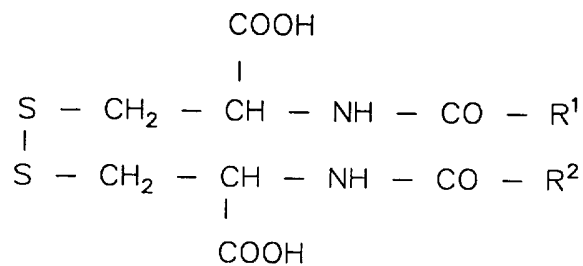
O. Cistino darinio ir cisteino darinio, turinčių formules



ir



arba jų šarminių druskų, kur R^1 ir R^2 yra kaip aprašyti aukščiau, mišinio pusiaausvyra alkoholio arba vandeniniame tirpale, sąlygojanti junginio formulės



susidarymą.

Visuose A-O būduose yra galimas gauto junginio pavertimas fiziologiškai priimtina druska.

Darbiniai pavyzdžiai

1 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -dipeptanoil -3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris:** L- cistino dimetilesterio dihidrochlorido (1.0 g, 3 mmol) suspensija tetrahidrofurane -THF- (20ml) (baltas skystis) buvo maišyta ir atšaldyta iki 0°C temperatūros. Į reaguojantį mišinį pridėta 4 ekv. (2.0 ml) N- etildiizopropilamino ir 2.2 ekv. (0.8 ml, 6.6 mmol) pentanoilchlorido. Mišinys maišytas 4 valandas ledų vonioje ir N- etildiizopropilamonio chlorido baltos nuosėdos pašalintos filtracijos būdu. Tirpiklis pašalintas išgarinant, o likučiai vėl ištirpinti dichlormetane. Praplovus vandeniu, organinė fazė išdžiovinta natrio sulfatu. Nufiltravus ir išgarinus tirpiklį, gautas norimas nevalytas junginys, kuris perkristalizuotas iš etilo acetato.

Fizikiniai duomenys:

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): d 6.42 (2H, d, NH), 4.88 (2H, dt, NCH), 3.77 (6H, s, OCH₃), 3.21 (4H, m, SCH₂), 2.27 (4H, t, COCH₂), 1.63 (4H, m, CH₃CH₂CH₂), 1.36 (4H, m, CH₃CH₂), 0.92 (6H, t, CH₃). [α]_D²⁵ = -146° (C=0, 490, MeOH). Lyd.t. = 110-112°C. Analizė. Išskaičiuota, %: C₁₈H₃₂O₆N₂S₂: C, 49.52; H, 7.39; N, 6.42; S, 14.69. Rasta, %: C, 49.40; H, 7.40; N, 6.40; S, 14.70.

2 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -dipropionil -3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris:** Junginys susintetintas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, naudojant propionilchloridą kaip acilinančią medžiagą.

Fizikiniai duomenys:

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): d 6.44 (2H, d, NH), 4.89 (2H, dt, NCH), 3.78 (6H, s, OCH₃), 3.22 (4H, m, SCH₂), 2.31 (4H, q, CH₃CH₂CH₂), 1.18 (6H, t, CH₃).

3 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -dipentanoil -3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dietilesteris:** Junginys susintetintas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, pradedant L-cistindietilesterio dihidrochlorido ir naudojant pentanoilchloridą kaip acilinančią medžiagą.

Fizikiniai duomenys:

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): d 6.43 (2H, d, NH), 4.85 (2H, dt, NCH), 4.23 (4H, m, OCH_2), 3.22 (4H, m, SCH_2), 2.27 (4H, t, COCH_2), 1.63 (6H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.37 (4H, m, CH_3CH_2), 1.30 (6H, t, OCH_2CH_3), 0.92 (6H, t, CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -130^\circ$ ($C=0.514$, MeOH). Lyd.t. = 109°C . Analizė. Išskaičiuota, %: $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$: C, 51.70; H, 7.81; N, 6.03; S, 13.80. Rasta, %: C, 51.85; H, 7.75; N, 6.10; S, 13.60.

4 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -dipropionil -3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dietilesteris:** Junginys buvo susintetintas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, pradedant L-cistino dietilesterio dihidrochloridu ir naudojant propionilchloridą kaip acilinančią medžiagą.

Fizikiniai duomenys:

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): d 6.44 (2H, d, NH), 4.86 (2H, dt, NCH), 4.23 (4H, m, OCH_2), 3.22 (4H, m, SCH_2), 2.31 (4H, q, COHCH_2), 1.30 (6H, t, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.18 (6H, t, CH_3).

5 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -diheksanoil -3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dietilesteris:** Junginys susintetintas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, pradedant L-cistindietilesterio dihidrochloridu ir naudojant heksanoilchloridą kaip acilinančią medžiagą.

Fizikiniai duomenys:

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.44 (2H, d, NH), 4.86 (2H, dt, NCH), 4.23 (4H, m, OCH_2), 3.21 (4H, m, SCH_2), 2.26 (4H, t, COCH_2), 1.65 (4H, m, COCH_2CH_2), 1.31 (4H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.31 (4H, m, CH_3CH_2), 1.31 (6H, t, OCH_2CH_3), 0.90 (6H, t, CH_3).

6 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -di(2-metilpropionil) -3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dietilesteris:** Junginys susintetintas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, pradedant L-cistindietilesterio dihidrochloridu ir vartojant 2-metilpropanoilchloridą kaip acilinančią medžiagą.

Fizikiniai duomenys:

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.42 (2H, d, NH), 4.84 (2H, dt, NCH), 4.23 (4H, m, OCH_2), 3.22 (4H, m, SCH_2), 2.46 (2H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.30 (6H, t, OCH_2CH_3), 1.18 (12H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -127^\circ$ ($\text{C} = 0.512$, MeOH). Lyd.t. = $140-141^\circ\text{C}$. Analizė. Išskaičiuota, %: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$: C, 49.52; H, 7.39; N, 6.42; S, 14.69. Rasta, %: C, 49.15; H, 7.40; N, 6.30; S, 14.75.

7 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -di(1-okso-dodekanil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris:**

Junginys susintetintas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, pradedant (R,R) -3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesterio dihidrochloridu ir naudojant dodekanono rūgšties chloridą, kaip acilinančią medžiagą.

Bendra išeiga: 40%

Fizikiniai duomenys:

Lyd.t' = 98-99°C. $[\alpha]_D^{25} = -93^0$ (C=0.531, MeOH). $^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): d 6.42 (2H, d, NH), 4.88 (2H, dt, NCH), 3.77 (6H, s, OCH_3), 3.21 (4H, m, SCH_2), 2.26 (4H, t, OCH_2), 1.64 (4H, m, OCH_2CH_2), 1.26 (32H, m, $(\text{CH}_2)_8$), 0.88 (6H, t, CH_2CH_3). Analizė. Išskaičiuota, %: $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 60.72; H, 9.56; N, 4.43; S, 10.13.

Rasta, %: C, 60.4; H, 9.3; N, 4.5; S, 10.1.

8 Pavyzdys. (S,S) -N,N' -di(2-metilpropionil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris:

N,N' -diizobutiril-D-cistinas (1.86 g, 4.9 mmol) ištirpintas 10 ml metanolio, kuriame buvo vienas lašas druskos rūgšties. Pridėta trimetilortoformiato (0.6 ml, 5.5 mmol) ir reaguojantis mišinys maišytas kambario temperatūroje 4 dienas. Išgarinus tirpiklį, produktas išgrynintas chromatografijos kolonėlėje (tirpiklis heptanas: etilo acetatas 1:5).

Fizikiniai duomenys:

Lyd.t. = 145.5-147.5°C. $^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): d 6.39 (2H, d, NH), 4.86 (2H, dt, NCH), 3.78 (6H, s, OCH_3), 3.21 (4H, m, SCH_2), 2.47 (2H, h, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (12H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $[\alpha]_D^{25} = +135,2$ (C=0.42, MeOH)

9 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -diheksanil-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris:** Junginys susintetintas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, naudojant heksanoilchloridą kaip acilinančią medžiagą.

