



(10) **LT 4904 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4904**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 024**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 03 19**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 11 26**
- (45) Patent paskelbimo data: **2002 04 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/18790**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 08 20**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 03 19**
- (30) Prioritetas: **097520, 1998 08 20, US**
- (72) Išradėjas:
- Mark Brian ANDERSON, US**
Haresh N. VAZIR, US
David Robert LUTHIN, US
Genevieve DeGuzman PADERES, US
Ved P. PATHAK, US
Lance Christopher CHRISTIE, US
Haitao LI, US
James FAUST, US
Eileen Valenzuela TOMPKINS, US
Yufeng HONG, US
- (73) Patent savininkas:
- AGOURON PHARMACEUTICALS, Inc., 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:
- Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Nepeptidiniai GnRH agentai, būdai ir tarpiniai junginiai jiems gauti

(57) Referatas:

Išradime aprašyti nepeptidiniai GnRH agentai, galintys inhibuoti gonadotropinę išlaisvinančio hormono poveikį. Tokie junginiai ir jų farmaciškai priimtinos druskos, multimerai, provaistai ir veiklieji metabolitai yra tinkami

LT 4904 B

Žinduolių reprodukciniams sutrikimams ir nuo steroidinių hormonų priklausomiems augliams gydyti bei vaisingumui reguliuoti, kur gonadotropino išlaisvinimo slopinimas yra pageidautinas. Taip pat aprašyti šių junginių ir jiems pagaminti tinkančių tarpinių junginių sintezės būdai.

Išradimo technikos sritis ir galimybė pritaikyti pramonėje

Šis išradimas pagrindinai yra susijęs su junginiais, kurie veikia žmogaus gonadotropiną išlaisvinančio hormono (GnRH) poveikį. Tiksliau sakant, jis yra susijęs su nepeptidiniais GnRH antagonistais ir agonistais ir su jų pagaminimu. Šie nepeptidiniai GnRH agentai turi naudingas fizikines, chemines ir biologines savybes ir yra tinkami kaip vaistai ligoms arba būklėms, kuriose keičiasi hipofizės-gonados ašies moduliavimas. Šio išradimo junginiai išvengia peptidinių agentų degradacijos ir biopasiskirstymo problemų.

Išradimo kilmė

Gonadotropiną išlaisvinantis hormonas (GnRH), dar žinomas kaip luteinizuojantį hormoną išlaisvinantis hormonas (LH-RH), vaidina centrinį vaidmenį reprodukcijos biologijoje. Daugybė analogų yra naudojama vis didėjančiam skaičiui klinikinių indikacijų. GnRH dekaeptidas (p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ arba p-EHWSYGLRPG-NH₂) yra gaminamas vidurinio pagrindinio pogumburio neuronuose iš didesnio pirmtako, vykstant fermentiniams virsmams. Šis dekaeptidas yra išskiriamas pulsuojančiai į hipofizės vartų venos kraujotakos sistemą, kur GnRH sąveikauja su didelio giminingumo receptoriais (su 7-transmembraniniu G-baltymu sujungtais receptoriais) priešakinės hipofizės liaukoje, esančioje prie smegenų pagrindo. Hipofizėje GnRH sukelia gonadotropinių hormonų (gonadotropinų) – luteinizuojančio hormono (LH) ir folikulas stimuliuojančio hormono (FSH) – išsiskyrimą. Sėklidėse ir kiaušidėse LH stimuliuoja atitinkamai testosterono ir estradiolio gaminimąsi. FSH stimuliuoja folikulių augimą moterims ir spermos susidarymą vyrams. Jeigu funkcionavimas yra normalus, laiko atžvilgiu pulsuojantis GnRH išlaisviminas ir jo koncentracijos yra be galo svarbios lytinės steroidogenezės palaikymui ir normalioms reprodukcijos funkcijoms, susijusioms su augimu ir lytiniu brendimu.

Hipofizės atsakas į GnRH metams bėgant labai kinta. GnRH ir gonadotropinai pirmiausiai pasirodo vaisiujė maždaug dešimtą nėštumo savaitę. Jautrumas GnRH mažėja, po trumpo pakilimo per pirmuosius tris mėnesius po gimimo, iki lytinio subrendimo. Prieš lytinį subrendimą, FSH atsakas į GnRH yra didesnis nei LH. Kai prasideda lytinis brendimas, jautrumas GnRH padidėja ir po to atsiranda pulsuojanči LH sekrecija. Vėlyvuoju brendimo laikotarpiu ir per reprodukcijos metus vyksta pulsacinis GnRH išsilaisvinimas per visą dieną, esant didesniam LH reaktyvumui nei FSH. Pulsuojantis GnRH išlaisvinimas duoda pulsuojančią LH ir FSH išlaisvinimą, taigi ir testosterono ir estradiolio išsiskyrimą iš lytinių organų. Po menopauzės FSH ir LH koncentracijos padidėja, ir FSH kiekiai po menopauzės yra didesni nei LH kiekiai.

Nuolatinis GnRH agonistų ir antagonistų įvedimas gyvūnams arba žmogui sukelia ir LH, ir FSH cirkuliuojančių kiekių sumažėjimą. GnRH agonistai yra junginiai, kurie imituoja endogeninį GnRH, stimuliuojantį receptorių ant hipofizės liaukos, ir to pasekoje išsiskiria LH ir FSH. Po trumpalaikio lytinių hormonų kiekio padidėjimo arba "šūolio", nuolatinis GnRH agonistų vartojimas duoda GnRH receptorių veiklos sumažėjimą. GnRH receptorių veiklos sumažėjimas ir hipofizės desensitizacija sumažina LH ir FSH cirkuliuojančius kiekius. Nepaisant atsiradusio simptomus paaštrinančio staigaus hormonų kiekio padidėjimo, GnRH agonistai yra pasirenkami nuo lytinių hormonų priklausančių patofiziologijų gydymui. Pavyzdžiui, GnRH agonistai buvo naudoti sumažinti testosterono gaminimu, tokiu būdu sumažinant prostatos tūrį gerybinės prostatos hiperplazijos (BPH) atveju ir sulėtinant auglio augimą prostatos vėžio atveju. Šie junginiai taip pat buvo naudojami krūties ir kiaušidžių vėžio gydymui.

Neseniai klinikiniais tyrimais tapo prieinami GnRH antagonistai. GnRH antagonistai turi betarpišką poveikį hipofizei be agonistų atveju stebimo staigaus šūolio. Literatūroje buvo aprašytas GnRH antagonistų (paprastai dekapeptidų) panaudojimas krūties, kiaušidžių ir prostatos vėžiui gydyti. Kitas antagonistų, panašiai kaip ir agonistų, panaudojimas yra endometrioze (įskaitant skausmingąją endometriozę), gimdos mioma, kiaušidžių ir pieno liaukos cistinės ligos (įskaitant policistinę kiaušidžių ligą), prostatos hipertrofija, amenorėja (pvz. antrinė amenorėja) ir per daug ankstyvas lytinis

brendimas. Šie junginiai taip pat gali būti naudingi priešmenstruacinio sindromo (PMS) simptomų palengvinimui. Be to, antagonistai gali būti taikomi reguliuoti žinduolių patinų gonadotropinų sekrecijai norint stabdyti spermatogenezę (pvz. kai kontraceptikai vyrams) ir gydant vyrus-seksualinius nusikaltėlius. Svarbu paminėti, kad GnRH antagonistai (ir agonistai) rado pritaikymą terapijoje, kur yra pageidautinas grįžtamasis hipofizės-gonados ašies slopinimas.

Jau 50 metų androgenų išsiskyrimo sulaukymas yra efektyviausias sisteminis prostatos metastazinės karcinomos gydymas. Tai kas racionalu, yra paprasta – prostatos liaukos tinkamam augimui, palaikymui ir funkcionavimui yra reikalingi androgenai. Prostatos vėžys ir gerybinė prostatos hiperplazija vis dar yra paplitę vyrų tarpe ir vystosi aplinkoje, kur visą laiką yra androgenų. Taigi, naudojant GnRH antagonistą hipofizės-gonados ašies pertraukimui, sumažinamas androgenų gaminimasis ir gaunama auglio augimo moduliacija. Be to, GnRH antagonistai gali turėti tiesioginį efektą į auglio augimą, blokuodami receptorių ant auglio ląstelių. Šio tipo vėžio, kuris tiesiogiai reaguoja ir į lytinius hormonus, ir į GnRH atveju, antagonistai turėtų efektyviai lėtinti auglio augimą pagal du mechanizmus. Kadangi GnRH receptoriai yra ant daugelio prostatos ir krūties vėžio ląstelių, dabartiniu metu manoma, kad GnRH antagonistai taip pat gali būti efektyvūs gydant auglius, kurie priklauso ne nuo hormonų. Naujos literatūros pavyzdžiai rodo, kad GnRH receptorių yra daugelyje vėžinių ląstelių linijų, įskaitant:

- prostatos vėžį: GnRH agonistai ir *in vitro*, ir *in vivo* turi tiesioginį inhibicinį poveikį ir į priklausančių nuo androgenų (LNCaP), ir į nepriklausančių nuo androgenų (DU 145) žmogaus prostatos vėžio ląstelių linijas. Montagnani et al., *Arch. Ital. Urol. Androl.* **1997**, 69(4), 257-263. GnRH antagonistai inhibuoja beplaukių pelių nepriklausančio nuo androgeno PC-3 prostatos vėžio augimą. Jungwirth et al., *Prostate* **1997**, 32(3), 164-172.
- kiaušidžių vėžį: GnRH receptorių aktyvumą parodymas žmogaus kiaušidžių vėžio atveju duoda loginį pagrindą panaudoti GnRH analogais paremtas terapines strategijas šiai ligai. Srkalovic et al., *Int. J. Oncol.* **1998**, 12(3), 489-498.

- krūties vėžį: Krūties vėžys yra labiausiai paplitęs virš 40 metų amžiaus moterų vėžinis susirgimas ir yra pagrindinė su vėžiu susijusių moterų mirčių priežastis. Sisteminė endokrininė intervencija yra būdinga daugumai pasirenkamų gydymo būdų, kontroliuojant užleistą krūties vėžį, ypač esant priklausomam nuo estrogeno vėžiui. Gonadotropiną išlaisvinančio hormono receptoriaus genai yra ekspresuojami žmogaus krūtyje su fibrocistine liga ir vėžiu. Kottler et al., *Int. J. Cancer* **1997**, 71(4), 595-599.

Iki šiol prieinami GnRH antagonistai pirmiausia buvo GnRH peptidiniai analogai. Žr., pvz., International Publication No. WO 93/03058. Peptidinių hormonų peptidiniai antagonistai yra dažnai gana veiksmingi, tačiau peptidinių antagonistų naudojimas dažnai yra susijęs su problemomis, kadangi peptidus skaldo fiziologiniai fermentai ir jie dažnai blogai pasiskirsto gydomame organizme. Taigi, kaip vaistai, jie turi ribotą pritaikymą. Iš to seka, kad dabartinių metu egzistuoja peptidinio hormono GnRH nepeptidinių antagonistų poreikis.

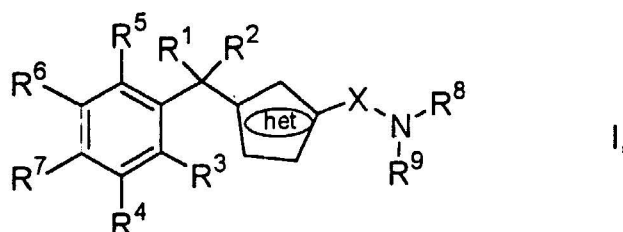
Išradimo santrauka

Šio išradimo tikslas yra sukurti mažos molekulinės masės nepeptidinius GnRH antagonistus, kurie išnaudotų abu aukščiau aprašytus veikimo mechanizmus. Nepeptidiniai GnRH agentai turi tinkamesnes fizikines, chemines ir biologines savybes, lyginant su peptidais ir bus tinkami vaistai ligoms, kurios yra tarpininkaujamos per hipofizės-gonados ašį, ir tiesiogiai taikant į receptorių ant auglio ląstelių. Reikia sukurti vaistus, kurie veiktų į šiuos receptorių ir gydytų ir priklausantį nuo hormonų, ir nuo jų nepriklausantį vėžį.

Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti nepeptidinius junginius, kurie yra GnRH agentai (agonistai arba antagonistai), besirišančius su GnRH receptoriais ir tokiu būdu moduliuojančius aktyvumą, ypač tokius, kurie yra veiksmingi GnRH antagonistai. Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti efektyvų gydymą individams, kuriems yra reikalingas terapinis GnRH reguliavimas ir pateikti ligų ir būklių, kuriose tarpininkauja GnRH reguliavimas, gydymo būdus.

Tokie tikslai buvo pasiekti panaudojant šio išradimo nepeptidinius GnRH junginius, kurie yra tinkami kaip vaistai indikacijoms, kuriose tarpininkauja GnRH reguliavimas. Šio išradimo junginiai turi privalumą prieš peptidinius junginius, kadangi jie duoda geresnį biopasiskirstymą ir yra atsparūs fiziologinių fermentų vykdomai degradacijai. Šiame išradime taip pat pateikiami šių junginių sintezės būdai bei tarpiniai junginiai, tinkantys šiems junginiams pagaminti.

Išradimas yra skirtas junginiams, kurių bendroji formulė I:



kurioje:

X yra pasirinktas iš C=O, C=S, S=O ir S(O)₂;



yra 5-naris heterociklinis žiedas, turintis nuo 1 iki 4, geriausia 2 arba 3, heteroatomų, pasirinktų iš N, O ir S, o žiedas gali būti sotus, dalinai nesotus arba pilnai nesotus ir gali būti aromatinis;

R¹ ir R² nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H ir žemesniojo alkilo;

R³ yra pasirinktas iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH₂OR, OR ir C(O)OR, kur R yra pasirinktas iš turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo ir heteroarilo ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose;

R⁴ ir R⁵ nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH₂OR, OR ir C(O)OR, kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose;

R⁶ ir R⁷ nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo,

arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir C(O)OR , kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose; arba R^6 ir R^7 paimti kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro galintį turėti pakaitų 5- arba 6-narį žiedą, kuriame gali būti iki keturių heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S;

R^8 yra lipofilinė liekana, pasirinkta iš turinčio ir neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir C(O)OR , kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 6-20 ribose; ir

R^9 yra pasirinktas iš H ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, geriau žemesniojo alkilo.

Kai kuriuose įgyvendinimo variantuose R^1 arba R^2 gali būti $-\text{OH}$ arba $=\text{O}$; ir/arba R^8 taip pat gali būti vandenilis;

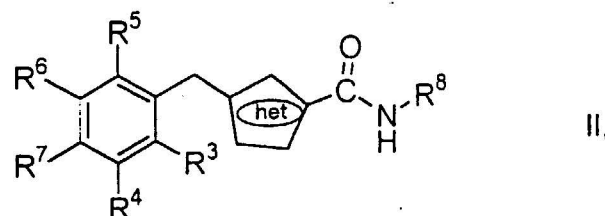
ir/arba R gali būti COR arba vandenilis; ir/arba R^8 gali turėti bet kokį norimą anglies atomų skaičių;

ir/arba R^8 ir R^9 taip pat gali sudaryti žiedą; ir/arba bet kokios dvi gretimos R grupės, tokios kaip R^5 ir R^6 arba R^3 ir R^4 , gali sudaryti žiedą, tokį, kaip aprašytas prie R^6 ir R^7 ;

ir/arba R^6 gali būti COR; ir/arba (het) grupė gali turėti pakaitų arba neturėti pakaitų.

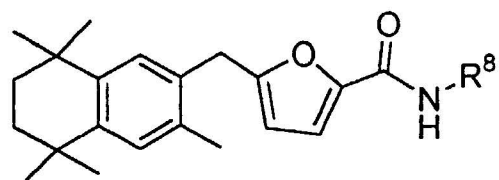
Be to, kituose įgyvendinimo variantuose R^8 ir/arba R^9 gali būti pasirinkti iš heterociklinių grupių arba bet kokio junginio, kuris sudaro amidinį ryšį su I formulės azotu. Tai yra R^8 ir R^9 gali būti bet kokios grupės, pradedant nuo anglies, prijungtos prie I bendrosios formulės azoto.

Tinkamiausi šio išradimo junginiai yra tie, kurių bendroji formulė II:



kurioje kintamieji yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau.

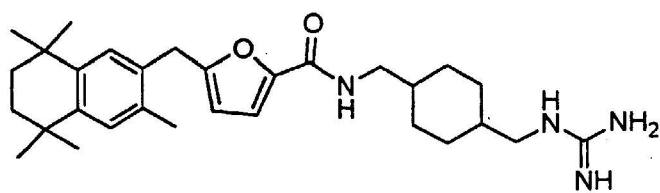
Ypatingai tinkami yra junginiai, kurių formulė III:



III,

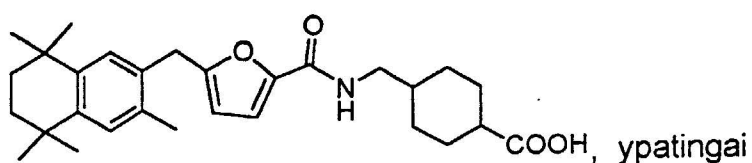
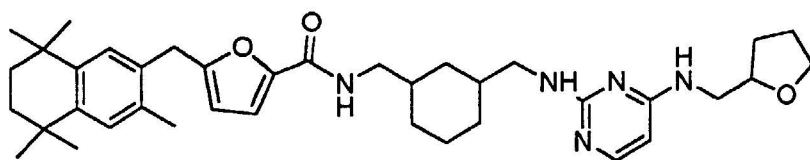
kurioje R^8 yra apibūdintas aukščiau. Tinkamiausios R^8 grupės yra: arilas, $-CH_2$ -arilas, $-CH_2$ -heteroarilas, $-CH_2$ -cikloalkilas ir $-(CH_2)_n$ -O-arilas, kur n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4.

Tinkamiausi šio išradimo junginiai yra:

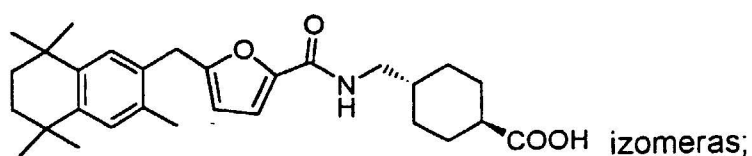


, įskaitant ir cis-, ir trans-

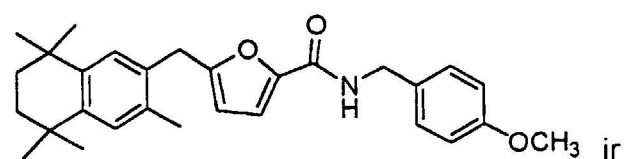
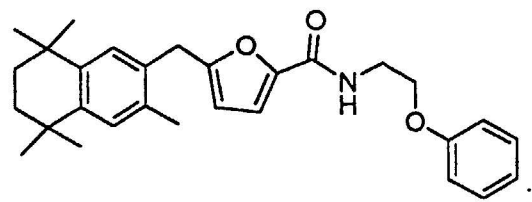
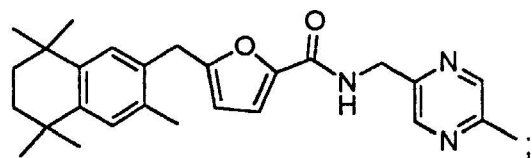
izomerus prie cikloheksilo pakaito;



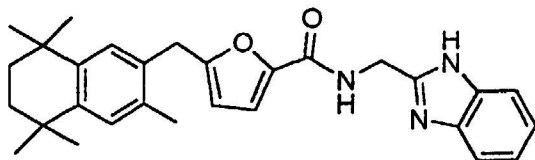
, ypatingai



izomeras;



ir



Apart aukščiau duotų formulių junginių, šio išradimo GnRH agentai apima tokių junginių farmaciškai priimtinas druskas, multimerines formas, provaistus ir veikliuosius metabolitus. Tokie nepeptidiniai agentai yra farmaciškai tinkamesni už peptidinius agentus, nes jie turi geresnį biopasiskirstymą ir atsparumą degradacijai, kurią vykdo fiziologiniai fermentai.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina terapiškai efektyvus kiekis šio išradimo GnRH agento derinyje su farmaciškai priimtinu nešikliu arba skiedikliu. Be to, išradimas yra susijęs su žinduolių gonadotropinų sekrecijos reguliavimo būdais, apimančiais šio išradimo GnRH agentų terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su būdais ir tarpiniais junginiais, tinkančiais I formulės junginiams gauti.

Kitos išradimo ypatybės, tikslai ir privalumai paaiškės iš toliau duodamo smulkaus šio išradimo aprašymo ir tinkamiausių jo įgyvendinimo variantų.

Smulkus išradimo aprašymas ir tinkamiausi jo įgyvendinimo variantai

Kai kurie šio išradimo junginiai turi vieną arba daugiau asimetrinių centrų ir gali duoti enantiomerus, diastereoizomerus ir kitas stereoizomerines formas. Laikoma, kad išradimas apima visus tokius galimus stereoizomerus, o taip pat jų racemines ir optiškai grynas formas. Jeigu čia aprašytuose junginiuose yra olefininiai dvigubieji ryšiai, laikoma, kad išradimas apima ir E, ir Z geometrinius izomerus.

Čia pateikiamose formulėse gali būti tautomerijos reiškiny. Nors šiame aprašyme parodytos formulės vaizduoja tik vieną iš galimų tautomerinių formų, reikėtų suprasti, kad nepaisant to išradimas apima visas tautomerines formas.

Terminas "alkilas" reiškia tiesiosios ir šakotosios grandinės alkilo grupes, turinčias nuo vieno iki dvylikos anglies atomų. Alkilo grupių

pavyzdžiais yra metilas (Me), etilas, n-propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, antr.-butilas, tret-butilas (tBu), pentilas, izopentilas, tret-pentilas, heksilas, izohexilas ir pan. Terminas "žemesnysis alkilas" reiškia alkilą, turintį 1-8 anglies atomus (C_{1-8} -alkilas). Tinkami turintys pakaitų alkilai yra: fluormetilas, difluormetilas, trifluormetilas, 2-fluoretilas, 3-fluorpropilas, hidroksimetilas, 2-hidroksietilas, 3-hidroksipropilas ir panašūs.

Terminas "alkenilas" reiškia tiesiosios ir šakotosios grandinės alkenilo grupės, turinčias nuo 2 iki 12 anglies atomų. Iliustracinės alkileno grupės yra prop-2-enilas, but-2-enilas, but-3-enilas, 2-metilprop-2-enilas, heks-2-enilas ir panašios.

Terminas "alkinilas" reiškia tiesiosios ir šakotosios grandinės alkinilo grupės, turinčias nuo 2 iki 12 anglies atomų. Alkinilo grupių pavyzdžiais yra prop-2-inilas, 3-metilpent-4-inilas, heks-2-inilas ir panašios.

Terminas "karbociklas" reiškia monociklinę arba policiklinę žiedinę struktūrą iš anglies atomų (be heteroatomų), turinčią kiekviename žiede 3-7 anglies atomus, kuri gali būti soti, dalinai soti arba nesoti. Karbociklų pavyzdžiais yra cikloalkilai ir arilai.

Terminas "heterociklas" reiškia monociklinę arba policiklinę žiedinę struktūrą su vienu arba daugiau heteroatomų, pasirinktų iš N, O ir S, ir turinčią nuo 3 iki 7 atomų (anglies atomai plus bet kokie heteroatomai) kiekviename žiede, kuris gali būti sotus, dalinai sotus arba nesotus. Heterociklų pavyzdžiais yra tetrahidrofuranas, tetrahidropiranas, azetidinilas, pirolidinilas, piperidinilas, piperazinilas ir panašūs.

Čia naudojamas terminas "cikloalkilai" reiškia sočius karbociklus, turinčius 3-12 anglies atomų, įskaitant biciklines ir triciklines cikloalkilines struktūras. Tinkamais cikloalkilais yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas ir panašūs.

Terminai "arilai" ir "heteroarilai" reiškia monociklines ir policiklines nesočias arba aromatines žiedines struktūras, kur "arilas" reiškia karbociklines, o "heteroarilas" - heterociklines struktūras. Aromatinių žiedinių struktūrų pavyzdžiais yra fenilas, naftilas, 1,2,3,4-tetrahidronaftilas, furilas, tienilas, pirolilas, piridilas, piridinilas, pirazolilas, imidazolilas, pirazinilas, piridazinilas, 1,2,3-triazinilas, 1,2,4-oksadiazolilas, 1,3,4-oksadiazolilas, 1-H-tetrazol-5-ilas, indolilas, chinolinilas, benzofuranilas, benzotiofenilas

(tianaftalenilas) ir panašios. Tokiose liekanose gali būti vienas arba daugiau tinkamų pakaitų, pavyzdžiui, pakaitų, pasirinktų iš halogeno (F, Cl, Br arba I); žemesniojo alkilo; OH; NO₂; CN; CO₂H; O-žemesnysis alkilas; aril-žemesnysis alkilas; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; ir panašių. Tokiose liekanose pakaitais taip pat gali būti kondensuotos žiedinės struktūros arba tilteliai, pavyzdžiui OCH₂-O.

Terminas "aril-žemesnysis alkilas" reiškia žemesnįjį alkilą, kuris turi arilo liekaną. Pavyzdžiais yra benzilas, fenetilas, piridilmetilas, naftilmetilas ir pan. Aril-žemesniajame alkile gali būti pakaitų.

Bendru atveju I formulės kintamųjų įvairiose liekanose arba funkcinėse grupėse gali būti vienas arba daugiau tinkamų pakaitų. Pakaitų pavyzdžiais yra halogenas (F, Cl, Br arba I), žemesnysis alkilas, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -O-žemesnysis alkilas, -arilas, -aril-žemesnysis alkilas, -CO₂CH₃, -CONH₂, -OCH₂CONH₂, -NH₂, -SO₂NH₂, halogenalkilas (pvz., -CF₃, -CH₂CF₃), -O-halogenalkilas (pvz., -OCF₃, -OCHF₂) ir pan.

Apart I formulės junginių, šio išradimo GnRH agentai apima I formulės junginių farmaciškai priimtinas druskas, multimerines formas, provaistus ir veikliuosius metabolitus. Tokie nepeptidiniai agentai yra farmaciškai tinkamesni už peptidinius agentus, nes jie turi geresnę biopasiskirstymą ir atsparumą degradacijai, kurią vykdo fiziologiniai fermentai.

Be to, laikoma, kad I formulės junginiai apima, jeigu yra tinkamos, šių junginių solvatuotas ir nesolvatuotas formas. Taigi, I formulė apima junginius, turinčius nurodytą struktūrą, įskaitant hidratuotas ir nehidratuotas formas.

Kaip nurodyta aukščiau, šio išradimo GnRH agentai taip pat apima I formulės junginių veiklias tautomerines ir stereoizomerines formas, kurios gali būti nesunkiai gaunamos naudojant žinomus būdus. Pavyzdžiui, optiškai aktyvūs (R) ir (S) izomerai gali būti pagaminami panaudojant stereospecifinę sintezę, pvz. naudojant chiralinius sintonus ir chiralinius reagentus, arba perskiriant raceminius mišinius žinomais būdais.

GnRH agentai taip pat apima I formulės junginių veikliųjų formų multivalentines arba multimerines formas. Tokie "multimerai" gali būti pagaminti prijungiant arba susatant daug veikliojo junginio kopijų labai arti viena kitos, pvz. panaudojant nešiklio liekanos duodamus tiltelius. Gali būti ištirti įvairių dimensijų multimerai (t.y. turintys įvairius veikliojo junginio kopijų

skaičius), nustatant receptoriaus surišimo atžvilgiu optimalų multimerų dydį. Tokių veikliųjų receptorių rišančių junginių multivalentinių formų su optimaliu atstumu tarp receptorių rišančių liekanų sukūrimas gali sustiprinti receptoriaus surišimą (žr. pavyzdžiui, Lee et al., *Biochem.*, 1984, 23:4255). Specialistas gali kontroliuoti multivalentiškumą ir atstumus, pasirinkdamas tinkamą nešiklio liekaną arba jungių elementus. Tinkamos liekanos yra kieti molekuliniai nešikliai, turintys daug funkcinių grupių, kurios gali reaguoti su funkcinėmis grupėmis, sujungtomis su šio išradimo junginiais. Daugybė nešiklio liekanų gali būti naudojama labai aktyviems multimerams pagaminti, įskaitant baltymus, tokius kaip BSA (jaučio serumo albuminas) arba HAS, peptidus, tokius kaip pentapeptidai, dekaeptidai, pentadekaeptidai ir panašūs, bei nebiologinius junginius, pasirinktus dėl jų naudingų poveikių į sugebėjimą absorbuotis, transportą ir pastovumą tiksliniame organizme. Funkcinės grupės nešiklio liekanoje, tokios kaip amino-, sulfhidrilo, hidroksilo ir alkilamino-grupės, gali būti pasirinktos taip, kad būtų gaunami stabilūs ryšiai su išradimo junginiais, optimalus atstumas tarp imobilizuotų junginių ir optimalios biologinės savybės.

Be to, šio išradimo GnRH agentai apima I formulės junginių farmaciškai priimtinas druskas. Terminas "farmaciškai priimtina" reiškia druskos formą, kuri yra farmakologiškai tinkama ir iš esmės netoksiška subjektui, kuriam yra duodamas GnRH agentas. Farmaciškai priimtinos druskos apima įprastas adityvines druskas su rūgštimis arba adityvines druskas su bazėmis, sudarytas iš tinkamos netoksiškos organinių arba neorganinių rūgščių arba neorganinių bazių. Adityvinių druskų su rūgštimis pavyzdžiais yra druskos, gautos iš neorganinių rūgščių, tokių kaip hidrochlorido rūgštis, hidrobromido rūgštis, hidrojodido rūgštis, sulfato rūgštis, sulfamo rūgštis, fosfato rūgštis ir nitrato rūgštis, ir druskos, gautos iš organinių rūgščių, tokių kaip p-toluensulfonrūgštis, metansulfonrūgštis, etandisulfonrūgštis, izetono rūgštis, oksalo rūgštis, p-bromfenilsulfonrūgštis, karbonato rūgštis, gintaro rūgštis, citrinų rūgštis, benzenkarboksirūgštis, 2-acetoksibenzenkarboksirūgštis, acto rūgštis, fenilacto rūgštis, propiono rūgštis, glikolio rūgštis, stearino rūgštis, pieno rūgštis, obuolių rūgštis, vyno rūgštis, askorbo rūgštis, maleino rūgštis, hidroksimaleino rūgštis, glutamo rūgštis, salicilo rūgštis, sulfanilo rūgštis ir fumaro rūgštis. Adityvinių druskų su bazėmis pavyzdžiais yra druskos su

amonio hidroksidais (pvz., ketvirtiniu amonio hidroksidu, tokiu kaip tetrametilamonio hidroksidas), druskos su neorganinėmis bazėmis, tokiomis kaip šarminių arba žemės šarminių metalų (pvz., natrio, kalio, ličio, kalcio arba magnio) hidroksidai, ir druskos su organinėmis bazėmis, tokiomis kaip aminorai, benzilaminai, piperidinai ir pirolidinai.

Terminas "provaistas" reiškia I formulės junginio metabolinį pirmtaką (arba jo druską), kuris yra farmaciškai priimtinas. Provaistas gali būti neaktyvus, kai jį gauna subjektas, bet *in vivo* jis yra paverčiamas I formulės veikliuoju junginiu. Terminas "veiklusis metabolitas" reiškia I formulės junginio metabolinį produktą, kuris yra farmaciškai priimtinas ir veiksmingas. I formulės junginių provaistai ir veiklieji metabolitai gali būti nustatyti naudojant specialistams žinomus būdus.

Įvairių junginių formų aktyvumo lygiui GnRH sistemoje nustatyti gali būti naudojami įvairiausi žinomi testai ir metodikos. Norint nustatyti sąveiką su dominančiu receptoriu yra naudojami ligando surišimo testai. Kai domina surišimas, gali būti naudojamas žymėtas receptorių, kur žymė yra fluorescuojanti grupė, fermentas, radioizotopas arba panaši, kuri leidžia registruoti kiekybinį pokytį susijungiant su receptoriu. Kitu atveju, specialistas gali pateikti antikūną receptoriui, kuris yra žymėtas ir gali duoti signalo stiprinimą. Surišimą taip pat galima nustatyti panaudojant su receptoriu surišto ligando konkurencinį išstūmimą, kur ligandas yra pažymėtas detektuojama žyme. Kai domina agonisto ir/arba antagonisto aktyvumas, gali būti tiriamas sveikas organizmas arba ląstelė ir gali būti matuojami organizmo arba ląstelės funkcijų pokyčiai kaip atsakas į dominančio junginio surišimą. Ląstelių atsakui sekti yra įvairių prietaisų, tokių kaip mikrofiziometras, gaunamas iš Molecular Devices, Redwood City, California. Specialistams yra žinomi *in vitro* ir *in vivo* testai, tinkami matuoti GnRH antagonistų aktyvumui. Žr. pvz., Bowers et al., "LH suppression in cultured rat pituitary cells treated with 1 ng of LHRH", *Endocrinology*, 1980, 106:675-683 (*in vitro*) ir Corbin et al., "Antiovaratory activity (AOA) in rats", *Endocr. Res. Commun.* 1975, 2:1-23 (*in vivo*). Konkrečios galimų naudoti testų metodikos yra aprašytos žemiau.

Pavyzdžiui, GnRH receptoriaus antagonistai gali būti funkciškai įvertinti matuojant ekstraląstelinio parūgštėjimo greičių pokytį tokiu būdu. Yra

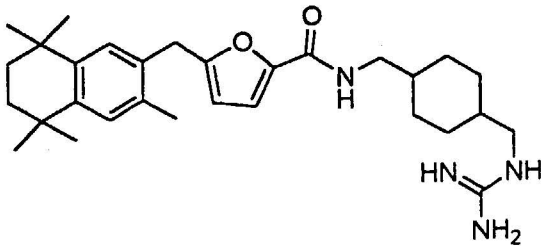
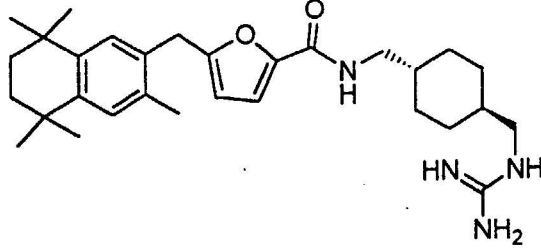
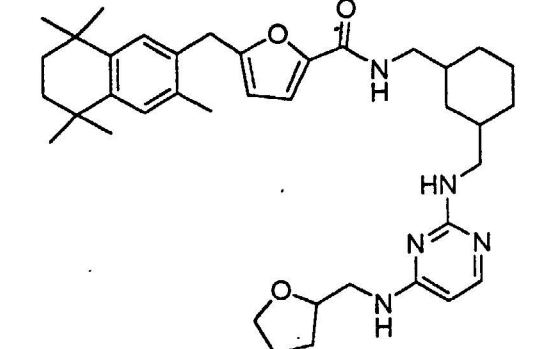
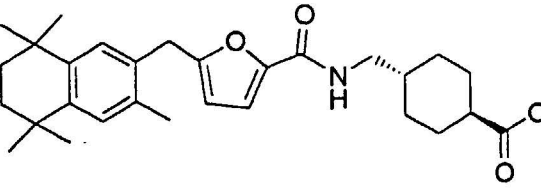
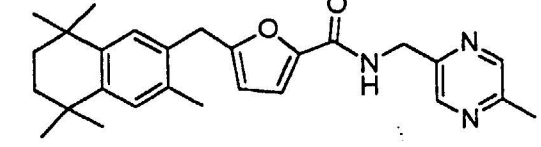
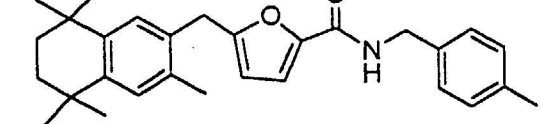
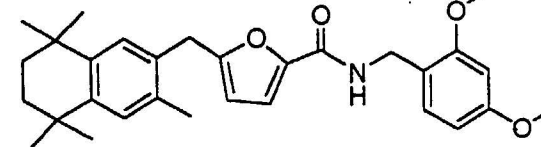
nustatoma junginių geba blokuoti ekstraląstelinio parūgštėjimo, kuriame tarpininkauja GnRH HEK 293 ląstelėse, ekspresuojančiose žmogaus GnRH receptorius, greitį, kaip junginio antagonistinio aktyvumo matas *in vitro*. Maždaug 100000 ląstelių/kamerai yra imobilizuojama agarozės suspensijos terpėje (Molecular Devices) ir atliekama perfuzija su nebuferinta MEM terpe, naudojant Cytosensor® mikrofiziometrą (Molecular Devices). Ląstelėms leidžiama pasiekti pusiausvyrą, kol bazinis parūgštėjimo greitis pasidaro stabilus (maždaug 1 val.). Nustatomos kontrolinės dozės-atsako į GnRH (nuo 10^{-11} M iki 10^{-7} M) kreivės. Prieš stimuliuojant GnRH, junginiai inkubuojami 15 minučių ir įvertinamas antagonistinis aktyvumas. Po inkubacijos su tiriamaisiais junginiais gaunamos pakartotinės dozės-atsako į GnRH kreivės, nesant arba esant įvairioms tiriamojo junginio koncentracijoms. Atliekama Schild'o regresinė junginių analizė norint nustatyti, ar junginiai antagonizuoja GnRH tarpininkaujamus ekstraląstelinio parūgštėjimo greičių padidėjimus dėl konkurencinės sąveikos su GnRH receptoriu.

