

(19)



(10) **LT 3416 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3416**

(21) Paraiškos numeris: **IP715**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 25**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 09 25**

(60) SU duomenys: **PCT/EP 90/01800, 1990 10 24**

(31,32,33) Prioritetas: **40 16 178.1, 1990 05 18, DE**
40 17 020.9, 1990 05 26, DE
40 17 043.8, 1990 05 26, DE

(72) Išradėjas:
Robert Ryder Bartlett, DE
Friedrich-Johannes Kaemmerer, DE

(73) Patent savininkas:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D-65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Izoksazol-4-karboninės rūgšties amidai, hidroksialkilidencianacto rūgšties amidai, vaistai, į kuriuos įeina šie junginiai ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

Izoksazol-4-karboninės rūgšties amidų dariniai ir hidroksialkiliden-cianacto rūgšties amidų dariniai, tinkami vėžinių susirgimų gydymui. Šie junginiai gali būti gaunami žinomais būdais. Dalis šių junginių yra nauji ir tinka reumatinį susirgimų gydymui.

Šis išradimas yra skirtas izoksazol-4-karboninės rūgšties amidams ir hidroksialkilidencianacetamido dariniams, kurie siūlomi naudoti kaip vaistai gydant vėžinius susirgimus, šių junginių farmacinėms kompozicijoms ir jų pagaminimo būdui.

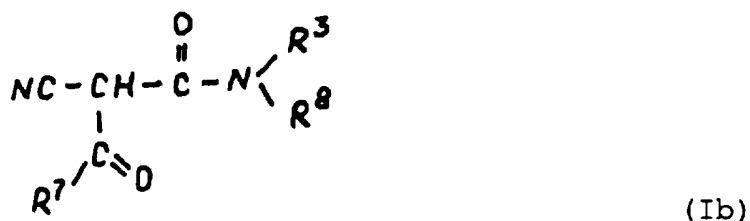
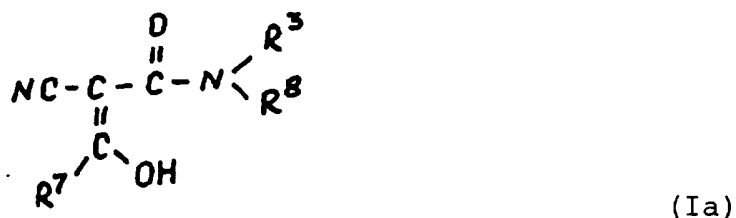
Junginiai gali būti gaunami žinomais metodais. Kai kurie iš jų yra nauji junginiai ir gali būti panaudojami taip pat ir reumatinų susirgimų gydymui.

Literatūroje aprašyta keletas izoksazol-4-karboninės rūgšties amidų gavimo būdų (DE 25 24 959; DE 26 55 009; DE 34 05 727). Iš Europos patento 13 376 yra žinoma, kad 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties 4-trifluormetilanilidas dėl savo farmakologinių savybių gali būti panaudojamas, kaip priešreumatinė, priešūždegiminė, temperatūrą mažinanti ir nuskausminanti vaistinė medžiaga, o taip pat ir gydant išsėtinę sklerozę. Šiame patente taip pat aprašytas ir šio junginio gavimo būdas.

Neseniai buvo rasta, kad izoksazol-;-karboninės rūgšties amidai, kurių formulė (I), ir hidroksialkilidencianacto rūgšties amidai, kurių formulė (Ia), bei jų tautomerinė forma (Ib) pasižymi priešnavikiniu aktyvumu. Daugelis žinomų priešnavikinių medžiagų gydymo metu sukelia pašalinius efektus, tokius kaip pykinimas, vėmimas arba viduriavimas, ir tai reikalauja gydymo ligoninėje. Be to, šie vaistai keičia kitų autogeninių ląstelių apykaitos greitį ir sukelia tokius simptomus, kaip, pavyzdžiui, plaukų išslinkimą arba mažakraujystę (anemiją). Tokių simptomų nepastebima, gydant žmones ir gyvūnus (I) formulės junginiais. Šios veikliosios medžiagos, priešingai negu iki šiol žinomos citotoksinės priešvėžinės medžiagos, nekenkia imuninei sistemai (Bartlett, Int. J. Immunopharmac., 1986, 8: 199-204). Tokiu būdu atsiveria

nauji navikinės terapijos keliai, nes nepakenkiama autogeninės apsaugos sistemai, o navikinių ląstelių augimas yra stabdomas. Netikėtai buvo rasta, kad šios medžiagos slopina daugumą navikinių ląstelių, tuo tarpu
 5 imuninės sistemos ląstelės, kaip, pavyzdžiui, T-limfocitai, slopinamos tiksliai tuo atveju, jeigu medžiagos koncentracija yra 50 kartų didesnė.

Taigi, šis išradimas priskiriamas pritaikymui vaistų, skirtų vėžinių susirgimų gydymui, į kuriuos įeina
 10 mažiausiai vienas junginys, kurio formulė I, Ia arba Ib



ir, esant reikalui, jo stereoizomerinės formos ir/arba, esant reikalui, bent viena iš jo fiziologiškai tinkamų druskų, gavimui, kur

- R^1 yra a) vandenilis,
- b) C_{1-6} -alkilas,
- 5 c) C_{1-4} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip
- 1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas;
- 10 d) fenilas;
- R^2 yra a) vandenilis;
- 15 b) C_{1-4} -alkilas;
- c) fenil- C_{1-2} -alkilas, ypatingai benzilas;
- d) C_{2-3} -alkenilas;
- 20 R^3 yra a) viena-, dvi- arba triciklinė nesoti heterociklinė grupė, turinti 3-13 C-atomų, ir 1-4 heteroatomus tokius kaip deguonis, sieras ir azotas, iš kurių daugiausia vienas atomas yra skirtingas nuo azoto, kuri yra nepakeista, arba turi vieną, arba keletą pakaitų, tokių kaip:
- 25 1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 30 2) C_{1-4} -alkilas,
- 3) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keletas pakaitų, tokių kaip:
- 35

3.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,

4) C_{1-3} -alkoksigrupė,

5) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba
keletas pakaitų, tokių kaip:

5.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,

6) nitrogrupė,

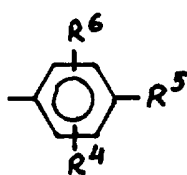
7) hidroksilas,

8) karboksilas,

9) karbamoilas,

10) oksogrupė;

b) grupė, kurios formulė II



(II),

kurioje R^4 , R^5 ir R^6 gali būti vienodi arba
skirtingi ir yra:

1) vandenilis,

2) C_{1-3} -alkilas,

3) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba
keletas pakaitų, tokių kaip:

- 3.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,
- 5 4) R^4 yra vandenilis ir R^5 ir R^6 kartu su II
formulės fenilo žiedu sudaro naftaleno
žiedą,
- 10 5) R^4 yra vandenilis ir R^5 ir R^6 sudaro
metilendioksigrupę,
- 6) C_{1-3} -alkoksigrupė,
- 15 7) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba
keletas pakaitų, tokių kaip:
- 7.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,
- 20 8) C_{1-3} -alkilmerkaptogrupė,
- 9) C_{1-3} -alkilmerkaptogrupė, kurioje yra
vienas arba keletas pakaitų, tokių kaip:
- 25 9.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,
- 10) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
arba jodas,
- 30 11) nitrogrupė,
- 12) cianogrupė,
- 35 13) hidroksilas,
- 14) karboksilas,

- 15) C_{1-3} -alkilsulfonilas,
- 5 16) karbalkoksigrupė, turinti 1-3 C-atomus
alkilo grandinėje,
- 17) benzoilas,
- 10 18) benzoilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:
 - 18.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,
 - 15 18.2) C_{1-3} -alkilas,
 - 18.3) C_{1-3} -alkoksigrupė,
- 20 19) fenilas,
- 20 20) fenilas, kuriame yra vienas arba keletas
pakaitų, tokių kaip:
 - 25 20.1) C_{1-3} -alkoksigrupė,
 - 20.2) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,
 - 30 20.3) C_{1-3} -alkilas
- 21) fenoksigrupė,
- 22) fenoksigrupė, kurioje yra vienas arba
keletas pakaitų, tokių kaip:
- 35

22.1) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra
vienas arba keletas pakaitų, tokių
kaip:

5 22.1.1) halogenas, kaip fluoras,
chloras, bromas arba jodas,

22.2) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,

10

22.3) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas
arba keletas pakaitų, tokių kaip:

15 22.3.1) halogenas, kaip fluoras,
chloras, bromas arba jodas;

c) grupė, kurios formulė III



20 kurioje

R^{10} yra 1) vandenilis,

2) C_{1-4} -alkilas,

25

n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 12,

30 d) R^2 ir R^3 kartu su azotu, prie kurio jie yra
prijungti, sudaro 4-9-nari žiedą, kuriame yra
pakaitai, tokie kaip:

1) karbonilas prie C-atomo, esančio greta N-
atomo;

35 e) R^2 ir R^3 kartu su azotu, prie kurio jie prijungti,
sudaro 5-6-nari žiedą, kurio formulė IV



(IV)

kurioje W yra:

- 1) $-\text{CH}_2-$,
- 5 2) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- 3) $-\text{CH}_2-\text{CH}-$,
 |
 CH_3
- 10 4) $-\text{CH}_2-\text{CH}-$,
 |
 C_2H_5
- 15 5) $-\text{CH}_2-\text{CH}-$,
 |
 OH
- 6) $-\text{CH}_2-\text{O}-$ arba
- 20 7) $-\text{CH}_2-\text{S}-$;

R^7 yra a) vandenilis,

25 b) C_{1-17} -alkilas,

c) C_{1-3} -alkilas, kurime yra vienas arba keletas pakaitų, tokių kaip halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

30

d) fenil- C_{1-2} -alkilas, ypatingai benzilas;

R^8 yra a) vandenilis,

35 b) metilas,

c) C_{2-3} -alkenilas.