Fizikiniai duomenys:

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): d 6.41 (2H, d, NH), 4.88 (2H, dt, NCH), 3.76 (6H, s, OCH_3), 3.21 (4H, m, SCH_2), 2.26 (4H, t, COCH_2), 1.65 (4H, q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.33 (4H, m, CH_3CH_2), 1.33 (4H, m, CH_3CH_2), 0.89 (6H, t, CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -135^\circ$ ($\text{C} = 0.486$, MeOH). Lyd.t. = $90-92^\circ\text{C}$. Analizė. Išskaičiuota, %: $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 51.70; H, 7.81; N, 6.03; S, 13.80.

Rasta, %: C, 51.90; H, 7.95; N, 6.10; S, 13.75.

10 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -di(1-okso-oktil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris:** Junginys susintetintas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, naudojant oktanoilchloridą, kaip acilinančią medžiagą.

Fizikiniai duomenys:

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): d 6.41 (2H, d, NH), 4.88 (2H, dt, NCH), 3.77 (6H, s, OCH_3), 3.21 (4H, m, SCH_2), 2.26 (4H, t, COCH_2), 1.65 (4H, t, COCH_2CH_2), 1.29 (16H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{1-4}$), 0.88 (6H, t, CH_2CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -119^\circ$ ($\text{C} = 0.490$, MeOH). Lyd.t. = $90-91^\circ\text{C}$. Analizė. Išskaičiuota, %: $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 55.36; H, 8.52; N, 5.38; S, 12.31. Rasta, %: C, 54.80; H, 8.45; N, 5.35; S, 11.80.

11 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -di(1-okso-oktil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dietilesteris:** Junginys gautas pagal gavimo būdą, aprašytą 1

pavyzdyje, pradedant L-cistindietilesterio dihidrochloridu ir naudojant oktanilchloridą kaip acilinančią medžiagą.

Fizikiniai duomenys:

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): d 6.43 (2H, d, NH), 4.85 (2H, dt, NCH), 4.23 (4H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.21 (4H, m, SCH_2), 2.26 (4H, t, COCH_2), 1.65 (4H, t, COCH_2CH_2), 1.30 (6H, m, OCH_2CH_3), 1.30 (16H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{1-4}$), 0.88 (6H, t, CH_2CH_3).

12 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -di(2,2 -dimetilpropionil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dietilesteris:** Junginys gautas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, pradedant L-cistindietilesterio dihidrochloridu ir naudojant 2,2-dimetilpropanoilchloridą kaip acilinančią medžiagą.

Fizikiniai duomenys:

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): d 6.52 (2H, d, NH), 4.80 (2H, dt, NCH), 4.22 (4H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.22 (4H, m, SCH_2), 1.30 (6H, t, OCH_2CH_3), 1.23 (18H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

13 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -di(2,2 -dimetilpropionil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris:** Junginys gautas pagal gavimo būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, naudojant 2,2-dimetilpropanoilchloridą kaip acilinančią medžiagą.

Fizikiniai duomenys:

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): d 6.51 (2H, d, NH), 4.83 (2H, dt, NCH), 3.78 (6H, s, OCH_3), 3.21 (4H, m, SCH_2), 1.23 (18H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

14 Pavyzdys. **(R,R) -N,N' -di(2 -metilpropionil)-3,3' - ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris:** Junginys gautas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, bet pentanoilchloridas pakeistas 2-metilpropionilochloridu.

Fizikiniai duomenys:

Lyd.t. = $142\text{--}5^\circ\text{C}$. d 6.40 (2H, d, NH), 4.86 (2H, dt, NCH), 3.78 (6H, s, OCH_3), 3.21 (4H, m, SCH_2), 2.47 (2H, h, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (12H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

15 Pavyzdys. **(R,R) -N-acetil-N'-heksanoil- 3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris:** (R,R) - 3,3' -ditiobio (2- aminopropano rūgšties) dimetilesterio dihydrochloridas (690 mg, 2 mmol) maišytas kartu su 1.39 ml (10 mmol) trietilamino 20-yje ml tetrahidrofurano 100 ml kolboje apvaliu dugnu. Drumstas tirpalas atšaldytas iki 0°C ledo vonioje, po to buvo lašais pridėta acetilchlorido (142ml, 2 mmol) ir heksanoilchlorido (276 ml, 2 mmol) tirpalo 3-uose ml tetrahidrofurano. Drumstas tirpalas maišytas 1 val., esant 0°C . Nufiltruota 1 g (100%) baltų $\text{Et}_3\text{N} \bullet \text{HCl}$ nuosėdų ir filtratas garintas tol, kol gautos aliejingos liekanos, kurios padalintos tarp 10 ml H_2O ir 10 ml CHCl_3 . Atskyrus fazes, vandeninė fazė išekstrahuota 3x10 ml CHCl_3 . Išgarinus sujungtas CHCl_3 -fazes, negrynas produktas (turintis norimą medžiagą ir simetriškus darinius) išskirtas "flash" chromatografijos būdu pagal Still ir bendraautorius (J. Org. Chem., 1978, 43, 2923) ant silikagelio 60 (E. Merck 5735, 230-400 mesh ASTM), su eliuentu EtOAc/ heptanu/ MeOH, santykiu 6:3:1. Atskyrimas tęstas

pluonasluoksnės chromatografijos būdu (silkagelio plastikiniai lapai 60 Wf₂54s, E. Merck 16483, eluentas EtOAc/Heptanu/ MeOH santykiu 6:3:1 ir I₂ kaip vizualizuojančia medžiaga). Priimtino grynumo frakcijos sujungtos ir išgarintos, kol gauta aliejinga liekana. Ši liekana ištirpinta acetone, o tirpalas vėl garintas kol gauta bespalvė kieta norima medžiaga.

Išeiga 184 mg, 25%.

Fizikiniai duomenys:

Plonasluoksnė chromatografija: $R_f = 0.30$ (EtOAc/heptanas/MeOH = 6:3:1).

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.53 (1H, d, NH), 6.43 (1H, d, NH), 4.88 (2H, m, NCH), 3.78 (6H, s, CO₂CH₃), 3.22 (4H, m, SCH₂), 2.26 (2H, t, COCH₂), 2.07 (3H, s, COCH₃), 1.65 (2H, m, CH₂), 1.32 (4H, m, CH₂), 0.90 (3H, t, CH₃). LAP-MS (m/z): 431 [MNa]⁺, 409 [MH]⁺, 311 [MH-C₇H₁₁O]⁺.

16 Pavyzdys.. **(R,R) -N,N'-di(2- metilpropionil)- 3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgštis):** N-Izobutiril-L-cisteinas(9.5 g, 50 mmol) ištirpintas 50 ml vandens. Pridėta vandenilio peroksido (30%, 3.1 ml 30mmol) ir reaguojantis mišinys maišytas kambario temperatūroje 6 valandas. Išgarinus tirpiklį sumažintame slėgyje, gautas baltas besikristalizuojantis aliejus (9.8 g). Perkristalinus iš etilo acetato, metu norimas junginys gautas baltu kietu pavidalu, ir išdžiovintas vakuume.

Išeiga: 4.8 g (50%) Fizikiniai duomenys: Lyd.t. 143-5^oC; ¹H-BMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (2H, b, CO₂H), 8.16 (2H, d, NH), 4.47 (2H, m, CHN), 3.15 (2H, dd, CH₂S, J=14 Hz, 5Hz), 2.92 (2H, dd, CH₂S, J=14 Hz, 9Hz), 2.43 (2H, h,

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=7\text{Hz}$), 1.01 (12H, d, CH_3 , $J=7\text{Hz}$). $[\alpha]^{25}=-169.8^\circ$ (MeOH, $C=0.510$).