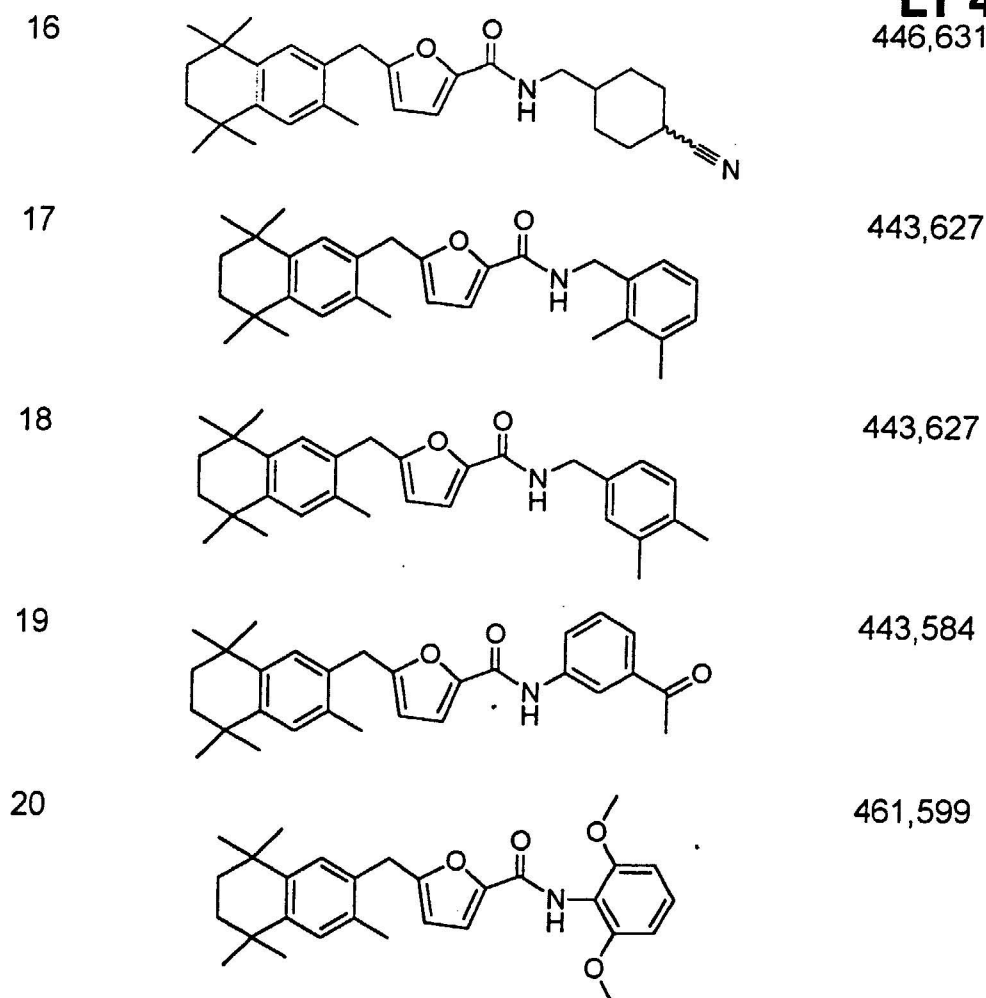
Kitame teste gali būti matuojamas bendras inozitolfosfatų susikaupimas, panaudojant ekstrakciją iš ląstelių skruzdžių rūgštimi, o po to atskiriant fosfatus Dowex kolonėlėmis. Panaudojant tripsiną, ląstelės yra suskaldomos, paskirstomos į 12 duobučių plokšteles ir pažymimos ^3H -mioinozitoliumi (0,5 Ci – 2 mCi mililitrui) laikant 16-18 val. inozitolio neturinčioje terpėje. Po to terpė yra nusiurbama ir reakcija stabdoma pridodant ledų atšaldytos 10 mM skruzdžių rūgšties, kuri taip pat tarnauja ląstelės lipidų ekstrakcijai. Inozitolfosfatai atskiriami jonų mainų chromatografija per Dowex kolonėles, kurios po to plaunamos 5 ml 10 mM mioinozitolio ir 10 mM skruzdžių rūgšties. Po to kolonėlės plaunamos 10 ml 60 mM natrio formiato ir 5 mM borakso, o bendras inozitolfosfatas eliuuojamas 4,5 ml 1M amonio formiato, 0,1 M skruzdžių rūgšties.

Tinkamiausi šio išradimo GnRH agentai yra tokie, kurie turi nanomolių eilės K_i reikšmę.

Tinkamiausi šio išradimo junginiai yra parodyti tolimesnėje lentelėje:

LT 4904 B

<u>Jung. Nr.</u>	<u>Struktūrinė formulė</u>	<u>Mol. masė</u>
9		492,704
10		492,704
11		627,869
12		465,63
13		431,577
14		429,6
15		475,625



Šio išradimo farmacinės kompozicijos turi efektyviai GnRH slopinantį kiekį bent vieno šio išradimo GnRH agento ir inertinį arba farmaciškai priimtina nešiklį arba skiediklį. Šios kompozicijos gali būti pagamintos vienetinių dozių forma, tinkančia norimam vartojimo būdui, pvz., parenteriniam arba peroraliniam.

Gydyti ligoms arba būklėms, kuriose tarpininkauja GnRH agonizmas arba antagonizmas, šio išradimo kompozicijos yra skiriamos tinkamos vaisto formos pavidalu, pagamintu sumaišant terapiškai efektyvų kiekį (t.y. GnRH moduliuojantį kiekį, kuris yra terapiškai veiksmingas) bent vieno šio išradimo GnRH agento (kaip veikliojo ingrediento) su vienu arba daugiau farmaciškai tinkamų nešiklių arba skiediklių. Tokios kompozicijos gali būti pagaminamos pagal įprastas metodikas, pvz. atitinkamai sumaišant, granuliuojant ir presuojant arba ištirpinant ingredientus žinomais būdais. Esant reikalui, farmacinėse kompozicijose gali būti naudojama vienas arba daugiau skirtingų veikliųjų ingredientų, tokių kaip skirtingi GnRH antagonistai.

Farmacinis nešiklis gali būti arba kietas, arba skystas. Kietų nešiklių pavyzdžiais yra laktozė, sacharozė, talkas, želatina, agaras, pektinas, gumiarabikas, magnio stearatas, stearino rūgštis ir pan. Iliustraciniais skystais nešikliais yra sirupas, žemės riešutų aliejus, alyvų aliejus, vanduo ir pan. Panašiai būdu, į nešiklį arba skiediklį gali įeiti specialistams žinomos uždelsto išskyrimo arba išskyrimo po tam tikro laiko medžiagos, tokios kaip glicerilmonostearatas arba glicerildistearatas, vienos arba derinyje su vašku, etilceliulioze, hidroksipropilmetilceliulioze, metilmetakrilatu arba pan.

Gali būti naudojamos įvairiausios farmacinės formos. Pavyzdžiui, jeigu yra naudojamas kietas nešiklis, preparatas gali būti tabletės, kietos želatininės kapsulės, miltelių, žirnelių, piliulių arba pastilių formos. Kieto nešiklio kiekis gali kisti plačiose ribose, pavyzdžiui, nuo maždaug 25 mg iki maždaug 1 g. Jeigu yra naudojamas skystas nešiklis, preparatas gali būti sirupo, emulsijos, minkštos želatininės kapsulės, sterilių injekcinių tirpalų, suspensijos ampulėje arba buteliuke arba nevandeninės skystos suspensijos formos.

Norint gauti stabilią vandenyje tirpią dozuotą formą, I formulės junginio farmaciškai priimtina druska gali būti ištirpinama organinės arba neorganinės rūgšties vandeniniame tirpale, tokiame kaip 0,3 M gintaro rūgšties tirpalas arba, dar geriau, citrinų rūgšties tirpalas. Jeigu tirpi druskos forma nėra prieinama, agentas gali būti ištirpinamas viename arba daugiau tinkamų kotirpiklių. Tinkamų kotirpiklių pavyzdžiais yra alkoholis, propilenglikolis, polietilenglikolis 300, polisorbato 80, glicerolis ir panašūs, kurių koncentracijos yra nuo 0 % iki 60 % bendro tūrio. Pavyzdiniame įgyvendinimo variante I formulės junginys yra ištirpinamas DMSO ir praskiedžiamas vandeniu. Kompozicija taip pat gali būti I formulės junginio druskos tirpalo atitinkame vandeniniame tirpiklyje, tokiame kaip vanduo, izotoninis valgomosios druskos arba dekstrozės tirpalas, formos.

Šio išradimo farmacinės kompozicijos gali būti pagaminamos naudojant įprastas metodikas, pvz. sumaišymo, ištirpinimo, granuliavimo, žirnelių pagaminimo, nusodinimo, emulgavimo, įkapsuliavimo, įkorporavimo arba liofilizavimo būdus. Farmacinės kompozicijos gali būti sukomponuotos įprastu būdu, naudojant vieną arba daugiau fiziologiškai priimtinių nešiklių, turinčių pagalbinių ir papildomų medžiagų, kurios palengvina veikliojo junginio

pavertimą farmacijoje naudojamais preparatais. Atitinkamos receptūros yra pasirinktos atsižvelgiant į pasirinktą vartojimo būdą.

Gaminant injekcijoms skirtus preparatus, šio išradimo agentai gali būti sukomponuojami vandeniniuose tirpaluose, geriausia fiziologiškai priimtiniuose buferiuose, tokiuose kaip Hanks'o tirpalas, Ringerio tirpalas arba fiziologinis druskos tirpalas. Vartojimo per gleivinę receptūrose yra naudojamos atitinkamos prasiskverbimą per barjerą didinančios medžiagos ir jos gali būti pasirinktos iš šioje srityje žinomų medžiagų.

Peroraliniam vartojimui agentai gali būti nesunkiai paversti vaisto forma sumaišant veiklų ingredientą(us) su specialistams žinomais farmaciškai priimtinais nešikliais. Tokie nešikliai leidžia šio išradimo junginius įkomponuoti į tabletes, piliules, dražė, kapsules, skysčius, gelius, sirupus, tirštas suspensijas, suspensijas ir pan., kurias gydomas pacientas turi sugerti. Peroralinio vartojimo farmaciniai preparatai gali būti gaunami, sumaišant vieną arba daugiau agentų su kieta pagalbine medžiaga, jeigu reikia, sumalant gautą mišinį, mišinį paverčiant granulėmis, ir, jeigu norima, pridėjus tinkamų pagalbinių medžiagų, pagaminamos tabletės arba tablečių šerdys. Tinkamomis pagalbinių medžiagomis yra užpildai, tokie kaip cukrūs (pvz., laktozė, sacharozė, manitolis arba sorbitolis); ir celiuliozės preparatai (pvz., kukurūzų krakmolai, kviečių krakmolai, ryžių krakmolai, bulvių krakmolai, želatina, tragakanto derva, metilceliuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozė, natrio karboksietilceliuliozė ir/arba polivinilpirolidonas (PVP)). Jeigu norima, galima pridėti dezintegrantų, tokių kaip susiūtas PVP, agaras arba alginas arba jos druska, kaip antai natrio alginatas.

Dražė šerdys yra padengiamos tinkamomis dangomis. Šiam tikslui gali būti naudojami koncentruoti cukraus tirpalai, kuriuose gali būti gumiarabiko, PVP, CarbopolTM gelio, polietilenglikolio, titano dioksido, lakavimo tirpalų ir/arba vienas arba daugiau tinkamų organinių tirpiklių arba tirpiklių mišinių. Į tablečių arba dražė dangas gali būti pridėta dažų arba pigmentų įvairių veikliojo junginio dozių identifikavimui arba charakterizavimui.

Į farmacinių preparatų formas, kurios gali būti vartojamos peroraliniu būdu, įeina iš želatinos padarytos sumaunamos kapsulės, o taip pat ir minkštos, iš želatinos ir plastifikatoriaus, tokio kaip glicerolis arba sorbitolis, padarytos užlydytos kapsulės. Sumaunamose kapsulėse gali būti veikslis

ingredientas mišinyje su vienu arba daugiau užpildų, tokių kaip laktozė, rišikliais, tokiais kaip krakmolai, ir/arba tepalais, tokiais kaip talkas arba magnio stearatas, ir, esant reikalui, stabilizatoriais. Minkštose kapsulėse veikliasis junginys gali būti ištirpintas arba suspenduotas tinkamame skystyje, tokiam kaip riebaliniai aliejai, skystas parafinas arba skystas polietilenglikolis. Be to, gali būti pridėta stabilizatorių. Žandinio vartojimo kompozicijos gali būti pagamintos tablečių arba piliulių formos įprastu būdu.

Vartojimui inhaliacijų būdu šio išradimo junginiai gali būti patogiai pateikiami aerozolinio purškimo iš vienodą slėgį palaikančių flakonų arba pulverizatorių forma, naudojant tinkamą propelentą, pvz. dichlordifluorometaną, trichlorfluorometaną, dichlortetrafluoretaną, anglies dioksidą arba kitas tinkamas dujas. Vienodą slėgį palaikančio aerozolio atveju dozė gali būti nustatyta įdedant vožtuvą, kad būtų pačiuodamas apibrėžtas kiekis. Kapsulės ir patronai iš, pavyzdžiui, želatinos, skirti naudoti inhaliatoriuje arba įpūtiklyje, gali būti pagaminami įdedant junginio ir tinkamo miltelių pavidalo pagrindo, tokio kaip laktozė arba krakmolai, mišinį.

Agentai gali būti sukomponuoti parenteriniam vartojimui injekcijų būdu, pvz. dozuotomis injekcijomis, arba nepertraukiamai infuzijai. Injekcijoms skirtos vaisto formos gali būti pateikiamos vienetinėmis dozėmis, pvz. ampulėmis, arba daugelį dozių turinčiuose konteineriuose, pridėjus apsaugančios medžiagos. Kompozicijos gali būti suspensijų, tirpalų arba emulsijų alyvos tipo arba vandeniniuose tirpikliuose formos, ir jose gali būti formą palaikančių agentų, kaip antai suspenduojančių, stabilizuojančių ir/arba disperguojančių agentų.

Į parenteriniam vartojimui skirtas vaisto formas įeina veikliojo junginio vandenyje tirpios formos vandeniniai tirpalai. Be to, gali būti pagamintos veikliųjų junginių suspensijos kaip atitinkamos injekcinės suspensijos aliejuose. Tinkamais lipofiliniais tirpikliais arba skiedikliais yra riebaliniai aliejai, tokie kaip sezamo aliejus, arba sintetiniai riebalų rūgščių esteriai, tokie kaip etiloleatas arba trigliceridai, arba liposomos. Vandeninėse injekcijoms skirtose suspensijose gali būti medžiagų, kurios padidina suspensijos klampumą, tokių kaip natrio karboksimetilceliuliozė, sorbitolis arba dekstranas. Esant reikalui, suspensijose gali būti tinkamų stabilizatorių arba

agentų, kurie padidina junginių tirpumą ir galimybę pagaminti labai koncentruotus tirpalus.

Kitu atveju, veiklusis ingredientas gali būti miltelių formoje, kuriuos prieš vartojimą reikia praskiesti tinkamu tirpikliu, pvz. steriliu pirogenų neturinčiu vandeniu. Junginiai taip pat gali būti įdėti ir į rektalines kompozicijas, tokias kaip žvakutės arba sulaikymo klizmos, pvz. turinčias įprastus žvakučių pagrindus, kaip antai kakavos sviestą arba kitus gliceridus.

Apart anksčiau aprašytų vaisto formų, junginiai gali būti sukomponuoti depo preparatų pavidalu. Tokios ilgai veikiančios vaisto formos gali būti vartojamos implantuojant (pavyzdžiui, po oda arba į raumenis) arba kaip intraraumeninės injekcijos. Pavyzdžiui, junginiai gali būti sukomponuoti su tinkamomis polimerinėmis arba hidrofobinėmis medžiagomis (pavyzdžiui, kaip emulsijos priimtiname aliejuje) arba įkomponuoti į jonitines dervas, arba pagaminti jų sunkiai tirpstantys dariniai, pavyzdžiui, sunkiai tirpstanti druska.

Tinkamo farmacinio nešiklio išradimo hidrofobiniams junginiams pavyzdys yra kotirpiklių sistema, į kurią įeina benzilo alkoholis, nepolinė paviršinio aktyvumo medžiaga, besimaišantis su vandeniu organinis polimeras ir vandeninė fazė. Kotirpiklių sistema gali būti VPD kotirpiklių sistema (VPD yra 3 % masės/tūris benzilo alkoholio, 8 % masės/tūris nepolinės paviršinio aktyvumo medžiagos – polisorbato 80 ir 65 % masės/tūris polietilenglikolio 300 tirpalas, praskiestas iki reikiamo tūrio absoliučiu etanolium). VPD kotirpiklių sistema (VPD:5W) susideda iš VPD, praskiestos 1:1 5 % dekstroze vandens tirpale. Ši kotirpiklių sistema gerai tirpina hidrofobinius junginius, o gauta kompozicija turi mažą toksiškumą sistemškai vartojant. Suprantama, kad kotirpiklių sistemos proporcijos gali būti keičiamos priklausomai nuo tirpumo ir toksiškumo charakteristikų. Be to, gali būti keičiama kotirpiklių komponentų tapatybė: pavyzdžiui, vietoj polisorbato 80 gali būti naudojamos kitos mažai toksiškos paviršinio aktyvumo medžiagos; gali būti keičiamas polietilenglikolio frakcijos dydis; galima pridėti vieną arba daugiau biologiškai priimtinių polimerų (pvz. PVP) arba jais pakeisti polietilenglikolį; o dekstroze gali būti pakeista kitais cukrais arba polisacharidais.

Kitu atveju, hidrofobiniams farmaciniams junginiams gali būti naudojamos kitos įvedimo sistemos. Liposomos ir emulsijos yra gerai žinomi

hidrofobinių vaistų įvedimo tirpiklių arba nešiklių pavyzdžiai ir gali būti naudojamos atitinkamiems preparatams pagaminti. Taip pat gali būti naudojami kai kurie organiniai tirpikliai, kaip antai dimetilsulfoksidas, nors tai gali sukelti toksiškumo padidėjimą. Be to, junginiai gali būti įvedami naudojant prailginto išskyrimo sistemą, tokią kaip kietų hidrofobinių polimerų, kuriuose yra terapinio agento, pusiau laidžias matricas. Buvo rastos įvairios prailginto išskyrimo medžiagos ir jas žino specialistai. Prailginto išskyrimo kapsulės, priklausomai nuo jų cheminės prigimties, išskiria junginius per laikotarpį nuo kelių savaičių iki daugiau nei 100 dienų. Priklausomai nuo terapinio reagento cheminės prigimties ir biologinio stabilumo gali būti naudojamos papildomos baltymo stabilizavimo strategijos.

Farmacinėse kompozicijose taip pat gali būti tinkamų kietos arba gelio fazės nešiklių arba pagalbinių medžiagų. Tokių nešiklių arba pagalbinių medžiagų pavyzdžiais yra kalcio karbonatas, kalcio fosfatas, cukrai, krakmolai, celiuliozės dariniai, želatina ir polimerai, tokie kaip polietilenglikoliai.

Kai kurie šio išradimo junginiai gali būti pateikiami kaip druskos su farmaciškai priimtinais priešjoniais. Farmaciškai priimtinos druskos gali būti sudarytos su daugeliu rūgščių, įskaitant hidrochlorido, sulfato, acto, pieno, vyno, obuolių, gintaro ir panašias rūgštis. Druskos yra linkę geriau tirpti vandeniniuose arba kituose protoniniuose tirpikliuose nei atitinkamos laisvos bazės.

Reikėtų suprasti, kad konkrečios šio išradimo kompozicijose naudojamų agentų dozės keisis priklausomai nuo konkretaus naudojamo komplekso, konkrečios vaistinė forma paverstos kompozicijos, vartojimo būdo ir konkrečios gydomos vietos, šeimininko ir ligos. Optimalias dozes išvardintoms būklėms gali nustatyti specialistai, naudodami įprastus dozes nustatymo testus, atsižvelgiant į duoto junginio eksperimentinius duomenis. Peroralinio vartojimo atveju pavyzdinė paprastai vartojama dienos dozė bus nuo maždaug 0,001 iki maždaug 1000 mg/kg kūno masės, gydymo kursas kartojant atitinkamais intervalais. Provaistų vartojimo atveju dozės bus imamos tokios, kurios yra chemiškai ekvivalentinės pilnai veikliųjų junginių dozėms.

Toliau yra duodami konkrečių šio išradimo farmacinių preparatų pavyzdžiai.

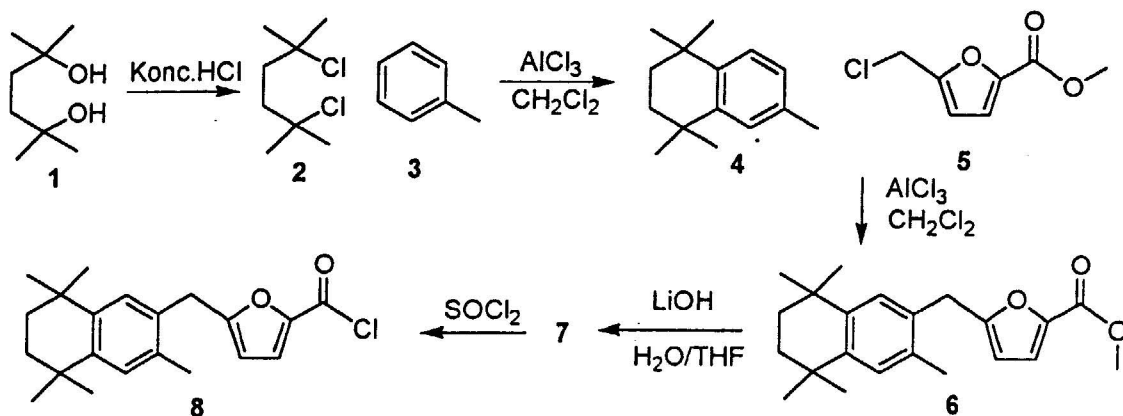
Parenterinė kompozicija: Norint pagaminti šio išradimo farmacinę kompoziciją, tinkamą vartoti injekcijomis, 100 mg I formulės junginio farmaciškai priimtinos vandenyje tirpios druskos ištirpinama DMSO ir sumaišoma su 10 ml 0,9 % sterilaus valgomosios druskos tirpalo. Gautas mišinys supilamas į vienetines dozuotas formas, tinkamas vartoti injekcijų būdu.

Peroralinė kompozicija: Norint pagaminti peroraliniu būdu vartojamą farmacinę kompoziciją, 100 mg I formulės junginio sumaišoma su 750 mg laktazės. Gautas mišinys sudedamas į vienetines dozuotas formas, tinkamas vartoti peroraliniu būdu, tokias kaip kieta želatininė kapsulė.

GnRH REAGENTŲ IR JUNGINIŲ SINTEZĖ

A. Konstrukcinio bloko pavyzdys

Konstrukciniai blokai naftalino pagrindu: Tinkamas acilinimo agentas pagaminamas panaudojant Frydelio-Kraftso alkilinimų seką, kaip parodyta žemiau:



2 junginys gali būti pagaminamas tokiu būdu:

Į 3 koncentruotos hidrochlorido rūgšties, esančios didelėje Erlenmejerio kolboje, dalimis pridedama 2,5-dimetil-2,5-heksandiolio (200 g, 1,37 mmol). Diolis greitai ištirpsta hidrochlorido rūgštyje ir iš tirpalo į nuosėdas iškrenta susidaręs norimas produktas – 2,5-dichlor-2,5-dimetilheksanas. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 valandas. Supilama 1

I 50 % etilacetato heksanuose, atskiriamas organinis sluoksnis ir plaunamas kelis kartus vandeniu (kol pagal pH popierėlį pasidaro neutralus). Organiniai tirpikliai nugarinami vakuume kambario temperatūroje. Negrynas 2,5-dichlor-2,5-dimetilheksanas ištirpinamas heksanuose ir perleidžiamas per silikagelio sluoksnį (10:1), išplaunant heksanais. Ši galutinė filtravimo stadija po organinio tirpiklio nugarinimo vakuume duoda baltą kietą medžiagą. Gryno 2,5-dichlor-2,5-dimetilheksano gauta 230 g, 92 % išeiga. ^1H BMR (CDCl_3 , δ): 1,96 (4H, s); 1,61 (12H, s).

Naudojant panašią metodiką 2,4-dimetil-2,4-pentandiolis buvo paverstas į 2,4-dichlor-2,4-dimetilpentaną. ^1H BMR (CDCl_3 , δ): 2,42 (2H, s); 1,73 (12H, s).

1,1,4,4,6-Pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas 4: Į 2,5-dichlor-2,5-dimetilheksano **2** (10 g, 54,7 mmol) tirpalą toluene (270 ml, 0,2 M) lėtai per 15 minučių pridedama kieto aliuminio trichlorido (5,47 g, 41 mmol). Reakcija pasibaigia po 10 min., kontroliuojant plonasluoksne chromatografija (TLC) heksanuose. Nesureagavęs aliuminio trichloridas lėtai per 10 min. suskaldomas vandeniu. Dar pridedama tolueno (250 ml) ir ekstrahuojamas produktas iš vandeninio sluoksnio. Organinis sluoksnis perleidžiamas per silikagelio sluoksnį (40 g), eliuuojant toluenu. Organinis sluoksnis nugarinamas vakuume iki sausos liekanos ir gaunamas 1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas **4** (11 g, 97 % išeiga). BMR: 1,29 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,69 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H).

Metilo 5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-2-furoatas 6: Į tirpalą, kuriame yra 1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno **4** (20 g, 99 mmol) ir metilo 5-(chlormetil)-2-furoato **5** (17,28 g, 99 mmol) metileno chloride (500 ml, 0,2 M) metileno chlorido virimo temperatūroje lėtai pridedama kieto aliuminio trichlorido (16,46 g, 124 mmol). Tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu dar dvi valandas. Reakcija kontroliuojama TLC 10 % etilacetato/heksanų tirpale. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir per 15 min. suskaldomas vandeniu nesureagavęs aliuminio trichloridas. Negrynas produktas ekstrahuojamas

metileno chloridu, perleidžiamas per silikagelį (80 g) ir eliuuojamas metileno chloridu. Tirpiklis nugarinamas vakuume iki sirupo pavidalo liekanos. Negrynas produktas gryninamas perleidžiant per silikagelį (300 g) užpildytą filtravimo kolonėlę. Metilo 5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-2-furoatas **6** eliuuojamas 2 % etilacetatu/heksanuose ir gaunama 15,4 g (46 % išeiga). BMR: 1,25 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,67 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 7,09 (m, 3H).

5-[(3,5,5,8,8-Pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-2-furan-karboksirūgštis **7**: Į tirpalą, kuriame yra metilo 5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-2-furoato **6** (15,1 g, 44 mmol), MeOH (175 ml) ir vandenyje (175 ml) pridedamas NaOH (3,53 g, 88,3 mmol) tirpalas vandenyje (29 ml), Reakcijos mišinys maišomas per naktį. Pasibaigus reakcijai, sprendžiant pagal TLC, tirpalas parūgštinamas 1M HCl iki pH 2. Negrynas produktas išekstrahuojamas į organinį sluoksnį naudojant etilacetatą, ir sukonzentravus gaunama 5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-2-furan-karboksirūgštis **7** (15,0 g, 99 % išeiga). BMR: 1,26 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,68 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,01 (d, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,23 (d, 1H).

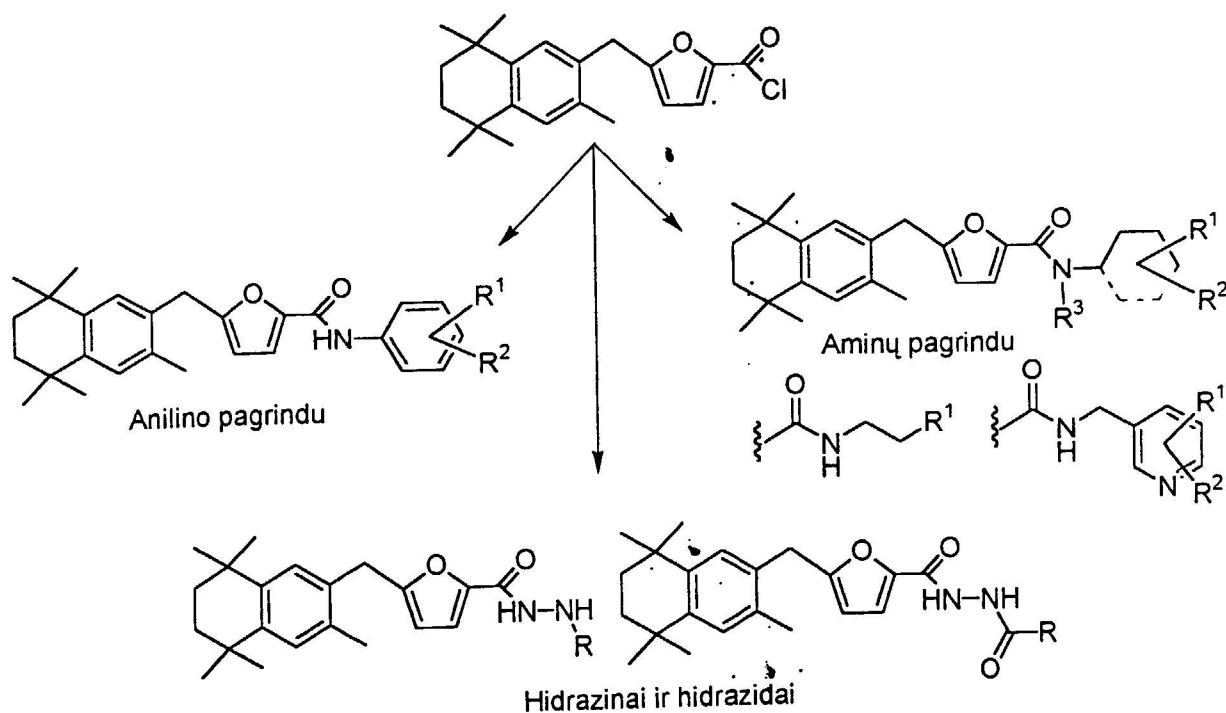
5-[(3,5,5,8,8-Pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-2-furoilchloridas **8**: Į tirpalą, kuriame yra 5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-2-furan-karboksirūgštis **7** (20,15 g, 61,77 mmol), metileno chloride (310 ml) pridedama tionilo chlorido (45 ml, 617 mmol). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val. ir pridedama kita tionilo chlorido porcija (45 ml, 617 mmol). Reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Tirpalas sukonzentruojamas iki sirupo pavidalo medžiagos, perleidžiamas per silikagelio sluoksnį (50 g), plaunant 3 % heksanais ir sukonzentravus vakuume gaunamas 5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-2-furoilchloridas **8** (17 g, 80 % išeiga). BMR: 1,26 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,68 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,41 (d, 1H).

Šiomis reakcijos sąlygomis gali būti pagaminami kiti konstrukciniai blokai, kurie turi įvairias funkcines grupes, esančias aukščiau parodytoje bendrojoje formulėje.

A. Acilinimo pavyzdžiai

Tolimesnėje schemoje parodyta keletas pavyzdžių, kuriuose gali būti naudojamos bendrosios žemiau duotos acilinimo metodikos.

Kopuliuojamų su Y reagentų pavyzdžiai



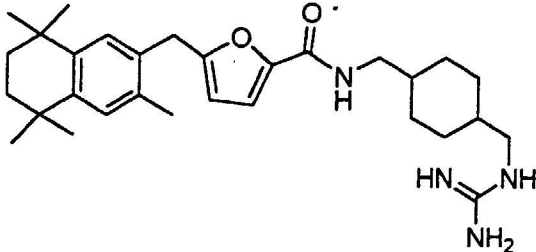
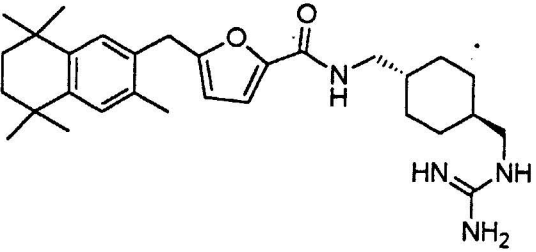
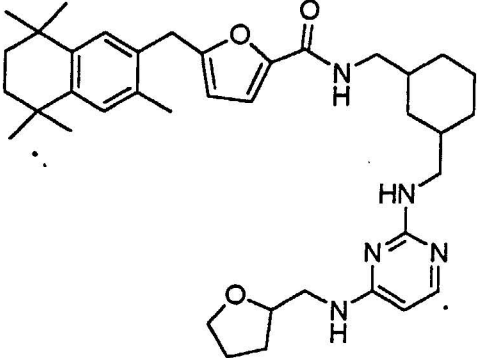
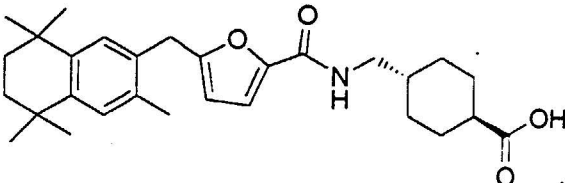
Aminai ištirpinami arba suspenduojami dichlormetane, dichloretane, etilacetate, acetonitrile arba panašiam tirpiklyje (0,2 M koncentracija), po to pridedama chloranhidridinio reagento (1,00 mmol. ekv.). Į mišinį pridedama trietilamino (5,00 mmol. ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 12-48 val. Tirpikliai nugarinami vakuume. Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant atitinkamu eliuavimo tirpikliu (pvz. 3:1 heksanais:etilacetate). Tirpikliai nugarinami vakuume ir gaunamas acilintas produktas.

Kitu atveju, reakcijos mišinys praskiedžiamas dichlormetanu (imamas penkis kartus didesnis dichlormetano tūris) ir plaunamas sočiu natrio rūgščiuoju karbonatu. Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu ir

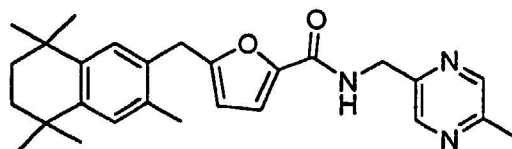
nufiltruojamas. Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę ir eliuuojamas atitinkamu eliuavimo tirpikliu (pvz. 3:1 heksanais:etilacetate). Tirpikliai nugarinami vakuume ir gaunamas acilintas produktas.