Iš tokių vaistų tinkamiausi yra 5-metilizoksazol-4-
 5 karboninės rūgšties 4-trifluormetililidas (1 junginys) ir
 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-trifluormetil)ami-
 das (2 junginys).

I formulės junginių fiziologiškai tinkamos druskos yra,
 10 pavyzdžiui, šarminių metalų, žemės šarminių metalų ir
 amonio druskos, tame tarpe ir organinių amonio bazių
 druskos.

Viena-, dvi- arba triciklinė nesoti heterociklinė
 15 grupė, turinti 3-13 C-atomų, yra, pavyzdžiui, tienilas,
 piridilas, pirimidinilas, pirazinilas, piridazinilas,
 imidazolilas, tiazolilas, tiazolinilas, oksazolilas,
 tiadiazolilas, benzoksazolilas, benzimidazolilas, chino-
 lilas, pirazolilas, akridinilas, indolilas, tetrazolilas
 20 arba indazolilas.

I formulės junginiai ir jų fiziologiškai tinkamos
 druskos, tarp kitko, tinka daugelio vėžinių susirgimų
 gydymui. Vėžio formos, kurias ypatingai gerai slopina
 25 šie junginiai, yra, pavyzdžiui, leukemija, būtent
 chroniška T- ir B-tipo ląstelių leukemija, limfmazgių
 vėžys, pavyzdžiui, Hodžkino arba ne-Hodžkino limfoma,
 karcinomos, sarkomos ir odos vėžys. Veikliosios
 medžiagos gali būti naudojamos arba vienos, pavyzdžiui,
 30 mikrokapsulėse, arba jų mišiniai, arba kartu su
 tinkamomis pagalbinėmis medžiagomis ir/arba medžiagomis-
 nešėjais.

I, Ia ir Ib junginiai sintetinami žinomais būdais
 35 (DE 2 524 959; DE 2 655 099; DE 3 404 727; DE 2 524 929; DE
 2 557 003).

I, Ia arba Ib formulių junginiai gaunami, veikiant

a) junginį, kurio formulė V:



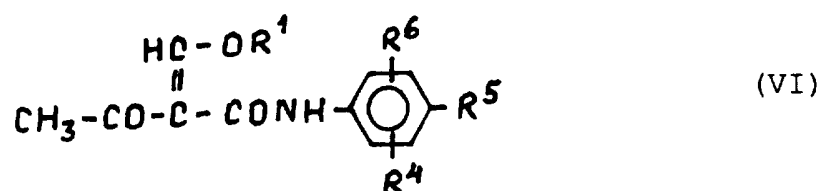
5 kurioje X yra halogenas, geriausia chloras arba bromas, ir R^1 yra toks, kaip nurodyta, aprašant I formulę, aminu, kurio formulė VI:



kurioje R^2 ir R^3 turi, aprašant I formulę, nurodytas reikšmes;

10 arba

b) junginį, kurio formulė VI:



kurioje R^1 yra C_{1-4} -alkilas, o R^4 , R^5 ir R^6 turi, aprašant I formulę, nurodytas reikšmes

15

veikiant geriausiai bent jau ekvimoliariniu kiekiu hidroksilamino organiniame tirpiklyje;

arba

20

c) veikiant junginį, kurio formulė V, kurioje X ir R^1 turi aukščiau aprašytas reikšmes, pirminiu alifatiniu aminu, kurio formulė VII:



5

kurioje n ir R^{10} turi, aprašant I formulę, nurodytas reikšmes;

arba

10

d) veikiant junginį, kurio formulė V, kurioje X ir R^1 turi aukščiau aprašytas reikšmes, laktamu, kurio formulė VIII:



kurioje m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 6;

15

arba

e) veikiant junginį, kurio formulė V, kurioje X ir R^1 turi aukščiau aprašytas reikšmes, aminu, kurio formulė IX:

20

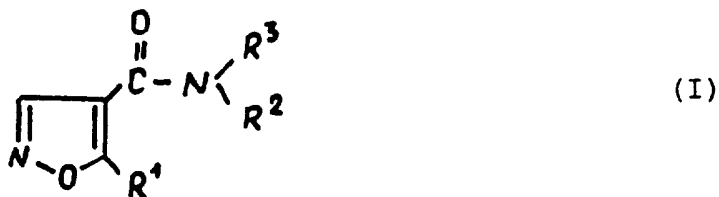


kurioje W turi, aprašant I formulę, nurodytas reikšmes;

arba

f) I formulės junginiai, esant bazėms, paverčiami į atitinkamus Ia arba Ib formulės junginius.

5 Dar vienas šio išradimo objektas yra nauji junginiai, kurių formulė (I)



esant reikalui, jų stereoizomerinės formos ir/arba, tam tikromis sąlygomis, jų fiziologiškai tinkamos druskos, kur

10 R^1 yra a) vandenilis,

b) C_{2-6} -alkilas,

15 c) C_{1-4} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

20 d) fenilas;

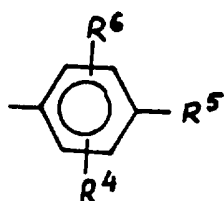
R^2 yra a) vandenilis,

b) C_{2-3} -alkenilas,

25 c) benzilas;

R^3 yra a) piridilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

- 5
- 1) vandenilis,
 - 2) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
 - 3) nitrogrupė,
 - 4) C_{1-3} -alkilas,
 - 10 5) C_{1-3} -alkoksigrupė;
- b) grupė, kurios formulė II,

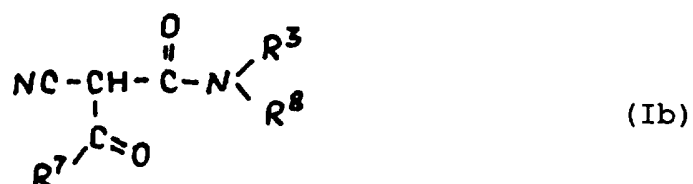
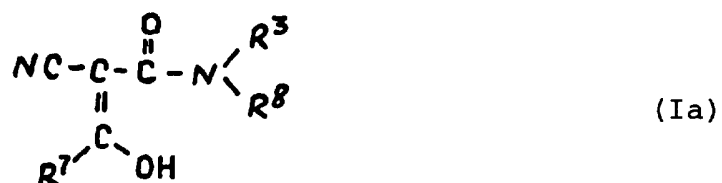


(II)

- 15 kurioje R^4 , R^5 ir R^6 yra vienodi arba skirtingi ir yra 1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 2) nitrogrupė,
 - 3) vandenilis,
 - 20 4) benzoilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 4.1) halogenas, kaip fluoras, chloras
25 bromas arba jodas,
 - 4.2) metilas,
 - 4.3) metoksigrupė,

- 5) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 5.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas;
- 6) C_{1-4} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 6.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
 - 7) hidroksilas,
 - 8) alkilsulfonilas, kurio alkilo grandinėje yra 1-3 C-atomai,
 - 9) R^4 yra vandenilis, o R^5 ir R^6 kartu sudaro metilendioksigrupę,
 - 10) cianogrupė,
 - 11) C_{1-3} -alkilmerkaptogrupė,
 - 12) benzoilas,
 - 13) C_{1-3} -alkilas;
- c) pirimidinilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 1) C_{1-3} -alkilas;
- d) indolilas,
- e) indazolinilas.

Kitas išradimo objektas yra nauji junginiai, kurių formulė Ia arba Ib:



5 esant reikalui, jų stereoizomerinės formos ir/arba,
esant reikalui, jų fiziologiškai tinkamos druskos, kurioje

 R^3, R^7 ir R^8 yra:

- 10 a) R^7 yra 1) vandenilis,
2) C_{2-4} -alkilas,
- 15 R^8 yra 1) vandenilis,
2) metilas,
- 20 R^3 yra 1) fenilas,
2) fenilas, kuriame yra vienas arba
keli pakaitai, tokie kaip:
2.1) halogenas,

16

2.2) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra
vienas arba keli pakaitai,
tokie kaip halogenas, kaip
fluoras, chloras, bromas
arba jodas;

5

b) R^7 yra 1) vandenilis,

2) C_{1-4} -alkilas,

10

3) CF_3 ,

R^8 yra 1) vandenilis,

15

2) metilas,

3) C_{2-3} -alkenilas,

R^3 yra 1) piridilas,

20

2) piridilas, kuriame yra vienas
arba keli pakaitai, tokie kaip:

2.1) halogenas, kaip fluoras,
chloras, bromas arba jodas,

25

2.2) C_{1-3} -alkilas,

3) pirimidinilas, kuriame yra
pakaitai, aprašyti 2),

30

4) tiazolilas, kuriame yra pakaitai,
aprašyti 2)

35 ir

17

4.1) alkoksikarbonilas, kurio
alkilo grandinėje yra 1-
3 C-atomai,

5

5) benzotiazolilas, kuriame yra
pakaitai, aprašyti 2),

6) benzimidazolilas, kuriame yra
pakaitai, aprašyti 2),

10

7) indazolilas, kuriame yra pakaitai,
aprašyti 2),

15

8) fenilas, kuriame yra vienas arba
keli pakaitai, tokie kaip:

8.1) benzoilas,

20

8.2) benzoilas, kuriame yra
pakaitai, tokie

kaip:

25

8.2.1) halogenas, kaip fluoras,
chloras, bromas arba jodas,

8.2.2) C_{1-3} -alkilas,

30

8.2.3) C_{1-3} -alkoksigrupė,

35

8.2.4) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje
yra vienas arba keli pakaitai,
tokie kaip halogenas, kaip
fluoras, chloras, bromas arba
jodas,

8.3) karboksilas,

8.4) hidroksilas;

- 5 c) R^7 yra 1) vandenilis,
2) C_{1-4} -alkilas,
- 10 R^8 yra 1) vandenilis,
2) metilas,
- 15 R^3 yra 1) grupė, kurios formulė III:
 $-CH_2)_4 COOR^{10}$ (III), kurioje R^{10} yra
1.1) vandenilis,
1.2) C_{1-4} -alkilas;
- 20 d) R^7 yra 1) vandenilis,
2) C_{1-4} -alkilas,
- 25 R^8 ir R^3 kartu su azotu, prie kurio jie yra
prijungti, sudaro 4-9-nari žiedą,
 kuriame yra pakaitas
2.1) karbonilas prie C-atomo,
 esančio greta N-atomo; arba
- 30 R^8 ir R^3 kartu su azotu, prie kurio jie yra prijungti,
 sudaro piperidino žiedą kuris, esant reikalui, turi
 pakaitą, toki kaip C_{1-3} -alkilas.
- 35 Kitas išradimo objektas yra naujų I, Ia arba Ib
 formulės junginių ir/arba mažiausiai vieno iš jų
 fiziologiškai tinkamų druskų panaudojimas, gaminant

vaistus, skirtus profilaktikai ir/arba reumatinių susirgimų gydymui.