17 Pavyzdys. **(R,R) N-Acetil- 3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgštis) :**
 L-cisteinas (2.42 g, 20 mmol) ir N-acetil-L-cisteinas (3.26g, 20mmol), ištirpintas 25 ml vandens. Šio tirpalo pH pagal lakmuso popierėlį buvo 2.6. Pridėta vandenilio peroksido (30%, 2.3ml, 21 mmol) ir reaguojantis mišinys paliktas per naktį kambario temperatūroje. Baltos nuosėdos stovėjo kambario temperatūroje per naktį. Baltas nuosėdos nufiltruotos, gauta (1.26 g). Palyginus spektrometrinius duomenis su autentišku pavyzdžiu, nustatyta, kad tai L-cistinas. Geltonokas filtratas, turintis savyje norimą junginį ir du simetriškus junginius (R,R) - N,N'- diacetilcistiną ir (labai mažą kiekį) cistino, buvo atskirtas naudojant aukšto slėgio skystinę chromatografiją (toliau ASSC) su Dynamax C_{18} -kolonėle (8 mm, 60 Å, 21.4 x 250 mm) su Dynamax C_{18} -apsaugine kolonėle (8 mm, 21.4 x 50 mm) ir su Gilsono dviguba tirpiklio priedimo sistema (305 pompa, spaudimo pompa 100 SC, veikianti kaip tirpiklio pristatymo pompa, spaudimo pompa 5 SC, veikianti kaip pavyzdinis injektorius, 806 manometrinis modulis, 811B dinaminis mikseris, 115 UV detektorius, 201 frakcinis kolektorius, 201-202 frakcinis kontrolieris). Naudoti tirpikliai: A=10 mM HOAc/ H_2O ir B=MeOH, A:B santykiu 95:5. Tirpiklio srovė buvo 10 ml/min ir išsiskyrimas užrašytas prie 230 nm. Nustačius abi frakcijas plonasluoksne chromatografija (toliau PSC) (Merck 16483, plastiniai silikagelio lakštai 60WF 254s, eliuentas n-BuOH/HOAc/ H_2O 1:1:1, I_2 kaip išryškintojas) , priimtino grynumo frakcijos surinktos ir išgarintos, ir gauta aliejinė liekana. Ši liekana ištirpinta acetone (pa), tirpalas išgarintas, gautas baltų kristalų pavidalu norimas produktas. Išeiga: 10%.

Fizikiniai duomenys:

PSC: $R_f = 0.69$ (n-BuOH/HOAc/H₂O = 1:1:1). ¹H-BMR (300 MHz, D₂O):
 d 4.73 (1H, dd, NCH), 4.18 (1H, dd, NCH), 3.37 (2H, m, SCH₂), 3.10 (2H, m, SCH₂), 2.06 (3H, s, CH₃). TSP-MS (m/z) : 283 [MH]⁺, 164 [MH-C₃H₅NO₂]⁺.

18 Pavyzdys. **(R,R) -N-Acetil-N'-(2- metilpropionil) 3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgštis):** N-acetil-L-cisteino (0.652 g, 4 mmol) ir N-izobutiril-L-cisteino (0.764 g, 4 mmol) mišinys maišytas 10 ml MeOH , tuo pat metu pridant lašais vandenilio peroksido (30 %, 0.60 ml, 5 mmol). Maišymas tęstas kambario temperatūroje 3 valandas, po to tirpiklis pašalintas rotoriniu garintuvu. Pridėjus 25 ml acetono ir pakartojus išgarinimą, gauta 1.5 g negrynos medžiagos aliejaus pavidalu, kuris stovėdamas sukietėjo. Norimas junginys atskirtas nuo šio mišinio, panaudojus ASCC , kaip aprašyta 17 pavyzdyje. Išeiga: 31%.

Fizikiniai duomenys:

DESC eliuacija su 60% A (izokratinis,dėl tirpiklių žr. 17 pavyzdį).PSC: $R_f = 0.76$ n-BuOH/H₂O/HOAc/ = 1:1:1). ¹H-BMR (300 MHz, D₂O):
 d 4.73 (2H, m, NCH), 3.33 (2H, m, SCH₂), 3.03 (2H, m, SCH₂), 2.59 (1H, n, H), 2.06 (3H, s, COH₃), 1.13 (3H, d, CH₃), 1.11 (3H, s, CH₃). Plazminė absorbcinė masės spektrometrija (toliau PAMS) (m/z) : 376 [MNa]⁺, 353 [MH]⁺.

19 Pavyzdys. **(R,R) N-(2- metilpropionil) -3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgštis)** Junginys gautas pagal būdą, aprašytą 17 pavyzdyje , pradedant L-cisteinu ir N-izobutiril-L-cisteinu. Išeiga: 8%.

Fizikiniai duomenys: ASCC eliuacija su 55% A (izokratinis,dėl tirpiklių žr. 17 pavyzdį). PSC: $R_f = 0.67$ n-BuOH/H₂O/HOAc = 1/1/1). ¹H-BMR (300 MHz, D₂O):

d 4.73 (1H, dd, NCH), 4.14 (1H, dd, NCH), 3.38 (2H, n, SCH₂), 3.08 (2H, m, SCH₂), 2.06 (1H, n, CH), 1.15 (3H, d, CH₃), 1.13 (3H, d, CH₃). TSP-MS (m/z) : 311 [MH]⁺.

20 Pavyzdys. **(R,R)- N-Acetil-N'-(2,2-dimetilpropionil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgštis):** Junginys gautas pagal gavimo būdą, aprašytą 18 pavyzdyje, pradedant N-acetil-L-cisteinu ir N-pivalil-L-cisteinu. Išeiga: 21%.

Fizikiniai duomenys:

ASCC eliucijos gradientas : 50% A/15 min, 50 30% A/5 min,

R_f = 0.78 ⁿBuOH/H₂O/HOAc = 1:1:1).

¹H-BMR (300 MHz, D₂O): d 4.72 (2H, m, NCH), 3.35 (2H, m, CH₂), 3.04 (2H, m, SCH₂), 2.06 (3H, s, CH₃) 1.21(9H, s CCH₃).

PAMS (m/z) : 411 [MNa]⁺, 389 [MNa]⁺, 367 [MH]⁺, 349 [MH-H₂O]⁺.

21 Pavyzdys. **(R,R) -N,N'-di(2,2-dimetilpropionil)- 3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgštis):** Junginys išskirtas iš negrynos medžiagos, gautos 20 pavyzdyje. Išeiga: 15%.

Fizikiniai duomenys:

ASCC eliucijos gradientas : 50% A/15 min, 50 30% A/15 min, 30%. A/ izokratinis (dėl tirpiklių žr. 17 Pvz.) PSC: R_f = 0.78 ⁿBuOH/H₂O/HOAc = 1:1:1).

¹H-BMR (300 MHz, D₂O): d 4.72 (2H, dd, NCH), 3.37 (2H, dd, SCH₂), 3.06 (2H, dd, SCH₂), 1.21 (18, s, CCH₃).

PAMS (m/z) : 431 [MNa]⁺, 409 [MH]⁺, 391 [MH-H₂O]⁺.

22 Pavyzdys. **(R,R)- N-Acetil-N'-pentanoil-3,3 -ditiobis (2- aminopropano rūgštis):**

Šis junginys gautas pagal būdą, aprašytą 18 pavyzdyje , pradedant N-acetilcisteinu ir N-pentanoilcisteinu. Išeiga: 23%.

Fiziniai duomenys:

ASCC eliucijos gradientas : 50% A/20 min, 50 25% A/5 min, 25%

A/izokratinis, (dėl tirpiklių žr. 17 pavyzdį). PSC : $R_f = 0.84$ n-BuOH/H₂O/HOAc = 1:1:1).