Naudojant bendrąją reakcijos metodiką, galima nesunkiai pagaminti daug junginių ir ištirti jų (grynų arba negrynų medžiagų) aktyvumą. Ši metodika gerai tinka anilinams, aminams, benzilaminams, hidrazinams, hidrazidams, alkoholiams ir pan.

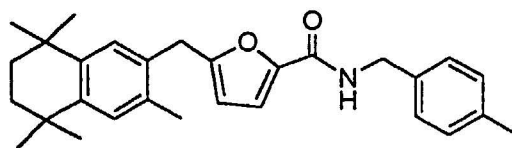
Žemiau parodyti konkretūs pavyzdžiai, rodantys įvairias pagal bendrąją metodiką gautas struktūras:

Jung. Nr.	Struktūrinė formulė	Mol. masė
9		492,704
10		492,704
11		627,869
12		465,63

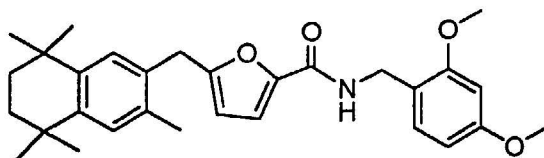
13



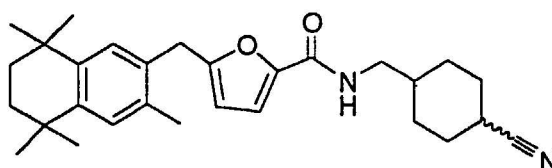
14



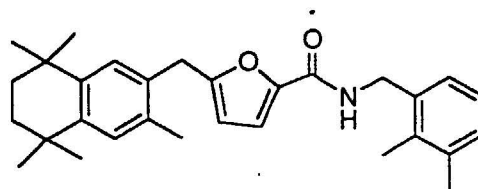
15



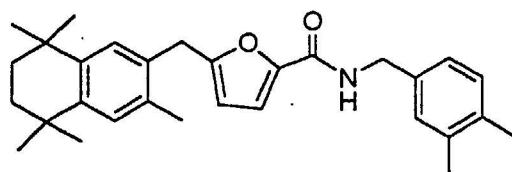
16



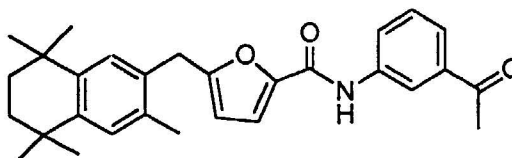
17



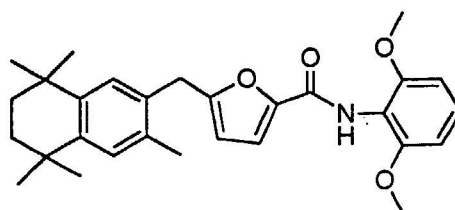
18



19



20



475,625

446,631

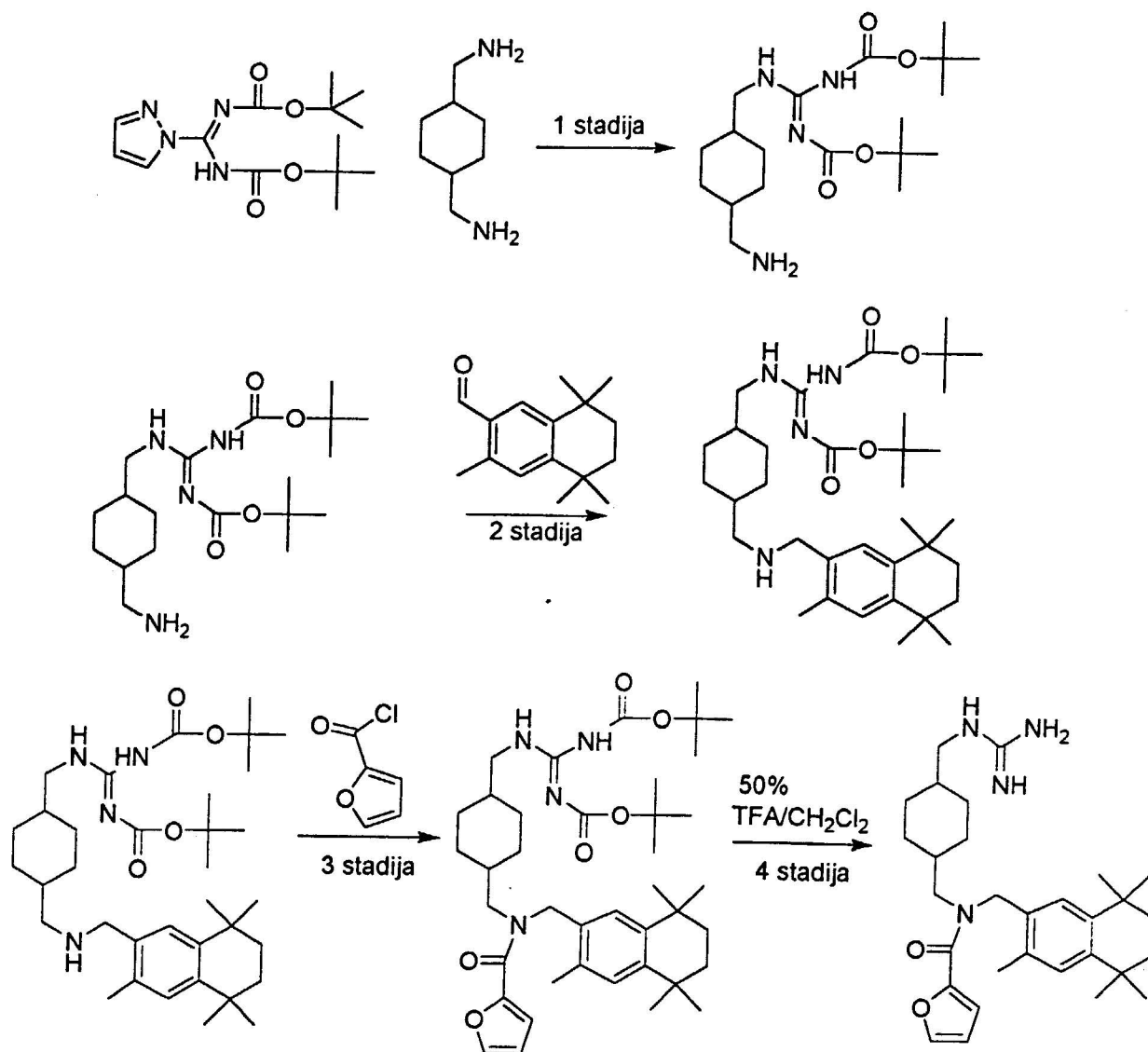
443,627

443,627

443,584

461,599

C. Guanidiną turinčių junginių sintezė ir acilinimas



1 stadija – Blokuoto junginio gavimas panaudojant 1-(N,N'-diBoc)-guanidinmetilininį: Alternatyviose 1(A) ir 1(B) toliau aprašytose stadijose pateikiamos dvi bendrosios 1-(N,N'-diBoc)-guanidinmetilininimo metodikos.

1(A) stadija: Į diamino (2,00 mmol. ekv.) tirpalą THF (0,7 M) supilamas 1-H-pirazol-1-(N,N-bis(tret-butoksikarbonil)karboksamidino) (1,00 mmol. ekv.) tirpalas THF (0,7 M). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 3 val. arba tol, kol pagal TLC nebegalima pastebėti virsmo. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir gaunama sirupo pavidalo liekana, kuri ištirpinama etilacetate (~1,5 karto didesnis kiekis nei reakcijoje panaudotas THF tūris, arba liekanai ištirpinti reikalingas tirpiklio kiekis) ir plaunama vandeniu iki neutralaus pH. Organinis sluoksnius plaunamas sočiu NaCl tirpalu,

džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant atitinkamu tirpikliu (kurį galima nesunkiai nustatyti, pvz., naudojant 5 % MeOH dichlormetane, kaip išeities tašką). Tirpikliai nugarinami vakuume ir gaunamas 1-(N,N'-diBoc)-guanidinmetilo grupę turintis aminos. Blokuotai N,N'-diBoc-guanidino grupei įvesti į diaminus gali būti naudojami ir kiti reagentai, tokie kaip 1,3-bis(tret-butoksikarbonil)-2-metil-2-tiopseudokarbamidas (CAS No. 107819-90-0). Kitu atveju, vietoj aukščiau aprašyto tirpalo galima tiesiai pridėti kieto 1-H-pirazol-1-(N,N-bis(tret.-butoksikarbonil)karboksamidino).

1(B) stadija: Į diamino (1,00 mmol. ekv.) tirpalą THF (0,07 M) dalimis (per 10 min.) pridedama kieto 1-H-pirazol-1-(N,N-bis(tret-butoksikarbonil)karboksamidino) (1,00 mmol. ekv.). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 0,5 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir gaunama sirupo pavidalo liekana, kuri ištirpinama etilacetate (0,5 karto didesnis kiekis nei reakcijoje panaudotas THF tūris, arba liekanai ištirpinti reikalingas tirpiklio kiekis) ir plaunama du kartus vandeniu. Atskiriami sluoksniai, ir produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant 100 % etilacetatu nepolinėms priemaišoms pašalinti, po to 100 % izopropilo alkoholiu, ir gaunamas grynas produktas. Tirpikliai nugarinami vakuume ir gaunamas norimas produktas. Tipiškos TLC sąlygos yra 15:85:0,1 metanolio/chloroformo/acto rūgšties. Tipiškos norimo blokuoto junginio išeigos yra 40-44 % ribose.

2 stadija – Redukcinis amininimas (jeigu reikia): Redukcinis amininimas gali būti vykdomas tinkamu būdu. Aldehydų ir ketonų redukcinių amininimą su natrio triacetoksiborhidridu, žr. pagrindinai: Abdel-Magid et al., *J. Org. Chem.*, 1996, 61:3849. Žemiau yra aprašytos dvi alternatyvios redukcinio amininimo metodikos.

2(A) stadija: 3,5,5,8,8-Pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftaldehidas (1,00 mmol. ekv.) ir 1-(N,N'-diBoc)-guanidinmetilo grupę turintis aminos (1,00 mmol. ekv.) ištirpinami metanolyje (0,09 M). Tada pridedama 1 % ledinės acto rūgšties tirpalo metanolyje (10 % naudoto metanolio tūrio), o po to NaCNBH_3 (1,00 mmol. ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas per naktį. Reakcijos mišinys kontroliuojamas TLC, išryškinant tris komponentus (aldehidą, norimą produktą ir pradinį guanidino darinį). Reakcija sustabdoma pridedant vandens (50 %

naudoto metanolio tūrio), ekstrahuojama dichlormetanu (10 kartų didesniu tūriu nei naudota metanolio) ir plaunama sočiu natrio rūgščiuoju karbonatu. Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant atitinkamu eliuavimo tirpikliu (pvz., 3:1 etilacetatu heksanuose nesureagavusiam aldehydai pašalinti, po to eliuuojant 1:1 etilacetatu heksanuose), ir gaunamas norimas redukcinio amininimo produktas. Kai kuriais atvejais paviršinimas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. palengvina imino susidarymo reakciją. Žr. taip pat Abdel-Magid et al., *J. Org. Chem.*, 1996, 61:3849, kur aprašomas aldehydų ir ketonų redukcinis amininimas natrio triacetoksiborhidridu.

2(B) stadija: 3,5,5,8,8-Pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftaldehidai (1,00 mmol. ekv.) ir 1-(N,N'-diBoc)-guanidinmetilo grupę turintys aminos (1,00 mmol. ekv.) ištirpinami metanolyje (0,09 M). Tada pridedama NaBH₄ (1,00 mmol. ekv.) (etanolyje, panaudojant žemiau duotas mažų kiekių metodikas arba atsargiai dedant kietą medžiagą) ir reakcijos mišinys maišomas per naktį. Reakcijos mišinys kontroliuojamas TLC, išryškinant tris komponentus (aldehidą, norimą produktą ir pradinį guanidino darinį). Reakcija sustabdoma pridedant vandens (50 % naudoto metanolio tūrio), ekstrahuojama dichlormetanu (10 kartų didesniu tūriu nei naudota metanolio) ir plaunama sočiu natrio rūgščiuoju karbonatu. Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu, nufiltruojamas ir sukonzentruojamas. Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant atitinkamu eliuavimo tirpikliu (jį gali nesunkiai nustatyti specialistas arba, pvz., 3:1 etilacetatu heksanuose nesureagavusiam aldehydai pašalinti, po to eliuuojant 1:1 etilacetatu heksanuose), ir gaunamas norimas redukcinio amininimo produktas. Kai kuriais atvejais paviršinimas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. turėtų palengvinti imino susidarymo reakciją.

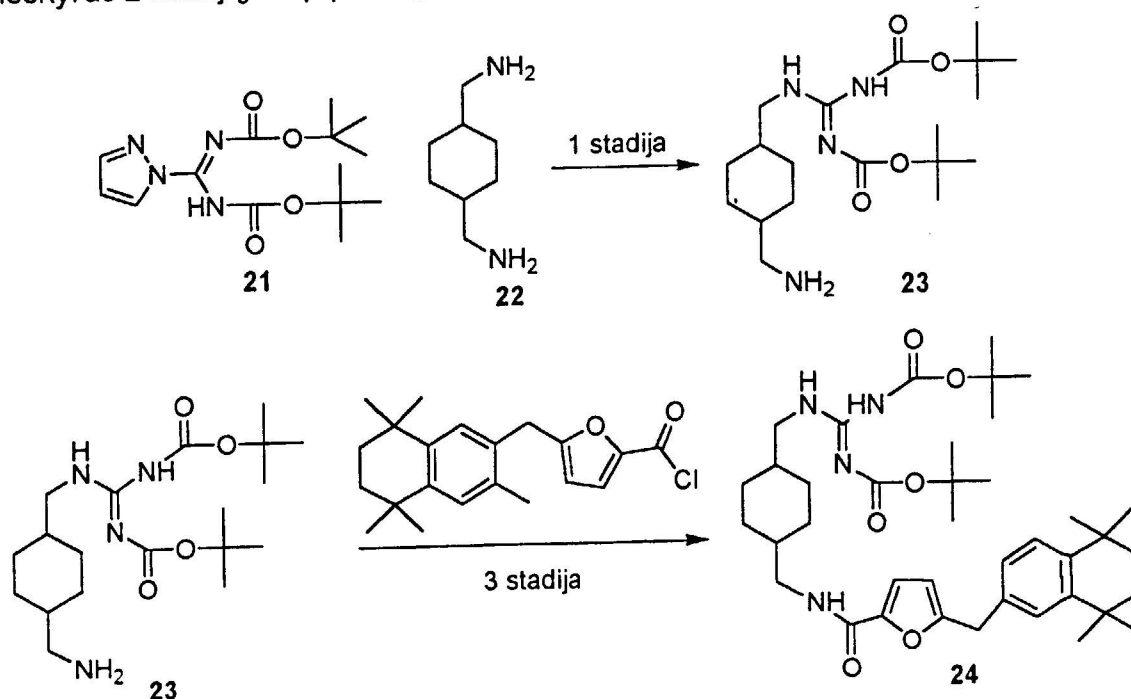
3 stadija – Acilininimas: Redukcinio amininimo reakcijos produktai (1,00 mmol. ekv.) ištirpinami dichlormetane (nuo ~0,2 iki 0,05 M, priklausomai nuo substratų tirpumų), po to pridedama trietilamino (2,00 mmol. ekv.) ir 2-furoilchloridinio reagento **8** (1,00 mmol. ekv.). Reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas

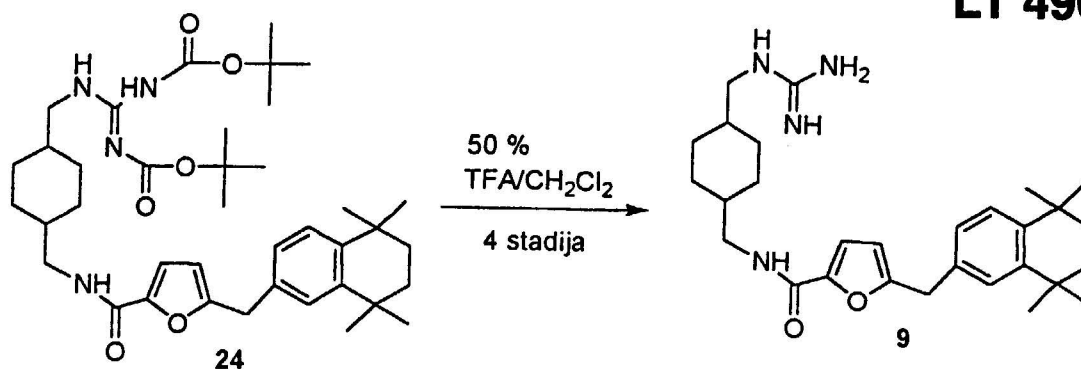
dichlormetanu (5 kartus didesniu kiekiu nei naudota dichlormetano) ir plaunama sočiu rūgščiuoju natrio karbonatu. Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu ir nufiltruojamas. Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant atitinkamu eliuavimo tirpikliu (pvz. 3:1 heksanais:etilacetatu). Tirpiklius nugarinus vakuume, gaunamas acilintas produktas.

4 stadija – Bazinės grupės deblokavimas: Acilinimo stadijos produktas (1,00 mmol. ekv.) ištirpinamas 25-50 % TFA tirpale dichlormetane (0,02 M) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje (15-20 minučių; tirpalas pasidaro šiek tiek rausvai oranžinis). Reakcijos mišinys maišomas dar 1 val. 20 min. arba tol, kol BOC deblokavimas pilnai įvyksta. Reakcija pabaigiama sukonzentruojant vakuume, po to pridedama vandens/acetonitrilo (0,006 M) ir liofilizuojama per naktį. Galutinis junginys gryninamas didelio efektyvumo skystinės chromatografijos (HPLC) metodu. Tirpikliai nugarinami vakuume ir gaunamas produktas (išeigos yra 30-50 % intervale).

Kita N,N'-bis-BOC guanidinių deblokavimo metodika naudojant alavo tetrachloridą, kuri gali duoti atitinkamas guanidinio chlorido druskas, yra aprašyta Miel et al., *Tetrahedron Letters*, 1997, 38:7865-7866.

9 junginys gali būti pagamintas pagal aukščiau parodytas stadijas, išskyrus 2 stadiją, kaip parodyta tolimesnėje schemoje:





Reagentų paruošimas: Junginių sintezei reikalingi reagentai gali būti gauti arba paruošti pagal šioje srityje žinomas metodikas. Pavyzdžiui, laisvų aminių gavimas iš įprastųjų druskų ir pradiniai tirpalai gali būti naudingi mažos apimties sintezėje. Taip pat žr. Abdel-Magid et al., "Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxysborohydride", *J. Org. Chem.*, 1996, 61:3849.

Laisvų bazių tirpalai metanolyje gali būti pagaminami iš hidrochlorido, dihidrochlorido, hidrobromido arba kitų druskų, kurių laisva bazė yra tirpi metanolyje. Šioje metodikoje, jeigu pridėta natrio metoksido, reikia saugoti, kad nepatektų oras, kadangi aminių laisvos bazės, ypač pirminiai aminai iš oro sugeria anglies dioksidą ir sudaro druskas. 10 ml 0,1 M laisvos bazės tirpalo metanolyje gali būti pagaminama tokiu būdu. Į taruotą Erlenmejerio kolbą su magnetinio maišiklio magnetu atsveriamą 1,0 mmol monohidrochlorido ir pridedama 7 ml metanolio. Į maišomą suspensiją pridedama 229 μl (1,0 mmol, 1 ekv.) natrio metoksido metanolyje (25 % magal masę, 4,37 M), kolba užkemšama ir mišinys intensyviai maišomas 2 valandas. Suspensija kartais pakeičia išvaizdą, kadangi susidaro smulkios pieno pavidalo natrio chlorido nuosėdos. Suspensija nufiltruojama per 15 ml vidutinio tankumo stiklo filtrą, medžiaga ant filtro perplaunama 1-2 ml metanolio, filtratas perpilamas į 20 ml talpos indą ir praskiedžiamas iki 10 ml metanolio. Teorinė natrio chlorido išeiga yra beveik 59 mg, bet išskyrimas paprastai nėra kiekybinis, nes natrio chloridas yra šiek tiek tirpus metanolyje. Dihidrochlorido atveju reikia antro natrio metoksido ekvivalento (458 μl).

Natrio borhidrido 0,5 M tirpalas etanolyje gali būti pagaminamas tokiu būdu. Natrio borhidridas (520 mg, 13,8 mmol) maišomas gryname (nedenatūruotame) bevandeniame etanolyje (25 ml) ~2-3 min. Suspensija

nufiltruojama per vidutinio tankumo stiklinį filtrą nedideliame kiekiui neištirpusios kietos medžiagos pašalinti (paprastai apie 5 % nuo visos borhidrido masės, arba 25 mg). Filtratas turi būti bespalvis tirpalas, kuris išskiria labai nedaug vandenilio. Šis tirpalas turi būti naudojamas tuoj pat, nes per kelias valandas jis žymiai suskyla ir gaunamos želatinos pavidalo nuosėdos. Natrio borhidridas yra higroskopinis, taigi gaminant tirpalą, atsvėrus kietą medžiagą, reikia vengti ją laikyti ore. Natrio borhidrido tirpumas etanolyje kambario temperatūroje yra apie 4 %. Tai atitinka šiek tiek daugiau nei 0,8 M. Tačiau kartais, net ir pamaišius ≥ 5 minutes, lieka neištirpęs nedidelis kietos medžiagos kiekis nepriklausomai nuo gaminamos koncentracijos.

Norint atlikti nedidelės apimties I formulės junginių sintezę, žemiau aprašytos reakcijos gali būti vykdomos pagaminant įvairius reagentus, tinkančius aukščiau aprašytai reakcijos schemai. Likusioje aprašymo dalyje visos temperatūros yra duotos Celsijaus laipsniais, o visos dalys ir procentai yra pagal masę, jeigu nenurodyta kitaip.

Įvairios pradinės medžiagos ir kiti reagentai gali būti gaunami iš prekybinių tiekėjų, tokių kaip Aldrich Chemical Company arba Lancaster Synthesis Ltd., ir naudojami be papildomo gryninimo, jeigu nenurodyta kitaip. Tetrahidrofuranas (THF) ir N,N-dimetilformamidas (DMF) yra gauti iš Aldrich SureSeal® buteliuose ir yra naudojami tokie, kokie gauti. Visi tirpikliai gryninami naudojant standartinius žinomus metodus, jeigu nenurodyta kitaip.

Toliau parodytos reakcijos atliktos esant teigiamam azoto slėgiui arba su džiovinimo vamzdeliu kambario temperatūroje (jeigu nenurodyta kitaip) bevandeniuose tirpikliuose, o reakcijos kolbos uždarytos guminėmis pertvaromis, kad substratus būtų galima įleisti švirkštu. Stikliniai indai buvo išdžiovinti krosnyje ir/arba karštyje. Analitinė plonasluoksnė chromatografija buvo vykdoma ant stiklinių silikagelio 60 F 254 plokštelių (Analtech, 0,25 mm) ir eliuuojama atitinkamų santykių (tūris/tūris) tirpiklių mišiniais. Reakcijos buvo tikrinamos TLC ir nutrauktos tada, kai buvo nustatyta, kad susinaudojo pradinė medžiaga.

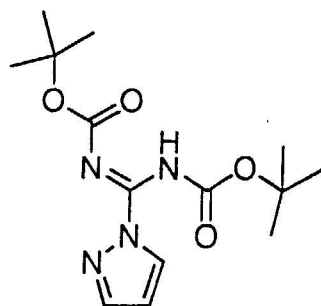
Plokštelės buvo ryškinamos apipurškiant p-anyžių aldehido reagentu arba fosfomolibdato rūgšties reagentu (Aldrich Chemical, 20 masės %

etanolyje) ir aktyvuotos šiluma. Apdorojama paprastai padvigubinant reakcijos tūrį reakcijos tirpikliu arba ekstrakcijos tirpikliu ir tada plaunant nurodytais vandeniniais tirpalais, naudojant jų 25 % pagal tūrį nuo ekstrakcijos tūrio (jeigu nenurodyta kitaip). Produkto tirpalai buvo džiovinami bevandeniu Na_2SO_4 , po to filtruojami ir sumažintame slėgyje arba rotoriniu garintuvu nugarinami tirpikliai, ir tai pažymima, kad tirpikliai nugarinti vakuumu. Sparčioji kolonėlių chromatografija (Still et al., *J. Org. Chem.*, 1978, 43:2923) buvo vykdoma naudojant Baker-grade silikagelį sparčiajai chromatografijai (47-61 mm), ir silikagelio:negrynos medžiagos santykį nuo maždaug 20:1 iki 50:1, jeigu nenurodyta kitaip. Hidrinimas buvo vykdomas esant nurodytiems slėgiams arba normaliame slėgyje.

^1H -BMR spektrai buvo užrašyti Bruker prietaisu, dirbančiu 300 MHz dažniu, o ^{13}C -BMR spektrai užrašyti esant 75 MHz. NMR spektrai užrašyti CDCl_3 tirpalų (duodama m.d.), etalonu naudojant chloroformą (7,25 m.d. ir 77,00 m.d.), CD_3OD (3,4 ir 4,8 m.d. ir 49,3 m.d.) arba, jeigu tinka, vidinį standartą – tetrametilsilaną (0,00 m.d.). Jeigu reikia, yra naudojami kiti BMR tirpikliai. Jeigu duodami smailių multiplietiškumai, naudojami tokie sutrumpinimai: s = singletas, d = dubletas, t = tripletas, m = multiplietas, pl. = platus, dd = dvigubas dubletas, dt = dvigubas tripletas. Sukinio-sukinio sąveikos konstantos, jeigu duotos, yra duotos hercais.

Infraraudonieji spektrai užrašyti Perkin-Elmer FTIR spektrometru grynų medžiagų, tablečių su KBr arba CDCl_3 tirpalų ir duoti bangų skaičiais (cm^{-1}). Masių spektrai gauti naudojant LSIMS arba elektronų srautą. Visos lydimosios temperatūros yra nekoreguotos.

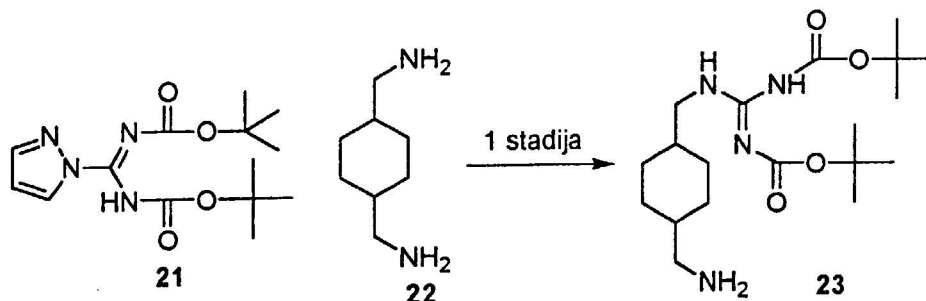
Konstrukcinio bloko - 1-H-pirazol-1-karboksamidino - gavimas



1-H-pirazol-1-karboksamidinas yra pagaminamas pagal Bernatowicz et al., *J. Org. Chem.*, 1992, 57:2497-2502 (ir jame esantys literatūros šaltiniai) ir

po blokavimo di-tret-butildikarbonatu gaunamas 1-H-pirazol-1-(N,N-bis(tret-butoksikarbonil)karboksamidinas) pagal Drake et al., Synth., 1994, 579-582.

1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-4-aminometilcikloheksano gavimas

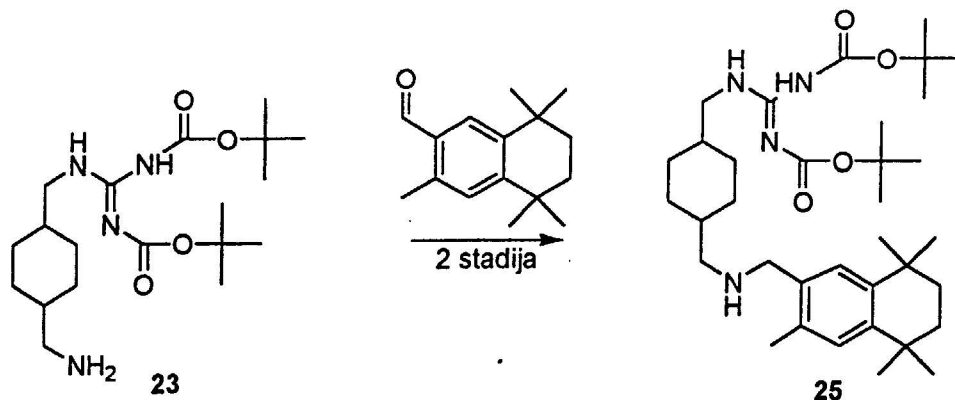


Į 1,4-bis-aminometilcikloheksano **22** (20 g, 0,14 mol) tirpalą THF (200 ml) supilamas 1-H-pirazol-1-(N,N-bis(tret-butoksikarbonil)karboksamidino) **21** (22,0 g, 0,07 mol) tirpalas THF (100 ml). (Atkreipkite dėmesį, kad 1-H-pirazol-1-(N,N-bis(tret-butoksikarbonil)karboksamidino) nebūtina ištirpinti THF; į reakciją jį geriau pridėti gryną kaip kietą medžiagą). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir gaunama sirupo pavidalo liekana, kuri ištirpinama etilacetate (500 ml) ir plaunama vandeniu iki neutralaus pH. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas. Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojamą 5 % MeOH dichlormetane. Tirpikliai nugarinami vakuumu ir gaunama 11,6 g (43 % išeiga) 1-H-pirazol-1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-4-aminometilcikloheksano (**23** junginys). ^1H BMR (CDCl_3) δ 11,5 (pl.s, 1H), 8,35 (pl.s, 1H), 3,26 (dt, 2H), 2,52 (dd, 2H), 1,82-0,97 (m, 28H, su singletu ties 1,5).

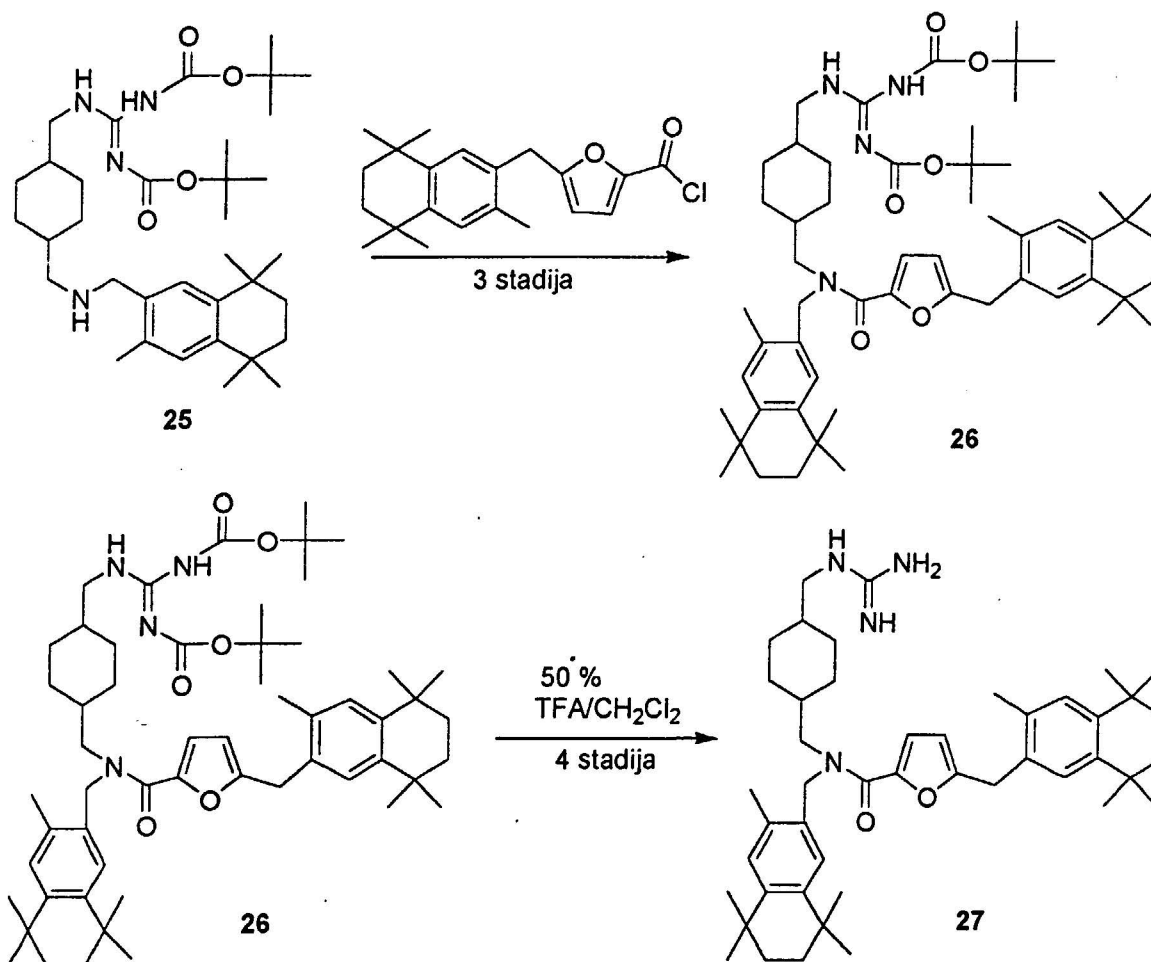
Kitas 1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-4-aminometilcikloheksano gavimo būdas yra toks. Į *cis/trans* 1,4-bis-aminometilcikloheksano (9,0 g, 63,3 mmol) tirpalą THF (903 ml, 0,07 M) dalimis pridedama (per 10 min.) kieto 1-H-pirazol-1-(N,N-bis(tret-butoksikarbonil)karboksamidino) (19,6 g, 63,3 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 0,5 valandas. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir gaunama sirupo pavidalo liekana, kuri ištirpinama etilacetate (500 ml) ir plaunama vandeniu du kartus. Atskiriami sluoksniai ir produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuojamą 100 % etilacetatu nepolinėms priemaišoms pašalinti, po to eliuojama 100 % izopropilo alkoholiu ir gaunamas grynas produktas.

Tirpikliai nugarinami vakuume ir gaunama 10,26 g (42 % išeiga) 1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-4-aminometilcikloheksano (**23** junginys). ^1H BMR (CDCl_3) δ 11,5 (pl.s, 1H), 8,35 (pl.s, 1H), 3,26 (dt, 2H), 2,52 (dd, 2H), 1,82-0,97 (m, 28H, su singletu ties 1,5).

Redukcinis amininimas



3,5,5,8,8-Pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehidas (0,2021 g, 0,88 mmol) ir 1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-4-aminometilcikloheksanas (**23** junginys, 0,337 g, 0,88 mmol) ištirpinami metanolyje (10 ml). Po to pridedama 1 % ledinės acto rūgšties tirpalo metanolyje (100 μl), o po to NaCNBH_3 (55,4 mg, 0,88 mmol, 1,0 ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas per naktį. Reakcija kontroliuojama TLC, išryškinant tris komponentus (aldehidą, norimą produktą ir pradinį guanidino darinį). Reakcija nutraukiama pridedant vandens (~5 ml), ekstrahuojama dichlormetanu (~100 ml) ir plaunama sočiu rūgščiuoju natrio karbonatu. Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu, nufiltruojama, sukonzentruojama ir chromatografuojama per kolonėlę, eliuuojant 3:1 etilacetatu heksanuose nesureagavusiam aldehidui pašalinti, po to eliuuojama 1:1 etilacetatu heksanuose, gaunant norimą produktą (**25** junginys, cikloheksilas, cis/trans mišinys). Tirpikliai nugarinami vakuume (paprastai bendrosios išeigos yra 50-80 % ribose).