5 Išradimo objektas yra taip pat ir vaistai, kuriuos sudaro mažiausiai vienas I formulės junginys ir/arba mažiausiai viena iš jo fiziologiškai tinkamų druskų, arba mažiausiai viena ši veiklioji medžiaga kartu su tinkamu, fiziologiškai pernešamu nešikliu, tirpikliu ir/arba kitomis pagalbinėmis medžiagomis.

10 Išradime siūlomos vaistinės medžiagos gali būti panaudojamos oraliniu, topiniu rektaliniu, arba, esat reikalui, taip pat ir parenteriniu būdu, tačiau oralinis būdas yra tinkamiausias.

15 Tinkamos kietos arba skystos vaistų formos yra, pavyzdžiui, granuliatai, milteliai, dražė, tabletės, (mikro) kapsulės, žvakutės, sirupai, sultys, suspensijos, emulsijos, lašai arba injekcijoms skirti tirpalai, o taip pat ir sulėtinto veikliosios medžiagos išsiskyrimo vaistinės formos; šių formų pagaminimui naudojamos įprastos pagalbinės medžiagos, tokios kaip nešikliai, rišikliai, padengimui skirtos medžiagos, išbrinkimą sukeliančios medžiagos, minkštintojai ir

20 drėkintojai, skonių pagerinantys priedai, cukrai ir tirpikliai. Iš dažniausiai naudojamų pagalbinių medžiagų reikia paminėti, pavyzdžiui, magnio karbonatą, titano dioksidą, laktozę, manitą ir kitus cukrus, talką, pieno baltymą, želatiną, krakmolą, celiuliozę ir

25 jos darinius, gyvulinius ir augalinius aliejus, polietilenglikolį ir tirpiklius, tokius kaip sterilus vanduo ir mono- poliatominiai alkoholiai, pavyzdžiui, glicerinas.

35 Farmaciniai preparatai gaminami ir naudojami dažniausiai dozuoto pavidalo, ir kiekviename dozavimo vienetu yra mažiausiai vieno I formulės junginio

ir/arba mažiausiai vienos jo fiziologiškai tinkamos druskos tam tikra dozė. Kietų dozavimo vienetų, tokių kaip tabletės, kapsulės, dražė arba žvutės, atveju ši dozė gali apytikriai būti iki 300 mg, tačiau geriausia, kai ji yra apytikriai nuo 10 iki 50 mg.

Gydant suaugusius (70 kg) pacientus, sergančius leukemija, ir naudojant oralinį vaistų įvedimo į organizmą būdą, priklausomai nuo I formulės ir/arba jo fiziologiškai tinkamos druskos poveikio efektyvumo žmogui, paros dozės yra apytikriai nuo 5 iki 100 mg. Atsižvelgiant į aplinkybes, taip pat gali būti naudojamos didesnės arba mažesnės paros dozės. Ši paros dozė gali būti vienkartinė, sudaryta iš vienos arba keleto dozavimo vienetų, arba padalinta tam tikrais laiko intervalais.

Be to, I formulės junginiai ir/arba mažiausiai viena iš jų fiziologiškai tinkamų druskų, įeinantys į minėtas vaistines formas, gali būti įjungti į receptūras taip pat ir kartu su kitomis tinkamomis veikliosiomis medžiagomis, pavyzdžiui, su kitais priešvėžiniais vaistais, imunoglobulinais, monokloniniais antikūniais, imunostimuliatoriais arba antibiotikais. Šie junginiai gali būti naudojami ir kaip priedas prie spindulinės terapijos.

Farmakologiniai bandymai ir rezultatai

Kaip efektyvus chemoterapijos testas buvo naudojamas ląstelių kultūrų proliferacijos in vitro testas.

1 pavyzdys

Proliferacijos testas

Clicks-/RPMI 1640 terpė (50:50) su neturinčiu NaHCO_3 , L-glutaminu (miltelių pavidalo, 10-čiai litrų) (Seromed, Biochrom, Berlin, VFR) ištirpinama 9 l vandens (bidistiliato) ir steriliai nufiltruojama į 900 ml talpos flakonus.

Perplovimo terpė

900 ml pagrindinės terpės sumaišoma su 9,5 ml 7,5 % natrio-hidrokarbonato tirpalo ir 5 ml HEPES (N-2-hidroksi-etilpiperazin-N-2-etanol-sulforūgštis) (Gibco, Eggenstein, VFR)

Darbinė terpė

900 ml pagrindinės terpės plus 19 ml NaHCO_3 tirpalo (7,5 %, 10 ml HEPES tirpalo ir 10 ml L-glutamino tirpalo (200 mM)).

20 Terpė mitogenindukuotai limfocitų proliferacijai

Darbinė terpė sumaišoma su 1% termiškai aktyvuoto (30 min., 56°C) veršiuko fetalinio serumo.

25 Navikinių ląstelių terpė

Navikinių ląstelių ir hibridomų ląstelių išlaikymui darbinė terpė sumaišoma su 5 % veršiuko fetalinio serumo (FCS).

30

Kultūrinė terpė ląstelių linijoms

Ląstelių linijų išlaikymui 900 ml darbinės terpės sumaišoma su 10 % FCS, 10 ml NEA (non-essential amino acids, pakeičiamos aminorūgštys) tirpalo (Gibco), 10 ml natrio piruvato tirpalo (100 mM, Gibco) ir 5 ml 10^{-2} M merkaptioetanolio.

**Mitogenindukuotai limfocitų proliferacijai skirtų
blužnies ląstelių gavimas ir apdirbimas**

5 Cervikalinės dislokacijos būdu nužudomos pelės ir
aseptinėse sąlygose išimamos jų blužnys. Blužnys
sumalamos ant sterilaus rėčio, kurio porų dydis yra
80 "meš" (mesh) ir, panaudojant plastikinį švirkštą
(10 ml), atsargiai suleidžiama į Petri lėkštelę su
darbine terpe. Eritrocitų pašalinimui iš blužnies
10 ląstelių suspensijos, mišinys inkubuojamas maždaug
1 minutę kambario temperatūroje, periodiškai suplakant,
hipotoniniame 0,17 M amonio chlorido tirpale.
Eritrocitai lizuoja, o limfocitų gyvybingumas ir
reaktyvumas išlieka. Nucentrifuguojama (7 min/340 g),
15 lizatas išpilamas, ląstelės du kartus plaunamos
vandeniu ir sudedamos į atitinkamą bandymo terpę.

Mitogenindukuota limfocitų proliferacija

20 5×10^5 apdirbtų blužnies ląstelių iš NMRI-pelių
patelių kartu su įvairiais mitogenais ir preparatu 200-
se ml darbinės terpės, panaudojant pipetę, buvo įpilama
į plokščiadugnės mikrotitravimo planšetės duobutes.
Naudojamos tokios mitogenų ir preparato koncentracijos:

25

konkanavalinas A (Serva): 0,5 - 0,25-0,12 $\mu\text{g/ml}$

lipopolisacharidas (Calbiochem): 1,0 - 0,5 - 0,1 $\mu\text{g/ml}$

30 fitohemagglutininas (Gibco): 0,5 - 0,25 - 0,12 %
pradinio tirpalo Pokeweed mitogeno (Gibco), junginys
1 arba 2:

50, 25, 10, 7,5, 5, 2,5, 1, 0,5, 0,1 μM .

35

Teigiama kontrole buvo laikoma grupė, kur buvo pridėta
mitogeno be preparato. Neigiama kontrole buvo laikoma

grupė, kur ląstelių kultūrinėje terpėje buvo preparatas be mitogeno. Mitogeno koncentracija buvo tikrinama 4 kartus, esant visoms preparato koncentracijoms. Inkubavus 48 valandas, esant 37°C/5 % CO₂ prie ląstelių pridėta 25 µl/i duobutę tričio-ti-midino (Amersham), kurio aktyvumas buvo 0,25 µCi/i duobutę (9,25 x 10³ Bq). Po to, tomis pačiomis sąlygomis inkubuojama 16 valandų. Ląstelės, panaudojant ląstelėms surinkti skirtą prietaisą (Flow Laboratories), surenkamos ant filtro popieriaus, o neprisijungęs timidinas surenkamas į flakoną. Filtro popierių išdžiovinamas, štampuojamas ir pridėjus 2 ml scintiliatoriaus (Rotiszint 22 Roth firma) patalpinamas į kolbą, kuri šaldoma dar 2 valandas 4°C temperatūroje. "Išeinančio" iš ląstelių radioaktyvumo kiekis matuojamas beta-skaitliuku (Packard firma, Tricarb-460c).