¹H-BMR (300 MHz, D₂O): δ 4.70 (2H, m, NCH), 3.30 (2H, n, SCH₂), 2.99 (2H, m, SCH₂), 2.30 (2H, t, COCH₂), 2.04 (3H, s, COCH₃), 1.57 (2H, m, CH₂), 1.30 (2H, m, CH₂), 0.86 (3H, t, CH₃).

PAMS (m/z) : 389 [MNa]⁺, 367 [MH]⁺, 349 [MH-H₂O]⁺.

23 Pavyzdys. **(R,R) N,N'-diheksanoil-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgštis):**

1 ekv. 3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesterio dihidrochlorido tetrahidrofurane (baltas skystis) suspensija maišyta ir atšaldyta iki 0°C. Į reaguojantį mišinį pridėta 4 ekv. N-4-etildiizopropilamino ir 2.2 ekv.heksanoilchlorido. Mišinys maišytas 4 valandas ledo vonioje, ir nufiltruotos baltos N-etildiizopropilamonio chlorido nuosėdos . Tirpiklis pašalintas išgarinant, esant sumažintam slėgiui, ir negryna medžiaga dar kartą ištirpinta dichlormetane. Išplovus vandeniu, organinė fazė išdžiovinta natrio sulfatu. Nufiltravus ir išgarinus tirpiklį, gautas negrynas (R,R)- N,N'-diheksanoil-3,3' -ditiobis

(2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris, kuris perkristalintas iš metanolio/vandens mišinio ir ištrintas dietileteryje.

(0.1 M) balto anksčiau minėto susidariusio dimetilesterio ir 0.5 M natrio hidroksido 10% metanolyje energingai maišyti kambario temperatūroje. Maždaug po 48 val. skaidraus tirpalo pH pakeltas iki 2, ir susidarę baltos negrynos medžiagos nuosėdos perfiltruotos ir perkristalintos iš acetono/heksano mišinio, kol gautas norimas produktas baltų kristalų pavidalu. Galutinė išeiga: 28%.

Fizikiniai duomenys:

Lyd.t. = 132-135°C. $[\alpha]_D^{25} = -164^\circ$ (C=0.501, MeOH). ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): d 8.22 (2H, d, NH), 4.49 (2H, m, CHN), 3.14 (2H, dd, CH_2S), 2.91 (2H, dd, CH_2S), 2.12 (4H, t, CH_2CO), 1.50 (4H, p, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.26 (8H, m (CH_2)₂), 0.87 (6H, t, CH_3). Analizėš Išskaičiuota,%: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 49.5; H, 7.4; N, 6.4; S, 14.7. Rasta,%: C, 49.4; H, 7.2; N, 6.2; S, 14.3.

24 Pavyzdys. **(R,R)- N,N'-di(1-okso-oktil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropiono rūgštis):**

Junginys gautas pagal būdą, aprašytą 23 pavyzdyje, naudojant oktano rūgšties chloridą kaip acilinančią medžiagą.

Pradžioje susidaręs (R,R)- N,N'-di(1-okso-oktil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris perkristalintas iš etilo acetato , o norimas junginys perkristalintas iš acetono/heptano mišinio ir pertrintas dietileteryje, kol gauta medžiaga baltų kristalų pavidalu. Galutinė išeiga: 20%.

Fizikiniai duomenys:

Lyd.t. = 105-107°C. $[\alpha]_D^{25} = -147^\circ$ (C=0.541, MeOH). ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): d 8.18 (2H, d, NH), 4.48 (2H, m, CHN), 3.17 (2H, dd, CH_2S), 2.89 (2H, dd, CH_2S), 2.12 (4H, t, CH_2CO), 1.49 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.26 (16H, m (CH_2)₄), 0.87 (6H, t, CH_3). Analizė. Išskaičiuota, %: $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 53.6; H, 8.2; N, 5.7; S, 13.0. Rasta, %: C, 53.4; H, 8.5; N, 5.7; S, 12.6.

25 Pavyzdys. **(R,R)- N,N'-di(1-okso-dodekanil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgštis):**

Junginys gautas pagal būdą, aprašytą 23 pavyzdyje, naudojant dodekano rūgšties chloridą kaip acilinančią medžiagą. Hidrolizė atlikta 20% metanolyje.

Pradžioje susidaręs (R,R) -N,N'-di(1-okso-dodekanil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgšties) dimetilesteris perkristalintas iš etilo acetato. Norimas junginys perkristalintas iš tolueno/dichlormetano mišinio, ir gauta medžiaga baltų kristalų pavidalu.

Galutinė išeiga: 23%.

Fizikiniai duomenys:

Lyd.t. = 110-112°C. $[\alpha]_D^{25} = -113^\circ$ (C=0.507, MeOH). ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): d 8.19 (2H, d, NH), 4.48 (2H, m, CHN), 3.15 (2H, dd, CH_2S), 2.89 (2H, dd, CH_2S), 2.11 (4H, t, CH_2CO), 1.49 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.25 (32H, m, (CH_2)₈), 0.87 (6H, t, CH_3). Analizė. Išskaičiuota, %: $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 59.6; H, 9.3; N, 4.6; S, 10.6. Rasta, %: C, 59.2; H, 9.4; N, 4.6; S, 10.3.

26 Pavyzdys. (S,S) -N,N'-di(2- metilpropionil)-3,3' -ditiobis (2- aminopropano rūgštis):

(17.6 g, 127 mmol) kalio karbonato ištirpinta 40 ml vandens ir 40 ml metileno chlorido azoto atmosferoje. Tirpalas atšaldytas (-10°C) ir greitai pridėta 2-metilpropionil chlorido (5.6 ml, 40 mmol) ir D-cisteino hidrochlorido monohidrato (8.7 g, 49.5 mmol). Reaguojantis mišinys maišytas kambario temperatūroje 4 valandas, po to dėta druskos rūgštis, kol mišinio pH pagal lakmuso popierėlį tapo mažesniu už 1. Pašalintas vandeninis sluoksnis ir į organinį sluoksnį pridėta petroleterio ($40-60^{\circ}$), po ko baltų kristalų pavidalu iškrito N- izobutiril- D-cisteino nuosėdos.

N- izobutiril- D-cisteinas (1 g, 5.2 mmol) ištirpintas 10 ml metanolio. Pridėta vandenilio peroksido (30%, 0.3 ml, 2.6 mmol) ir reaguojantis mišinys maišytas 6 valandas kambario temperatūroje. Išgarinus tirpiklį sumažintame slėgyje, gautas baltas besikristalizuojantis aliejus. Perkristalinus iš etilo acetato, baltu kietu pavidalu gautas norimas junginys, kuris išdžiovintas vakuumė.

Išeiga: 0.55 g (55%)

Fizikiniai duomenys: Lyd.t. = $135-137^{\circ}\text{C}$. ^1H -BMR (300 MHz, DMSO- d_6): d 8.16 (2H, d, NH), 4.47 (2H, m, CHN), 3.15 (2H, dd, CH_2S , $J=14\text{ Hz}, 5\text{ Hz}$), 2.93 (2H, dd, CH_2S , $J=14\text{ Hz}, 9\text{ Hz}$), 2.43 (2H, h, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=7\text{ Hz}$), 1.01 (12H, d, CH_3 , $J=7\text{ Hz}$).

$[\alpha]_D^{25}=+167.6$ ($c=0.516$, MeOH).

27 Pavyzdys.

A sudėtis

Tabletė, kurios sudėtyje yra 10 mg aktyvios medžiagos:

Aktyvi medžiaga	10 mg
Laktozė	100 mg
Bulvių krakmolai	50mg
Polivinilpirolidonas	5 mg
Mikrokristalinė celiuliozė	15 mg
Magnio stearatas	1 mg

B sudėtis

Tiesioginio suspaudimo tabletė, kurios sudėtyje yra 5 mg aktyvios medžiagos:

Aktyvi medžiaga	5 mg
Laktozė, bevandė	150 mg
Mikrokristalinė celiuliozė	50 mg
Koloidinis silicio dioksidas	1 mg
Magnio stearatas	2 mg

Jeigu reikia, gautos tabletės gali būti padengtos plėvele, pavyzdžiui iš hidroksipropilmetilceliuliozės, hidroksipropilceliuliozės arba dimetilaminoetilmetakrilato metakrilato rūgšties esterio kopolimeru.