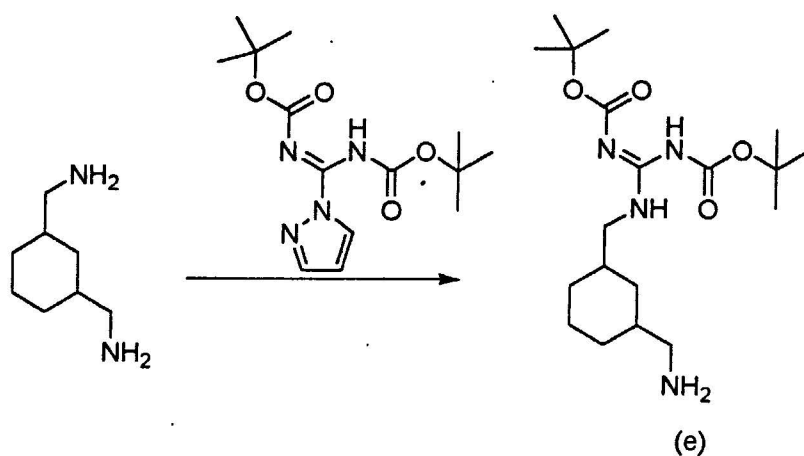
Redukcinio amininimo produktas **25** (1,0 ekv.) ištirpinamas dichlormetane (10-15 ml), po to pridedama trietilamino (2 ekv.) ir 2-furoilchloridini $\acute{u}$ reagento (1,0 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas dichlormetanu (50 ml) ir plaunamas sočiu rūgščiuoju natrio karbonatu. Organinis sluoksnius džiovinamas magnio sulfatu, nufiltruojamas ir išgryninamas chromatografuojant per kolonėlę, eliuuojamą naudojant 3:1 heksanus etilacetate. Tirpikliai nugarinami vakuume ir gaunamas **26** junginys.

Acilinio reakcijos produktas **26** (1,0 ekv.) ištirpinamas 50 % TFA tirpale dichlormetane (20-25 ml) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje (15-20 min.; tirpalas pasidaro šiek tiek rausvai oranžinis). Reakcijos mišinys maišomas dar 1 val. ir 20 min., kol pilnai įvyksta deblokavimas. Reakcija nutraukiama sukonzentruojant vakuume, po to pridedama vandens/acetonitrilo (~50 ml) ir liofilizuojama per naktį. Galutinis

junginys gryninamas HPLC metodais. Tirpiklius nugarinus vakuume, gaunamas **27** junginys.

Tolimesnis aptarimas yra susijęs su pavyzdinių junginių (e)-(k) gavimu. Junginiai (e)-(k) gali būti naudojami, kaip aprašyta aukščiau, atitinkamiems deblokuotiems junginiams (laisvas guanidinas) gauti, hidrolizuojant rūgštinėse sąlygose.

1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-3-aminometilcikloheksano gavimas

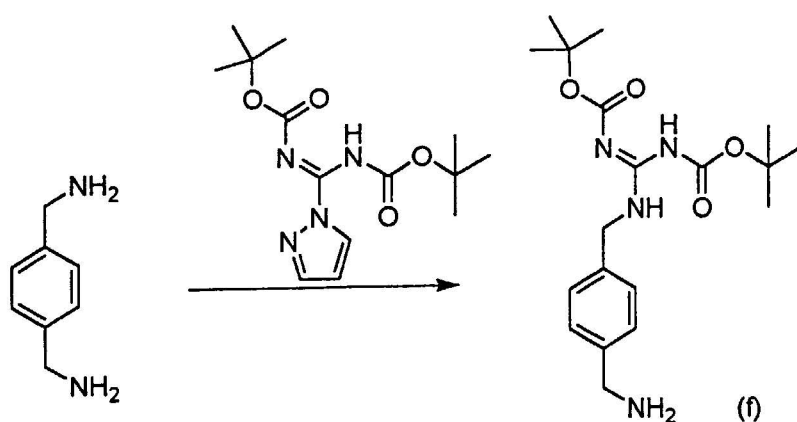


I *cis/trans*-1,3-bis-aminometilcikloheksano (7,5 g, 52,8 mmol) tirpalą THF (30 ml) per 0,5 val. supilamas 1,3-bis(tret-butoksikarbonil)-2-metil-2-tiopseudokarbamido (7,65 g, 26,3 mmol) tirpalas THF (40 ml). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 5 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio mišinį; gaunama 2,2 g (22 % išeiga) 1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-3-aminometilcikloheksano ((e) junginys). ^1H BMR (CDCl_3) δ 11,53 (pl.s, 1H), 8,40 (pl.s, 1H), 3,28-3,30 (m, 2H), 2,54-2,61 (m, 2H), 1,81 (pl.s, 2H), 1,27-1,58 (m, 26H), 0,89 (m, 1H), 0,65 (m, 1H).

Kitu atveju (e) junginį galima pagaminti taip. I *cis/trans*-1,3-bis-aminometilcikloheksano (10,0 g, 70,3 mmol) tirpalą THF (1000 ml, 0,07 M) dalimis (per 10 min.) sudedamas kietas 1-H-pirazol-1-(N,N-bis(tret-butoksikarbonil)karboksamidinas) (21,8 g, 70,3 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 0,5 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, gaunant sirupo pavidalo liekaną, kuri ištirpinama etilacetate (500 ml) ir plaunama du kartus vandeniu. Atskiriami sluoksniai ir produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant 100 % etilacetatu

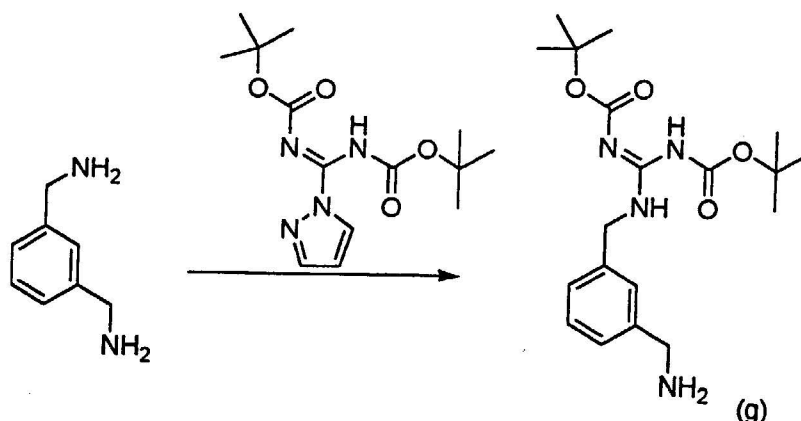
visokioms nepolinėms priemonėms pašalinti, po to eliuojama 100 % izopropilo alkoholiu, gaunant gryną produktą. Tirpikliai nugarinami vakuumu ir gaunama 11,4 g (41 % išeiga) 1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-3-aminometilcikloheksano. ^1H BMR (CDCl_3) δ 11,53 (pl.s, 1H), 8,40 (pl.s, 1H), 3,28-3,30 (m, 2H), 2,54-2,61 (m, 2H), 1,81 (pl.s, 2H), 1,27-1,58 (m, 26H), 0,89 (m, 1H), 0,65 (m, 1H).

1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-4-aminometilbenzeno gavimas



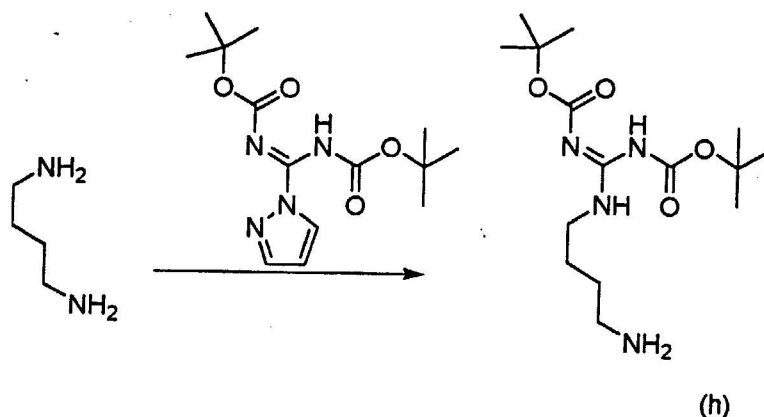
[p-ksililendiamino (6,44 g, 47,4 mmol) tirpalą THF (30 ml) per 0,5 val. supilamas 1,3-bis(tret-butoksikarbonil)-2-metil-2-tiopseudokarbamido (6,63 g, 22,9 mmol) tirpalas THF (40 ml). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 5 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio mišinį; gaunama 8,0 g (92 % išeiga) 1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-3-aminometilbenzeno ((f) junginys). ^1H BMR (CDCl_3) δ 11,54 (pl.s, 1H), 8,56 (pl.s, 1H), 7,29 (s, 4H), 4,60 (d, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,64 (pl.s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-3-aminometilbenzeno gavimas



[*m*-ksililendiamino (7,14 g, 52,2 mmol) tirpalą THF (30 ml) per 0,5 val. supilamas 1,3-bis(tret-butoksikarbonil)-2-metil-2-tiopseudokarbamido (7,57 g, 26,1 mmol) tirpalas THF (40 ml). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 5 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio mišinį; gaunama 7,9 g (80 % išeiga) 1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-3-aminometilbenzeno ((g) junginys). ^1H BMR (CDCl_3) δ 11,54 (pl.s, 1H), 8,58 (pl.s, 1H), 7,19-7,34 (m, 4H), 4,62 (d, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,83 (pl.s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

1-(N,N'-diBoc)-guanidin-4-aminobutano gavimas

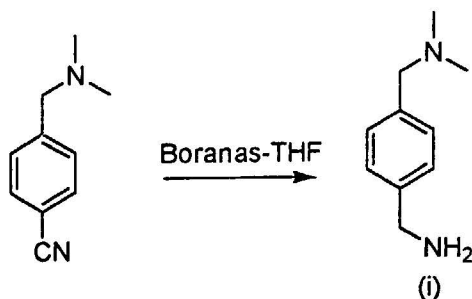


[1,4-diaminobutano (4,15 g, 47,1 mmol) tirpalą THF (30 ml) per 0,5 val. supilamas 1,3-bis(tret-butoksikarbonil)-2-metil-2-tiopseudokarbamido (6,83 g, 23,6 mmol) tirpalas THF (40 ml). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 5 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio mišinį; gaunama 3,0 g (40 % išeiga) 1-(N,N'-

diBoc)-guanidin-4-aminobutano ((h) junginys). ^1H BMR (CDCl_3) δ 11,49 (pl.s, 1H), 8,35 (pl.s, 1H), 3,42-3,47 (m, 2H), 2,72-2,76 (t, 2H), 0,86-1,65 (m, 24H).

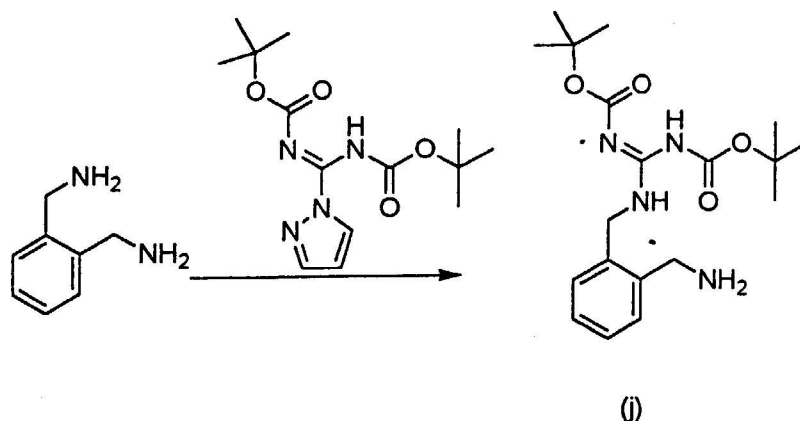
Kita (h) junginio pagaminimo metodika yra tokia. Į 1,4-diaminobutano (6,0 g, 68,1 mmol) tirpalą THF (972 ml, 0,07 M) dalimis (per 10 min.) sudedamas kietas 1-H-pirazol-1-(N,N-bis(tret-butoksikarbonil)-karboksamidinas) (21,5 g, 68,1 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 0,5 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, gaunant sirupo pavidalo liekaną, kuri ištirpinama etilacetate (500 ml) ir plaunama du kartus vandeniu. Atskiriami sluoksniai ir produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojant 100 % etilacetatu visokioms nepolinėms priemaišoms pašalinti, po to 100 % izopropilo alkoholiu, gaunant gryną produktą. Tirpikliai nugarinami vakuumu ir gaunama 10,0 g (44 % išeiga) 1-(N,N'-diBoc)-guanidin-4-aminobutano. ^1H BMR (CDCl_3) δ 11,49 (pl.s, 1H), 8,35 (pl.s, 1H), 3,42-3,47 (m, 2H), 2,72-2,76 (t, 2H), 0,86-1,65 (m, 24H).

1-N,N-dimetilaminometil-4-aminometilbenzeno gavimas



Į 1-N,N-dimetilaminometil-4-karbonitrilbenzeno (4,8 g, 30 mmol) tirpalą THF supilamas 1M borano tetrahidrofuraninis kompleksas (90 ml). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val. azoto atmosferoje. Atšaldžius iki kambario temperatūros, įpilama 1M HCl tirpalo metanolyje (100 ml). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Produktas, kuris iškrenta į nuosėdas, nufiltruojamas, plaunamas dietilo eteriu ir išdžiovinus vakuumu gaunama 5,9 g (83 % išeiga) produkto hidrochlorido druskos pavidalu ((i) junginys): ^1H BMR (DMSO-d_6) δ 8,65 (pl.s, 3H), 7,55 (dd, 4H), 4,25 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,62 (s, 6H).

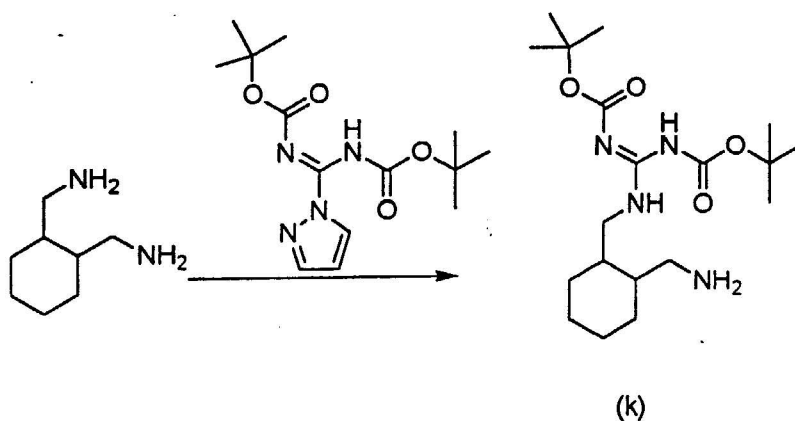
1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-2-aminometilbenzeno gavimas



Į o-ksililendiamino (7,14 g, 52,5 mmol) tirpalą THF (30 ml) per 0,5 val. supilamas 1,3-bis(tret-butoksikarbonil)-2-metil-2-tiopseudokarbamido (7,57 g, 26,1 mmol) tirpalas THF (40 ml). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 5 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuentu naudojant metileno chlorido/metanolio mišinį; gaunamas 1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-2-aminometilbenzenas ((j) junginys).

Kitu atveju, (j) junginys gali būti pagaminamas būdu, analogišku aukščiau aprašytam alternatyviam (e) junginio pagaminimo būdui.

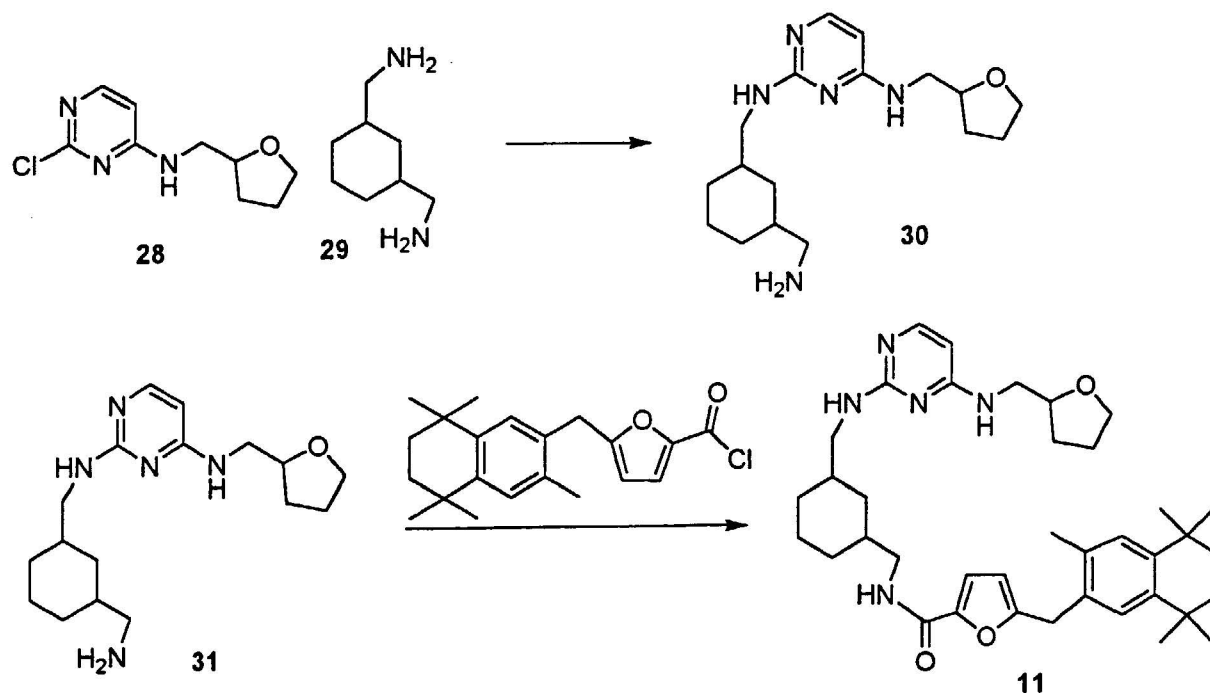
1-(N,N'-diBoc)-guanidinometil-2-aminometilcikloheksano gavimas



Į cis/trans-1,2-bis-aminometilcikloheksano (7,5 g, 52,8 mmol) tirpalą THF (30 ml) per 0,5 val. supilamas 1,3-bis(tret-butoksikarbonil)-2-metil-2-tiopseudokarbamido (7,65 g, 26,3 mmol) tirpalas THF (40 ml). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 5 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę,

Kitu atveju (k) junginys gali būti pagaminamas būdu, analogišku aukščiau aprašytam alternatyviam (e) junginio pagaminimo būdui.

Pirimidinai gali būti naudojami sintezei pagal tokias metodikas:



Patyrę specialistai supras, kad pagal aukščiau aprašytas metodikas gali būti pagaminti įvairiausi šio išradimo junginiai. Aukščiau aprašytos cheminės reakcijos turi bendrą pritaikomumą šio išradimo GnRH agentams gauti. Taigi, panaudojant tinkamas modifikacijas, gali būti panašiai pagaminami kiti GnRH agentai, ką nesunkiai supras specialistai, pvz. blokuojant trukdančias grupes, pritaikant naudoti kitus įprastus reagentus ir/arba panaudojant įprastas reakcijas sąlygų modifikacijas.

FARMAKOLOGINIS RADIOLIGANDU SURIŠIMAS IN VITRO

Ląstelių membranos, pagamintos iš pastoviai transfekuoatų žmogaus GnRH receptoriaus cDNR žmogaus embrioninių inkstų 293 ląstelių, buvo suspenduotos surišimo testo buferyje, turinčiame 50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 2,5 mM MgCL₂ ir 0,1 % jaučio serumo albumino. Membranos (baltymo bendras kiekis 5-50 µg duobutėje, turinčioje maždaug 10-100 fmol GnRH receptoriaus) buvo inkubuojamas, imant po dvi vienodos sudėties duobutes, 96 duobučių plokštelėse 200 µl bendrame tūryje su ¹²⁵I-GnRH-A (maždaug 0,05 nM) ir tiriamaisiais junginiais 1 valandą kambario temperatūroje. Visi junginiai buvo praskiesti 1 % DMSO (galutinė testo koncentracija) turinčiame surišimo testo buferyje. Nespecifinis surišimas buvo nustatytas esant 100 nM GnRH. Reakcijos buvo nutrauktos greitai nufiltruojant per 96 duobučių Packard GF/C filtrus, įmirkytus 0,1 % polietileniminu. Filtrai buvo plaunami tris kartus PBS buferiu, džiovinami ir skaičiuojamas radioaktyvumas Packard Topcount prietaisu, panaudojant skysčių scintiliacijų skaičiavimą.

Testo sąlygos buvo identiškos junginių aktyvumo įvertinimui ir imant kitas rūšis. Kiekvienos rūšies teste buvo panaudotas panašus skaičius GnRH receptorių. Žiurkių GnRH receptorių surišimui membranos buvo pagamintos iš žiurkių hipofizės ir buvo naudojama maždaug 25-30 µg/duobutei bendro membraninio baltymo. Jaučio GnRH receptoriaus surišimui membranos buvo pagamintos iš jaučio hipofizės ir naudota 40-50 µg/duobutei. Pelės GnRH receptoriaus surišimui membranos buvo pagamintos iš 293 ląstelių, pastoviai ekspresuojančių pelės GnRH receptorių, ir buvo naudojama maždaug 25-30 µg/duobutei. Kontrolinių peptidų ir tiriamųjų junginių IC₅₀ reikšmės buvo apskaičiuotos naudojant GraphPad Prism™ programą. Radioligando surišimo eksperimento rezultatai parodyti fig.1. 1 lentelėje parodytos įvairių peptidinių ir nepeptidinių junginių afiniškumo GnRH receptoriams iš keturių gyvūnų rūšių pakartotų eksperimentų vidutinės reikšmės.

Fig.1

Junginių efektai į ^{125}I -GnRH-A surišimą su hGnRH receptoriais HEK-293 ląstelių membranose

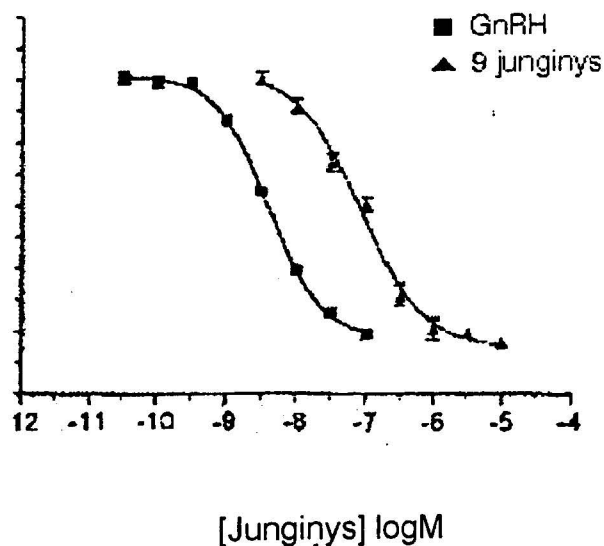


Fig.1. Junginių efektai į ^{125}I -GnRH-A surišimą su hGnRH receptoriais, ekspresuotais HEK-293 ląstelėse. Buvi tirta GnRH (kvadratai) ir **9** (trikampiai) geba išstumti ^{125}I -GnRH-A (maždaug 0,05 nM) surišimą su hGnRH receptoriais. Parodytos reikšmės yra iš vieno būdingo eksperimento, jį dubliuojant.

Pagal aukščiau aprašytą reakcijos schemą buvo sintezuoti įvairūs I formulės junginiai. Negryninti junginiai buvo tirti naudojant aukščiau aprašytą konkurencinio radioligando surišimo testą. GnRH konkurencinio surišimo rezultatai parodyti lentelėje (kiekvienas junginys tirtas imant 1 ir 10 μM).

1 lentelė

Junginys	Žmogaus IC_{50} (nM)	Jaučio IC_{50} (nM)	Žiurkės IC_{50} (nM)	Pelės IC_{50} (nM)
GnRH	$7,2 \pm 1,5$	13 ± 2	$33 \pm 1,9$	11 ± 2
GnRH-A	$0,34 \pm 0,06$	$0,3 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,1$	$0,22 \pm 0,03$
Antidas	$0,67 \pm 0,09$	$0,15 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,05$
9	220 ± 33	3800 ± 220	680 ± 120	2300 ± 460
10	130 ± 24	1500 ± 480	390 ± 10	1400 ± 440
11	190 ± 40	320 ± 10	$9,0 \pm 0,3$	50 ± 10
12	230 ± 37	10400 ± 3000	3080 ± 630	7130 ± 1350
13	110 ± 17	530 ± 100	60 ± 8	120 ± 20
14	80 ± 4	1050 ± 30	60 ± 15	290 ± 70
15	100 ± 17	1000 ± 240	70 ± 16	220 ± 50

16	30±6	4380±510	560±50	1290±210
17	80±20	670±120	30±4	80±20
18	55±11	460±90	40±3	115±25
19	50±3	NN	NN	NN
20	8,0±0,9	NN	NN	NN

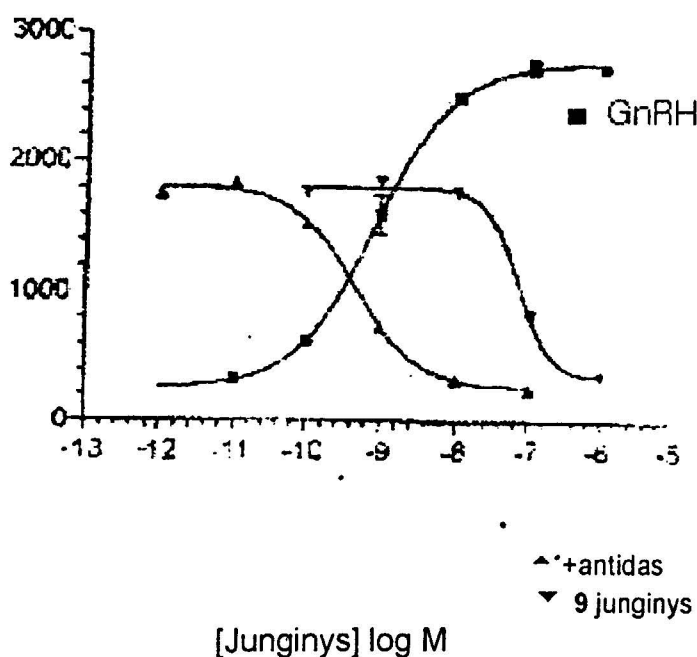
Reikšmės yra mažiausiai trijų eksperimentų, atliktų po du pakartojimus, vidurkis±SP. NN = nenustatyta.

BENDRO INOZITOLIO FOSFATŲ KIEKIO MATAVIMAS

Norint įvertinti junginių, kaip agonistų arba antagonistų, aktyvumą, buvo naudojamas testas, kuriame matuojamas bendras inozitolio fosfatų susikaupimas. 293 ląstelėmis, turinčiomis hGnRH receptorių, buvo padengtos 24 duobučių plokštelės (apytikriai 200000 ląstelių/duobutei), naudojant DMEM terpę. Kitą dieną ląstelės buvo užpildytos [³H]mioinozitoliu (0,5 Ci/ml) 16-18 valandų inozitolio neturinčioje terpėje. Terpė buvo nusiurbta ir ląstelės perplautos serumo neturinčia DMEM. Terpė buvo nusiurbta ir po to ląstelės buvo veikiamos tiriamaisiais junginiais arba tirpikliu 30 min. 37 °C temperatūroje. Po to į ląsteles pridedama pusė maksimalios GnRH koncentracijos (1 nM) arba tirpiklis ir palaikoma 37 °C temperatūroje 45 min., kad nusistovėtų pusiausvyra. Terpė pakeičiama ledo temperatūros 10 mM skruzdžių rūgštimi, kuri sustabdo reakciją ir taip pat tarnauja ląstelių lipidų ekstrakcijai. Inozitolio fosfatai atskiriami panaudojant jonų mainų chromatografiją per Dowex'o kolonėles, kurios plaunamos 2,5 ml 10 mM mioinozitolio ir 10 mM skruzdžių rūgšties. Po to kolonėlės plaunamos 5 ml 60 mM natrio formiato ir 5 mM borakso, ir bendri inozitolio fosfatai eliuuojami 5 ml 1M amonio formiato ir 0,1 M skruzdžių rūgšties. Kolonėlių eliuatai supilami į skysčių scintiliacijos indus, turinčius 15 ml scintiliacijos mišinio ir skaičiuojamas radioaktyvumas skysčių scintiliacijų skaičiavimo būdu. Tipiško eksperimento rezultatai parodyti fig.2.

Fig.2

Junginių poveikis į GnRH stimuliuojamą (1 nM) bendrojo inozitolio fosfato susikaupimą 293 ląstelėse, ekspresuojančiose hGnRH receptorių



Junginys	EC_{50} (nM)	K_b (nM)
GnRH	0,83	
Antidas		0,2
9 junginys		30

Fig.2. Junginių poveikis į GnRH stimuliuojamą bendrojo inozitolio fosfato susikaupimą HEK-293 ląstelėse, ekspresuojančiose hGnRH receptorių. Buvo tirta peptidinio antagonisto – antido – ir nepeptidinio antagonisto – 9 junginio – geba blokuoti GnRH stimuliuojamą [3 H]inozitolio fosfatų kiekio padidėjimą. Nei vienas iš šių atskirai paimtų junginių nestimuliavo bendro inozitolio fosfatų kiekio padidėjimo (neparodyta), bet abu junginiai galėjo inhibuoti pusės maksimalios GnRH peptido koncentracijos tarpininkaujamą stimuliavimą. Vienas GnRH nuo dozės priklausančiu būdu didino [3 H]inozitolio fosfato susikaupimą, esant EC_{50} maždaug 0,8 nM. Parodytame eksperimente antido ir 9 junginio K_b reikšmės buvo nustatytos.

panaudojant Cheng ir Prusoff metodą (*Biochem. Pharmacol.* 22:3099-3108, 1973). Parodytos reikšmės yra iš vieno eksperimento, atlikto dubliuojant.

IN VIVO FARMAKOLOGINIAI EFEKTYVUMO TYRIMAS SU GYVŪNAIS

Eksperimento metodika: Sprague-Dawley žiurkių patinėliai (225-250 g) buvo iškastruoti ir palakyti 10 dienų, kad atsigautų po operacijos. Praėjus 10 dienų po kastravimo, gyvuliukams buvo įtaisyti neištraukiami kateteriai į šlaunies veną ir arteriją, kad būtų lengviau iš tolo atlikti infuzijas ir paimti kraujo mėginius. Eksperimento dieną gyvuliukams leidžiama aklimatizuotis procedūriniame kambaryje, jiems gyvenant įprastame narve. Iš visų gyvuliukų buvo paimti kraujo mėginiai palyginimui. Paėmus šiuos mėginius, į veną buvo suleidžiamas arba tirpiklis (10 % DMSO, 10 % kremoforas/fiziologinis druskos tirpalas), antidas (1,0 μ g), arba 11 junginys (10 mg/kg). Kraujo mėginiai buvo imami praėjus 10, 60, 90, 120, 180, 240 min. po injekcijų. Kraujas buvo centrifuguojamas, surenkamas serumas ir laikomas -70° temperatūros šaldiklyje iki tyrimo. Serumo mėginiai buvo analizuojami naudojant DSL-4600 ACTIVE LH padengto vamzdelio tipo imunoradiometrinį testavimo rinkinį iš Diagnostic Systems Laboratories, Inc.

Rezultatai ir aptarimas: Lytinės liaukos pašalinimas eliminuoja neigiamą testosterono grįžtamąjį ryšį į pogumburį ir duoda padidintus GnRH, o tuo pačiu ir LH, kiekius. Fig.3 parodyti kontrolinių ir kastruotų žiurkių ir LH, ir testosterono kiekiai, praėjus 10 dienų po operacijos. Laukiama, kad šių žiurkių atveju GnRH antagonistas turėtų sumažinti GnRH tarpininkaujamų LH kiekių padidėjimą. Antidas – peptidinis GnRH antagonistas – sumažina LH kiekius kastruotų žiurkių modelyje (fig.4). 11 junginys – mažos molekulinės masės GnRH antagonistas – taip pat slopina LH kastruotų žiurkių modelyje (fig.4).

Fig.3
Kastruotų žiurkių modelio, naudoto GnRH antagonistams
įvertinti, charakterizavimas

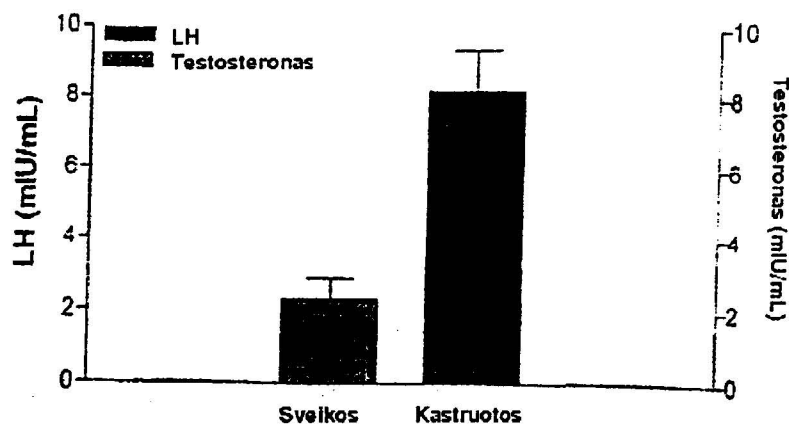
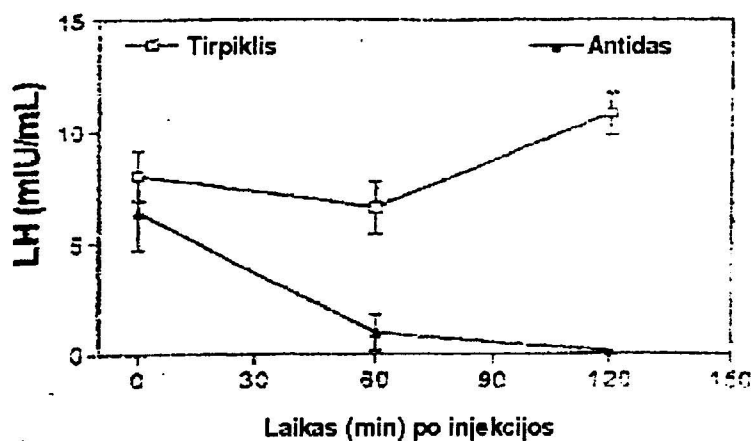
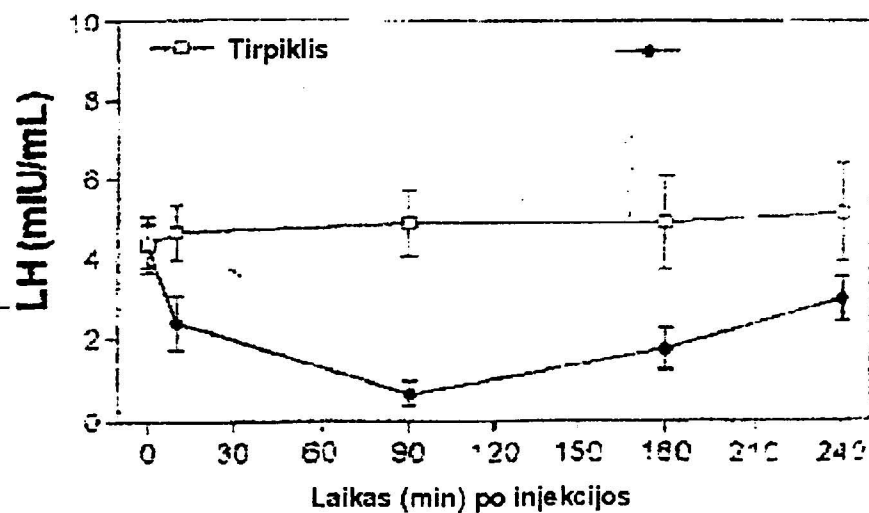


Fig.4
Antidas (1,0 μ g; i.v.) mažina LH kiekius kastruotų žiurkių modelyje



11 junginys (10 mg/kg; i.v.) mažina LH kiekius kastruotų žiurkių modelyje



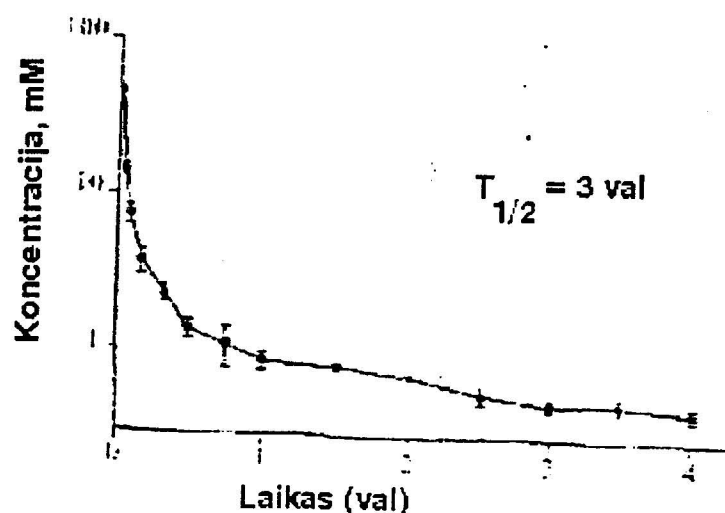
FARMAKOKINETINIAI TYRIMAI

Eksperimento metodika: Buvo paruoštos žiurkės su intraveniniais kateteriais, įvestais į viršutinę tuščiąją veną, padarius pjūvį dešiniojoje išorinėje jungo venos pusėje, ir leidžiama sugyti. Vaistai buvo ištirpinti 10 % DMSO, 10 % kremaforo ir 80 % fiziologinio druskos tirpalo mišinyje ir įvesti i.v. būdu, imant 10 mg/kg dozę. Nurodytu laiku buvo imami kraujo mėginiai ir junginiai buvo išekstrahuojami iš 0,2 ml plazmos butilo chloridu, turinčiu vidinį standartą. Mėginiai buvo analizuojami HPLC metodu, leidžiant per Beta-Basic C18 4x50 mm kolonėlę 1 ml/min. greičiu ir naudojant 40-80 % acetonitrilo 10 mM amonio fosfato buferyje gradientą. Mėginiai detektuojami pagal UV sugertį, imant 260 nm bangos ilgį.