Navikinių ląstelių ir ląstelių linijų paruošimas proliferacijos bandymams

Bandyme naudojamos navikinės ląstelės arba ląstelių linijos imamos logaritminėje augimo fazėje, du kartus perplaunamos perplovimo terpe ir suspenduojamos atitinkamoje terpėje.

Proliferacijos bandymo atlikimas ir analizė

Proliferacijos bandymas atliekamas titravimo planšetėse su apvaliu dugnu, 1 junginys ir interleukinas tirpinamas 50 µl atitinkamos terpės/duobutėje ir ląstelių kiekis (5 x 10⁵) nustatomas, pridėdant 100 µl/i duobutę, t. y. bendras tūris yra 200 µl/duobutėje. Visi bandymai buvo kartojami 4 kartus. Ląstelės be preparato ir be augimo faktoriaus buvo laikomos neigiama kontrole, o ląstelės be preparato, bet su augimo faktoriumi buvo laikomos teigiama kontrole. Neigiamos kontrolės reikšmės buvo atimamos iš visų nustatytų reikšmių, o teigiamos kontrolės ir neigiamos kontrolės skirtumas priimtas už 100 %.

Ląstelės buvo inkubuojamos 72 valandas, esant $37^{\circ}\text{C}/5\% \text{ CO}_2$, ir proliferacijos greitis nustatytas pagal tai, kaip buvo atliekama limfocitų mitogenindukuotos proliferacijos atveju.

- 5 Ląstelių linijos buvo gautos iš pradinio ATCC (American Type Culture Collection) tirpalo.

1 lentelėje duotos koncentracijos, kurioms esant, gaunamas 50 %-nis stabdymas:

10

1 lentelė

Ląstelių linija	Kilmė	ED ₅₀ (μM)
CTLL	Pelės T ląstelių linija (T _c -Clon IL-2)	40-50
HT-2	Pelės T ląstelių linija (IL-2)	40-50
CTL-J-K	Pelės T ląstelių linija (T _c , IL-2)	40-50
Cl 9/4	Pelės T ląstelių linija (IL-4 dep.)	25
K III 5	Pelės T ląstelių linija (T _h , IL-2)	1-3
Spleen T	Pelės (Con A ir PWM)	10
Spleen B	Pelės (LPS)	10
A20 2J	Pelės B ląstelių navikas (BALB/c)	1-3
TRK 4	Pelės B ląstelių hibridoma	5
TRK 5	Pelės B ląstelių hibridoma	5
Bone Marrow	Pelės (M-CSF, GM CSF)	5
WEHI 279	Pelės ląstelių limfoma	≤1
P 388 D1	Pelės M navikas	10
7TDI	Pelės B ląstelių hibridoma (IL-6)	10
G 53	Pelės T ląstelių klonas	10
PB-3C	Pelės Mast ląstelių linija (IL-3)	20
DA-I	Pelės navikas (IL-3)	5
7D4	Žiurkės hibridoma	≤1
A431	Žmogaus epiderminė karcinoma	15
KB	Žmogaus epiderminė karcinoma	15
HFF	Žmogaus odos paviršiaus fibroblastas	40
HL-60	Žmogaus promielomonocitinė leukemija	25

2 pavyzdys

Staigus toksiškumas oralinio panaudojimo atveju

5 1 junginio staigus toksiškumo oralinio panaudojimo atveju nustatymui buvo naudojamos pelės ir žiurkės.

LD₅₀ reikšmės buvo nustatytos pagal Litchfield ir Wilcoxon.

10

NMRI-pelių (NMRI: Naval Medical Research Institute) svoris buvo nuo 20 iki 25 g, o SD-žiurkių (SD: Sprague-Dawley) - nuo 120 iki 165 g. Prieš eksperimentą pelės buvo nemaitinamos 18 valandų. Praėjus 5 valandoms po 15 tiriamosios medžiagos įvedimo, pelės vėl buvo normaliai maitinamos. Po 3-jų savaičių gyvuliukai nužudyti chloroformu ir išskrosti. Vienai dozei buvo panaudoti 6 gyvuliukai. Rezultatai apibendrinti 2-je lentelėje.

20

2 lentelė

	Staigus toksiškumas, LD ₅₀ (mg/kg)	
	1 junginys	2 junginys
NMRI-pelės	445 (362-546)	
SD-žiurkės	235 (167-332)	160 (133-193)

3 pavyzdys

25

Staigus toksiškumas, įvedus į pilvą

30

Tiriamų junginių staigus toksiškumas, įvedus į pilvą, buvo nustatytas, panaudojant NMRI-peles (20-25 g svorio) ir SD-žiurkes (120-195 g svorio). Tiriamoji 30 medžiaga suspenduojama 1 %-niame natrio karboksi-metilceliuliozės tirpale. Įvairūs testuojamos medžiagos kiekiai buvo įvedami pelėms po 10 ml/kūno svorio kg ir žiurkėms - 5 ml/kūno svorio kg. Vienai dozei buvo

panaudota 10 gyvuliukų. Staigus toksiškumas po 3-jų savaičių nustatytas Litchfield ir Wilcoxon metodu. Bandymų rezultatai apibendrinti 3-je lentelėje.

5 3 lentelė

	Staigus toksiškumas, LD ₅₀ (mg/kg)	
	1 junginys	2 junginys
NMRI-pelės	185 (163-210)	(100-200)
SD-žiurkės	170 (153-189)	

4 pavyzdys

10 **A. 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties 4-trifluormetil-anilido gavimas**

0,05 mol 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido (7,3 g) tirpalas 20-je ml acetonitrilo kambario temperatūroje sulašinamas į 0,1 mol 4-trifluormetilanilino (16,1 g) tirpalą 150 ml acetonitrilo, maišoma 20 minučių, iškritęs į nuosėdas 4-trifluormetilanilino hidrochloridas nufiltruojamas ir nuosėdos perplaunamos acetonitrilu (2 x 20 ml). Filtratas ir perplovimui sunaudotas acetonitrilas nugarinamas vakuume. Gauta 20 12,8 g balto kristalinio 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties 4-trifluormetilanilido (1 junginys).

25 **B. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-trifluormetilfenil)amido gavimas**

0,1 molio 5-metilizoksazol-4-krotono rūgšties 4-trifluormetilanilido ištirpinama 100 ml metanolio ir 10°C temperatūroje sumaišoma su 0,11 molio (4,4 g) natrio šarmo tirpalu 100 ml vandens. Mišinys maišomas 30 minučių, praskiedžiamas vandeniu ir parūgštinamas koncentruota druskos rūgštimi. Iškritę kristalai nusiurbiami, perplaunami vandeniu ir džiovinami ore.

Gaunama 24,4 g 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-trifluormetilfenil)amido (2 junginys). Lydymosi temperatūra (iš metanolio): 205-206°C.

5 **Sintezės pavyzdžiai**

Visų žemiau aprašytų junginių struktūra buvo nustatyta, panaudojant elementinės analizės, IR-spektrų ir ¹H-BMR-spektrų metodus.

10

5. N-(4-chlordifluormetoksi)fenil-5-etilizoksazol-4-karboksamidas

0,1 molio (19,4 g) 4-chlordifluormetoksianilino, ištirpinto
15 150 ml acetonitrilo, kambario temperatūroje, maišant, sulašinamas į tirpalą, kuriame yra 0,05 mol (7,3 g) 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido 30-je ml acetonitrilo. Maišoma dar 20 minučių, iškritusi druska nufiltruojama, o filtratas sausai nugarinamas vakuume.
20 Gaunama 28,5 g (94,2 % nuo teorinio kiekio) kristalinio produkto. Lydymosi temperatūra (iš cikloheksano ir acetono mišinio 20:1 (pagal tūrį)): 112-113°C.

25 Pagal aukščiau aprašytą metodiką gaunami šie I formulės junginiai:

6. N-(4-fluorfenil)-izoksazol-4-karboksamidas (lyd. temp.: 162-164°C) iš izoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-fluoranilino.

30

7. N-(4-chlorfenil)-izoksazol-4-karboksamidas (lyd. temp.: 175-177°C, skyla) iš izoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-chloranilino.

35 **8. N-(4-bromfenil)-izoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 185-186°C, skyla) iš izoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-chloranilino.

- 5 **9. N-(4-jodfenil)-izoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 207-208⁰C) iš izoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-jodanilino.
- 10 **10. N-(4-nitrofenil)-izoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 208-210⁰C, skyla) iš izoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-nitroanilino.
- 10 **11. N-(3,4-metilendioksifenil)-izoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 168-169⁰C) iš izoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 3,4-metilendioksianilino.
- 15 **12. N-(4-benzoilfenil)-izoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 197-199⁰C, skyla) iš izoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-aminobenzofenono.
- 20 **13. N-(4-fluorfenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 75-77⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-fluoranilino.
- 25 **14. N-(4-chlorfenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 102-105⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-chloranilino.
- 30 **15. N-(4-bromfenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 117-118⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-bromanilino.
- 35 **16. N-(4-nitrofenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 139-141⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-nitroanilino.
- 35 **17. N-(3,4-metilendioksifenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 105-106⁰C) iš 5-

etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 3,4-metilendioksianilino.

5 **18. N-(4-trifluormetoksifenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 52-54⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-trifluormetoksianilino.

10 **19. N-(4-benzoilfenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 168-170⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-aminobenzofenono.

15 **20. N-(4-(4-fluorbenzoil)fenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp. 153-155⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-(4-fluorbenzoil)anilino.