C sudėtis

Tirpalas injekcijoms , kurio sudėtyje yra 1 mg/ml aktyvios medžiagos

Aktyvi medžiaga	1.0 mg
Natrio chloridas	8.8 mg
Vanduo injekcijoms	iki 1 ml

D sudėtis

Peroralinis tirpalas, kurio sudėtyje yra 1 mg/ml aktyvios medžiagos

Aktyvi medžiaga	1.0 mg
Sorbitolis	150 mg
Glicerolis	100 mg
Dvinatrio edetatas	0.5 mg
Prezervatorius	kiek reikia
Skonį suteikianti medžiaga	kiek reikia
Išgrynintas vanduo	iki 1 ml

E sudėtis

Miltelinis aerosolis, kurio dozė 1 mg

Mikronizuota aktyvi medžiaga gali būti pridėta į miltelinį inhaliatorių, pavyzdžiui Turbuhaler^R, duodantį 1 mg/dozei.

Išradimo junginių poveikio tyrimas pagal lėto tipo hiperjautrumo reakcija
pelėms

Išradimo junginių savybę stimuliuoti imuninį atsaką iliustruoja pelių pagal lėto tipo hiperjautrumo (LTHR) reakcija.

Panaudoti pelių Balb/C patinai ir patelės, gauti iš Borihotsgaard (Danija) ir Charlie Rivers (Anglija), ir svėrę 18 - 20 g. Antigenu šiuose tyrimuose panaudotas 4-etoksimetilen-2-feniloksazonas (EFO), kuris gautas iš BSH (Anglija).

0 Diena. Pelės sensibilizuotos, į paodį suleidus 150 ml 3% EFO tirpalo absoliutaus spirito ir acetono, santykiu (3:1) mišinyje, nuskustose krūtinės ir pilvo srityse. Peroralinis gydymas šiuo junginiu pradėtas iškart po sensibilizacijos ir tęstas 6 dienas. Teigiamai kontrolei naudotas tirpiklis (fosfatinis buferis, pH 7.0). Septintą dieną po sensibilizacijos (6 diena) visų pelių abi ausys iš abiejų pusių paveiktos lokaliai suleidus 20 ml 1% EFO tirpalą alyvų aliejuje. Ausies storis išmatuotas prieš paveikimą ir po 24 arba 48 valandų, tam naudojant Oditest spyruoklinį instrumentą, kuriuo matuojamas odos raukšlės storis. Paveikta ir matuota, anestezavus pentabarbitaliu. LTHR reakcijos intensyvumas nustatytas pagal formulę:

$T_{t\ 24/28} - T_{t0}$ ir išreikštas mm, kur t_0 ir $t_{24/48}$ yra ausies storio reikšmės individualiame teste iki paveikimo ir atitinkamai po 24 bei 48 valandų. Gauti duomenys pateikti vidutinėmis reikšmėmis $\pm$ skenuojanti elektroninė mikroskopija (S.E.M.) Išsimėtymo dydis tarp grupių reikšmių nustatytas pagal Stjudento dvejetainį pasiskyrstimo kriterijų. 1 lentelėje pateikti gauti tyrimų, atliktų po 24 ir 48 valandų rezultatai, išreikšti ausies storio padidėjimo % lyginant su nepaveikta ausimi.

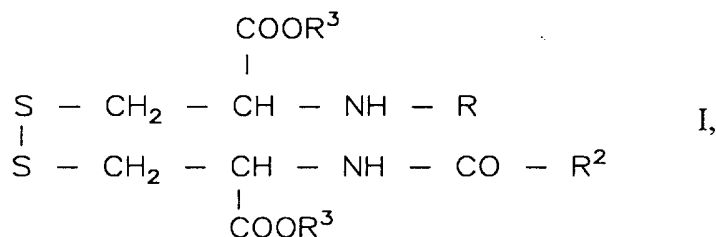
1 Lentelė

Imunostimuliacinis aktyvumas			padidėjimo %, 24 val 0.03 3.0 mmol/kg		padidėjimo %, 48 val 0.03 3.0 mmol/kg	
R	R ²	R ³				
C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂	CH ₃	110 ^{xxx}	92 ^{xx}	17 ^x	27 ^{xxx}
H-C ₅ H ₁₁	H-C ₅ H ₁₁	CH ₃	73 ^{xx}	86 ^{xx}	51 ^{xxx}	45 ^{xxx}
H-C ₇ H ₁₅	H-C ₇ H ₁₅	CH ₃	58 ^{xxx}	52 ^{xxx}	28 ^{xx}	20 ^x
H-C ₇ H ₁₅	H-C ₇ H ₁₅	C ₂ H ₅	49 ^{xxx}	7	0	0
COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	14 ^x		26 ^x	27 ^x
COCH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	17	18	27 ^{xx}	62 ^{xxx}
COCH ₃	C(CH ₃) ₃	H	24 ^x	26 ^x	14	17 ^x
H	CH(CH ₃) ₂	H	37 ^{xx}	31 ^{xxx}		

x, xx, xxx : R < 0.05, 0.01, 0.001

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai pagal bendrą formulę



kurioje R yra vandenilis arba grupė $-\text{CO}-\text{R}^1$, kurioje R^1 yra metilas, etilas, n-propilas, n-butilas, n-pentilas, n-heksilas, n-heptilas, n-oktilas, n-nonilas, n-decilas, n-undecilas, izo-propilas, l-metilpropilas, tret. butilas, 3-metilbutilas arba 2-metilbutilas, R^2 yra metilas, etilas, n-propilas, n-butilas, n-pentilas, n-heksilas, n-heptilas, n-oktilas, n-nonilas, n-decilas, n-undecilas, izo-propilas, l-metilpropilas, tret. butilas, 3-metilbutilas arba 2-metilbutilas, ir R^3 yra vandenilis, metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas arba izobutilas, su sąlyga, kad R^1 ir R^2 nėra vienu metu metilas, ir dar su sąlyga, kad kuomet R^3 yra vandenilis, tai R^1 ir R^2 nėra vienu metu n-propilas arba n-heptilas, arba fiziologiškai priimtina jų druska ir/arba jų stereocheminis izomeras.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra vandenilis arba grupė $-\text{CO}-\text{R}^1$, kurioje R^1 yra metilas, etilas, n-propilas, n-butilas, n-pentilas, n-heksilas, n-heptilas, n-oktilas, n-nonilas, n-decilas, n-undecilas, izo-propilas, l-metilpropilas, tret. butilas, 3-metilbutilas arba 2-metilbutilas, R^2 yra metilas, etilas, n-propilas, n-butilas, n-pentilas, n-heksilas, n-heptilas, n-oktilas, n-nonilas, n-decilas, n-undecilas, izo-propilas, l-metilpropilas, tret. butilas, 3-metilbutilas arba 2-metilbutilas, ir R^3 yra vandenilis, metilas, etilas, su

sąlyga, kad R^1 ir R^2 nėra vienu metu metilas ir dar su sąlyga, kad kuomet R^3 yra vandenilis, tai R^1 ir R^2 nėra vienu metu n-propilas arba n-heptilas.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 ir R^2 yra izopropilas, o R^3 yra metilas.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 ir R^2 yra n-pentilas, o R^3 yra metilas.

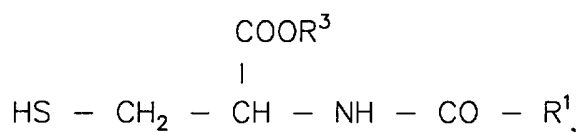
5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 ir R^2 yra n-heptilas, o R^3 yra metilas arba etilas.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 ir R^2 yra vienu metu izopropilas, o R^3 yra vandenilis.