Rezultatai ir aptarimas: 11 junginys, kuris turi puikų afiniškumą žiurkių GnRH receptoriaus atžvilgiu, turi maždaug trijų valandų gyvavimo puslaikį žiurkių plazmoje ir, praėjus 4 valandoms po i.v. injekcijos, jo koncentracija plazmoje yra 100-200 nM (fig. 5).

Fig.5

11 junginys
Dozė – 10 mg/kg; n = 3

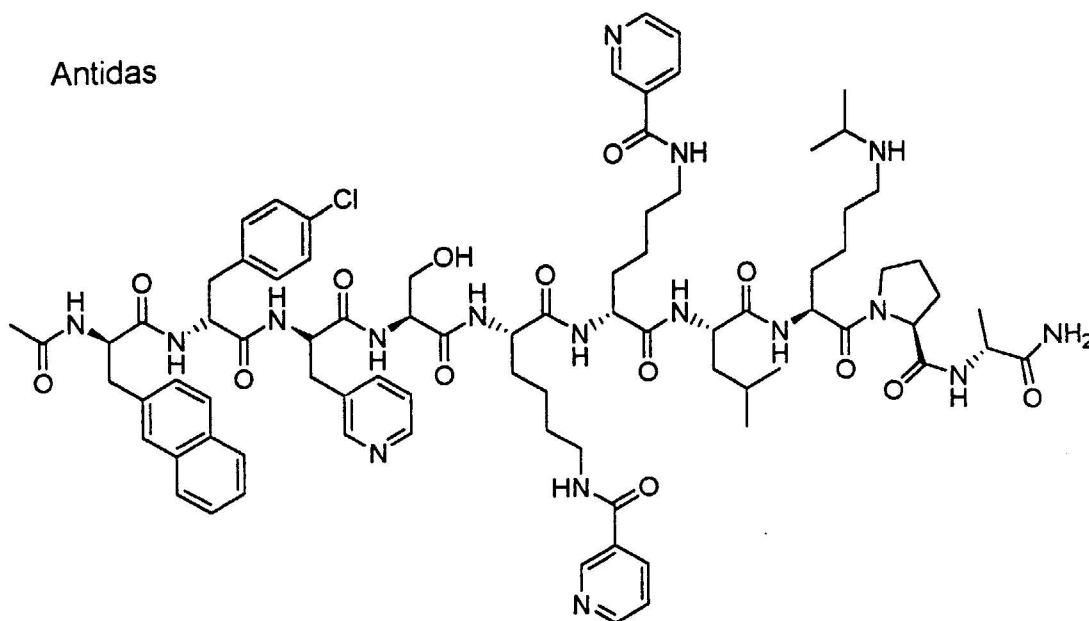


Etaloninių peptidų surišimas su žiurkės, pelės jaučio ir žmogaus GnRH receptoriais gerai sutampa su literatūriniais duomenimis. Nepeptidiniai šio išradimo junginiai rodo žymius jų surišimo rodiklių skirtumus tarp rūšių. Kai

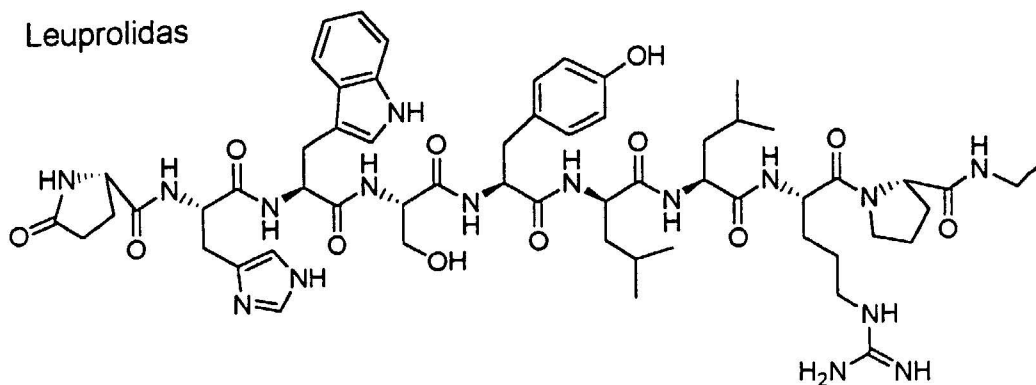
kurie iš šių junginių rodo didelį afiniškumą (<100 nM) žmogaus GnRH receptoriui. Veiksmingumo prasme visi šie nepeptidiniai junginiai, kurių aktyvumas buvo įvertintas inozitolio fosfato teste, veikia kaip antagonistai į GnRH stimuliuojamą bendrą inozitolio fosfato susikaupimą ląstelėse, turinčiose rekombinantinius žmogaus GnRH receptorių. **11** junginio suleidimas į veną sumažino kastruotų žiurkių patinėlių (chroniško LH kiekio padidėjimo plazmoje modelis) LH kiekius plazmoje. Šis junginys turėjo trijų valandų gyvavimo puslaikį, o koncentracija plazmoje koreliuojasi su efektyvumu. Bendrai paėmus, šie duomenys leidžia manyti, kad šie nepeptidiniai junginiai turi būti naudingi kaip GnRH receptorių antagonistai.

Peptidiniai agonistai ir antagonistai, naudoti kaip etaloniniai junginiai:

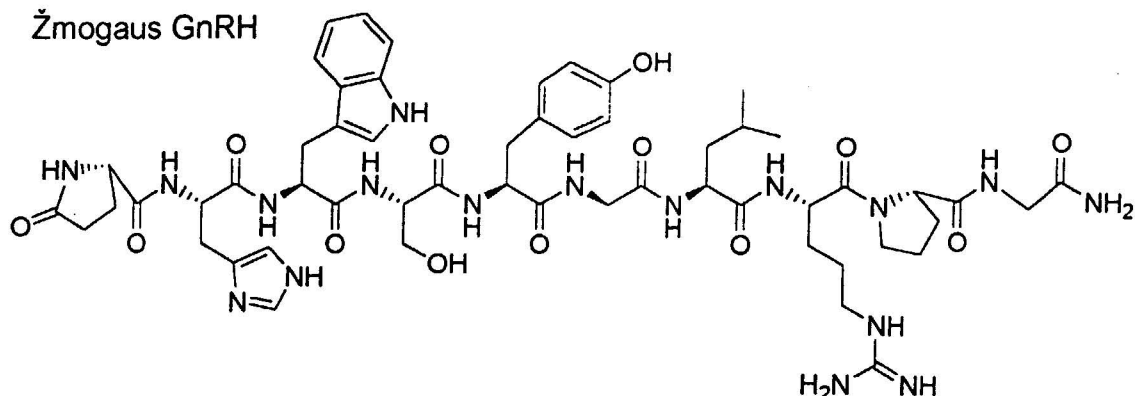
Antidas



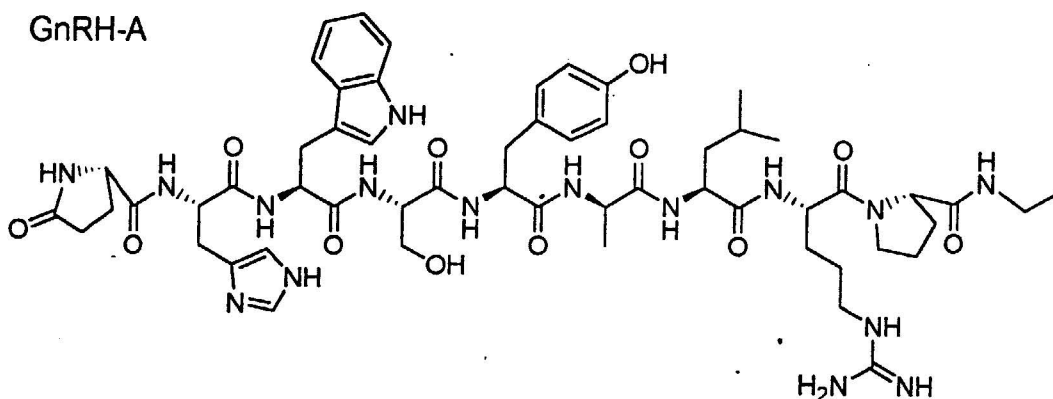
Leuprolidas



Žmogaus GnRH



GnRH-A

[D-ALA⁶, DES-GLY¹⁰]-LH-RH ETILAMIDAS

Toliau duodami junginių tyrimo duomenys buvo gauti taip:

Ląstelių kultūros

GH₃ ląstelės, pastoviai transfekuotos žiurkės GnRH receptoriumi (GGH₃), pateikė Dr. William Chin (Harvard Medical School, Boston, MA). Šios ląstelės buvo plačiai charakterizuotos anksčiau (Kaiser et al., 1997). Šios ląstelės buvo auginamos mažai gliukozės turinčioje Dulbecco modifikuotoje Eagle terpėje (DMEM), turinčioje: 100 V/ml penicilino/streptomicino, 0,6 g/l G418 ir 10 % šiluma inaktyvuoto fetalinio veršiuko serumo (FBS).

Žmogaus GnRH receptoriaus cDNR buvo įklonuota į plazmidinį ekspresijos vektorių pcDNA 3 (In Vitrogen) ir pastoviai transfekuota į HEH 293 ląsteles (hGnRH-R/293). Šią ląstelių liniją pateikė dr. Stuart Sealfon, Mount Sinai Medical School, New York, NY. Šios ląstelės buvo auginamos DMEM, papildytoje 0,2 g/l G418 100 V/ml penicilino/streptomicino ir 10 % FBS. Ir

GGH₃, ir hGnRH-R/293 ląstelės buvo naudotos ir bendrojo inozitolio fosfato matavimui, ir junginių veiksmingumo mikrofiziometriniam įvertinimui.

Radioligando paruošimas

Radioligandu buvo naudotas radioaktyviu jodu žymėtas GnRH agonistinis analogas – [des-Gly¹⁰,D-Ala⁶]GnRH etilamidas (¹²⁵I-GnRH-A). Vienas µg GnRH, praskiestas 0,1 M acto rūgštimi, įdedamas į Iodogen®-padengtą borsilikatinio stiklo mėgintuvėlį (Pierce), turintį 35 µl 0,05 M fosfatinio buferio (pH 7,4-7,6) ir 1 mCi Na[¹²⁵I]. Reakcijos mišinys purtomas ir inkubuojamas 1 min. kambario temperatūroje. Po 1 min. mišinys purtomas ir leidžiama inkubuotis dar 1 min. Į reakcijos mėgintuvėlį pridedama 2 ml 0,5 M acto rūgšties/1 % BSA, ir mišinys supilamas į C18 Sep-Pak patroną. Patronas plaunamas iš eilės 5 ml H₂O ir 5 ml 0,5 M acto rūgšties, po to eliuuojamas 5 x 1 ml 60 % CH₃CN/40 % 0,5 M acto rūgšties mišinio. Eliuatas praskiedžiamas 3 x didesniu tūriu HPLC buferio A (0,1 % TFA vandenyje) ir supilamas į C18 kolonėlę. Jodintas produktas eliuojamas per 20-25 min. 25-100 % CH₃CN, turinčio 0,1 % TFA, gradientu. Radioaktyvios frakcijos (750 µl/frakcijai) surenkamos į švairius polipropileninius mėgintuvėlius, turinčius 100 µl 10 % BSA. Frakcijų biologinis aktyvumas įvertinamas pagal radioligando surišimą. Specifinis radioligando aktyvumas buvo apytikriai 2200 Ci/mmol.

Mikrofiziometrija

Cytosensor® mikrofiziometras (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) yra realaus laiko, neinvazinė, neradioaktyvi puslaidininkinė sistema ląstelių atsakams į įvairius stimulus kontroliuoti. Ji yra paremta pH jautriu silicio jutikliu, šviesai jautriu potenciometrinio jutikliu, kurie sudaro dalį mikrotūrinio srauto kameros, kurioje yra imobilizuotos auginamos ląstelės (Pitchford et al., 1995; Parce et al., 1989; Owicki, et al. 1994).

Papildomi literatūros šaltiniai:

Owicki, J.C., L.J. Bousse, D.G. Hafeman, G.L. Kirk, J.D. Olson, H.G. Wada, and J. W. Parce. The light-adressable potentiometric sensor: principles

and biological applications. *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struc.* 23:87-113, 1994.

Parce, J. W., J.C. Owicki, K.M. Kercso, G.B. Sigal, H.G. Wada, V.C. Muir, L.J. Bousse, K.L. Ross, B.I. Sikic, H.M. McConnell. Detection of cell-affecting agents with a silicon biosensor. *Science* 246:243-247, 1989.

Pitchford, S., K. DeMoor, and B.S. Glaeser. nerve growth factor stimulates rapid metabolic responses in PC12 cells. *Am. J. Physiol.* 268 (*Cell Physiol.* 37): C936-C943, 1995.

GGH₃ ląstelės buvo pasėtos mažai buferintoje minimalioje pagrindinėje terpėje (MEM, Sigma), turinčioje 25 mM NaCl ir 0,1 % BSA, imant 500000 ląstelių/kapsulei tankį, ant ląstelių kapsulės taurelių polikarbonatinės membranos (3 μm poringumo) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Kapsulės taurelės buvo perkeltos į jutiklio kameras, kur jutiklio kameroje ląstelės buvo laikomos prie pat silicio jutiklio, kuris matuoja mažus pH pokyčius jutiklio kameros mikrotūryje. Per ląsteles buvo pumpuojama mažai buferinta terpė maždaug 100 μl/min. greičiu iš vieno iš dviejų esančių skysčio rezervuarų. Iš kurio rezervuaro pumpuoti ant ląstelių skystį apsprendžia selekcijos vožtuvai.

Cytosensor® mikrofiziometras kiekvieną sekundę generuoja įtampos signalą, kuris yra tiesinė pH funkcija. Norint išmatuoti rūgštėjimo greičius, srautas į jutiklio kamerą, kurioje yra ląstelės, periodiškai pertraukiamas, leidžiant ekstraląsteliniame ląstelių skystyje pasigaminti išskiriamiems rūgštiesiems metabolitams. Šiuose eksperimentuose ląstelės buvo laikomos 37 °C temperatūroje dviejų minučių trukmės tekėjimo ciklą, kuriame 80 sekundžių per ląsteles buvo leidžiama terpė, po to terpės srautas buvo sustabdytas 40 sekundžių. Šio 40 sekundžių intervalo metu 30 sekundžių buvo matuojami parūgštėjimo greičiai. Tokiu būdu atskiras parūgštėjimo greitis buvo skaičiuojamas kas dvi minutes. Cytosensor® mikrofiziometras turi aštuonis tokius jutiklius, leidžiančius atlikti aštuonis eksperimentus vienu metu. Kiekvienas jutiklis buvo programuojamas atskirai, naudojant su sistema sujungtą kompiuterį.

GGH₃ ląstelės buvo iš pradžių laikomos mažai buferintoje MEM terpėje 30-60 min., kad pasiektų pusiausvyrą, ir tuo metu buvo matuojami foniniai parūgštėjimo greičiai (matuojama μV/sek.) nesant jokio stimulo. Kai foninis

parūgštėjimo greitis pakito mažiau nei 10 procentų per 20 minučių, buvo pradėtas eksperimentas. Prieš parūgštėjimo greičių matavimus ir ekspozicijos, reikalingos gauti maksimalius parūgštėjimo atsakus į įvairius agonistus, trukmę, buvo atlikti priklausomybės nuo laiko eksperimentai, norint nustatyti optimalų ekspozicijos su agonistu laiką. Iš šių laiko eksperimentų buvo nustatyta, kad ląstelės turi būti eksponuojamos su GnRH peptidiniais agonistais mažiausiai vieną minutę prieš pradedant rinkti parūgštėjimo greičio duomenis. Maksimalūs parūgštėjimo greičiai paprastai būna per pirmųjų dviejų minučių ekspozicijos ciklą. Norint nustatyti maksimalų atsaką į GnRH, ląstelės buvo eksponuojamos su agonistu iš viso keturias minutes. Su junginiais ląstelės buvo eksponuojamos 20-60 minučių prieš keturių minučių trukmės stimuliavimą vien tik su GnRH (1,0 nM – 10 μM) arba jo derinyje su įvairiomis tiriamojo junginio koncentracijomis. Visi junginiai buvo tiriami esant 1 % galutinei DMSO koncentracijai aukščiau aprašytoje mažai buferintoje MEM terpėje.

Selektyvumo rodikliai

Norint nustatyti junginių susirišimo su GnRH receptoriais specifiškumą, junginiai buvo tiriami panaudojant įvairius susirišimo testus ir funkcinis aktyvumo testus. Toliau duodamoje 2 lentelėje parodytas 20 junginio aktyvumas kituose testuose.

2 lentelė. 20 junginio susirišimo afiniškumas arba funkcinis įvertinimas įvairiuose testuose

Testas	K _i (nM)*
Adenozino (neselektyvus)	>1000
Alfa 1 adrenerginis (neselektyvus)	>1000
Alfa 2 adrenerginis (neselektyvus)	>1000
Beta adrenerginis (neselektyvus)	>1000
Dopamino (neselektyvus)	>1000
D2 dopamino	>3200
H1 histamino	>1000
H2 histamino	≈1000
H3 histamino	>1000
M2 muskarininis	>1000
Muskarininis (neselektyvus) periferinis	>1000
Opiato (neselektyvus)	>1000

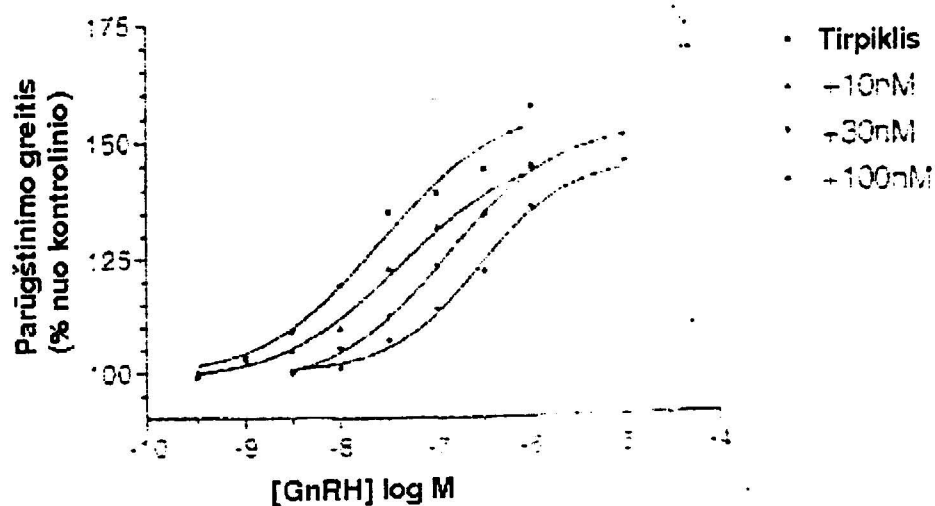
Serotonino pernešiklio	>1000
Serotonino (neselektyvus)	>1000
5-HT _{2a}	2350
5-HT ₇	>4400
Estrogeno	>1000
Testosterono	>1000
L-tipo Ca ²⁺ kanalo	>1000
N-tipo Ca ²⁺ kanalo	>1000
ATP-jautraus K ⁺ kanalo	>1000
Ca ²⁺ aktyvuoto K ⁺ kanalo	>1000
Na ⁺ kanalo (1 vieta)	>1000
Na ⁺ kanalo (2 vieta)	>1000
LTB4	>1000
LTD4	>1000
TXA2	>1000
PAF	≈3000-5000
TRH	>1000
Oksitocino	>1000
AT1 angiotenzino	≈3000-5000
Bradikinino 2	>1000
CCKA	>1000
ET-A	>1000
Galanino	>1000
NK1	>1000
NK2	>1000
NK3	≈3000-5000
VIP (neselektyvus)	>1000
AchE	>1000
Cholino acetiltransferazės	>1000
MAO-A	>1000
MAO-B	>1000
IL8RA (CXCR-1)	>10000
GLP-1	>10000
Glukagono	6700
NPY Y1	>10000
CYP3A4 citochromo P450 IC ₅₀	1700
Bazinio histamino išskyrimo (žiurkių pieno liaukos ląstelės) EC ₅₀	>10000
RAR _γ retinoidinis	>10000
RAR _α retinoidinis	>10000
Vazopresino 1	>1000

*EC₅₀ bazinio histamino išsiskyrimo teste

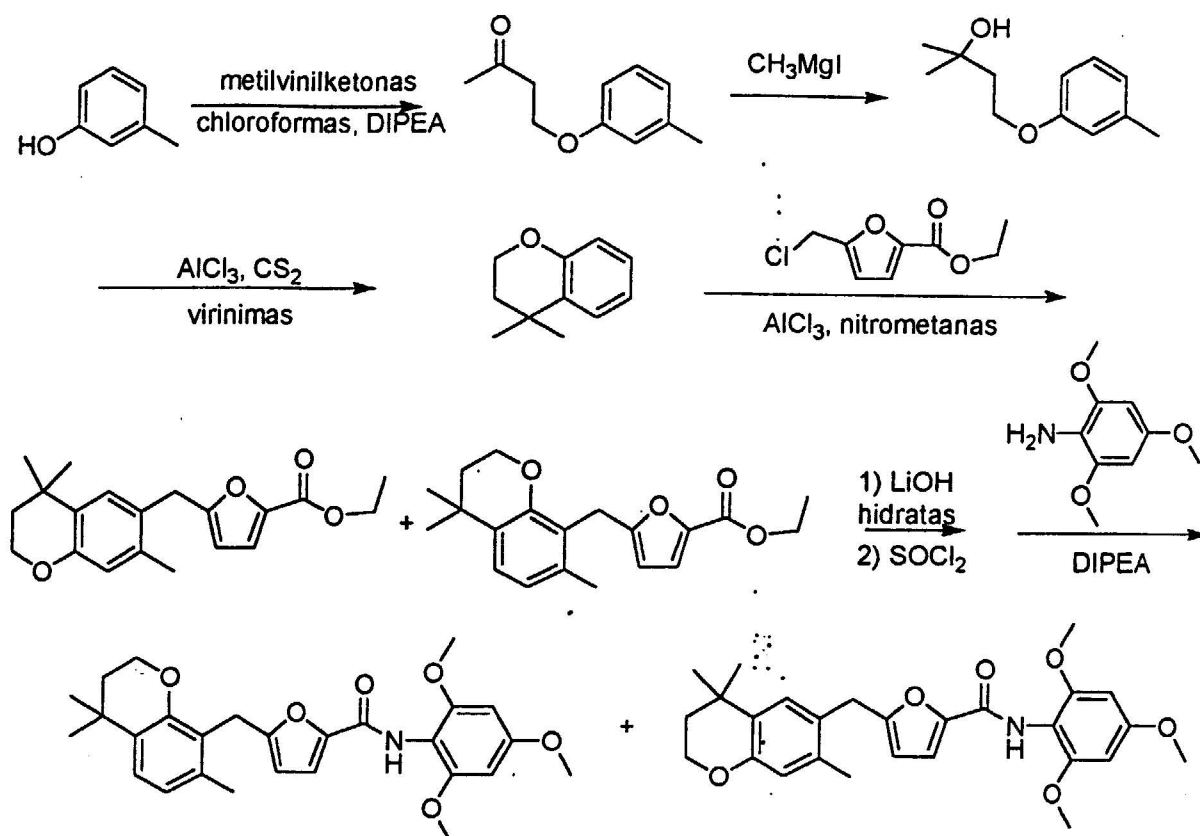
Fig.6 parodytas 136 junginio poveikis į GnRH stimuliuojamą ekstraląstelinio parūgštėjimo greitį GGH₃ ląstelėse. GnRH davė GGH₃ ląstelių

priklausantį nuo dozės ekstralastelinio parūgštėjimo greičio padidėjimą. 136 junginys sukėlė dozės-atsako į GnRH kreivių poslinkį į dešinę, nesumažindamas maksimalaus atsako į GnRH. Tai duoda pagrindą manyti, kad šis junginys yra konkurentinis receptorinis GnRH. antagonistas šiam receptoriui. Parodytos reikšmės gautos iš vieno eksperimento.

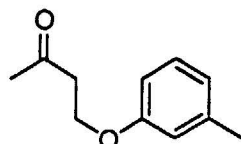
Fig.6



Šio išradimo junginių pagaminimo būdų pavyzdys yra toks:

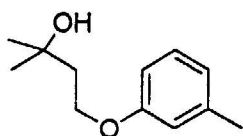


4-(3-metilfenoksi)-2-butanonas:



Į m-krezolį (4,0 g, 37 mmol) ir metilvinilketoną (3,2 ml 37 mmol) chloroforme (25 ml) pridedama diizopropiletilamino. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val., paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros ir nugarinamas. Liekana turi 50 % produkto ir 50 % pradinės medžiagos. Pradinė medžiaga buvo atskirta t-butildimetilsililo esterio pavidalu. Produktas buvo išskirtas nufiltruojant per adsorbento sluoksnį. Išeiga 4,5 g (68 %).

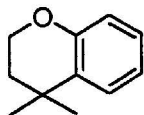
2-Metil-4-(3-metilfenoksi)-2-butanolis:



Į metilmagnio bromidą eteriye (50 ml), pagamintą iš Mg (572 mg, 23,56 mmol) ir MeI (3,34 g, 23,56 mmol), pridedama 4-(3-metilfenoksi)-2-butanono (2,1 g, 11,78 mmol) 10 ml eterio. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje

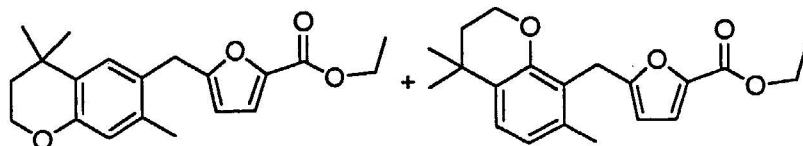
30 min., po to skaldomas vandeniu ir praskiesta hidrochlorido rūgštimi. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas natrio sulfatu ir nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį. Bespalvė sirupo pavidalo medžiaga, 1,91 g (83 %).

4,4,7-Trimetilchromanas:



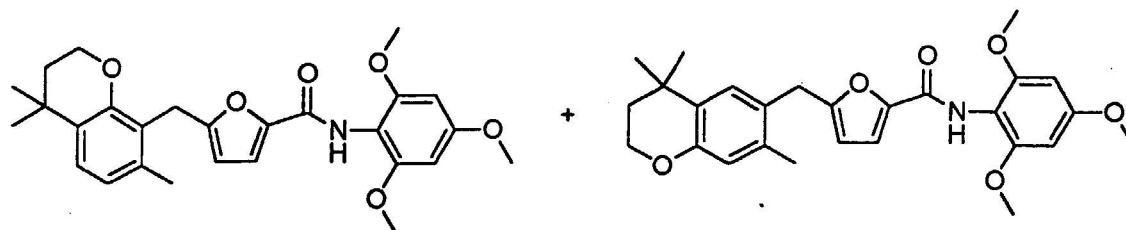
Į aliuminio chloridą (1,3 g, 9,79 mmol) 40 ml anglies disulfido pridedama 2-metil-4-(3-metilfenoksi)-2-butanolio (1,9 g, 9,79 mmol) 10 ml anglies disulfido. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Tirpiklis nugarinamas, liekana praskiedžiama 50 ml etilacetato ir 10 ml vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas natrio sulfatu ir gryninamas leidžiant per sparčiąją kolonėlę. Gelsva sirupo pavidalo medžiaga, 1,5 g (87 %).

Etil-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-6-il)metil]-2-furoatas ir etil-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-8-il)metil]-2-furoatas



Į cinko chloridą (950 mg, 6,97 mmol) nitrometane (20 ml) pridedama 4,4,7-trimetilchromano (1,23 g, 6,97 mmol) ir etil-5-chlormetil-2-furoato (656 mg, 3,48 mmol) nitrometane (15 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Nugarinama iki sausos liekanos ir trinama su etilacetatu-vandeniu (1:1, 100 ml). Organinis sluoksnis, jį įprastai apdorojus ir nufiltravus per sluoksnį adsorbento, naudojant heksaną-etilacetatą (9:1), davė šių dviejų junginių mišinį. 1,34 g (46 % pagal chromaną).

N-(2,4,6-trimetoksifenil)-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-6-il)metil]-2-furamidas ir N-(2,4,6-trimetoksifenil)-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-8-il)metil]-2-furamidas



Į etil-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-6-il)metil]-2-furoato ir etil-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-8-il)metil]-2-furoato mišinį (1,34 g, 3,74 mmol) THF-MeOH-H₂O (7:5:5, 20 ml) pridedama ličio hidroksido monohidrato (784 mg, 18,7 mmol). Mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje. Mišinys nugarinamas iki sausos liekanos, praskiedžiamas 30 ml etilacetato ir 50 ml vandens. Parūgštinus praskiesta HCl, etilacetato sluoksnis atskiriamas, džiovinamas, nugarinamas ir gaunamas atitinkamų rūgščių mišinys, 1,03 g (kiekybinė išeiga). Rūgščių negalima atskirti naudojant kolonėlių chromatografiją arba kristalinimą.

Į rūgščių mišinį (200 mg, 0,66 mmol) dichlormetane (30 ml) pridedama tionilo chlorido (392 mg, 3,3 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. ir nugarinamas. Liekana ištirpinama heksane-etilacetate (9:1, 20 ml) ir nufiltruojama per silikagelio sluoksnėlį (0,5 cm x 1,0 cm).

Į šią liekaną 10 ml etilacetato pridedama 2,4,6-trimetoksifenilamino hidrochlorido (145 mg, 0,66 mmol), po to diizopropiletilamino (256 mg, 1,98 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcija stabdoma vandeniu (10 ml) ir atskiriamas etilacetato sluoksnis. Kolonėlių chromatografijos ir HPLC derinys duoda 15 mg ir 21 mg atskirų komponentų (12 %).

Šio išradimo junginių bioprieinamumas yra parodytas toliau duodamoje lentelėje.

Kai kurių šio išradimo junginių *in vivo* farmakologija buvo tiriama taip:

***In vivo* eksperimentai: bendroji dalis**

Suaugusių Sprague-Dawley žiurkių patinėliai buvo gauti iš Harlan Sprague Dawley (San Diego). Gyvuliukai buvo apgyvendinti po du narve ir laikomi kontroliuojamos temperatūros (22±2 °C) kambaryje su 12 val

šviesos/12 val. tamsos fotoperiodu (apšviečiama 06.00 val). Žiurkių pašaras (Teklad žiurkių pašaras) ir vanduo iš čiaupo buvo duodami *ad libitum*.

Gyvuliukų modeliai GnRH antagonistų aktyvumui įvertinti:

Kastruotų žiurkių patinėlių modelis

Pagrindimas:

Chirurginis lytinių liaukų išėmimas pašalina cirkuliuojantį testosteroną ir eliminuoja neigiamąjį testosterono grįžtamąjį ryšį į pogumburį. Dėl to GnRH kiekis padidėja, o tuo pačiu padidėja ir LH kiekis (fig. #7). Reikėtų laukti, kad GnRH antagonistas sumažins GnRH tarpininkaujamą LH kiekių padidėjimą. Antidas – GnRH peptidinis antagonistas – sumažina kastruotų žiurkių LH kiekius (fig. #8). Atrodo, kad šis modelis yra tinkamas mažos molekulinės masės GnRH antagonistams įvertinti.

Metodika:

Sprague-Dawley žiurkių patinėliai (200-225 g) buvo iškastruoti įeinant per kapšėlį anestezavus halotanu. Prieš tyrimą, gyvuliukams leidžiama 14 dienų sveikti po operacijos. Praėjus 13 dienų po kastravimo, gyvuliukai buvo anestezuojami halotanu ir įvedama neištraukiama kanulė į jungo veną. Kanulės įvedimo metodika buvo aprašyta anksčiau (Harms and Ojeda, 1974). Tyrimų dieną gyvuliukams leidžiama aklimatizuotis procedūrų kambaryje, paliekant juos jų narvuose. Iš visų gyvuliukų paimami foniniai kraujo mėginiai. Tuo pat po foninių mėginių paėmimo, įvairiais įvedimo būdais įvedamas tirpiklis arba tiriamieji junginiai. Naudoti įvedimo būdai buvo: intraveninis (iv), intraraumeninis (im), intraperitoninis (ip), poodinis (sc) ir peroralinis (po). Kraujo mėginiai buvo imami į heparino turinčius mėgintuvėlius daugelyje laiko taškų po medžiagų įvedimo. Kraujas buvo tuo pat centrifuguojamas, atskiriama plazma ir laikoma –20° šaldiklyje iki tyrimo. Plazmos mėginiai buvo analizuojami naudojant DSL-4600 ACTIVE LH padengto vamzdelio imunoradiometrinį testavimo rinkinį iš Diagnostic Systems Laboratories, Inc.

Junginių kompozicijos

Kompozicija #1 (pažymėta ženkluku ¹): 10 % DMSO, 10 % kremoforo EL ir 80 % fiziologinio druskos tirpalo.

Kompozicija #2 (pažymėta ženkluku ²): 10 % kremoforo EL ir 90 % fiziologinio druskos tirpalo.

Rezultatai

Žr. fig. 9-11 ir lentelę.