20 **21. N-(4-(4-chlorbenzoil)fenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 159-161⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-(4-chlorbenzoil)anilino.

25 **22. N-(4-(4-brombenzoil)fenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 178-181⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-(4-brombenzoil)anilino.

30 **23. N-(4-benzoilfenil)-5-propilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 134-135⁰C) iš 5-propilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-aminobenzofenono.

35 **24. N-(4-chlorfenil)-5-butilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 91-92⁰C) iš 5-butilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-chloranilino.

- 25. N-(4-benzoilfenil)-5-butilizoksazol-4-karboksamidas**
(lyd. temp.: 108-110⁰C) iš 5-butilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-aminobenzofenono.
- 5 **26. N-(4-fluorfenil)-5-trifluormetilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 97⁰C) iš 5-trifluormetilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-fluoranilino.
- 10 **27. N-(4-chlorfenil)-5-trifluormetilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 90-92⁰C) iš 5-trifluormetilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-chloranilino.
- 15 **28. N-(4-nitrofenil)-5-trifluormetilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 136-138⁰C) iš 5-trifluormetilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-nitroanilino.
- 20 **29. N-(3,4-metilendioksifenil)-5-trifluormetilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 114-116⁰C) iš 5-trifluormetilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 3,4-metilendioksianilino.
- 25 **30. N-(4-trifluormetilfenil)-5-chlormetilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 136-137⁰C) iš 5-chlormetilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-trifluormetilanilino.
- 30 **31. N-(4-trifluormetilfenil)-5-fenilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 159-160⁰C) iš 3-fenilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-trifluormetilanilino.
- 35 **32. N-(4-fluorfenil)-5-fenilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 151-153⁰C) iš 5-fenilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-fluoranilino.

- 5 **33. N-(4-metilsulfonilfenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 170-172⁰C) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-metilsulonilanilino.
- 10 **34. N-benzil-N-(4-trifluormetilfenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir N-benzil-4-trifluormetilanilino.
- 15 **35. N-(3,5-di-tret. butil-4-hidroksifenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 199-203, skyla) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 3,5-di-tret.butil-4-hidroksianilino.
- 20 **36. N-(5-chlor-2-piridil)-izoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 254-255⁰C) iš izoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 2-amino-5-chlorpiridino.
- 25 **37. N-(5-chlor-2-piridil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 133-136⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 2-amino-5-chlorpiridino.
- 30 **38. N-(5-brom-2-piridil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 144-145⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 2-amino-5-brompiridino.
- 35 **39. N-(5-nitro-2-piridil)-5-etilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 236-237⁰C) iš 5-etilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 2-amino-5-nitropiridino.
- 40 **40. N-(5-chlor-2-piridil)-5-fenilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 160-161⁰C) iš 5-

fenilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 2-amino-5-chlorpiridino.

- 5 **41. N-(5-indolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas**
(lyd. temp.: 155-157⁰C) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 5-aminoindolo.
- 10 **42. N-(6-indazolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas**
(lyd. temp.: 198-202⁰C) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 6-aminoindazolo.
- 15 **43. N-(5-indazolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas**
(lyd. temp.: 218-220⁰C) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 5-aminoindazolo.
- 20 **44. Na-alil-N-fenil-5-metilizoksazol-4-karboksamidas**
(lyd. temp.: 79-85⁰C) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir N-alilanilino.
- 25 **45. N-/3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil/-5-metilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 97⁰C) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 3-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)-anilino.
- 30 **46. N-(4-cianofenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas**
(lyd. temp.: 197-200⁰C) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-cianoanilino.
- 35 **47. N-(4-metilmerkaptofenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 134-136⁰C) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 4-metilmerkaptuanilino.
- 40 **48. N-(4,6-dimetil-2-piridil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 210⁰C) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 2-amino-4,6-dimetilpiridino.

49. **N-(4,6-dimetil-2-pirazinil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas** (lyd. temp.: 222-226⁰C) iš 5-metilizoksazol-4-karboninės rūgšties chlorido ir 2-amino-4,6-dimetilpirazino.

50. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-trifluormetoksi)-fenilamidas

10 0,1 molio (28,6 g) N-(4-trifluormetoksifenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido ištirpinama 100 ml etilo alkoholio ir kambario temperatūroje sumaišoma su 0,11 molio (4,4 g) natrio šarmo tirpalu 100 ml vandens. Mišinys maišomas 30 min., praskiedžiamas vandeniu ir
15 parūgštinamas koncentruota druskos rūgštimi. Iškritę kristalai nusiurbiami, perplaunami vandeniu ir džiovinami ore. Gaunama 7,7 g (97,1 % teorinio kiekio) 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-trifluormetoksi)fenilamido, kurio lydymosi temperatūra yra 171-
20 176⁰C) iš etilo alkoholio).

Pagal aukščiau aprašytą metodiką gaunami šie Ia arba Ic formulės junginiai:

25 **51. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenilamidas** (lyd. temp.: 164-166⁰C) iš N-(4-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.

30 **52. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(6-chlor-2-piridil)-amidas** (lyd. temp.: 213-215⁰C, skyla) iš N-(5-chlor-2-piridil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.

35 **53. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(2-chlor-3-piridil)-amidas** (lyd. temp.: 128-131⁰C) iš N-(2-chlor-3-piridil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.

- 54. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-benzoilfenil)amidas** (lyd. temp.: 186-188⁰C) iš N-(4-benzoilfenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 5 **55. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-/ 4-(4-chlorbenzoil)-fenil/amidas** (lyd. temp.: 157-159⁰C) iš N-/4-(4-chlorbenzoil)fenil/-5-etilizoksazol-4-karboksamido.
- 10 **56. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-/4-(4-brombenzoil)-fenil/amidas** (lyd. temp.: 221-223⁰C) iš N-/4-(4-brombenzoil)fenil/-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 15 **57. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-/4-(4-metoksibenzoil)fenil/amidas** (lyd. temp.: 74-75⁰C) iš N-/4-(4-metoksibenzoil)fenil/-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 20 **58. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-/4-(4-metilbenzoil)fenil/amidas** (lyd. temp.: 177-179⁰C) iš N-/4-(4-metilbenzoil)fenil/-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 25 **59. 2-cian-3-hidroksi-4-metilkrotono rūgšties N-(5-chlor-2-piridil)amidas** (lyd. temp.: 206-208⁰C) iš N-(5-chlor-2-piridil)-5-etilizoksazol-4-karboksamido.
- 30 **60. 2-cian-3-hidroksi-4-metilkrotono rūgšties N-(5-brom-2-piridil)amidas** (lyd. temp.: 200-202⁰C, skyla) iš N-(5-brom-2-piridil)-5-etilizoksazol-4-karboksamido.
- 35 **61. 2-cian-3-hidroksi-4-metilkrotono rūgšties N-(4-nitrofenil)-amidas** (lyd. temp.: 202-203⁰C, skyla) iš N-(4-nitrofenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamido.

- 5 **62. 2-cian-3-hidroksi-4-metilkrotono rūgšties N-(3,4-metilendioksifenil)amidas** (lyd. temp.: 99-100°C) iš N-(3,4-metilendioksifenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamido.
- 10 **63. 2-cian-3-hidroksi-4-propilkrotono rūgšties N-(4-benzoilfenil)amidas** iš N-(4-benzoilfenil)-5-butilizoksazol-4-karboksamido.
- 15 **64. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(5-brom-2-piridil)-amidas** (lyd. temp.: 220-223°C, skyla) iš N-(5-brom-2-piridil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 20 **65. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-/4-(4-chlorbenzoil)-fenil/amidas** (lyd. temp.: 219-223°C, skyla) iš N-/4-(4-chlorbenzoil)fenil/-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 25 **66. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-/4-(4-fluorbenzoil)-fenil/amidas** (lyd. temp.: 229-231°C, skyla) iš N-/4-(4-fluorbenzoil)fenil/-5-etilizoksazol-4-karboksamido.
- 30 **67. 2-cian-4-metil-3-hidroksikrotono rūgšties N-/4-(4-fluorbenzoil)fenilamidas** (lyd. temp.: 147-148°C) iš N-/4-(4-fluorbenzoil)fenil/-5-etilizoksazol-4-karboksamido.
- 35 **68. 2-cian-3-hidroksi-4-metilkrotono rūgšties N-/4-(4-brombenzoil)fenil/amidas** (lyd. temp.: 153-155°C) iš N-/4-(4-brombenzoil)fenil/-5-etilizoksazol-4-karboksamido.
- 69. 2-cian-3-hidroksi-4-metilkrotono rūgšties N-(4-trifluormetoksifenil)amidas** (lyd. temp.: 166-167°C) iš N-(4-trifluormetoksifenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamido.

70. **2-cian-3-hidroksi-4-metilkrotono rūgšties N-(4-fluorfenil)-amidas** (lyd. temp.: 145⁰C) iš N-(4-fluorfenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamido.
- 5 71. **2-cian-3-hidroksi-4-metilkrotono rūgšties N-(3,4-metilendioksifenil)amidas** (lyd. temp.: 99-100⁰C) iš N-(3,4-metilendioksifenil)-5-etilizoksazol-4-karboksamido.
- 10 72. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-metilsulfonil)fenilamidas** (lyd. temp.: 196-198⁰C) iš N-(4-metilsulfonil)fenil-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 15 73. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-alil-N-fenilamidas** (lyd. temp.: 50-57⁰C) iš N-alil-N-fenil-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 20 74. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-etoksikarbonilmetil-2-tiazolil)amidas** (lyd. temp.: 147⁰C) iš N-(4-etoksikarbonilmetil-2-tiazolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 25 75. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(2-benzimidazolil)amidas** (lyd. temp.: >300⁰) iš N-(2-benzimidazolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 30 76. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-metil-2-tiazolil)amidas** (lyd. temp.: 210-212⁰C, skyla) iš N-(4-metil-2-tiazolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 35 77. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-chlor-2-benzotiazolil)-amidas** (lyd. temp.: 211-213⁰C, skyla) iš N-(4-chlor-2-benzotiazolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
78. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(3-piridil)amidas** (lyd. temp.: 240-250⁰C, skyla) iš N-(3-piridil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.

79. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4,6-dimetil-2-piridil)amidas** (lyd. temp.: 184-186⁰C) iš N-(4,6-dimetil-2-piridil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 5
80. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)amidas** (lyd. temp.: 221⁰C) iš N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 10
81. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(6-indazolil)amidas** (lyd. temp.: 300⁰C) iš N-(5-indazolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 15
82. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(5-indazolil)amidas** (lyd. temp.: 220-223⁰C) iš N-(5-indazolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 20
83. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-karboksi-3-hidroksifenil)amidas** (lyd. temp.: 242-246⁰C, skyla) iš N-(4-karboksi-3-hidroksifenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 25
84. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(3-karboksi-4-hidroksifenil)amidas** (lyd. temp.: 248-252⁰C, skyla) iš N-(3-karboksi-4-hidroksifenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 30
85. **2-cian-4-hidroksikrotono rūgšties N-(4-karboksi-3-chlorfenil)amidas** (lyd. temp.: 218-224⁰C, skyla) iš N-(4-karboksi-3-chlorfenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
- 35
86. **2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-hidroksifenil)-amidas** (lyd. temp.: 184-186⁰C, skyla) iš N-(4-hidroksifenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.
87. **2-cian-3-hidroksi-4-metilkrotono rūgšties N-/4-(4-trifluormetifenoksi)fenil/amidas** (lyd. temp.: 147-

149⁰C) iš N-/4-(4-trifluormetilfenoksi)fenil/-5-etilizoksazol-4-karboksamido.

5 **88. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-/4-(4-trifluormetilfenoksi)fenil/amidas** (lyd. temp.: 171-173⁰C) iš N-/4-(4-trifluormetilfenoksi)fenil/-5-metilizoksazol-4-karboksamido.

10 **89. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-metil-N-(4-trifluormetilfenil)amidas** (lyd. temp.: 69-70⁰C) iš N-metil-N-(4-trifluormetilfenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.

15 **90. 2-hidroksietilidencianacto rūgšties piperididas** iš N-(5-metil-4-izoksazolilkarbonil)piperidino.

20 **91. 2-hidroksietilidencianacto rūgšties 4-metilpiperididas** iš N-(5-metil-4-izoksazolil-karbonil)-4-hidroksipiperidino.

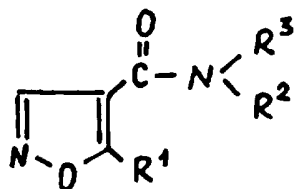
92. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-karboksibutil)amidas (lyd. temp.: 93⁰C) iš N-(5-metil-4-izoksazolilkarbonil)-5-aminovalerijoninės rūgšties.

25 **93. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-etoksikarbonilbutil)amidas** iš N-(4-etoksikarbonilbutil)-5-metilizoksazol-4-karboksamido.

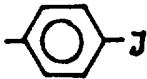
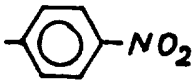
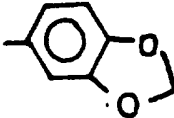
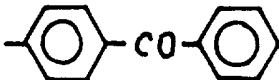
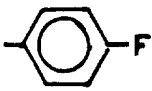
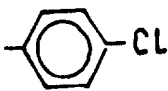
30 **94. 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(6-karboksiheksil)-amidas** (lyd. temp.: 93-94⁰C) iš N-(5-metil-4-izoksazolilkarbonil)-7-aminoheptano rūgšties.

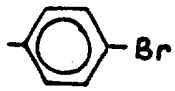
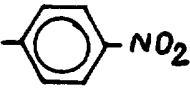
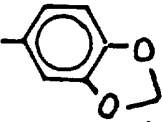
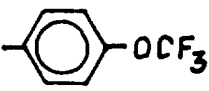
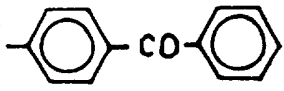
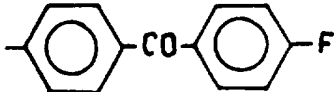
1 lentelė

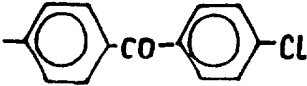
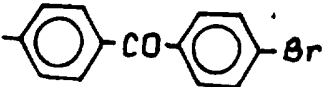
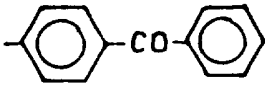
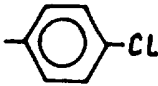
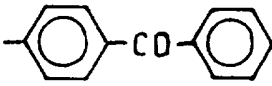
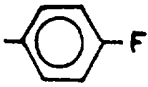
I formulės junginiai

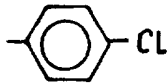
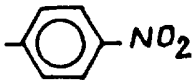
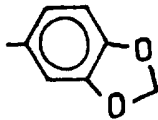
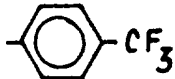
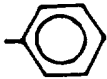
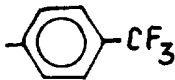
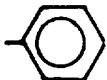
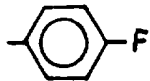


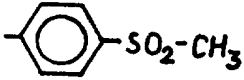
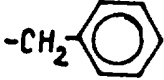
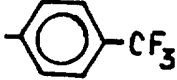
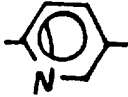
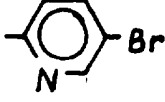
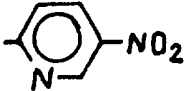
Pvz. Nr.	R ²	R ²	R ³
5	CH ₃	H	
6	H		H
7	H	H	
8	H		H

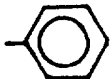
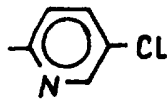
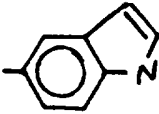
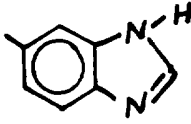
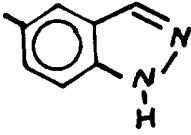
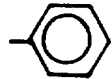
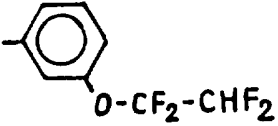
Pvz. Nr.	R ²	R ²	R ³
9	H	H	
10	H		H
11	H	H	
12	H		H
13	C ₂ H ₅	H	
14	C ₂ H ₅		H

Pvz. Nr.	R ²	R ²	R ³
15	C ₂ H ₅	H	
16	C ₂ H ₅		H
17	C ₂ H ₅	H	
18	C ₂ H ₅		H
19	C ₂ H ₅	H	
20	C ₂ H ₅		H

Pvz. Nr.	R ²	R ²	R ³
21	C ₂ H ₅	H	
22	C ₂ H ₅		H
23	C ₃ H ₇	H	
24	C ₄ H ₉		H
25	C ₄ H ₉	H	
26	CF ₃		H

Pvz. Nr.	R ²	R ²	R ³
27	CF ₃	H	
28	CF ₃		H
29	CF ₃	H	
30	CH ₂ Cl		H
31		H	
32			H

Pvz. Nr.	R ²	R ²	R ³
33	CH ₃	H	
34	CH ₃		
36	H	H	
37	C ₂ H ₅		H
38	C ₂ H ₅	H	
39	C ₂ H ₅		H

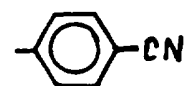
Pvz. Nr.	R ²	R ²	R ³
40		H	
41	CH ₃		H
42	CH ₃	H	
43	CH ₃		H
44	CH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	
45	CH ₃		H

Pvz.	R ²	R ²	R ³
Nr.			

46

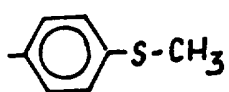
CH₃

H



47

CH₃

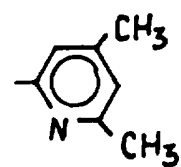


H

48

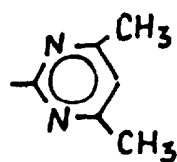
CH₃

H



49

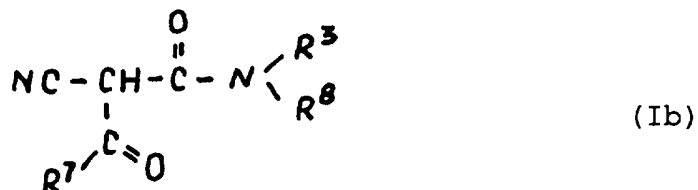
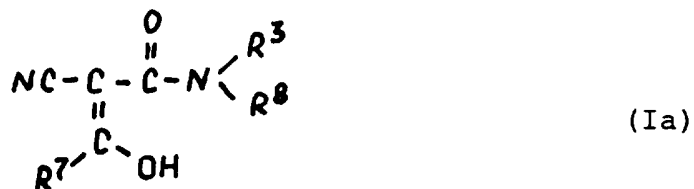
CH₃



H

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Mažiausiai vieno junginio, kurio formulė I, Ia arba Ib,



- 5 ir, esant reikalui, jo stereoizomerinės formos ir/arba, esant reikalui, mažiausiai vienos iš jo fiziologiškai tinkamų druskų panaudojimas gavimui vaistų, skirtų vėžinių ir reumatinių susirgimų gydymui, kurioje
- 10 R^1 yra a) vandenilis;
- b) C_{1-6} -alkilas;

c) C_{1-4} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip

5 1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
arba jodas;

d) fenilas;

10 R^2 yra a) vandenilis;

b) C_{1-4} -alkilas;

c) fenil- C_{1-2} -alkilas, ypatingai benzilas;