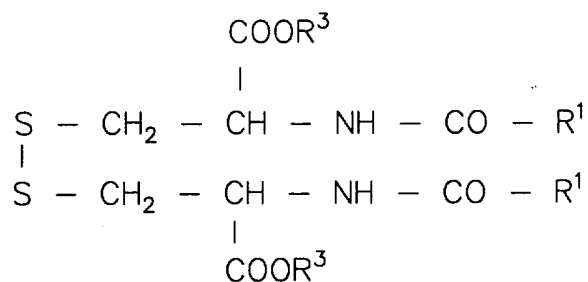
7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 ir R^2 yra vienu metu tret. butilas, o R^3 yra vandenilis.

8. Junginio pagal bendrą formulę I kaip aprašyta 1 punkte gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) oksiduoja N-acilcisteino darinį formulės

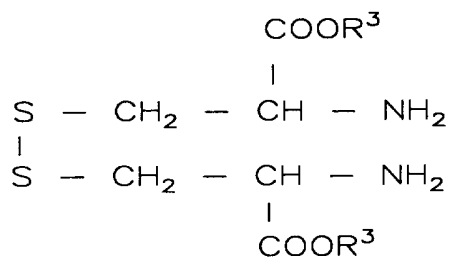


kurioje R^1 ir R^3 yra tokie kaip apibrėžti anksčiau arba kada R^3 yra vandenilis, pasirenkama šarminė jų druska ir susidaro junginys formulės

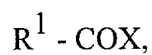


arba

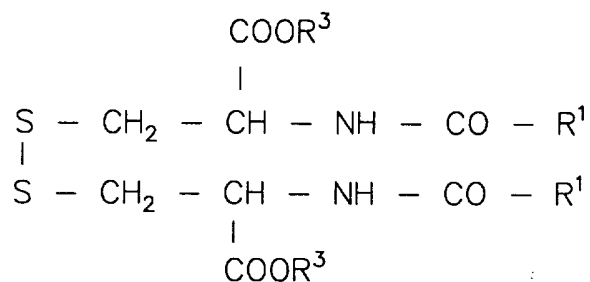
b) vykdo reakciją, dalyvaujant tinkamai bazei, junginio formulės



arba jo druskos, kurioje R^3 yra kaip aprašytas aukščiau, su junginiu formulės

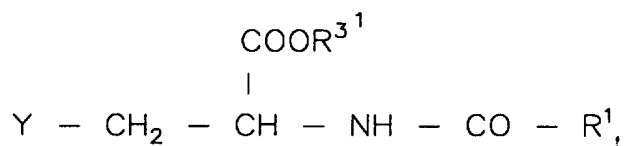


kurioje R^1 yra kaip aprašytas aukščiau, o COX yra reaguojanti grupė, galinti reaguoti su amino grupe, ir sudaryti amido grupę, susidarant junginiui formulės

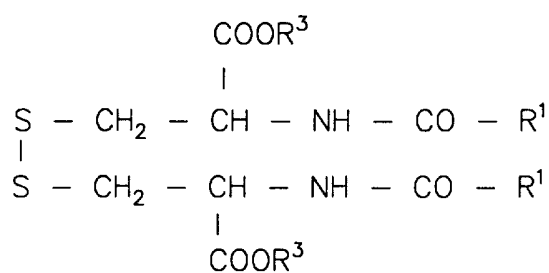


arba

c) vykdo reakciją 2 - (N -acilamino) - 3 - halogenpropano rūgšties darinio formulės

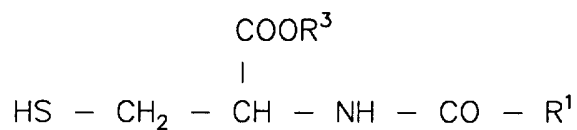


kurioje R^1 yra kaip aprašytas aukščiau, R^{3^1} yra R^3 , kaip aprašytas aukščiau, arba rūgštinė arba bazinė labili organinė grupė ir Y yra halogeno atomas, su sieros arba disulfido dianijonu, dalyvaujant bazei, susidarant junginiui formulės

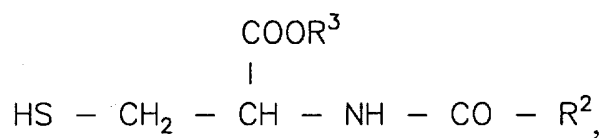


arba

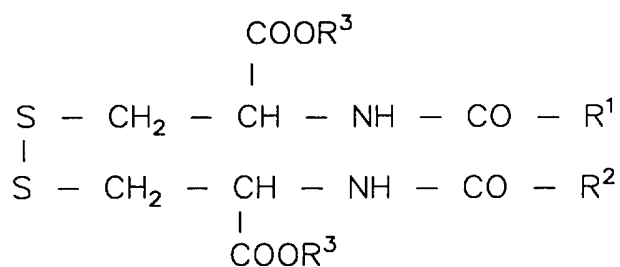
d) oksiduoja N-acilcisteino esterių darinių mišinį formulių



ir

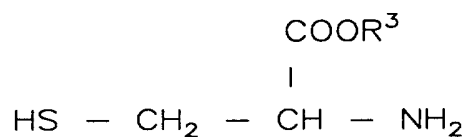


kurioje R^1 , R^2 ir R^3 yra kaip aprašyti aukščiau arba kada R^3 yra vandenilis, pasirenkama šarminė jų druska, ir susidaro junginys formulės

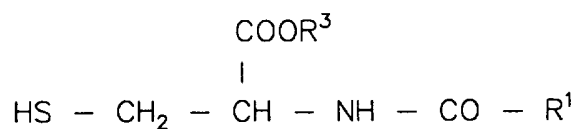


arba

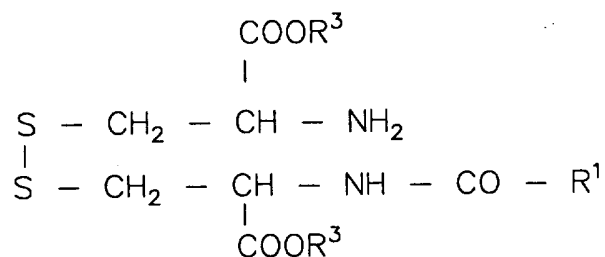
e) oksiduoja cisteino arba cisteino esterio ir N-acilcisteino darinio mišinį formulių



arba jo druską ir

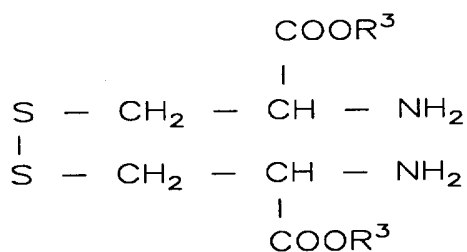


arba jo šarmines arba hidrochlorido druskas, kuriose R^1 ir R^3 yra kaip aprašyti aukščiau, ir susidaro junginys formulės