Sveiki žiurkių patinėliaiPagrindimas:

Testosteronas yra hormonas, kurį reguliuoja pogumburio-hipofizės-gonados ašis. GnRH išskiriamas pulsuojančiai iš pogumburio ir stimuliuoja priešakinę hipofizės liauką, kad išsilaisvintų gonadotropiniai hormonai LH ir FSH. Testosteronas gaminasi tada, kai sėklides stimuliuoja LH. Išskiriamo testosterono kiekis didėja maždaug tiesiai proporcingai prieinamo LH kiekiui (Guyton, 1986). Laukiama, kad GnRH antagonistas sumažins testosterono kiekį inhibuodamas LH.

1 metodika:

Sprague-Dawley žiurkių patinėliai (250-275 g) buvo apgyvendinti po vieną ir prieš tyrimą jiems leidžiama aklimatizuotis 1 savaitę. Tyrimo dieną gyvuliukams duodamas tirpiklis arba tiriamasis junginys, panaudojant įvairius įvedimo būdus, įskaitant ip, sc arba po. Kraujo mėginiai iš atskirų gyvuliukų paimami, panaudojant širdies punkciją, anestezavus halotanu, nustatytuose laiko taškuose po medžiagos įvedimo. Kraujo mėginiai buvo imami į heparino turinčius mėgintuvėlius. Kraujas buvo tuoj pat centrifuguojamas, atskiriama plazma ir laikoma -20° šaldiklyje iki tyrimo. Plazmos mėginiai buvo analizuojami naudojant DSL-4600 ACTIVE testosteronu padengto vamzdelio imunoradiometrinį testavimo rinkinį iš Diagnostic Systems Laboratories, Inc.

2 metodika:

Sprague-Dawley žiurkių patinėliai (250-275 g) buvo apgyvendinti po vieną ir prieš tyrimą jiems leidžiama aklimatizuotis 1 savaitę. Mes sukūrėme

metodiką, leidžiančią pakartotiną mėginių paėmimą iš jungo venos, panaudojant mikrorenataninius (MRE) kateterius, implantuotus prieš 7 dienas iki bandymo. Šios chirurginės procedūros detalės buvo aprašytos anksčiau (Harms and Ojeda, 1974). Tyrimų dieną gyvuliukams leidžiama aklimatizuotis procedūrų kambaryje, paliekant juos jų narvuose. Iš visų gyvuliukų paimami foniniai kraujo mėginiai. Tuo pat po foninių mėginių paėmimo, įvairiais įvedimo būdais duodamas tirpiklis arba tiriamieji junginiai. Naudoti įvedimo būdai buvo: intraveninis (iv), intraraumeninis (im) ir peroralinis (po). Kraujo mėginiai buvo imami į heparino turinčius mėgintuvėlius daugelyje laiko taškų po medžiagų įvedimo. Kraujas buvo tuo pat centrifuguojamas, atskiriama plazma ir laikoma -20° šaldiklyje iki tyrimo. Plazmos mėginiai buvo analizuojami naudojant DSL-4600 ACTIVE testosteronu padengto vamzdelio imunoradiometrinį testavimo rinkinį iš Diagnostic Systems Laboratories, Inc.

3 metodika: 134 junginio pakartotinio dozavimo tyrimas

Sprague-Dawley žiurkių patinėliai (250-275 g) buvo apgyvendinti po du ir prieš tyrimą jiems leidžiama aklimatizuotis 1 savaitę. Kiekvieną dieną buvo įvedamas tirpiklis arba im, sc arba po būdu tarp 8:00 ir 9:00 val. ryto septynias dienas. Aštuntą dieną tarp 8:00 ir 9:00 val. ryto buvo paimami kraujo mėginiai, panaudojant širdies punkciją, anestezavus halotanu. Procedūra trunka 45-60 sek. Per kitas 7 dienas viena gyvuliukų grupė toliau gavo tirpiklį, o kita gyvuliukų grupė nebuvo veikiamą niekuo. Mėginiai buvo imami taip, kaip aprašyta aukščiau, po šio poveikio režimo 7^{tos} dienos. Tirpikliu veiktų ir neveiktų gyvuliukų testosterono kiekiai nesiskyrė.

Kiekvieną dieną buvo leidžiama im būdu 134 junginio dozė (100 mg/kg) arba tirpiklis tarp 8:00 ir 9:00 val. ryto septynias dienas. Mėginiai buvo imami taip, kaip aprašyta aukščiau, po 7^{tos} poveikio dienos.

Visi kraujo mėginiai buvo imami į heparino turinčius mėgintuvėlius. Kraujas buvo tuo pat centrifuguojamas, atskiriama plazma ir laikoma -20° šaldiklyje iki tyrimo kitą dieną. Plazmos mėginiai buvo analizuojami naudojant DSL-4600 ACTIVE testosteronu padengto vamzdelio imunoradiometrinį testavimo rinkinį iš Diagnostic Systems Laboratories, Inc.

Rezultatai

Žr. 2 lentelę ir fig.12-14.

Reprezentaciniai brėžiniai

Fig.7

Kastruotų žiurkių modelio, naudoto GnRH antagonistams įvertinti, charakterizavimas

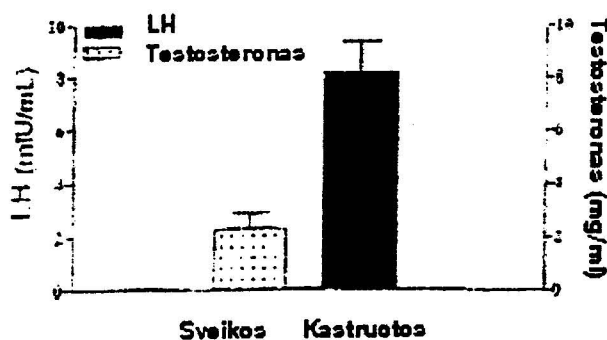


Fig.8

LH slopinimas antidu kastruotose žiurkėse priklauso nuo dozės

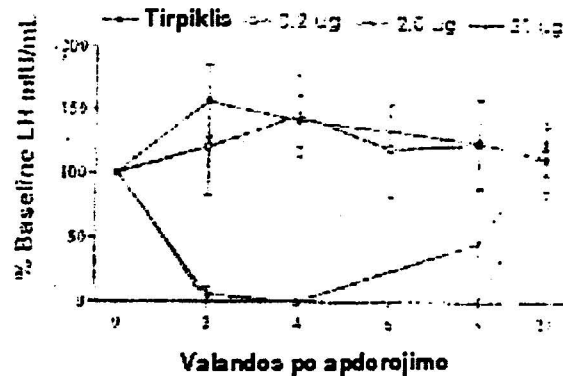


Fig.9

LH slopinimas Nr.134 junginiu priklauso nuo dozės

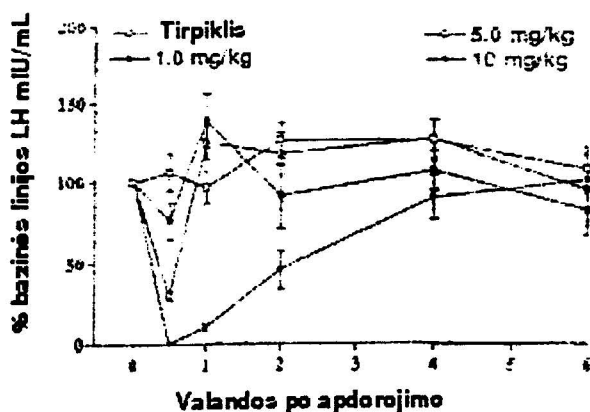


Fig.10

Peroralinis Nr.134 junginio įvedimas slopina LH kastruotose žiurkėse

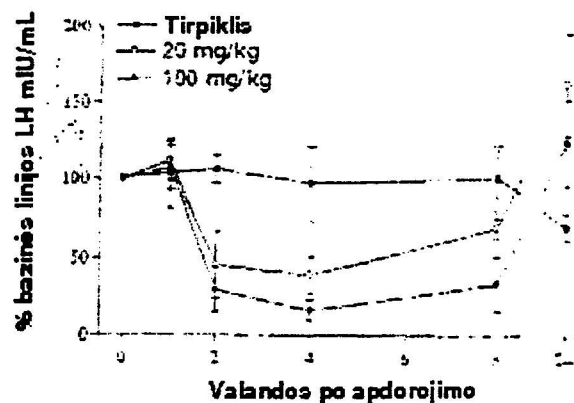
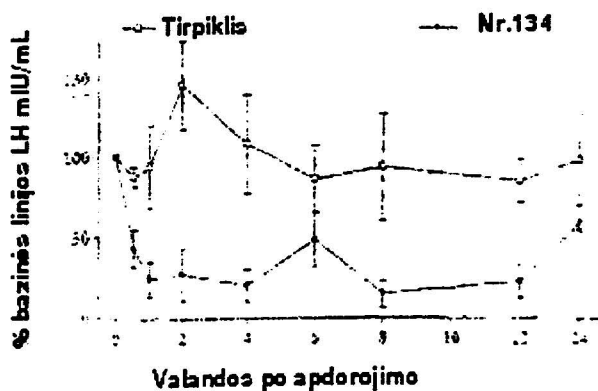


Fig.11

Nr.134 junginio IM įvedimas (20 mg/kg) slopina LH CX žiurkėse > 12 val.



Figūrų aprašymas

Fig.7. Stulpelinis grafikas, rodantis kastruotų (CX) ir sveikų žiurkių bazinius LH ir testosterono kiekius. CX žiurkių LH yra padidintas. Testosterono CX žiurkėse nėra.

Fig.8. Linijinis grafikas, rodantis LH kiekius, išreikštus procentais nuo bazinės linijos, tirpikliu ir antidu paveiktuose gyvuliukuose. Antidas (2,0 ir 20 ug; sc) slopina LH CX žiurkėse.

Fig.9. Linijinis grafikas, rodantis LH kiekius, išreikštus procentais nuo bazinės linijos, tirpikliu ir junginiu paveiktuose gyvuliukuose. 134 junginys (1,0, 5,0 ir 10 mg/kg; iv) duoda priklausančią nuo dozės LH slopinimą CX žiurkėse.

Fig.10. Linijinis grafikas, rodantis LH kiekius, išreikštus procentais nuo bazinės linijos, tirpikliu ir junginiu paveiktuose gyvuliukuose. 134 junginys (20 ir 100 mg/kg; ip) slopina LH CX žiurkėse.

Fig.11. Linijinis grafikas, rodantis LH kiekius, išreikštus procentais nuo bazinės linijos, tirpikliu ir junginiu paveiktuose gyvuliukuose. 134 junginys (20 ir 100 mg/kg; ip) slopina LH CX žiurkėse.

1 lentelė. GnRH junginiai kastruotų žiurkių modelyje

Junginys	Dozė mg/kg įvedimo būdas	% nuo maks. LH slopinimo	≥50% slopinimo trukmė	Konc. plazmoje ribos (μM)
Nr.9	1,0/iv	40 @ 0,5 val.	NS	NN
Nr.11	10/iv 10/ip 20/po	40 @ 0,5 val. 50 @ 0,5 val. NS	3 val. <1 val. NS	NN
Nr.13	20/iv	63 @ 0,5 val.	<1 val.	NN
Nr.48	10/iv 20/iv	75 @ 0,5 val. 51 @ 1 val.	<1 val. 1 val.	35,7-3,49
Nr.20	10/iv 20/iv 50/im 50/po 100/po	78 @ 0,5 val. 72 @ 1 val. 65 @ 1 val. 59 @ 1 val. 43 @ 2 val.	0,5 val. 1,0 val. 2 val. 2 val. NS	NN
Nr.136	5,0/iv 10/iv 20/iv 20/ip 20/po 40/po	48 @ 1 val. 74 @ 2 val. 98 @ 4 val. NS NS	1,0 val. 6 val. ≥6 val. NS NS	3,0-0,3 3,7-0,28 8,9-0,7 0,29 0,72
Nr.134	1,0/iv	24 @ 0,5 val.		0,53-0,20

	5,0/iv 10/iv 20/po 100/po 20/ip 100/ip 20/sc 100/sc 20/im 100/im	70 @ 0,5 val. 100 @ 0,5 val. 62 @ 4 val. 84 @ 4 val. 80 @ 2 val. 98 @ 4 val. 53 @ 8 val. 80 @ 6 val. 73 @ 2 val. 98 @ 2-24 val.	2 val. 4 val. 8 val. 4 val. 8 val. tik @ 8 val. 8 val. 8 val. 24 val.	3,2-0,11 4,8-0,16 0,94-0,3 1,27-0,7 1,7-0,45 1,7-0,32 0,6-0,3 0,39-0,15 1,3-0,12 10,8-0,5
Nr.119	5,0/iv 10/iv 20/po 20/ip 20/sc	63 @ 1 val. 61 @ 1 val. 63 @ 2 val. 79 @ 2 val. NS	1 val. 1 val. 2 val. 2 val. NS	3,1-0,8 8,13-0,35 0,1 0,6-0,1 0,2
Nr.183	10/iv 50/po 10/im	92 @ 1 val. 60 @ 2 val. 58 @ 2 val.	8 val. 8 val. NS	1,5-0,89 0,65-0,13 0,18-0,08
Nr.206	10/iv 20/po	51 @ 1 val. NS	NS NS	0,2-0,06 0,1*0,05

NS = nėra slopinimo

NN = nenustatyta

Reprezentaciniai brėžiniai

Fig.12

Nr.136 junginys (20 mg/kg; ip) slopina testosteroną praėjus 6 val. po įvedimo

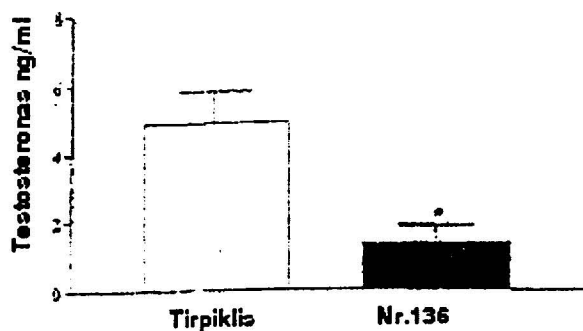


Fig.13

Nr.134 junginio peroralinio įvedimo poveikis į testosteroną sveikose žiurkėse

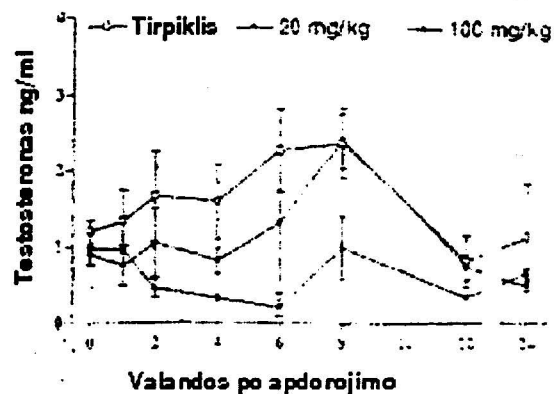
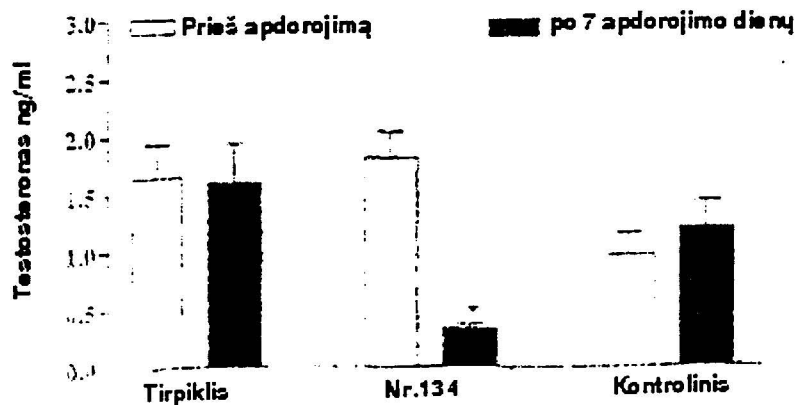


Fig.14

Nr.136 junginio kasdieninės dozės (100 mg/kg; im) slopina testosteroną žiurkėse



Figūrų aprašymas

Atstovauja 1 metodikai:

Fig.12: Stulpelinis grafikas, rodantis tirpikliu ir junginiu paveiktų gyvuliukų testosterono kiekius praėjus 6 val. po ip injekcijos. 136 junginys slopina testosterono kiekius, lyginant su tirpikliu paveiktais gyvuliukais $*=p<0,05$, t-testas.

Atstovauja 2 metodikai:

Fig.13: Linijinis grafikas, rodantis tirpikliu ir 134 junginiu paveiktų žiurkių testosterono kiekius 12 valandų eigoje ir 24 val. taške. Tirpiklis ir 134 junginys buvo įvesti per gerklę panaudojant zondą. Didžiausia 134 junginio dozė slopino testosteroną per visą bandymą.

Atstovauja 3 metodikai:

Fig.14: Stulpelinis grafikas, rodantis tirpikliu, 134 junginiu paveiktų ir kontrolinių gyvuliukų testosterono kiekius. Balti stulpeliai atitinka testosterono kiekius po pirminio poveikio, o juodi stulpeliai atitinka testosterono kiekius po 7 dienų pakartotinio poveikio. 134 junginys žymiai slopino testosterono kiekius, lyginant su pirminio poveikio kiekiais, tirpikliu ir kontroliniais gyvuliukais. $*=p<0,05$, t-testas.

2 lentelė. GnRH junginiai sveikuose žiurkių patinėliuose

Junginys	Dozė mg/kg įvedimo būdas	Testosterono slopinimo %	Slopinimo trukmė	Konc. plazmoje ribos (μM)
Nr.134	20/ip	36 @ 4 val.	4 val.	0,2
	100/sc	60 @ 24 val.	24 val.	0,13
	20/po	NS @ 2 arba 4 val.	NS	0,15@ 2 val. 0,17@ 4 val.
	100/im * 7 dienos	80 @ 12 val.	12 val.	1,3
	20/po	NS	NS	1,1@ 1 val.
	50/po	75 @ 4 val.	8 val.	2,5-0,22
	100/po	80 @ 6 val.	12 val.	2,4-0,25
Nr.136	20/ip	72 @ 6 val.	6 val.	0,4
	40/po	46 @ 4 val.	4 val.	0,34

NS = nėra slopinimo

NN = nenustatyta

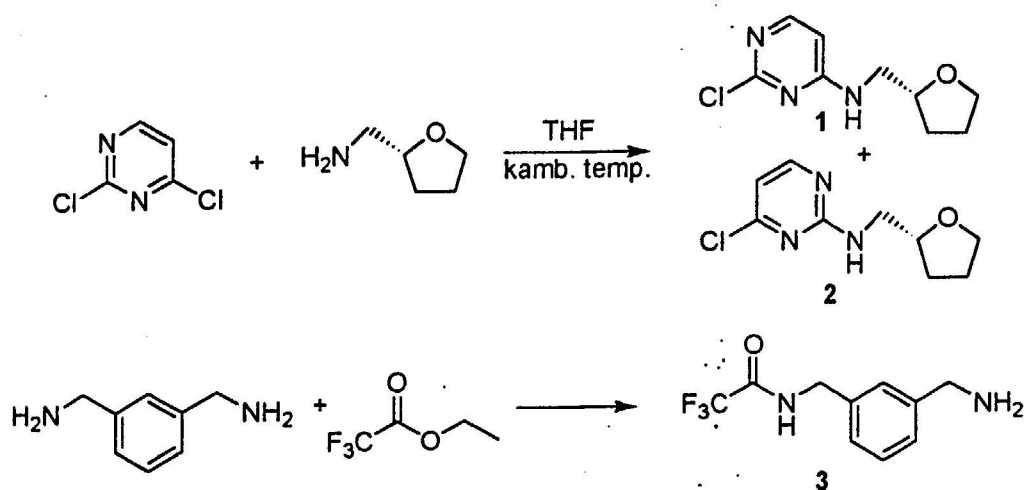
Pastabos dėl metodikų

Literatūroje buvo aprašyta, kad kai kurios gyvūnų endokrininiuose tyrimuose paprastai naudojamos procedūros, tokios kaip anestezija, maisto trūkumas, chirurginė operacija, gali veikti tiriamųjų hormonų kiekius (B.E. Howland, et al., *Experientia*, 1974). Luteinizuojantis hormonas ir testosteronas yra jautrūs stresų sukėlėjams. Daugelis pranešimų apie stresų sukėlėjų poveikį į HPG ašį yra prieštaraujantys net ir tada, kai yra naudojamos tos pačios gyvūnų rūšys ir tie patys stresų sukėlėjai. Pavyzdžiui, buvo aprašyta, kad kai žiurkių patinėlių judėjimas buvo suvaržytas arba jie buvo imobilizuoti, jie turėjo žemas (Kruhlich et al., 1974; DuRuisseau et al., 1978), normalias (Tache et al., 1980; Charpenet et al., 1982; Collu et al., 1984) arba padidintas LH koncentracijas (Briski et al., 1984). Panašiai, buvo aprašyta, kad testosterono kiekiai plazmoje keičiasi po poveikio stresu, bet vėlgi pasirodo, kad duomenys yra prieštaraujantys ir todėl sunku juos interpretuoti. Pavyzdžiui, buvo aprašyta, kad intensyvių fizinių pratimų metu testosterono kiekis plazmoje didėja (Dessypris et al., 1976), mažėja (Sutton et al., 1973) arba nepakinta (Lamb, 1975). Imobilizavimo poveikis į testosterono koncentracijas buvo labiau sutampantis tarp įvairių tyrinėtojų gautų duomenų, ir jie stebėjo cirkuliacinių reikšmių sumažėjimą (Tache et al., 1980; Charpenet et al., 1982; Collu et al., 1984). Vis tik yra priimta, kad stresų sukėlėjai duoda cirkuliuojančio testosterono pokyčius, o panaudoto streso pobūdis, trukmė ir dydis sukelia skirtingus streso indukuotus testosterono koncentracijų pokyčius. Turėdami omenyje LH ir testosterono jautrumą stresui, mes optimizavome metodikas, kad būtų galima įvertinti LH ir testosteroną sąlygomis, kurios sumažina stresą.

Šio išradimo junginiai, kurie buvo pagaminti, yra parodyti pridedamose lentelėse.

Junginiai gali būti pagaminti pagal aukščiau aprašytus bendruosius eksperimentinius principus. Toliau yra duodami konkretūs pavyzdžiai.

JUNGINIAI, TURINTYS PIRIMIDINO GRUPĘ

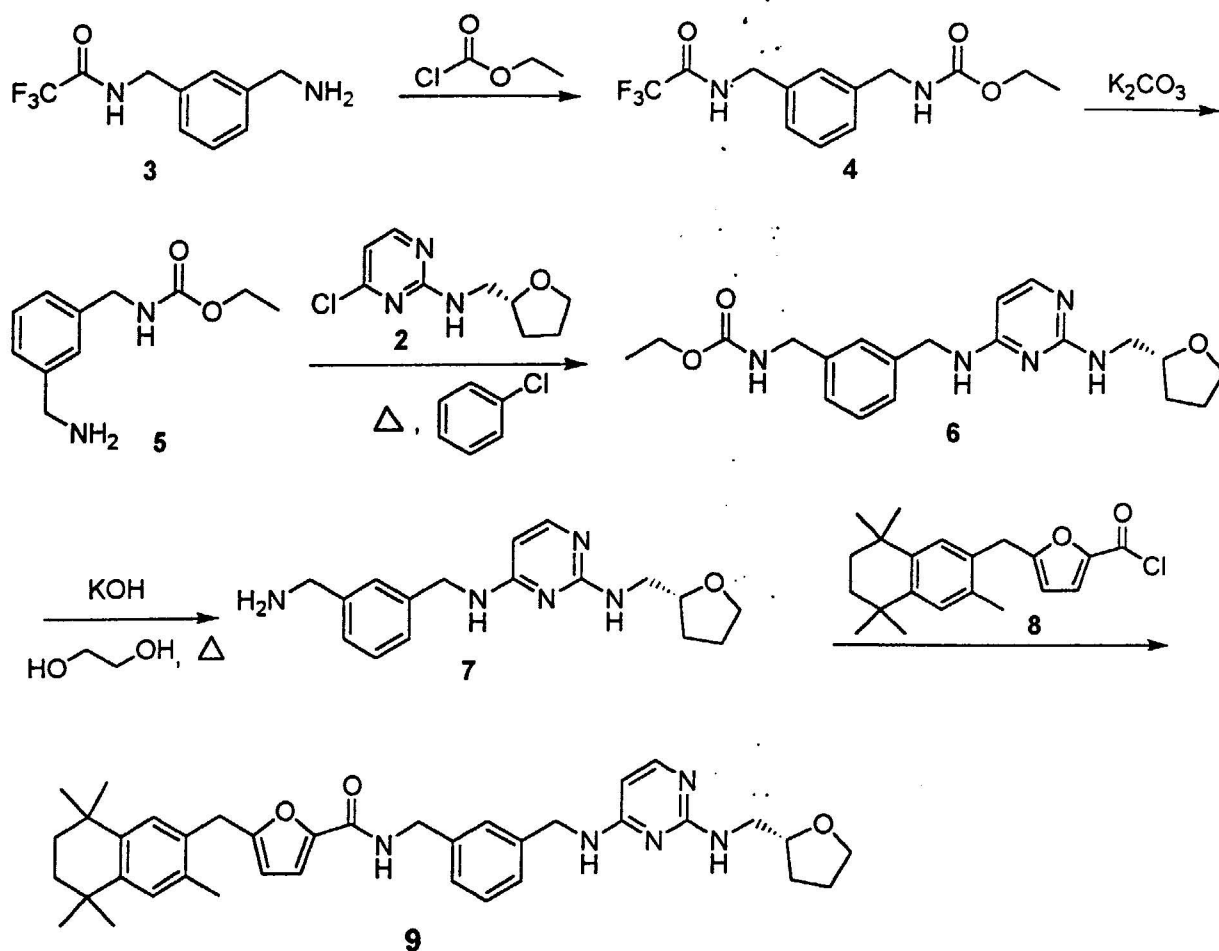
**2-Chlor-N-[(2R)-tetrahidro-2-furanmetil]-4-pirimidinamino (1) ir 4-chlor-N-[(2R)-tetrahidro-2-furanmetil]-2-pirimidinamino (2) gavimas**

Į 250 ml talpos apvaliadugnę kolbą įdedama 2,4-dichlorpirimidino (5,0 g, 33,56 mmol) ir 200 ml THF. Į šį tirpalą pridedama trietilamino (14,0 ml, 100,68 mmol) ir (R)-tetrahidrofurfurilamino. Tirpalas maišomas per naktį. Reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir sukonzentruojamas rotoriniu garintuvu. Negrynas junginys gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuojant heksanu/etilacetatu (nuo 4:1 t/t iki 1:1 t/t), ir gaunamas 2 (1,3 g) ir 1 (3,98 g).

N-[3-(aminometil)benzil]-2,2,2-trifluoracetamido (3) gavimas

Į m-ksilendiamino (28,76 g, 211,15 mmol) tirpalą THF (300 ml, 0,7 M) sulašinamas etiltrifluoracetato (10 g, 70,38 mmol) tirpalas THF (50 ml, 1,4 M). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje per naktį. Reakcija kontroliuojama TLC. Tirpiklis sukonzentruojamas, liekana 4N HCl parūgštinama iki pH 2, ištirpinama vandenyje ir plaunama etilacetatu. Atskirtas vandeninis sluoksnis naudojant NH_4OH pašarminamas iki pH 11, ir junginys išekstrahuojamas dichlormetanu. Atskirtas organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas 3 (8,71 g, 53 % išeiga).

5-[(3,5,5,8,8-Pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metil]-N-(3-[[[(2R)-tetrahidro-2-furanilmetil]amino]-4-pirimidinil]amino]metil}benzil)-2-furamido (9) sintezė



Etilo 3-(aminometil)benzilkarbamato (5) gavimas

[N-[3-(aminometil)benzil]-2,2,2-trifluoracetamido 3 (10,6 g, 43,1 mmol) tirpalą pridedama etilchlorformiato (1 ekv.), o po to trietilamino. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. Negrynas produktas išekstrahuojamas metileno chloridu ir sukonzentravus gaunamas etilo 3-[[[(trifluoracetil)amino]metil}benzilkarbamatas 4. Šis negrynas produktas ištirpinamas metanolyje (100 ml) ir 2N K_2CO_3 (100 ml) ir maišomas per naktį. Reakcijos mišinys pašarminamas iki pH 14 20 % NaOH, ekstrahuojamas metileno chloridu, plaunamas sočiu NaCl ir išdžiovinus magnio sulfatu gaunamas 5 (5,2 g).

Etilo 3{[(2-{[(2R)-tetrahydro-2-furanilmetil]amino}-4-pirimidinil)amino]-metil}benzilkarbamato (6) gavimas

Į etilo 3-(aminometil)benzilkarbamato **5**, turinčio 4-chlor-N-[(2R)-tetrahydro-2-furanilmetil]-2-pirimidino **2**, tirpalą chlorbenzene pridedama trietilamino. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros, supilamas į silikagelio kolonėlę ir eliuuojamas heksanu/etilacetatu (1:1 t/t); gaunamas etilo 3{[(2-{[(2R)-tetrahydro-2-furanilmetil]amino}-4-pirimidinil)-amino]metil}benzilkarbamatas **6** (73 % išeiga).

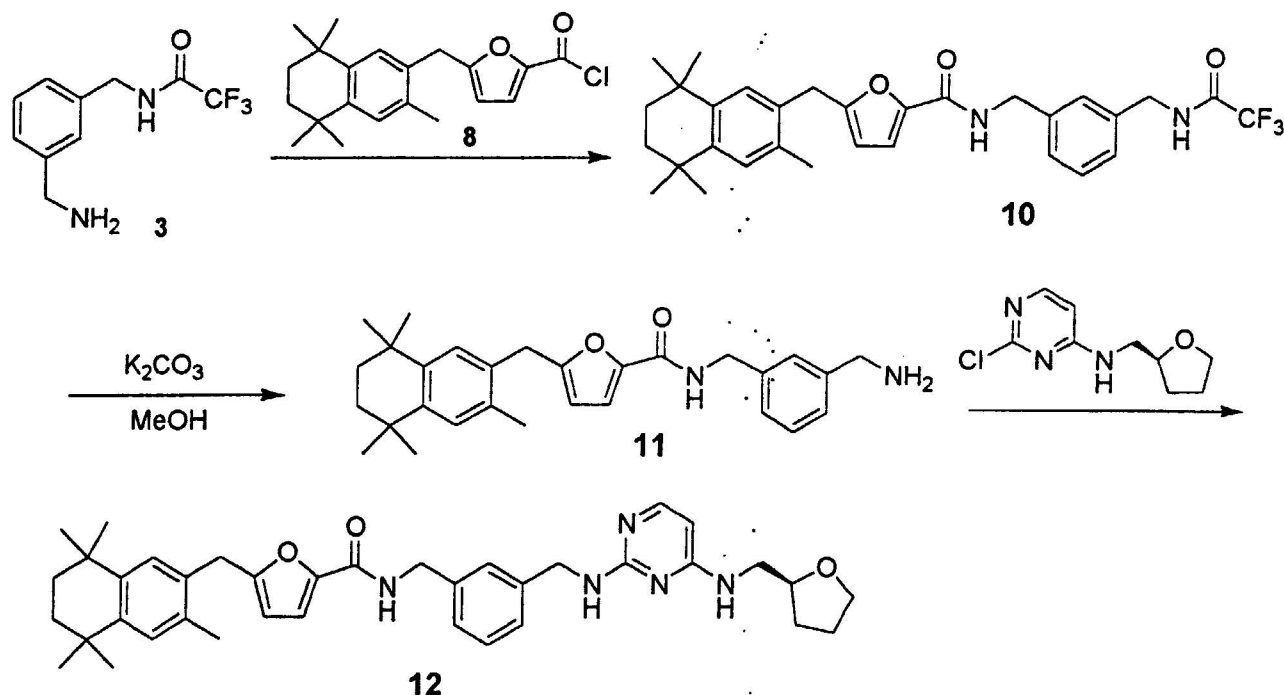
Etilo 3{[(2-{[(2R)-tetrahydro-2-furanilmetil]amino}-4-pirimidinil)-amino]metil}benzilkarbamatas **6** ištirpinamas etilenglikolyje ir kalio hidrokside (1:1 t/t). Tirpalas šildomas 100 °C temperatūroje per naktį. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas chloroformu, plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir gaunamas N⁴-[3-(aminometil)benzil]-N²-[(2R)-tetrahydro-2-furanilmetil]-2,4-pirimidindiaminas **7** (82 % išeiga).

5-[(3,5,5,8,8-Pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-N-(3-{[(2-{[(2R)-tetrahydro-2-furanilmetil]amino}-4-pirimidinil)amino]metil}benzil)-2-furamido (9) gavimas

Etilo 3{[(2-{[(2R)-tetrahydro-2-furanilmetil]amino}-4-pirimidinil)-amino]metil}benzilkarbamatas **6** ištirpinamas etilenglikolyje ir kalio hidrokside (1:1 t/t). Tirpalas šildomas 100 °C temperatūroje per naktį. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas chloroformu, plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir gaunamas N⁴-[3-(aminometil)benzil]-N²-[(2R)-tetrahydro-2-furanilmetil]-2,4-pirimidindiaminas **7** (82 % išeiga). Šis produktas (**7**) (182 mg, 580 mmol) ir 2-furoilchloridinis reagentas **8** ištirpinami dichlormetane, po to pridedama trietilamino. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę; eliuojant etilacetatu/heksanu (4:1 t/t), ir gaunamas 5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-N-(3-{[(2-{[(2R)-tetrahydro-2-furanilmetil]amino}-4-pirimidinil)-amino]metil}benzil)-2-furamidas **9** (159,1 mg). ¹H BMR (CDCl₃): 1,65 (m, 5H), 1,92 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,58 (d, 2H), 5,01 (pl, 1H), 5,30 (pl, 1H), 5,71 (d,

1H), 6,03 (d, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,80 (d, 1H). MS: 622,4 (M+1).