15 d) C_{2-3} -alkenilas;

20 R^3 yra a) viena-, dvi- arba triciklinė nesoti
heterociklinė grupė, turinti 3-13 C-atomų, ir
1-4 heteroatomus, tokius kaip deguonis, sieras
ir azotas, iš kurių daugiausia vienas atomas
yra skirtingas nuo azoto, kuri yra
nepakeista, arba turi vieną, arba kelis
pakaitus, tokius kaip:

25 1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
arba jodas,

2) C_{1-3} -alkilas,

30 3) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

3.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,

35

4) C_{1-3} -alkoksigrupė,

- 5) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

5.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

6) nitrogrupė,

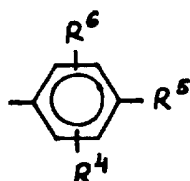
7) hidroksilas,

8) karboksilas,

9) karbamoilas,

10) oksogrupė;

b) grupė, kurios formulė II



(II),

kurioje R^4 , R^5 ir R^6 gali būti vienodi arba skirtingi ir yra:

1) vandenilis,

2) C_{1-3} -alkilas,

3) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

3.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas;

- 4) R^4 yra vandenilis ir R^5 ir R^6 kartu su II formulės fenilo žiedu sudaro naftaleno žiedą,
- 5) R^4 yra vandenilis ir R^5 ir R^6 sudaro metilendioksigrupę,
- 6) C_{1-3} -alkoksigrupė,
- 7) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 7.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 8) C_{1-3} -alkilmerkaptogrupė,
- 9) C_{1-3} -alkilmerkaptogrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 9.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 10) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 11) nitrogrupė,
- 12) cianogrupė,
- 13) hidroksilas,
- 14) karboksilas,
- 15) C_{1-3} -alkilsulfonilas,

- 16) karbalkoksigrupė, turinti 1-3 C-atomus
alkilo grandinėje,
- 5 17) benzoilas,
- 18) benzoilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:
 - 18.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
10 bromas arba jodas,
 - 18.2) C₁₋₃-alkilas,
 - 18.3) C₁₋₃-alkoksigrupė,
15
- 19) fenilas,
- 20) fenilas, kuriame yra vienas arba keletas
pakaitų, tokių kaip:
 - 20.1) C₁₋₃-alkoksigrupė,
 - 20.2) halogenas, kaip fluoras, chloras,
25 bromas arba jodas,
 - 20.3) C₁₋₃-alkilas,
- 21) fenoksigrupė,
- 30 22) fenoksigrupė, kurioje yra vienas arba
keli pakaitai, tokie kaip:
 - 22.1) C₁₋₃-alkoksigrupė, kurioje yra vienas
arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 22.1.1) halogenas, kaip fluoras,
35 chloras, bromas arba jodas,

22.2) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,

5 22.3) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas
arba keli pakaitai, tokie kaip:

22.3.1) halogenas, kaip fluoras,
chloras, bromas arba jodas;

10

c) grupė, kurios formulė III



kurioje

15

R^{10} yra 1) vandenilis,

2) C_{1-4} -alkilas,

20

n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 12,

d) R^2 ir R^3 kartu su azotu, prie kurio jie yra
prijungti, sudaro 4-9-nari žiedą, kuriame yra
pakaitai, tokie kaip:

25

1) karbonilas prie C-atomo, esančio greta N-
atomo;

e) R^2 ir R^3 kartu su azotu, prie kurio jie yra
prijungti, sudaro 5-6-nari žiedą, kurio
formulė IV

30

35



(IV),

kurioje W yra:

1) $-\text{CH}_2-$,

5

2) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 3) $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$,

10

 4) $-\text{CH}_2-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\underset{|}{\text{CH}}}-$,

15

 5) $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$,

20

6) $-\text{CH}_2-\text{O}-$, arba7) $-\text{CH}_2-\text{S}-$; R^7 yra a) vandenilis;

25

b) C_{1-17} -alkilas;
 c) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas;

30

d) fenil- C_{1-2} -alkilas, ypatingai benzilas; R^8 yra a) vandenilis;

b) metilas;

c) C_{2-3} -alkenilas.

5

2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad

R^1 yra a) vandenilis;

10

b) C_{1-6} -alkilas;

c) C_{1-4} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

15

1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
ir jodas;

d) fenilas;

20

R^2 yra a) vandenilis;

b) C_{1-4} -alkilas;

25

c) fenil- C_{1-2} -alkilas, ypatingai benzilas;

d) C_{2-3} -alkenilas;

R^3 yra a) piridilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

30

1) vandenilis,

2) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
arba jodas,

35

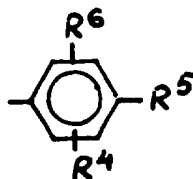
3) nitrogrupė,

4) C_{1-3} -alkilas,

5) C_{1-3} -alkoksigrupė;

5

b) grupė, kurios formulė II



(II),

kurioje R^4 , R^5 ir R^6 gali būti vienodi arba skirtingi ir yra:

10

1) vandenilis,

2) C_{1-3} -alkilas,

15

3) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

3.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

20

4) R^4 yra vandenilis, o R^5 ir R^6 sudaro metilendioksigrupę,

5) C_{1-3} -alkoksigrupė,

25

6) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

6.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

30

7) C_{1-3} -alkilmerkaptogrupė,

- 8) C_{1-3} -alkilmerkaptogrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 5 8.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 9) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
 - 10 10) nitrogrupė,
 - 11) cianogrupė,
 - 15 12) C_{1-3} -alkilsulfonilo grupė,
 - 13) benzoilas,
 - 14) benzoilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 20 14.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
 - 25 14.2) C_{1-3} -alkilas,
 - 14.3) C_{1-3} -alkoksigrupė,
 - 15) fenoksigrupė,
 - 30 16) fenoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 35 16.1) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

16.1.1) halogenas, kaip fluoras,
chloras, bromas arba jodas,

5 16.2) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,

16.3) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas
arba keli pakaitai, tokie kaip:

10 16.3.1) halogenas, kaip fluoras,
chloras, bromas arba
jodas;

15 c) grupę, kurios formulė III



kurioje

20 R^{10} yra 1) vandenilis,

2) C_{1-4} -alkilas,

n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 12;

25 d) R^2 ir R^3 kartu su azotu, prie kurio jie yra
prijungti, sudaro 4-9-nari žiedą, kuriame yra
pakaitai, tokie kaip:

30 1) karbonilas prie C-atomo, esančio greta N-
atomo;

R^7 yra a) vandenilis;

35 b) C_{1-17} -alkilas;

c) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas;

5 d) fenil- C_{1-2} -alkilas, ypatingai benzilas;

R^8 yra a) vandenilis;

b) metilas;

10

c) C_{2-3} -alkenilas.

3. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad

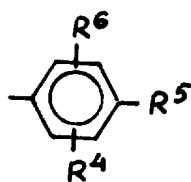
15

R^1 yra C_{1-3} -alkilas;

R^2 yra vandenilis;

20 R^3 yra a) piridilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas;

b) grupė, kurios formulė II



(II),

25

kurioje R^4 , R^6 ir R^5 gali būti vienodi arba skirtingi ir yra:

1) vandenilis,

30

2) C_{1-3} -alkilas,

- 3) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 3.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 4) R^4 yra vandenilis, o R^5 ir R^6 sudaro etilendioksigrupę,
- 5) C_{1-3} -alkoksigrupė,
- 6) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 6.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 7) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 8) nitrogrupė,
- 9) benzoilas,
- 10) benzoilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
 - 10.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
 - 10.2) C_{1-3} -alkilas,
 - 10.3) C_{1-3} -alkoksigrupė,
- 11) fenoksigrupė,

12) fenoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

5 12.1) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

12.1.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

10 12.2) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

15 12.3) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

12.3.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas;

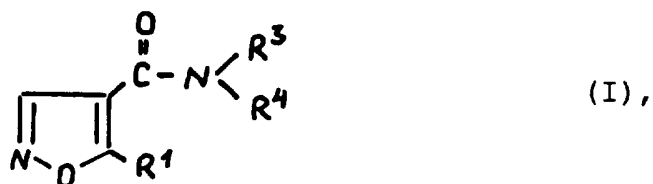
20 R^7 yra C_{1-17} -alkilas;

R^8 yra vandenilis.

25 4. Metilizoksazol-4-karboninės rūgšties 4-trifluorometilanilido arba 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-trifluormetilfenil)amido panaudojimas gavimui vaistų, skirtų vėžinių susirgimų gydymui.

30 5. Vaistų, skirtų vėžinių susirgimų gydymui, gaminimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mažiausiai vieną I, Ia arba Ib formulės junginį, pagal 1 punktą, esant tam tikroms sąlygoms, jo stereoizomerinę formą ir/arba mažiausiai vieną iš jo fiziologiškai tinkamų druskų kartu su fiziologiškai tinkamais nešikliais ir, 35 esant reikalui, kitais priedais ir/arba pagalbinėmis medžiagomis paverčia į tinkamą įvedimui į organizmą formą.