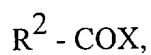


arba jo druska, arba

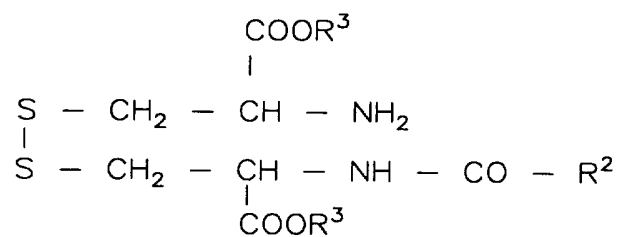
f) vykdo reakciją, dalyvaujant tinkamai bazei, ir esant pertekliui cisteino arba cistino diesteriui formulės



ar jo druskos, kurioje R^3 yra kaip aprašytas aukščiau, su junginiu formulės

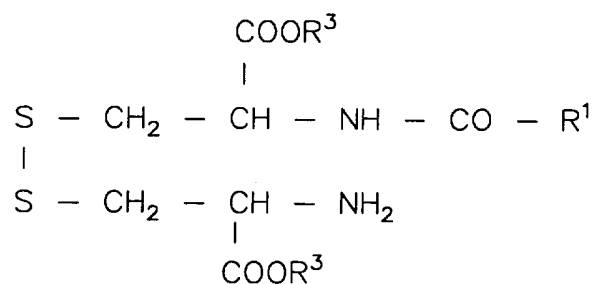


kurioje R^2 ir COX yra kaip aprašyti aukščiau, susidarant junginiui formulės

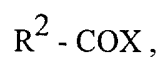


arba

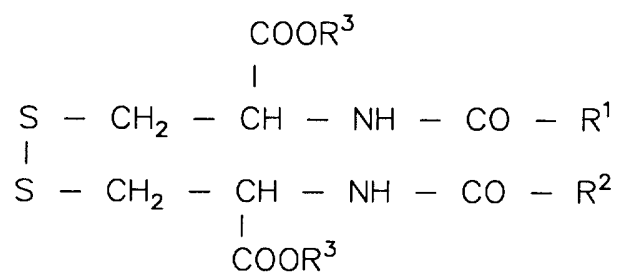
g) vykdo reakciją, esant tinkamai bazei, junginio formulės



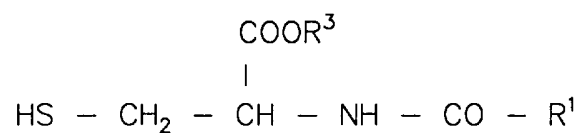
arba jo druskos, kurioje R^1 ir R^3 yra kaip aprašyti aukščiau, su junginiu formulės



kurioje R^2 ir COX yra kaip aprašyti aukščiau, susidarant junginiui formulės

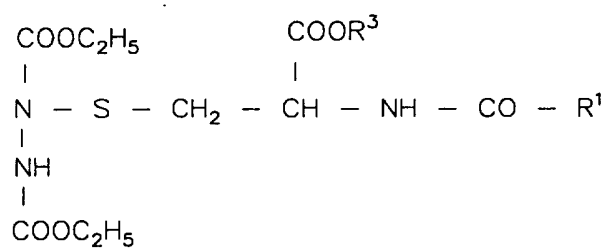


h) vykdo reakciją N-acilcisteino darinio formulės

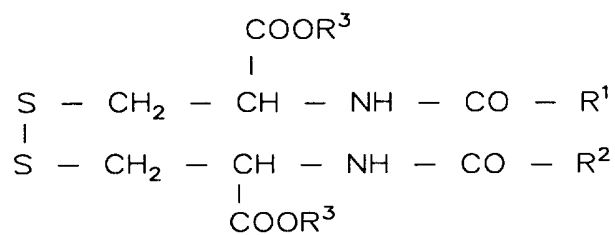


arba jo druskos,

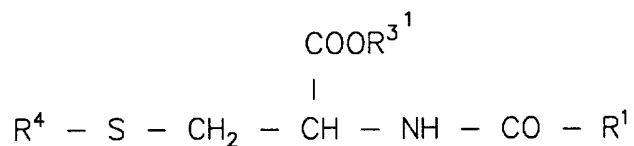
kurioje R^1 ir R^3 yra kaip aprašyti aukščiau, su aktyvuojančiu reagentu, susidarant aduktui formulės

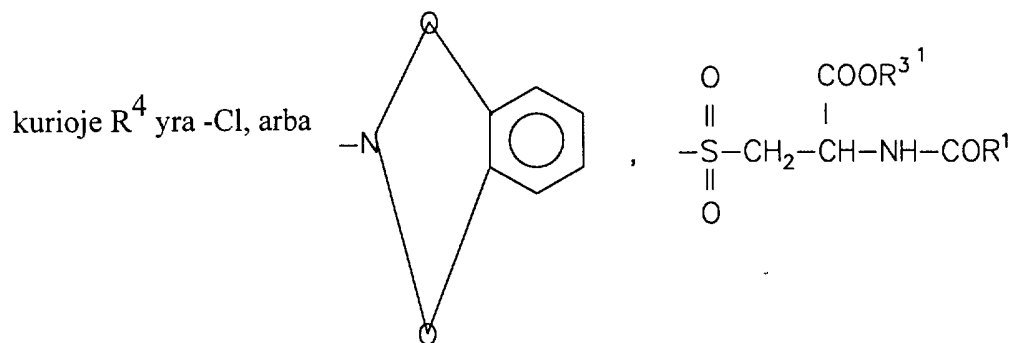


toliau reaguojant su antru, skirtingu arba tuo pačiu N-acilcisteinu arba cisteino esterio dariniu, susidaro junginys formulės

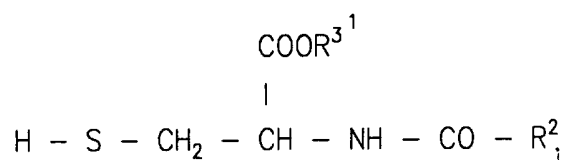


i) vykdo reakciją junginio formulės

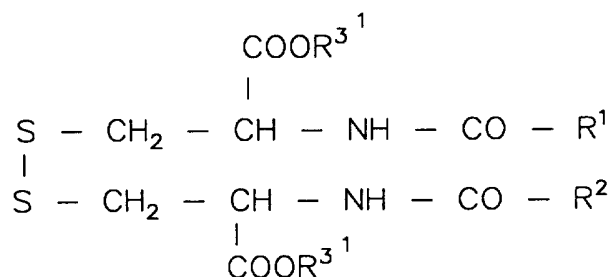




ir R^1 ir R^{31} yra kaip aprašyti aukščiau, su junginiu formulės

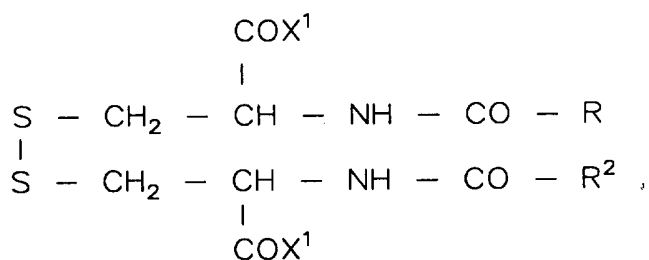


kurioje R^2 ir R^{31} yra kaip aprašyti aukščiau, susidarant junginiui formulės

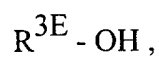


po to, jeigu norima, kad $R^3 = \text{H}$, pašalina apsauginę grupę R^{31} , arba

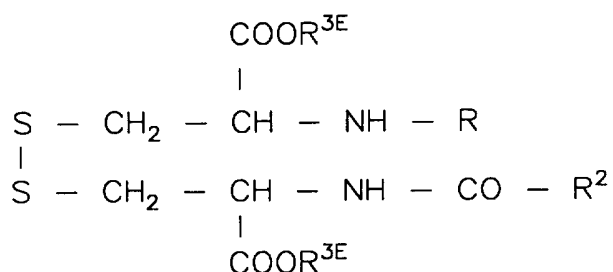
j) esterifikuoja junginį formulės



kurioje R ir R^2 yra kaip aprašyti aukščiau, o X^1 yra OH arba halogeno atomas, junginiu formulės

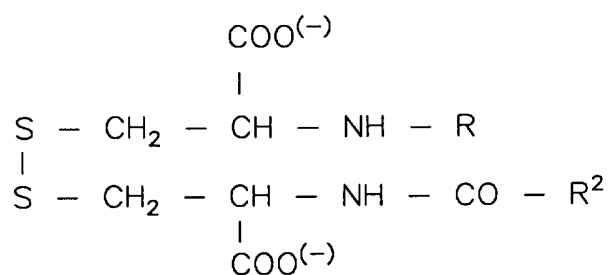


kurioje R^{3E} yra metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas arba izobutilas, susidarant junginiui formulės