**5-[(3,5,5,8,8-Pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metil]-N-(3-[[4-
 [(2S)-tetrahidro-2-furanilmetil]amino]-2-pirimidinil]amino]metil]benzil)-
 2-furamido (12) sintezė**



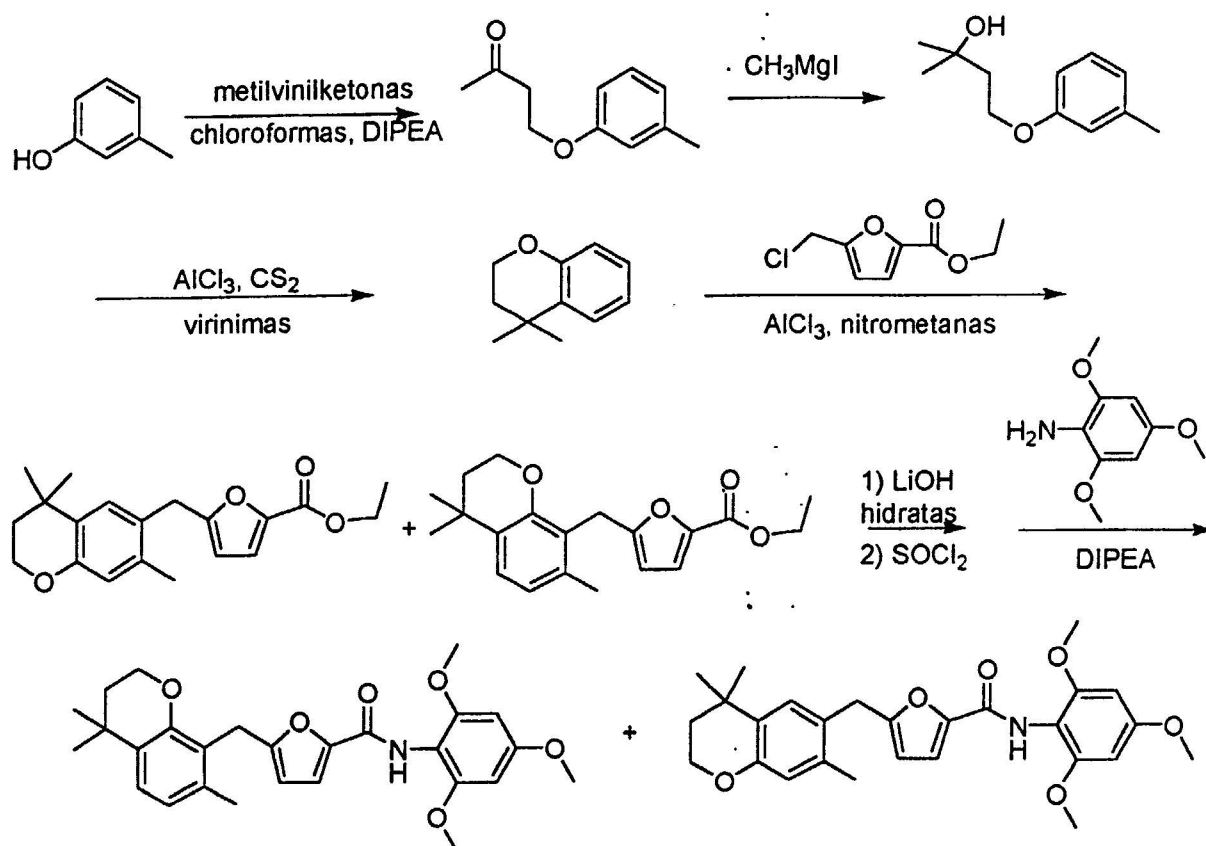
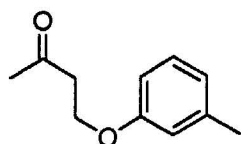
N-[3-(aminometil)benzil]-5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metil]-2-furamido (11) gavimas

[N-[3-(aminometil)benzil]-2,2,2-trifluoracetamido **3** ir 2-furoilchloridinio reagento **8** tirpalą pridedama trietilamino. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. Negrynas mišinys gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant heksanu/etilacetatu (4:1 t/t) ir gaunamas 5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metil]-N-(3-[[trifluoracetil]amino]metil]benzil)-2-furamidas **10**. Išgrynintas junginys ištirpinamas metanolyje (100 ml) ir kalio karbonato vandeniniame tirpale (2M, 100 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 70 °C temperatūroje per naktį. Tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros, pašarminamas 20 % NaOH iki pH 14, ekstrahuojamas metileno chloridu, plaunamas sočiu NaCl tirpalu ir išdžiovinus magnio sulfatu gaunamas N-[3-(aminometil)benzil]-5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metil]-2-furamidas **11** (4,97 g, 85,1 % išeiga).

**5-[(3,5,5,8,8-Pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-N-(3-[[4-
[[[(2S)-tetrahydro-2-furanilmetil]amino]-2-pirimidinil]amino]metil]benzil)-
2-furamido (12) gavimas**

[N-[3-(aminometil)benzil]-5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-2-furamido **11** tirpalą chlorbenzene pridedama 2-chlor-N-[(2S)-tetrahydro-2-furanilmetil]-4-pirimidinamino ir trietilamino. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys gryninamas chromatografuojant per silikagelį, o po to HPLC metodu. Gaunamas 5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil)metil]-N-(3-[[4-[[[(2S)-tetrahydro-2-furanilmetil]amino]-2-pirimidinil]amino]metil]benzil)-2-furamidas **12**. ^1H BMR (CDCl_3): 1,25 (s, 6H), 1,43 (m, 1H), 1,56 (s, 4H), 1,70-1,98 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,63-3,80 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,87-4,06 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,60 (d, 2H), 5,37 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,3 (pl, 1H), 6,75 (pl, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,09-7,26 (m, 4H), 7,4 (s, 1H), 9,5 (pl, 1H). MS (APCI): 622,3 (M+1).

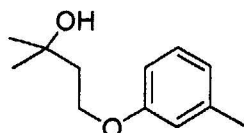
HETEROCIKLINŲ ŽIEDŲ TURINČIŲ JUNGINIŲ PAVYZDŽIAI

**4-(3-metilfenoksi)-2-butanonas:**

Į m-krezolį (4,0 g, 37 mmol) ir metilvinilketoną (3,2 ml 37 mmol) chloroforme (25 ml) pridedama diizopropiletilamino. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val., paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros ir nugarinamas. Liekana turi 50 % produkto ir 50 % pradinės medžiagos. Pradinė medžiaga buvo atskirta t-butildimetilsililo esterio pavidalu. Produktas buvo išskirtas nufiltruojant per silikgelio sluoksnį, išplaunant 50 % heksanu/etilacetatu. Išeiga 4,5 g (68 %). Kita gryninimo metodika yra: negrynas reakcijos mišinys nugarinamas, ištirpinamas DMF (0,2 M) ir pridedama 0,5 ekvivalento imidazolo ir 0,5 ekvivalento tBDMSCI. Reakcijos mišinys maišomas 3 val. kambario temperatūroje, po to tirpikliai nugarinami vakuume. Į liekaną įpilama 75 ml etilacetato ir 75 ml vandens (santykis 1/1).

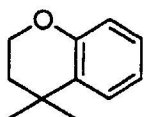
Etilacetato sluoksnis atskiriamas ir džiovinamas Na_2SO_4 . Tirpikliai nugarinami vakuume. Negryna medžiaga uždedama ant silikagelio sluoksnelio ir sililintas m-krezolis pašalinamas heksanais. Produktas gaunamas eliuuojant 5-10 % etilacetatu heksanuose. Vakuume nugarinus tirpiklius, gaunamas norimas produktas. ^1H BMR (CDCl_3): 7,15 (t, 1H), 6,65-6,80 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,25 ir 2,35 (2s, po 3H).

2-Metil-4-(3-metilfenoksi)-2-butanolis:



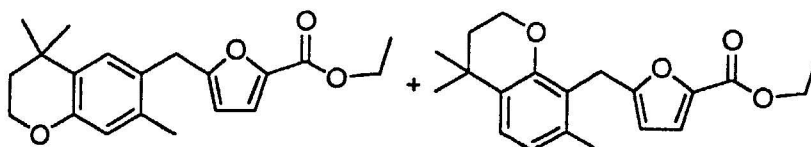
Į metilmagnio bromidą eterį (50 ml), pagamintą iš Mg (572 mg, 23,56 mmol) ir MeI (3,34 g, 23,56 mmol), pridedama 4-(3-metilfenoksi)-2-butanono (2,1 g, 11,78 mmol) 10 ml eterio. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 30 min., po to skaldomas vandeniu ir praskiesta hidrochlorido rūgštimi. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas natrio sulfatu ir nufiltruojamas per silikagelio sluoksnį ir gaunama bespalvė sirupo pavidalo medžiaga, 1,91 g (83 %). Masių spektras, naudojant APCI, +mas 177 ($\text{M}^+ - \text{OH}$).

4,4-7-Trimetilchromanas:



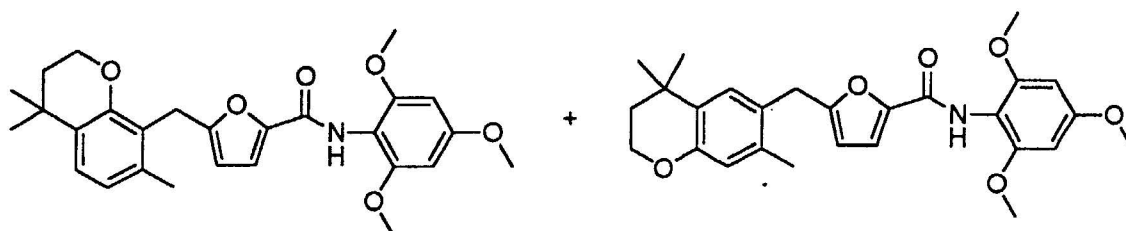
Į aliuminio chloridą (1,3 g, 9,79 mmol) 40 ml anglies disulfido pridedama 2-metil-4-(3-metilfenoksi)-2-butanolio (1,9 g, 9,79 mmol) 10 ml anglies disulfido. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Tirpiklis nugarinamas, liekana praskiedžiama 50 ml etilacetato ir 10 ml vandens. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas natrio sulfatu ir išgryninus kolonėlių chromatografijos metodu gaunama gelsva sirupo pavidalo medžiaga, 1,5 g (87 %). ^1H BMR (CDCl_3): 7,05 (pl.d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80 (t, 2H), 1,40 (s, 6H).

Etil-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-6-il)metil]-2-furoatas ir etil-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-8-il)metil]-2-furoatas



Į cinko chloridą (950 mg, 6,97 mmol) nitrometane (20 ml) pridedamas 4,4,7-trimetilchromano (1,23 g, 6,97 mmol) ir etil-5-chlormetil-2-furoato (656 mg, 3,48 mmol) mišinys nitrometane (15 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Nugarinama iki sausos liekanos ir trinama su etilacetatu-vandenių (1:1, 100 ml). Organinis sluoksnis, jį įprastai apdorojus ir nufiltravus per sluoksnelį adsorbento, naudojant heksanus etilacetate (9:1), davė šių dviejų junginių mišinį. 1,34 g (46 % pagal chromaną).

N-(2,4,6-trimetoksifenil)-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-6-il)metil]-2-furamidas ir N-(2,4,6-trimetoksifenil)-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-8-il)metil]-2-furamidas

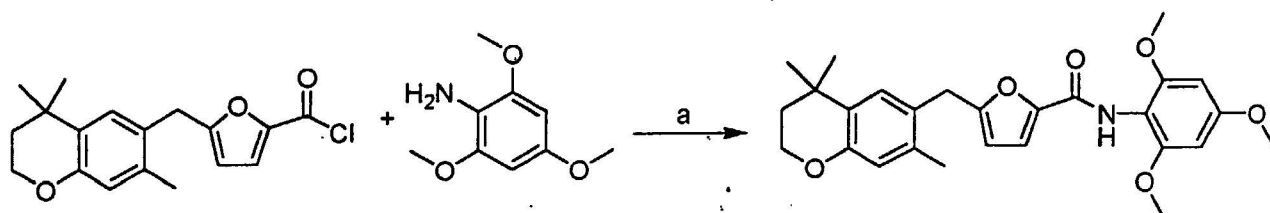


Į etil-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-6-il)metil]-2-furoato ir etil-5-[(4,4,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-chromen-8-il)metil]-2-furoato mišinį (1,34 g, 3,74 mmol) THF-MeOH-H₂O (7:5:5, 20 ml) pridedama ličio hidroksido monohidrato (784 mg, 18,7 mmol). Mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje. Mišinys nugarinamas iki sausos liekanos, praskiedžiamas 30 ml etilacetato ir 50 ml vandens. Parūgštinus praskiesta HCl, etilacetato sluoksnis atskiriamas, džiovinamas, ir nugarinus vakuume gaunamas atitinkamų rūgščių mišinys, 1,03 g (kiekybinė išeiga). Rūgščių negalima atskirti naudojant kolonėlių chromatografiją arba kristalinimą. Į šių rūgščių mišinį (200 mg, 0,66 mmol) dichlormetane (30 ml) pridedama tionilo chlorido (392 mg, 3,3 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. ir nugarinamas. Liekana ištirpinama heksane-etilacetate (9:1, 20 ml) ir nufiltruojama per silikagelio sluoksnelį (0,5 cm x 1,0 cm). Į šią liekaną 10 ml etilacetato pridedama 2,4,6-trimetoksifenilamino hidrochlorido (145 mg, 0,66 mmol), po to diizopropiletilamino (256 mg, 1,98 mmol). Mišinys maišomas

kambario temperatūroje 16 val. Reakcija stabdoma vandeniu (10 ml) ir atskiriamas etilacetato sluoksnis. Kolonėlių chromatografijos ir HPLC derinys duoda 15 mg ir 21 mg atskirų komponentų (12 %). Izomerai buvo atskirti naudojant atvirkštinių fazių HPLC chromatografiją. Linijinis izomeras: ^1H BMR (CDCl_3): 7,46 (pl.s, 1H), 7,23 (pl.s, 1H), 7,14 (pl.s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 6,0 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,81, 3,80 (2s, po 3H), 2,21 (s, 3H), 1,81 (t, 2H), 1,29 (s, 6H). M^+ 466,2. Kampinis izometas: AXC07302: 7,25 (pl.s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 (d, paslėptas, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,72 (d, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,59 (t, 2H), 1,11 (s, 6H). M^+ 466,1.

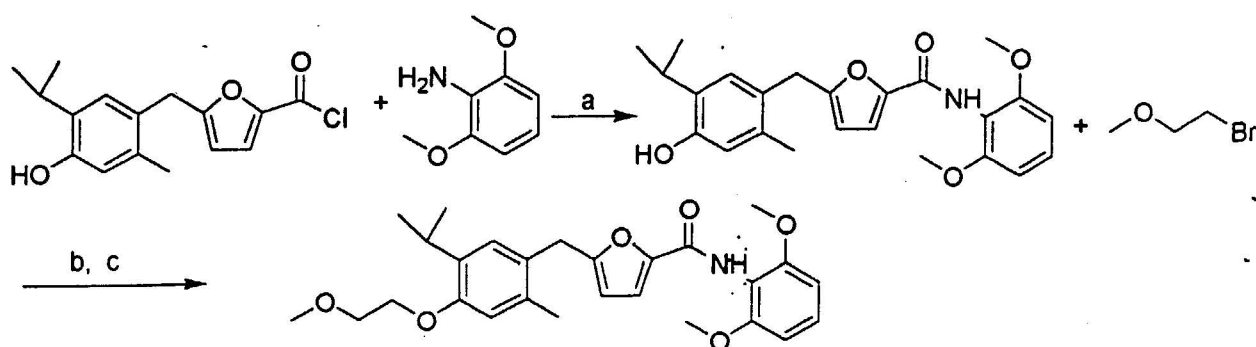
AROMATINIŲ JUNGINIŲ PAVYZDŽIAI

A junginys



a. Etilacetatas, trietilaminas, per naktį

B junginys



a. HATU, diizopropiletilaminas, DMF, 24 val

b. kalio t-butoksidas 20 % MeOH/DMF, 30 min. c. bromidinis reagentas, 20 % MeOH/DMF, 40 val.

183 junginys

Timolis (1,0 ekv., 33,3 mmol) ir metilo 5-(chlormetil)-2-furoatas (1,0 ekv., 33,3 mmol) ištirpinami nitrometane (120 ml, 0,2 M). Į šį tirpalą azoto

atmosferoje supilamas aliuminio trichloridas (1,0 ekv., 33,3 mmol), ištirpintas 25 ml nitrometano, ir 10 min. lėtai virinama su grįžtamu šaldytuvu. Šildymas nutraukiamas ir paliekama azoto atmosferoje per naktį. Reakcija stabdoma pridedant 100 ml vandens ir ekstrahuojama dichlormetanu. Negrynas mišinys nugarinamas iki sausos liekanos ir suleidžiamas ant chromatografinės kolonėlės paviršinio sluoksnio (santykis: 1 g negrynos medžiagos/100 g silikagelio). Kolonėlė eliuuojama 7 ir 11 % etilacetato/heksanuose ir gaunamas norimas produktas (2,9 g, 30 %). Esteris hidrolizuojamas į rūgštį ličio hidroksidu THF/MeOH/H₂O (35/25/25).

5-(4-Hidroksi-5-izopropil-2-metilbenzil)-2-furankarboksirūgštis (1,0 ekv., 3,6 mmol, 0,5M) ir 2,6-dimetoksianilinas (1,0 ekv., 3,6 mmol) ištirpinami DMF. Į šį mišinį pridedama HATU (1,0 ekv., 3,6 mmol) ir diizopropiletilamino (1,0 ekv., 3,6 mmol) ir maišoma per naktį. Mišinys pakaitinamas 10 min. 45 °C temperatūroje. Tirpalas supilamas į etilacetatą (3x didesnis tūris) ir plaunamas vandeniu. Organinis sluoksnis nugarinamas iki sirupo pavidalo liekanos ir eliuuojamas per trumpą chromatografinę kolonėlę (1:100 g negrynos medžiagos / g silikagelio) 30 ir 50 % etilacetatu/heksane; gaunamas N-(2,6-dimetiksifenil)-5-(4-hidroksi-5-izopropil-2-metilbenzil)-2-furamido (820 mg, 55 % išeiga). ¹H BMR (CDCl₃), m.d.: 7,22 (1H, t, J = 8,68 Hz), 7,08 (1H, d, J = 3,40 Hz), 6,99 (1H, s), 6,64 (2H, d, J = 8,68 Hz), 6,61 (1H, s), 5,97 (1H, d, J = 3,40 Hz), 3,95 (2H, s), 3,85 (6H, s), 3,17 (1H, pentetas, J = 6,8 Hz), 2,23 (3H, s), 1,25 (3H, s) ir 1,23 (3H, s).

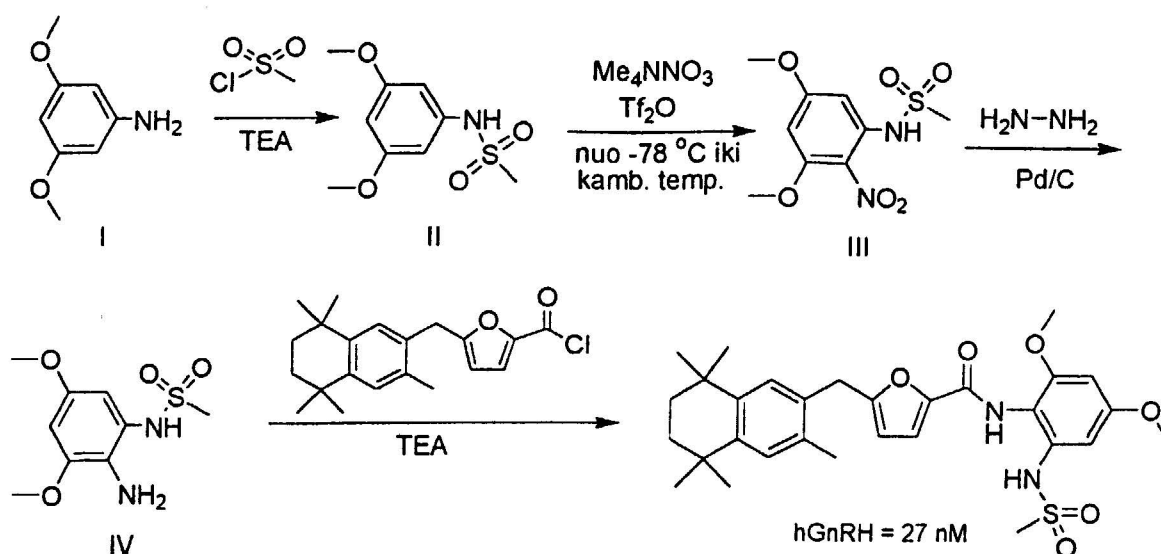
Kalio t-butoksidą (1,05 ekv., 0,128 mmol) ištirpinamas MeOH (24 µl). Į aukščiau aprašyto furamido (1,0 ekv., 0,122 mmol, 1M) tirpalą DMF, pridedamas t-butoksido tirpalas ir maišoma 30 min. Supilamas 2-brometilmetilo eteris (1,0 ekv., 0,122 mmol) (20 % MeOH/DMF, 1M), maišoma kambario temperatūroje 48 val. ir išgryninus atvirkštinių fazių HPLC metodu (35-75 % acetonitrilas 0,1 % vandeniniame THF, 90 min) gaunama medžiaga (8,5 mg, 15 % išeiga). ¹H BMR (CDCl₃), m.d.: 7,04 (1H, J = 8,31 Hz, t), 6,85 (1H, J = 3,40 Hz, d), 6,80 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,48 (2H, J = 8,31 Hz, d), 5,76 (1H, J = 3,40 Hz, d), 3,88 (2H, J = 3,40/4,53 Hz, dd), 3,78 (2H, s), 3,58 (6H, s), 3,54 (2H, J = 3,40/4,54 Hz, dd), 3,20 (3H, s), 3,07 (1H, J = 7,2 Hz, pentetas), 2,04 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,95 (3H, s).

A junginys

1,1,6-Trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas buvo susintetintas pagal literatūros šaltinį: John J. Parlow, *Tetrahedron*, Vol. 49(13), 2577. Po to jis buvo sujungtas su metilo 5-(chlormetil)-2-furoatu pagal Frydelio-Kraftso reakciją, kaip pažymėta anksčiau, ir gauti du pagrindiniai regioizomerai. Norimas izomeras buvo atskirtas po hidrolizės, naudojant 3-5 nuoseklius perkristalinimus iš 10 % acetono/heptano (1 g/10 ml) sistemos. Po to rūgštis buvo paversta chloranhidridu, panaudojant tionilo chloridą, kaip pažymėta anksčiau.

Į 5-[(3,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metil]-2-furoilo chlorido (1,0 ekv., 0,32 mmol, 0,2 M) tirpalą 2 ml etilacetato pridedama 2,4,6-trimetoksianilino mono HCl druskos (1,0 ekv., 0,32 mmol). Į šį mišinį pridedama trietilamino (perteklius) ir maišoma per naktį. Negrynas produktas džiovinamas vakuume ir gryninamas leidžiant per trumpą chromatografinę kolonėlę (santykis: 1:100 negrynos medžiagos/silikagelio), kuri eliuuojama 20 ir 30 % etilacetato tirpalu heksane. Kai kuriais atvejais regioizomerai buvo atskirti perkristalinant iš 25 % etilacetato heksanuose (1 g junginio 75 ml tūryje), ir gautas N-(2,4,6-trimetoksifenil)-5-[(3,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metil]-2-furamidas (120 mg, 82 % išeiga). ^1H BMR (CDCl_3), m.d.: 7,28 (1H, platus), 7,12 (1H, s), 7,08 (1H, J = 3,40 Hz, d), 6,89 (1H, s), 6,19 (2H, s), 6,00 (1H, J = 3,40 Hz, d), 3,97 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,82 (6H, s), 2,73 (2H, J = 6,05 Hz, t), 2,25 (3H, s), 1,84-1,76 (2H, multipletas), 1,69-1,63 (2H, multipletas), 1,59 (3H, s), 1,26 (6H, s). Elementinė analizė: laukiama C(72,55), H(7,18), N(3,02); rasta C(72,67), H(7,22), N(2,98).

228 junginys



II junginys. Į 3,5-dimetoksianilino (I junginys, 1,53 g, 10 mmol) tirpalą DCM (20 ml) pridedama metansulfonilchlorido (0,88 ml, 10 mmol). Įlašinama TEA (1,40 ml, 10 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 val. Negrynas produktas išdžiovinamas ir gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu (30 % etilacetatas/heksanuose); gaunamas II junginys (2,10 g, 91 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR, (CDCl_3) 2,96 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 6,20 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,34 (d, 2H, $J = 3$ Hz), 6,76 (s, 1H), APCI-MS m/z 232 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

III junginys. Į $(\text{CH}_3)_4\text{NNO}_3$ (1,12 g, 7,89 mmol) tirpalą DCM (10 ml) įlašinama triflo rūgšties anhidrido. Reakcijos mišinys maišomas 0°C temperatūroje 1,5 val. Į lašinamąjį piltuvą supilamas II junginys (1,75 g, 7,51 mmol) 10 ml DCM, ir tirpalas sulašinamas į nitronio triflato reakcijos mišinį -78°C temperatūroje. Reakcijos mišinys laikomas -78°C temperatūroje 30 min., po to laipsniškai sušildomas iki kambario temperatūros. Jis maišomas 15 val. Reakcija stabdoma 5 % NaHCO_3 (50 ml), mišinys maišomas 30 min. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas DCM (3x20 ml). Sumaišyti DCM sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 . Negrynas produktas gryninamas HPLC metodu, ir gaunamas III junginys (250 mg, 11 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR, CDCl_3) 3,03 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,32 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,31 (s, 1H). APCI-MS m/z 275 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

IV junginys. Į III junginio (106 mg, 0,38 mmol) tirpalą EtOH (2 ml) pridedama 20 mg Pd/C ir NH_2NH_2 (1 ml). Reakcijos mišinys virinamas su

grįžtamam šaldytuvu 9 val. Reakcijos mišinys perleidžiamas per celito sluoksnį. Tirpalas nugarinamas iki sausos liekanos ir gaunamas IV junginys, kuris yra ruda kieta medžiaga (90 mg, 95 %). Šis junginys naudojamas tiesiogiai tolimesnėje stadijoje.

228 junginys

Iš IV junginio (39 mg, 0,16 mmol) ir 5-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenil]-2-furoilo chlorido (60 mg, 0,174 mmol) tirpalą DCM (1 ml) pridedama TEA (44 μ l, 0,31 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Po sparčiosios chromatografijos (30 % etilacetatas/heksanuose) gaunamas 228 junginys (65 mg, 74 %), kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR (CDCl_3) 1,04 (m, 12H), 1,45 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 5,89 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,17 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,85 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H). APCI-MS m/z 556 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Toliau parodyti kai kurių junginių papildomi pavyzdžiai (BMR).

20 junginys

^1H BMR (CDCl_3) 1,26 (m, 12H), 1,66 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,96 (s, 2H), 6,04 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,60 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,23 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,44 (s, 1H). APCI-MS m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

126 junginys

^1H BMR (DMSO) 2,20 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 3,71 (s, 6H), 3,98 (s, 2H), 5,93 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,68 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,86 (d, 2H, $J = 3$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,23 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 9,04 (s, 1H). APCI-MS m/z 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

140 junginys

^1H BMR (DMSO) 2,20 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 4,10 (s, 2H), 6,00 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,60 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 9,04 (s, 1H). APCI-MS m/z 458 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

211 junginys

^1H BMR (CDCl_3) 3,76-3,83 (m, 15H), 4,07 (s, 2H), 5,95 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,60 (s, 1H), 6,57-6,62 (m, 3H), 6,78 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,19 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,46 (s, 1H). APCI-MS m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

220 junginys

^1H BMR (CDCl_3) 3,72-3,77 (m, 15H), 3,90 (s, 2H), 5,78 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,08 (s, 2H), 6,52-6,55 (m, 3H), 6,94 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,39 (s, 1H). APCI-MS m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

226 junginys

^1H BMR (CD_3OD) 2,33-2,48 (m, 12H), 3,84 (s, 6H), 4,19 (s, 2H), 5,81 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,73 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,29 (t, 1H, $J = 9$ Hz). APCI-MS m/z 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

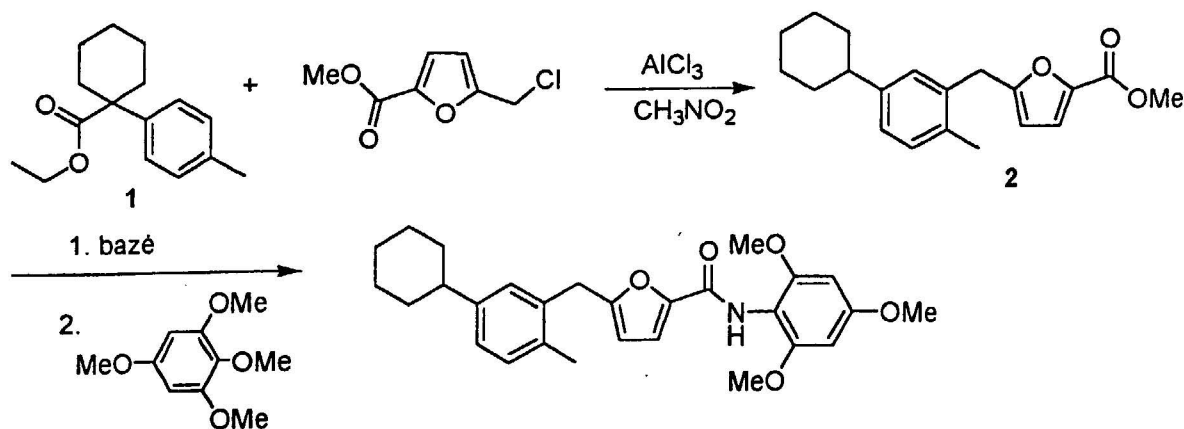
231 junginys

^1H BMR (CDCl_3) 0,67 (t, 3H, $J = 6$ Hz), 1,27 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,80-3,83 (m, 6H), 4,02 (s, 2H), 6,02 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,60 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,07-7,19 (m, 4H), 7,43 (s, 1H). APCI-MS m/z 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

232 junginys

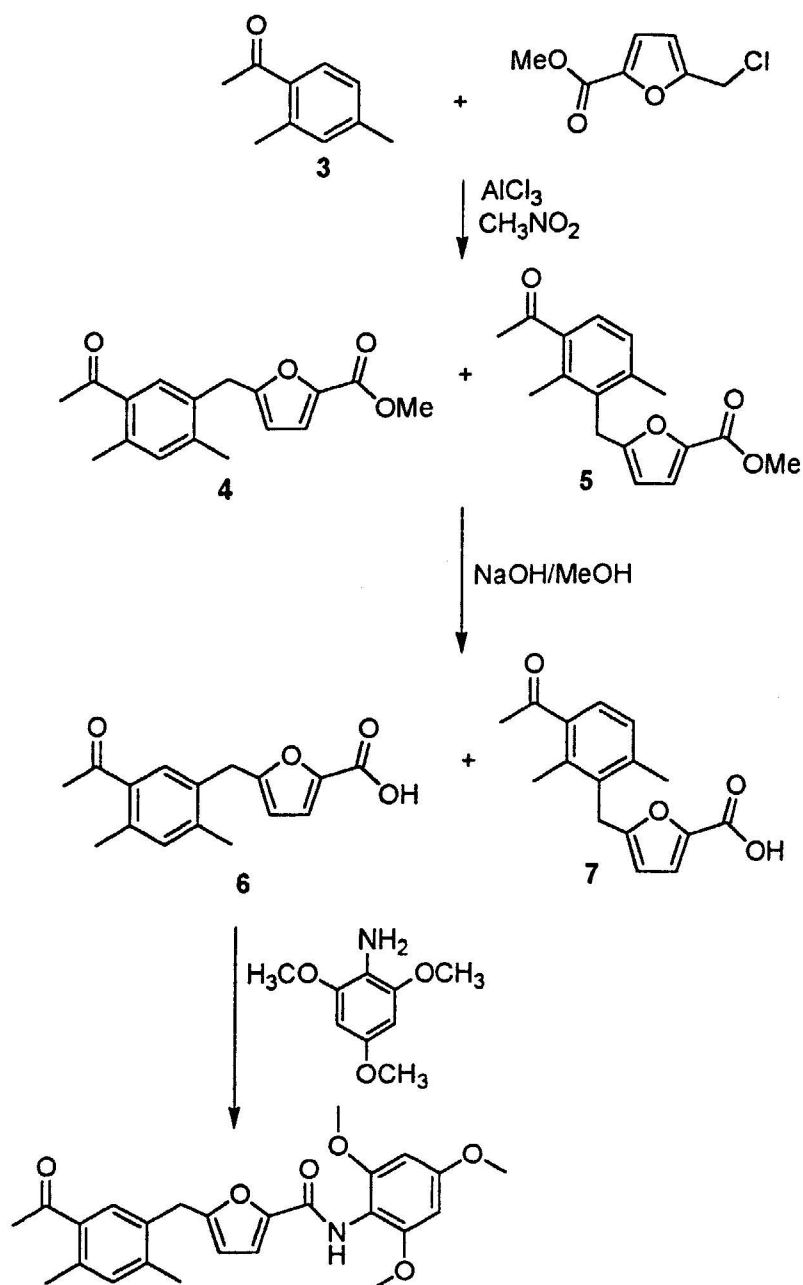
^1H BMR (CDCl_3) 0,66 (t, 3H, $J = 6$ Hz), 1,23 (m, 6H), 1,54-1,62 (m, 2H), 3,80-3,81 (m, 12H), 4,01 (s, 2H), 6,00 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,06-7,28 (m, 4H). APCI-MS m/z 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

KITŲ AROMATINĘ GRUPĘ TURINČIŲ JUNGINIŲ PAVYZDŽIAI



5-(5-Cikloheksil-2-metilbenzil)-N-(2,4,6-trimetoksifenil)-2-furamido
sintezė

Į 1 junginio (5,0 g, 20,3 mmol) ir metilfuroato (3,5 g, 20,3 mmol) mišinį 100 ml nitrometano kambario temperatūroje supilamas AlCl_3 (5,4 g, 40,6 mmol) tirpalas CH_3NO_2 (50 ml). Tirpalas šildomas 70-75 °C temperatūroje per naktį. Tamsiai rudas mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir lėtai supilamas į 300 ml ledinio vandens. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Sukoncentruotas organinis sluoksnis gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant heksanu/etilacetatu (nuo 15:1 iki 9:1 t/t) ir gaunama 920 mg 2 junginio, kuris po to hidrolizuojamas ir kopuliuojamas su trimetoksianilinu pagal bendrąją metodiką; gera išeiga gaunamas junginys. ^1H BMR (CDCl_3): δ 1-23-1,48 (m, 5H), 1,73-1,86 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,44 (s, 1H). MS (APCI): 464,2 (M+1).



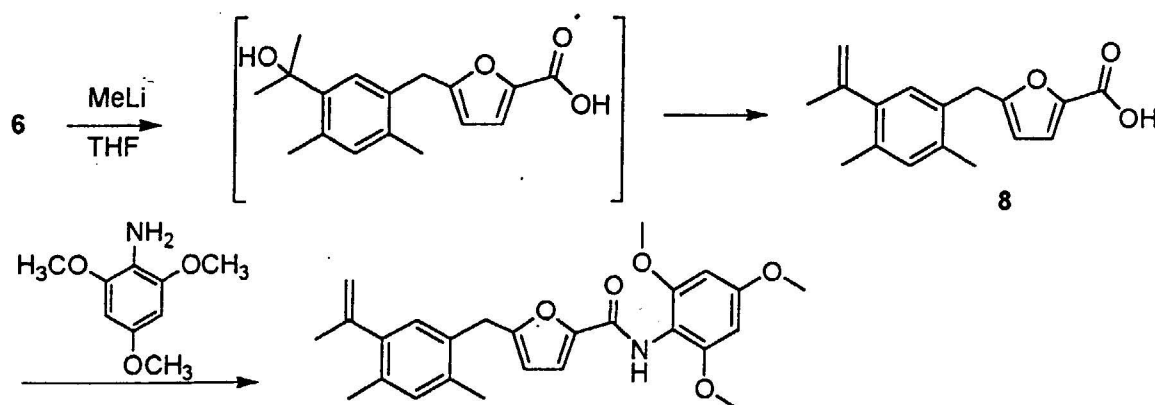
5-(5-Acetil-2,4-dimetilbenzil)-N-(2,4,6-trimetoksifenil)-2-furamido sintezė

3 junginio (14 g, 94,4 mmol), metilfuroato (16,4 g, 94,4 mmol) ir AlCl_3 mišinys (25 g, 189 mmol) mišinys 200 ml nitrometano maišomas ir kaitinamas 80 °C temperatūroje per naktį. Mišinys apdorojamas ir išgryninus chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojamą heksanu/etilacetatu (9:1 t/t), gaunamas 4 ir 5 mišinys (3:1, iš viso 16.2 g).

Šis 4 ir 5 mišinys (2,0 g) hidrolizuojamas 2N NaOH/MeOH (1:1 t/t) kambario temperatūroje ir gaunamas 6 ir 7 mišinys, kurį perkristalinus iš acetono ir heptano gaunamas 6 (460 mg).