6. Junginiai, kurių formulė I



ir, esant reikalui, jų stereoizomerinės formos ir/arba,
esant reikalui, jų fiziologiškai tinkamos druskos,
5 kurioje

R¹ yra a) vandenilis;

b) C₂₋₆-alkilas;

10

c) C₁₋₄-alkilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai tokie kaip:

1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
15 arba jodas;

d) fenilas;

R² yra a) vandenilis;

20

b) C₂₋₃-alkenilas;

c) benzilas;

25 R³ yra a) piridilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

1) vandenilis,

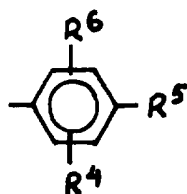
2) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
arba jodas,

3) nitrogrupė,

4) C₁₋₃-alkilas,

5) C₁₋₃-alkoksigrupė;

b) grupė, kurios formulė II



(II),

kurioje R⁴, R⁵ ir R⁶ gali būti vienodi arba
skirtingi ir yra:

1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
arba jodas,

2) nitrogrupė,

3) vandenilis,

4) benzoilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

4.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,

4.2) metilas,

4.3) metoksigrupė,

- 4.4) benzoilas,
- 5) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
- 5.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 6) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
- 6.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 7) hidroksilas,
- 8) alkilsulfonilas, kurio alkilo grandinėje yra 1-3 C-atomai;
- 9) R^4 yra vandenilis, o R^5 ir R^6 kartu sudaro metilendioksigrupę,
- 10) cianogrupė,
- 11) C_{1-3} -alkilmerkaptogrupė,
- 12) benzoilas,
- 13) C_{1-3} -alkilas;
- c) pirimidinilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
- 1) C_{1-3} -alkilas,
- d) indolilas arba

e) indazolinilas.

7. Junginiai pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n -
5 t y s tuo, kad

R^1 yra a) vandenilis;

10 b) C_{2-6} -alkilas;

c) C_{1-4} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

15 1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
arba jodas;

d) fenilas;

20 R^2 yra a) vandenilis;

b) C_{2-3} -alkenilas;

c) benzilas;

25 R^3 yra a) piridilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

1) vandenilis,

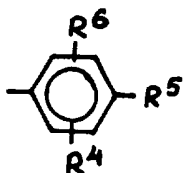
30 2) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
ir jodas,

3) nitrogrupė,

35 4) C_{1-3} -alkilas,

5) C_{1-3} -alkoksigrupė;

b) grupė, kurios formulė (II)



(II),

kurioje R^4 , R^5 ir R^6 gali būti vienodi arba skirtingi ir yra:

5

1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

2) nitrogrupė,

10

3) vandenilis,

4) benzoilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

15

4.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

4.2) metilas,

20

4.3) metoksigrupė,

4.4) benzoilas;

25

5) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

5.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

30

- 6) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
- 5 6.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas;
- 7) hidroksilas,
- 8) alkilsulfonilas, kurio alkilo dalyje yra 1-3 C-atomai,
- 10 9) R^4 yra vandenilis, o R^5 ir R^6 kartu sudaro metilendioksigrupę,
- 15 10) cianogrupę,
- 11) C_{1-3} -alkilmerkaptogrupę,
- 12) benzoilas,
- 20 13) C_{1-3} -alkilas;
- c) pirimidinilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:
- 25 1) C_{1-3} -alkilas;
- d) indolilas arba
- 30 e) indenolinilas.

8. Junginiai pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad

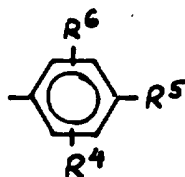
35 R^1 yra C_{2-6} -alkilas,

R^2 yra vandenilis,

R^3 yra a) piridilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

- 5 1) vandenilis,
- 2) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
arba jodas;

10 b) grupė, kurios formulė II



(II),

kurioje R^4 , R^5 ir R^6 gali būti vienodi arba skirtingi ir yra:

- 15 1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
arba jodas,
- 2) nitrogrupė,
- 3) benzoilas,
- 20 4) benzoilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:
 - 25 4.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,
 - 4.2) metilas,
 - 30 5) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba
keli pakaitai, tokie kaip:

5.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,

6) C₁₋₃-alkilas,

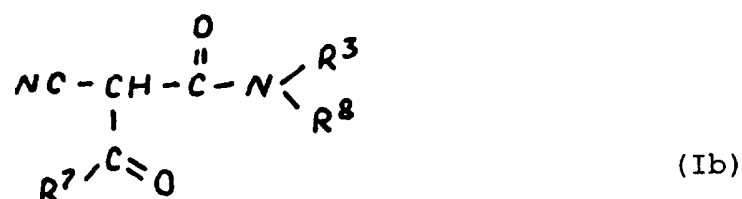
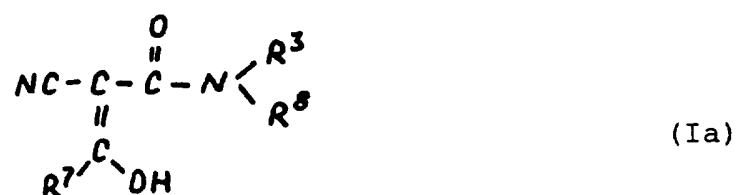
7) C₁₋₃-alkilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

7.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,

8) vandenilis,

9) R⁴ yra vandenilis, o R⁵ ir R⁶ kartu sudaro
metilendioksigrupę.

9. Junginiai, kurių formulė Ia arba Ib



ir esant reikalui, jų stereoizomerinės formos ir/arba,
esant reikalui, jų fiziologiškai tinkamos druskos, kur
R⁷, R⁸ ir R³ yra:

a) R⁷ yra 1) vandenilis,

2) C_{2-4} -alkilas,

R^8 yra 1) vandenilis,

5 2) metilas,

R^3 yra 1) fenilas,

10 2) fenilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

2.1) halogenas,

15 2.2) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip halogenas, kaip
fluoras, chloras, bromas arba jodas;

b) R^7 yra 1) C_{1-4} -alkilas,

20 2) vandenilis,

3) CF_3 ,

25 R^8 yra 1) vandenilis,

2) metilas,

3) C_{2-3} -alkenilas,

30 R^3 yra 1) piridilas,

2) piridilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

35 2.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas
arba jodas,

2.2) C_{1-3} -alkilas,

3) pirimidinilas, kuriame yra pakaitai, nurodyti 2),

5 4) tienilas, kuriame yra pakaitai, nurodyti 2) ir

4.1) alkoksikarbonilas, kurio alkilo grandinėje
yra 1-3 C-atomai,

10 5) benzotiazolilas, kuriame yra pakaitai,
nurodyti 2),

6) benzimidazolilas, kuriame yra pakaitai,
nurodyti 2),

15 7) indazolilas, kuriame yra pakaitai, nurodyti 2),

8) fenilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

20 8.1) benzoilas,

8.2) benzoilas, kuriame yra vienas arba keli
pakaitai, tokie kaip:

25 8.2.1) halogenas, kaip fluoras, chloras,
bromas arba jodas,

8.2.2) C_{1-3} -alkilas,

30 8.2.3) C_{1-3} -alkoksigrupė,

8.2.4) C_{1-3} -alkoksigrupė, kurioje yra
vienas arba keli pakaitai, tokie
kaip halogenas, kaip fluoras,
35 chloras, bromas arba jodas,

8.3) karboksilas arba

8.4) hidroksilas;

5 c) R^7 yra 1) vandenilis,

2) C_{1-4} -alkilas,

10 R^8 yra 1) vandenilis,

2) metilas,

R^3 yra 1) grupė, kurios formulė III
 $-(CH_2)_4-COOR^{10}$ (III),
 kurioje R^{10} yra:
 15

1.1) vandenilis,

1.2) C_{1-4} -alkilas;

20 d) R^7 yra 1) vandenilis,

2) C_{1-4} -alkilas;

25 R^8 ir R^3 , kartu su azotu, prie kurio jie yra prijungti,
 sudaro 4-9-nari žiedą, kuriame yra pakaitai, tokie
 kaip:

30 2.1) karbonilas prie C-atomo, esančio greta N-
 atomo, arba

R^8 ir R^3 kartu su azotu, prie kurio jie yra prijungti,
 sudaro piperidino žiedą, kuris, esant reikalui, turi
 pakaitą, tokį kaip C_{1-3} -alkilas.

35 10. Junginiai pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n -
 t y s tuo, kad R^7 , R^8 ir R^3 yra:

a) R^7 yra C_{2-4} -alkilas,

R^8 yra vandenilis,

5

R^3 yra 1) fenilas,

2) fenilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

10

2.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

2.2) C_{1-3} -alkilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas;

15

b) R^7 yra C_{1-4} -alkilas,

20

R^8 yra vandenilis,

R^3 yra 1) piridilas,

25

2) piridilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

2.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,

30

2.2) C_{1-3} -alkilas;

3) fenilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

35

3.1) benzoilas,

3.2) benzoilas, kuriame yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip:

- 5 3.2.1) halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas,
- 3.2.2) C₁₋₃-alkilas,
- 10 3.2.3) C₁₋₃-alkoksigrupė,
- 3.2.4) C₁₋₃-alkoksigrupė, kurioje yra vienas arba keli pakaitai, tokie kaip halogenas, kaip fluoras, chloras, bromas arba jodas.
- 15

11. Junginiai:

20 N-(4-chlordifluormetoksi)fenil-5-etilizoksazol-4-karboksamidas

 N-(4-metilsulfonilfenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas,

25 N-(5-indolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas,

 N-(6-indenolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas,

30 N-(5-indazolil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas,

 N-alil-N-fenil-5-metilizoksazol-4-karboksamidas,

35 N-(4,6-dimetil-2-piridil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas,

 N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-5-metilizoksazol-4-karboksamidas,

2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-(4-trifluormetoksifenil)-amidas,

- 5 2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-/4-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil/amidas,

2-cian-3-hidroksikrotono rūgšties N-/4-(4-fluorbenzoil)fenil/amidas, arba

10

2-cian-3-hidroksi-4-metilkrotono rūgšties N-(3,4-metilendioksifenil)amidas.

12. Vaistas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
 15 susideda iš mažiausiai vieno junginio, kurio formulė I, Ia arba Ib pagal 6-11 punktus, esant reikalui, iš jo stereoizomerinės formos ir/arba mažiausiai vienos iš jo farmakologiškai tinkamų druskų.