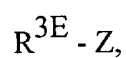


arba

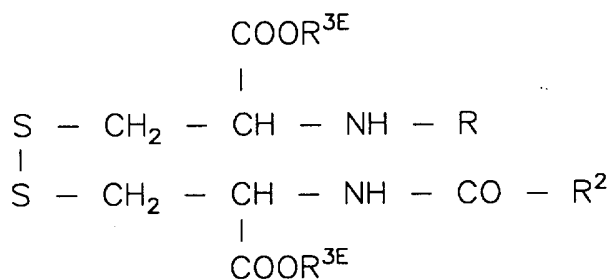
k) alkilina junginį formulės



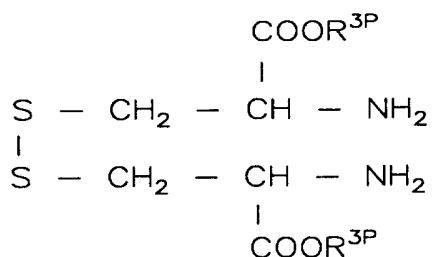
kurioje R ir R^2 yra kaip aprašyti aukščiau, junginiu formulės



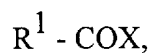
kurioje R^{3E} yra aprašytas aukščiau, o Z yra halogenas, alkilsulfatas, tozilas arba kitas nukleofilas, ir susidaro junginys formulės



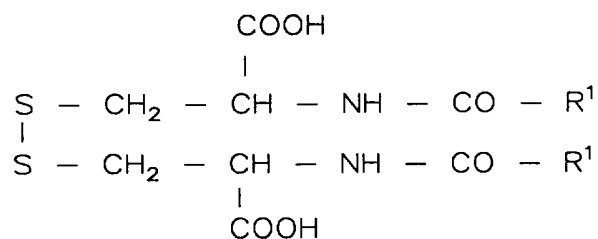
l) vykdo reakciją, esant tinkamai bazei, cistino darinio su apsaugota karboksilo grupe formulės



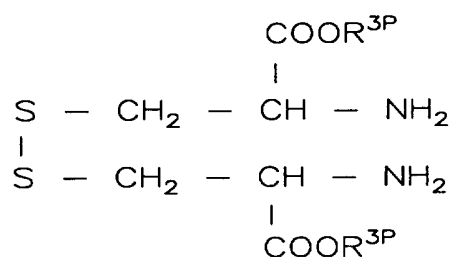
arba jo hidrochlorido druskos, kurioje R^{3P} yra rūgštinė ar bazinė labili organinė grupė, su junginiu formulės



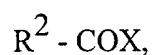
kurioje R^1 yra aprašytas aukščiau, o COX yra reaguojanti grupė, galinti reaguoti su amino grupe ir sudaryti amido grupę, po to pašalina apsauginę grupę R^{3P} , sudarant junginiui formulės



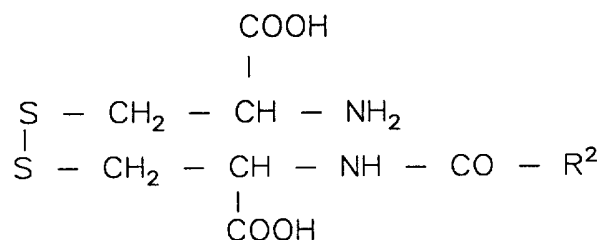
m) vykdo reakciją, esant šarminei aplinkai, cistino darinio su apsaugota karboksilo grupe formulės



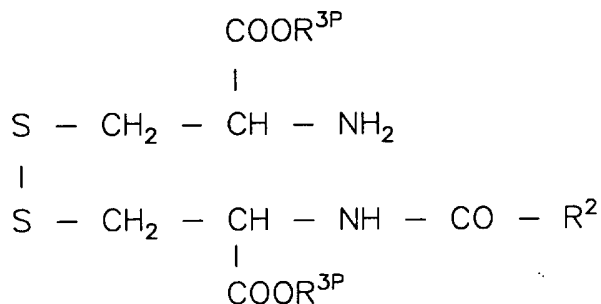
arba jo hidrochlorido druskos, kur $\text{R}^{3\text{P}}$ yra kaip aprašytas aukščiau, su junginiu formulės



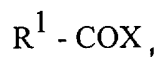
kurioje R^2 ir COX yra kaip aprašyti aukščiau, ir po to pašalina apsauginę $\text{R}^{3\text{P}}$ grupę, susidarant junginiui formulės



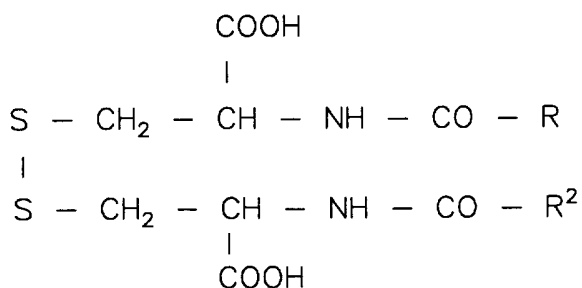
n) vykdo reakciją cistino darinio su apsaugota karboksilo grupe formulės



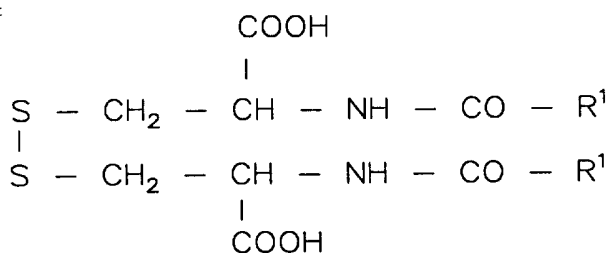
arba jo hidrochlorido druskos, kurioje R^2 ir $\text{R}^{3\text{P}}$ yra kaip aprašyti aukščiau, su junginiu formulės



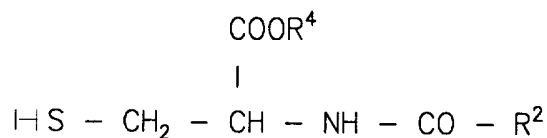
kurioje R^1 ir COX yra kaip aprašyti aukščiau, ir po to pašalina apsauginę grupę $\text{R}^{3\text{P}}$, susidarant junginiui formulės



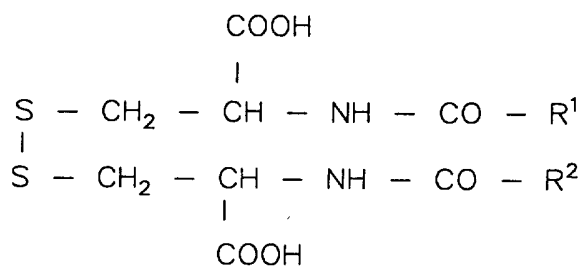
o) vykdo pusiausvyrą šarminiame vandens tirpale cistino darinio ir cisteino darinių mišinio formulį



ir



arba jų šarminių druskų, kuriose R^1 ir R^2 yra kaip aprašyti aukščiau, susidarant junginiui formulės



ir galiausiai, jei norima, paverčia junginius, gautus pagal bet kurį iš a)-o) būdų į fiziologiškai priimtina druską.

9. Farmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jo sudėtį kaip aktyvi medžiaga įeina junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų.

10. Farmacinis preparatas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra dozuotos formos.

11. Farmacinis preparatas pagal 9 ir 10 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jo sudėtį įeina aktyvi medžiaga kartu su farmaciškai priimtinu nešikliu.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, skirtas panaudoti kaip terapiškai aktyvi medžiaga.

13. Vaistų su imunomoduliuojančiu poveikiu gavimo būdas, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad panaudoja junginius pagal bet kurį iš 1-7 punktų.

14. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, skirtas panaudoti žinduolių, įskaitant
žmogų, ligų, susijusių su imuninės sistemos defektais, gydymui.