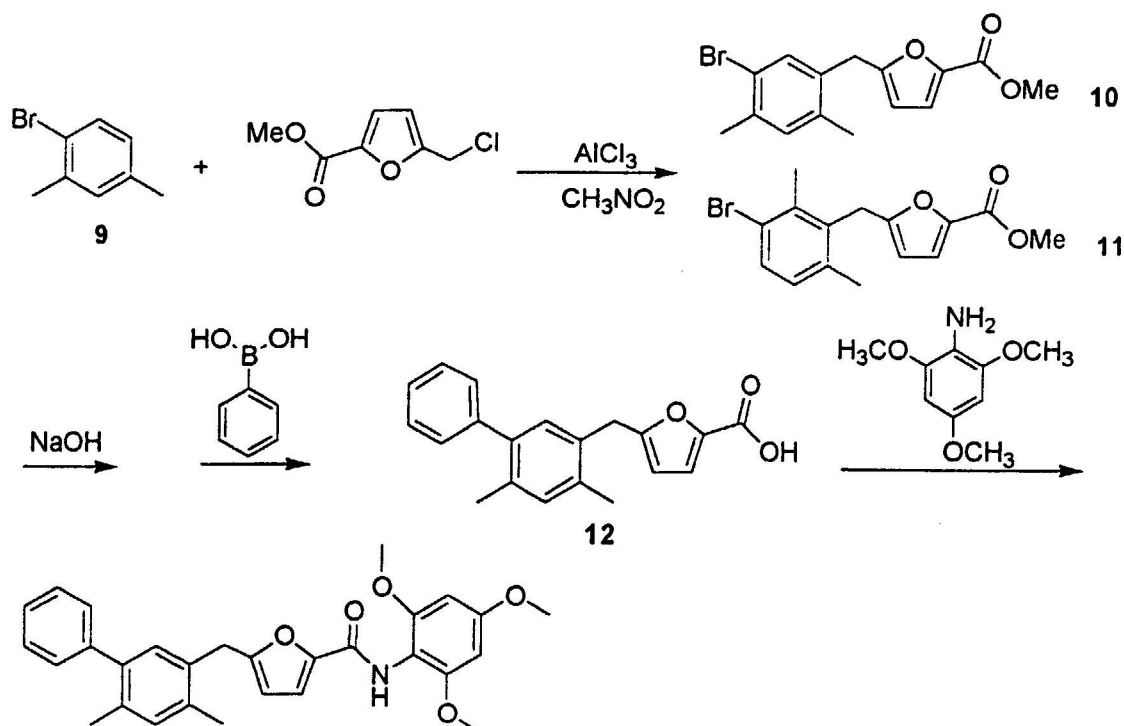
6 junginys (150 mg, 0,55 mmol) veikiamas tionilo chloridu, kopuliuojamas su trimetoksianilinu ir gaunamas AXC07485 (124 mg). ^1H BMR (CDCl_3): δ 2,31 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,80 (s, 9H), 4,02 (s, 2H), 6,00 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,52 (s, 1H). MS (APCI): 438,7 (M+1).

5-(5-Izopropenil-2,4-dimetilbenzil)-N-(2,4,6-trimetoksifenil)-2-furamido sintezė



Į 6 junginio (250 mg, 0,92 mmol) tirpalą 5 ml sauso THF 0 °C temperatūroje N_2 atmosferoje pridedama metililio (1,4 M heksanuose, 3 ekv.). Tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 3 val., skaldomas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis džiovinamas MgSO_4 ir sukonzentruojamas sumažintame slėgyje. Negrynas junginys veikiamas SOCl_2 ir po kopuliavimo su trimetoksianilinu gaunamas AXC07499 (36 mg). ^1H BMR (CDCl_3): δ 1,80 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,59 (s, 9H), 3,75 (s, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,18 (s, 1H). MS (APCI): 436,2 (M+1).

**5-[4,6-Dimetil[1,1'-bifenil]-3-il)metil]-N-(2,4,6-trimetoksifenil)-2-furamido
sintezė**



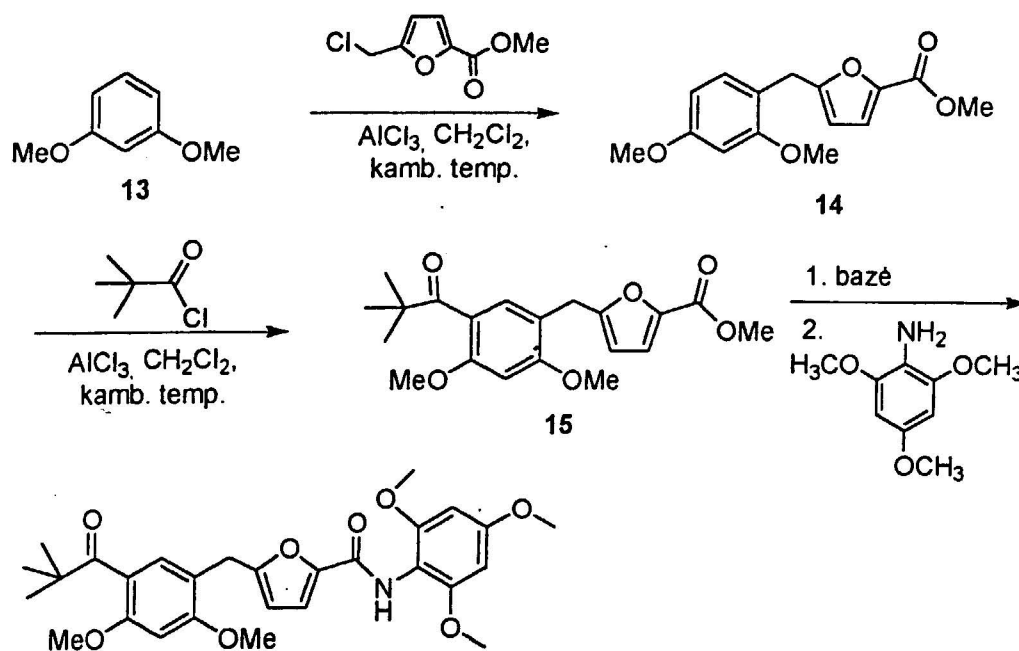
Vykdoma **9** junginio (10 g, 57,3 mmol), metilo furoato (12,7 g, 68,7 mmol) ir AlCl_3 (9,1 g, 68,7 mmol) Frydelio-Kraftso reakcija nitrometane 80 °C temperatūroje 2 valandas. Tirpalas supilamas į 200 ml ledinio vandens ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis sukonzentruojamas ir išgryninus per silikagelio kolonėlę, eliuuojamą heksanu/etilacetate (9:1, t/t), gaunamas regioizomerų **10** ir **11** mišinys (15,5 g) santykiu 2:1.

Šis mišinys hidrolizuojamas 2N NaOH/MeOH (1:1 t/t) ir gaunamas atitinkamų rūgščių mišinys.

Rūgščių mišinys (2,3 g, 7,4 mmol), benzenboro rūgštis (1,1 g, 8,9 mmol), $[\text{P}(\text{Ph})_3]_4\text{Pd}$ ir kalio karbonatas (2N, 1 ml) DMF (20 ml) šildomi 80 °C temperatūroje per naktį. Po apdorojimo vandeniu liekana perleidžiama per silikagelio kolonėlę, eliuojant heksano/etilacetato/acto rūgšties (7:3:1 t/t/t) mišiniu, ir gaunamas dviejų regioizomerų mišinys, kurį perkristalinus iš heksano ir etilacetato, gaunamas **12** (610 mg). **12** junginys buvo kopuliuojamas su trimetoksianilinu pagal standartinę metodiką ir gera išeiga gaunamas AXC07468. ^1H BMR (CDCl_3): δ 2,24 (d, 3H), 2,33 (d, 3H), 3,82 (s,

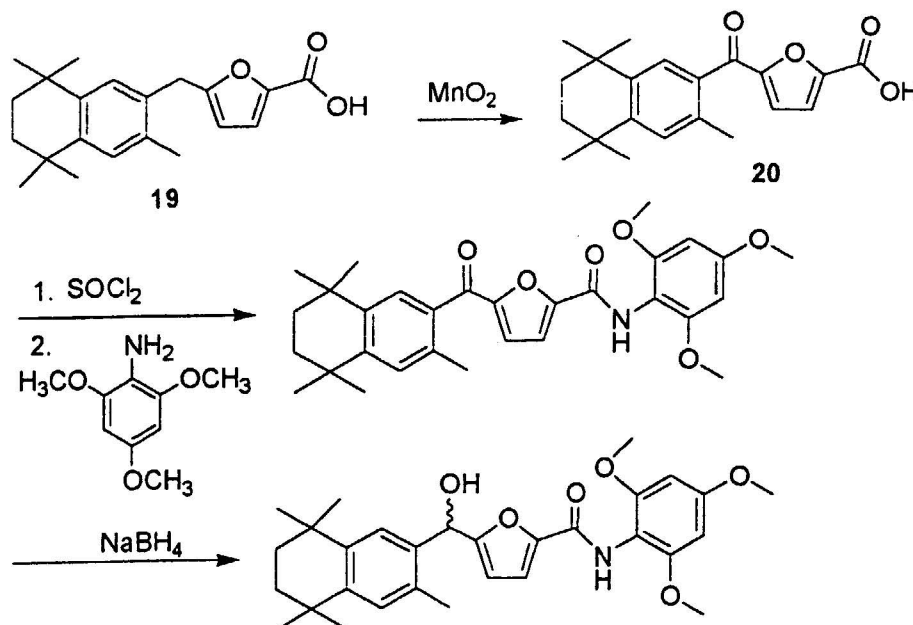
6H), 3,84 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,03 (d, 1H), 6,18 (s, 2H), 7,06 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H). MS (APCI): 472,1 (M+1).

5-[5-(2,2-Dimetilpropanoil)-2,4-dimetoksibenzil]-N-(2,4,6-trimetoksifenil)-2-furamido sintezė



15 junginys buvo pagamintas per dvi Frydelio-Kraftso reakcijos stadijas (žr. bendrąją metodiką) iš **13** junginio vidutine išeiga su geru regioselektyvumu. **15** junginys buvo hidrolizuotas ir kopuliuotas su trimetoksianilinu ir gautas norimas junginys. ^1H BMR (CDCl_3): δ 1,18 (s, 9H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,93 (s, 2H), 6,03 (d, 1H), 6,15 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,40 (s, 1H). MS (APCI) 512,1 (M+1).

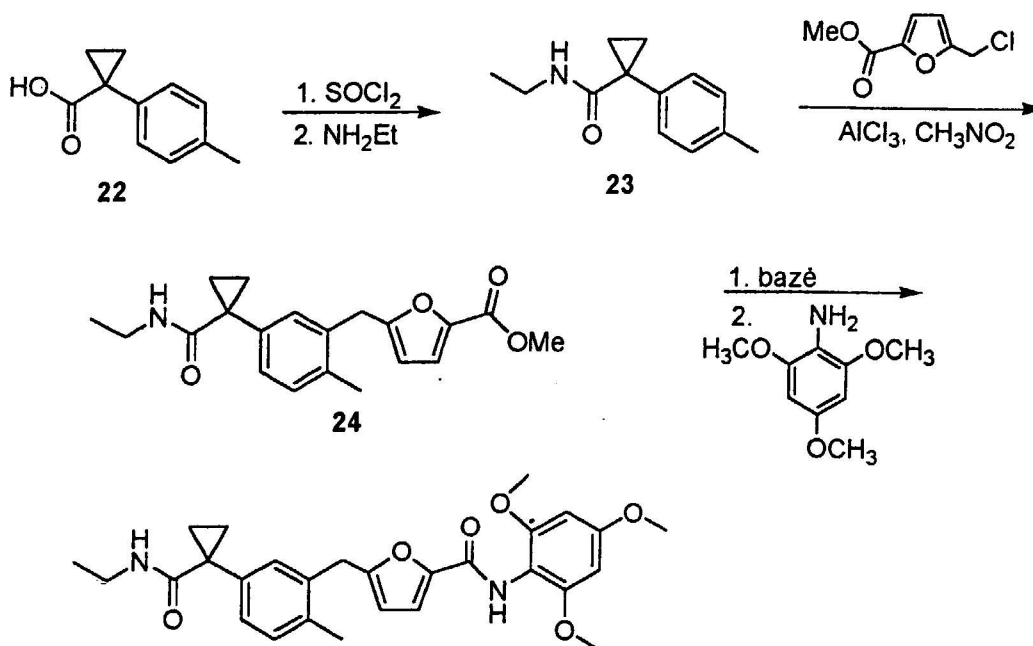
5-[(3,5,5,8,8-Pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)karbonil]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-2-furamidas ir 5-[hidroksi-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metil]-N-(2,4,6-trimetoksifenil)-2-furamido sintezė



19 junginio (9,0 g, 27,5 mmol) ir MnO_4 (8,2 g, 82,7 mmol) mišinys chloroformo ir dichloretano mišinyje šildomas 70 °C temperatūroje per naktį. Po apdorojimo vandeniu **20** junginys gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę, eliuuojamą heksanu/etilacetatu/acto rūgštimi (90:10:1 t/t/t). AXC07042 gaunamas pagal bendrąją amidinio ryšio sudarymo metodiką. ^1H BMR (CDCl_3): δ 1,26-1,31 (2s, 12H), 1,70 (s, 4H), 3,81 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 6,18 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,22 (s, 1H); 7,29 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,68 (s, 1H). MS (APCI): 506,2 (M+1).

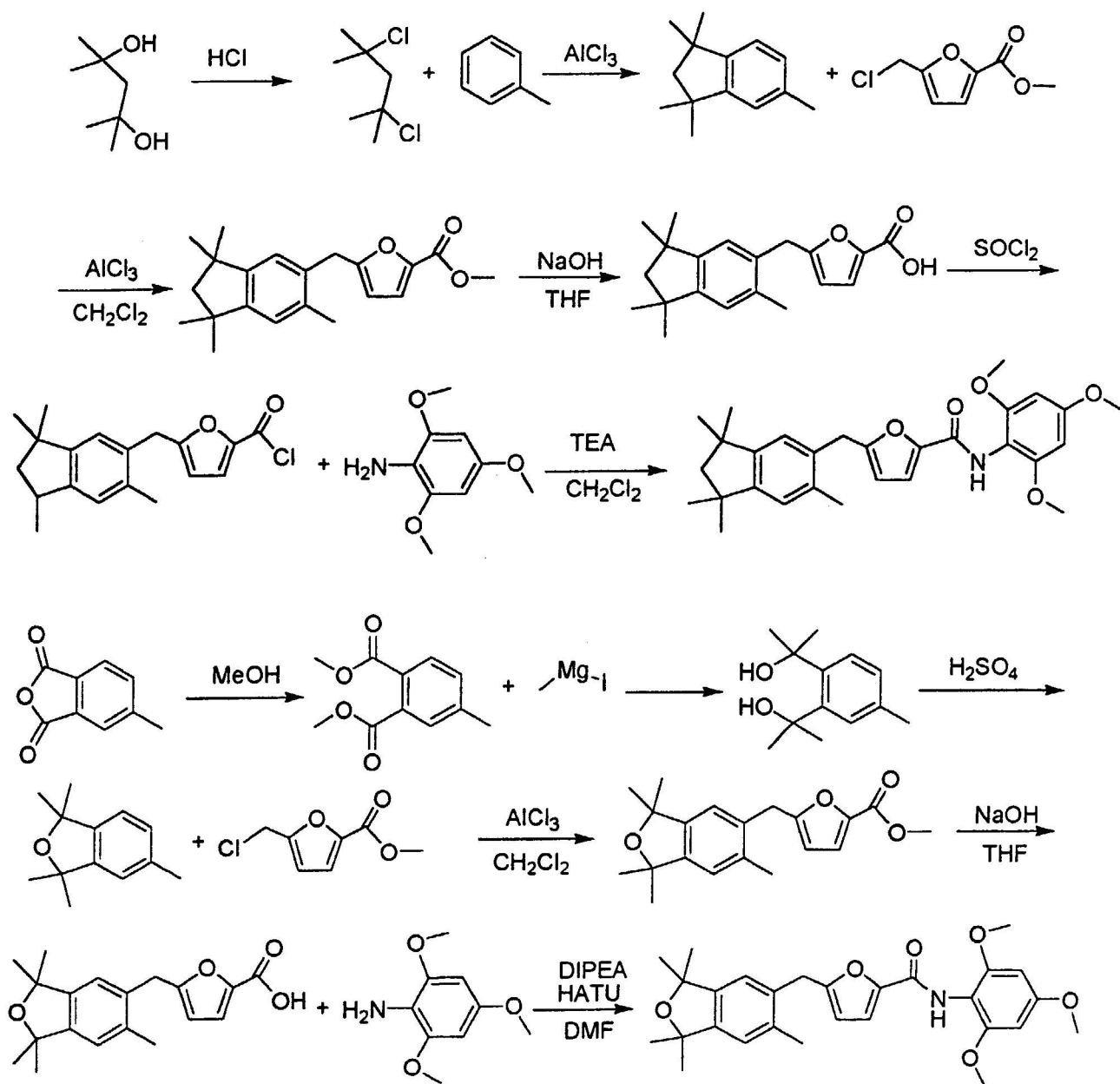
Šis junginys (50 mg) buvo veikiamas NaBH_4 (1,5 ekv.) etanolyje (2 ml) ir dietilo eteryje (0,5 ml). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1,5 val., skaldomas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Sukoncentravus organinį sluoksnį, gaunamas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga. ^1H BMR (CDCl_3): δ 1,24, 1,28, 1,29 (3 s, 12H), 1,66, 1,67 (2s, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,55 (d, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 5,98 (d, 1H), 6,17 (s, 2H), 7,08, 7,10 (2s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,41 (s, 1H). MS (APCI): 508,2 (M+1).

5-(5-{1-[(etilamino)karbonil]ciklopropil}-2-metilbenzil)-N-(2,4,6-trimetoksifenil)-2-furamido sintezė

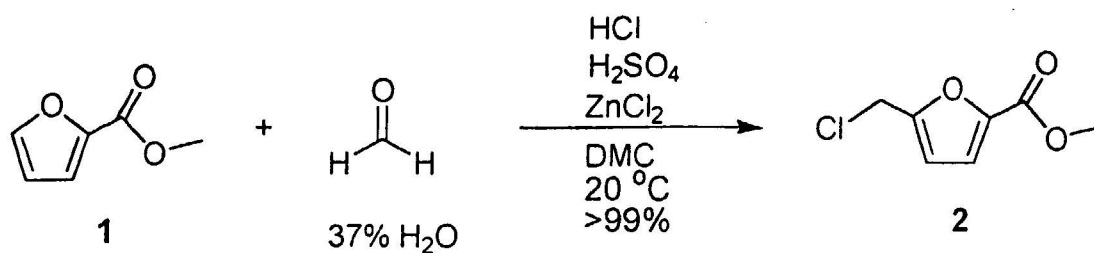


22 junginio (2,0 g, 11,3 mmol) tirpalas tionilo chloride (8 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 minutes. Nešureagavęs tionilo chloridas nugarinamas rotoriniu garintuvu. Sukoncentruota liekana ištirpinama CH_2Cl_2 . Į šį tirpalą pridedama etilamino (perteklius) ir gaunamas 23 junginys (1,3 g). Šis junginys paverčiamas į AXC07888 per 3 stadijas (Frydelio-Kraftso reakcija, hidrolizė ir amidinio ryšio sudarymas), kaip aprašyta bendrosiose metodikose. ^1H BMR (CDCl_3): δ 0,94-1,02 (m, 5H), 1,59 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,17 (kv., 2H), 3,80, 3,81 (2s, 9H), 4,01 (s, 2H), 5,39 (pl, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,17 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,31 (s, 1H). MS(APCI): 493,2 (M+1).

KITI PAVYZDŽIAI



Tinkamas tarpinis junginys gali būti pagaminamas taip:

Metil-5-(chlormetil)-2-furoato gavimas**Reikalingos medžiagos**

Medžiagos	Konc.	Molekulinė masė	Kiekis	Molių skaičius	Ekvivalentų skaičius	Tankis	CAS
Metilo 2-furoatas	97 %	126,11	0,371 kg	2,88	1	1,179	[611-13-2]
Formaldehidas (vand.)	37 %	30,03	0,371 l	4,95	1,72	1,083	[50-00-0]
HCl	37 %	36,46	2,2 l	22,3	7,74	1,19	[7647-01-01]
H_2SO_4	95-98 %	98,08	1,1 l	11	3,82	1,84	[7664-93-9]
Dichlormetanas	Reagentas	84,93	2,2 l	-	-	1,325	[75-09-2]
ZnCl_2	98 %	136,28	0,520 kg	3,7	1,3	-	[7646-85-7]
Dichlormetanas	Reagentas	84,93	*****l	-	-	1,325	[75-09-2]
NaHCO_3 (vand.)	Sotus	-	*****l	-	-	-	[144-55-8]
Silikagelis	-	-	0,600 kg	-	-	-	-
Na_2SO_4	98 %	-	kiek reikia	-	-	-	[7757-82-6]

**Metilo 5-(chlormetil)-2-furoato (2) 2,88 molių partijos gavimo
papunkčiui išdėstyta metodika**

- Į 12 l trigurklę apvaliadugnę kolbą (a.k.) įstatykite lašinamąjį piltuvą, viršuje įtvirtintą elektrinį maišiklį, termoporą ir kolbą įdėkite į ledo vonią. (Rekomenduojama azoto atmosfera, bet tai nėra būtina).
- Į a.k. įpilkite 2,2 l DCM, po to 2,2 l konc. HCl (nežymi egzoterminė reakcija; susidaro du sluoksniai).
- Pradėkite maišyti. (Reikia užtikrinti abiejų fazių susimaišymą).
- Į lašinamąjį piltuvą, jeigu telpa, įpilkite 1,1 l H_2SO_4 . Reaktorių atšaldykite iki $0-10\text{ }^\circ\text{C}$. Pradėkite pilti sieros rūgštį iš pradžių lašinant, kol sulėtėja egzoterminė reakcija (maždaug $\frac{1}{2}$ tūrio), po to padidinkite

pylimo greitį iki silpnos srovės. (Dėl atsargos temperatūrą laikykite žemiau 20 °C).

- Pakeiskite šaldymo vonią į kambario temperatūros vandens vonią. (Ji sugers šilumą toliau pilant rūgštį, bet reakcijos labai nesulėtins).
- Į a.k. įdėkite 0,371 kg metilo 2-furoato iš karto. (Egzoterminės reakcijos nepastebėta, žalias/rudas tirpalas),
- Įdėkite 0,520 kg ZnCl_2 mažomis dalimis. (Šiek tiek burbuliuoja – įtariamas HCl dujų susidarymas; egzoterminė reakcija kontroliuojama vandens vonia).
- Į perplautą lašinamąjį piltuvą įpilkite 0,371 l formaldehido. Suleiskite jį į reakciją per 2,5-3,5 val. (Vandens vonios pagalba temperatūra palaikoma artima kambario temperatūrai; lėtesnis supylimas duoda mažiau polimerizacijos reakcijų tarp "laisvo" formaldehido).
- Maišykite per naktį kambario temperatūroje.
- Kai pagal TLC (žr. toliau) reakcija pasibaigia, atskirkite ir išpilkite vandeninį sluoksnį. Organinį sluoksnį nufiltruokite per 0,550 kg silikagelio sluoksnį (sausai užpildyta, apie 10 cm storio). Eliuokite maždaug 4 l DCM, kol pagal TLC daugiau nebeišsiplauna produktas. (Užtikrinkite, kad ši stadija būtų vykdoma esant gerai ventiliacijai, nes net ir filtrate vis dar yra šiek tiek rūgšties garų).
- Sukoncentruokite iki alyvos, kurios spalva yra nuo geltonos iki rudos (maždaug 0,5 l).
- Pridėkite tokį patį tūrį DCM (maždaug 0,5 l). Perplaukite 2 x 0,2 l distiliuoto vandens. Po to organinį sluoksnį perplaukite 0,05 l sotaus NaHCO_3 ir 0,15 l distiliuoto vandens. (Užtikrinkite, kad pH būtų 7-10; vandeniniame sluoksnyje nebus produkto nuostolių).
- Atskirkite ir išpilkite vandeninį sluoksnį, o organinį sluoksnį džiovinkite Na_2SO_4 . Nufiltruokite per 0,05 kg silikagelio (apie 5 cm storio). Eliuokite DCM, kol produktas nebeišsiplauna.
- Sukoncentruokite vakuuminiu garintuvu, naudojant paprastą vakuumą. Po to per naktį vakuumuokite alyvą gilaus vakuumo siurbliu. (Geltona – rusva alyva).

Išėigų ribos: 95-100 %.

Grynumo ribos: 95-98 % (HPLC A%).

Kiti komentarai

Stebėjimas: reakcija sekama TLC (254 nm), naudojant 30 % EtOAc/heksanai. (Pradinės medžiagos R_f – 0,52, produkto R_f – 0,40).

HPLC: TFA metodas (metodika ir spektras pridėtas). Pradinės medžiagos sulaikymo laikas = 12,67 min., produkto sulaikymo laikas = 17,37 min.

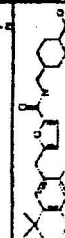
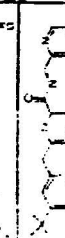
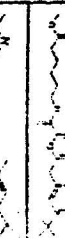
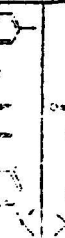
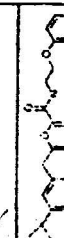
BMR: ^1H (CDCl_3) (spektras pridėtas) 3,93 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,52 (d, 1H), 7,18 (d, 1H).

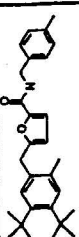
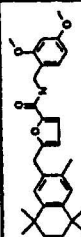
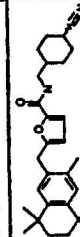
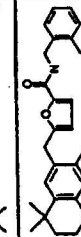
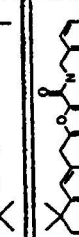
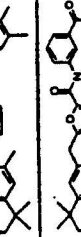
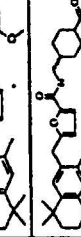
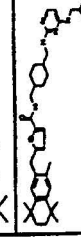
Jeigu reakcija pilnai neįvyko, kas 4 val. galima pridėti formaldehido (10 % pradinio tūrio). Temperatūros poveikis nebuvo plačiai tirtas, bet patogų laikyti vonios temperatūrą kiekvienai stadijai nurodytame intervale. Organiniame sluoksnyje esančių rūgščių garai, net ir nufiltravus, sukelia manipuliavimo ne traukoje problemas, todėl reikia stengtis, kad medžiaga nebūtų išimama iš traukos, kol pH nėra neutralizuotas. Jeigu padidinamas formaldehido pylimo greitis, polimero susidarymas neleis reakcijai pilnai įvykti dėl formaldehido susinaudojimo. Prieš pradedant dirbti šiuo būdu, turi būti susitarta su saugos skyriumi, kad būtų pasiruošta pašalinti didelį tūrį rūgšties, esančios vandeniniame sluoksnyje. Šiam vandeniniam rūgšties sluoksniui neutralizuoti reikia didelio tūrio bazės, gaunamas didelis šilumos išsiskyrimas ir neutralizacijai reikia ilgo laiko, todėl ji yra nerekomenduotina. Galutinį produktą reikia laikyti šaltai, kadangi šio produkto stabilumo duomenų nėra. Laikant produktą Nalgeno konteineryje $-20\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, produktas išsikristalina, medžiaga šiek tiek patamsėja, bet tai atrodo neturi reikšmės tolesnėms reakcijoms, kuriose naudojamas šis produktas.

Šio išradimo junginiai turėtų būti tinkami gydant:

1. nuo hormonų priklausančias vėžio/auglių formas,
2. nuo hormonų nepriklausančias vėžio/auglių formas dėl tiesioginės sąveikos,
3. panaudojimui kituose veikimo mechanizmuose.

Laikoma, kad Pareiškėjų išradimas apima daug kitų įgyvendinimo variantų, kurie čia nėra konkrečiai aprašyti; taigi, šis aprašymas neturi būti aiškinamas kaip apribotas aukščiau duotais pavyzdžiais arba tinkamiausiais įgyvendinimo variantais.

Nr.	Jungtinys	Žmogus		Žiurkės patinėlis				Žiurkės patelė				
		pmol/min/mg 1 μM	pmol/min/mg 1 μM	T _{1/2}	C _{max} μM	T _{max}	F _{p.o.}	pmol/min/mg 1 μM	T _{1/2}	C _{max} μM	T _{max}	F _{p.o.}
11		231	741	3 hr	0.15	1.5-3.5 hr	10% (10 mg/kg)					
23		263	141	48 min								
12		418	450	36 min								
13		462	1236	1.5 hr								
38		2776							1.9 hr			
41		185	1606									
42		361	1387	58 min								
44		459	1759	55 min								
46		485	1781	55 min								
47		392	2198	1.5 hr								
48		289	2869	1.1 hr	0.33	1.5 hr	4% (20 mg/kg) ¹	135				

14		329	1626	1.4 hr	1.6	1 hr	(10 mg/kg) ²				
51		392	1877								
56		392	3412	2.6 hr							
16		691	2602	40 min							
17		699	2282	2.2 hr							
18		320	1648	55 min							
19		457	4510	43 min							
20		620	3908	52 min	0.2	1 hr	3% (20 mg/kg) ³				
68		2716	8125								
70		311	2393	58 min							
72		278	4226								
92		241	1282								

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Suo	Bezdzioné
pmol/min/mg	pmol/min/mg
1 µM	1 µM

	7366
	2520

2159	9277	5959	5019
3071			1960

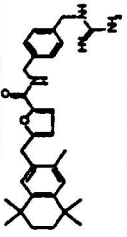
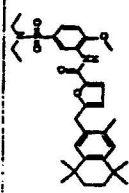
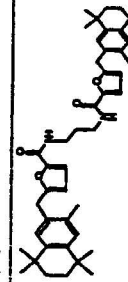
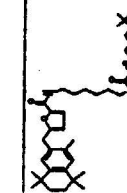
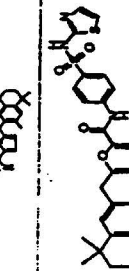
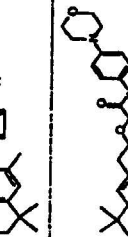
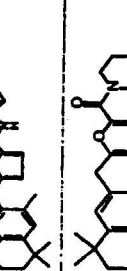
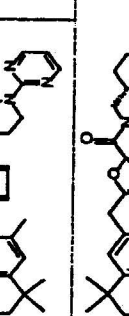
		5940	3120		
		2301	2456		

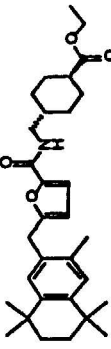
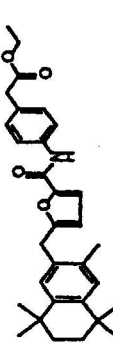
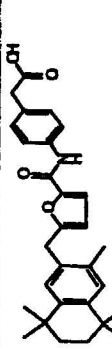
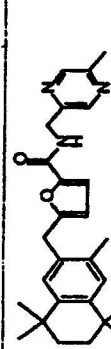
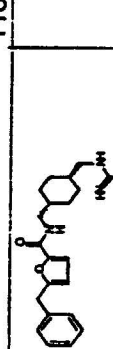
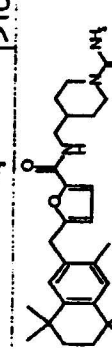
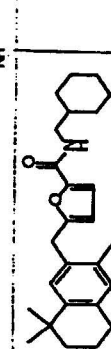
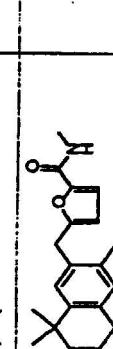
[illegible]

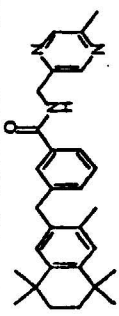
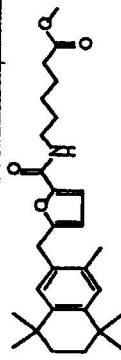
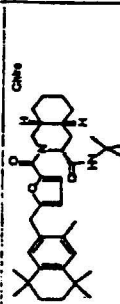
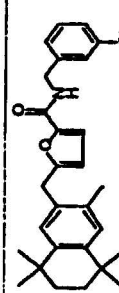
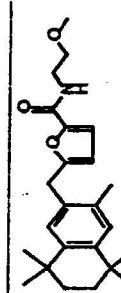
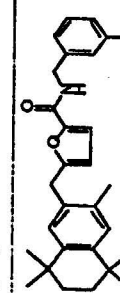
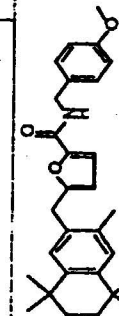
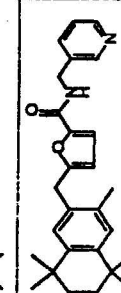
[illegible]

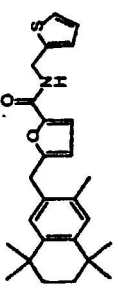
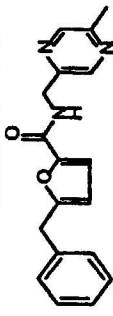
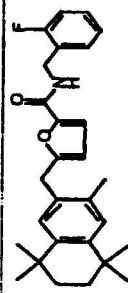
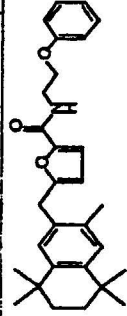
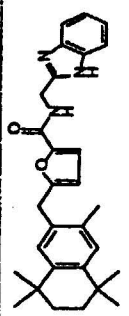
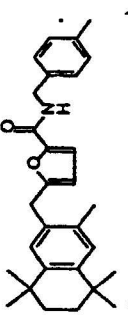
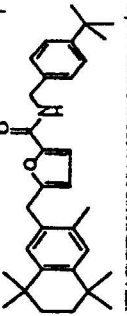
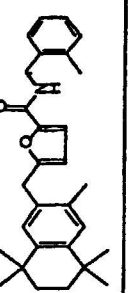
[illegible]

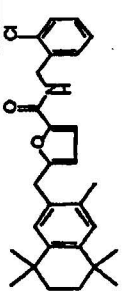
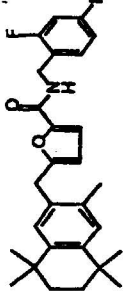
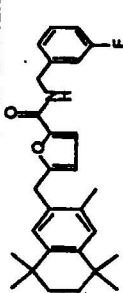
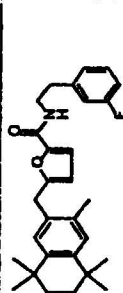
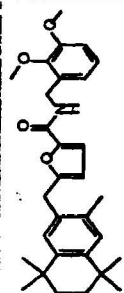
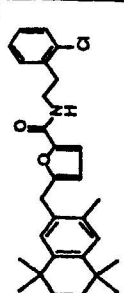
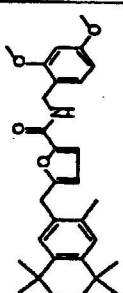
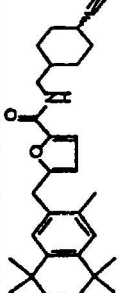
Junginio Nr.	Formulė	hGnRH IC50 (nM)	bGnRH IC50 (nM)	rGnRH IC50 (nM)	mGnRH IC50 (nM)	GnRH functional
9						
10		220 (40*)	3800	680	2300	Antagonistas
21		130 (20*)	1500	390	1400	Antagonistas
11		920	3340	540	1200	Antagonistas
22		190 (80*)	320	9	50	Antagonistas
23		540	1710	310	1100	
24		220 (40*)	2830	730	2100	Antagonistas
		550	760	150	560	

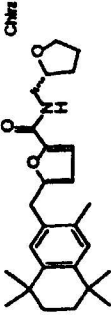
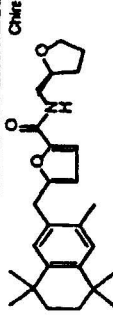
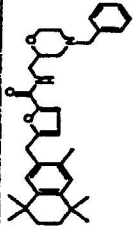
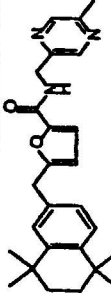
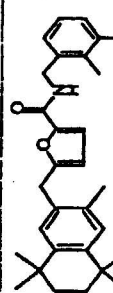
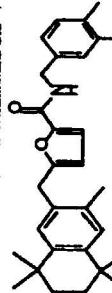
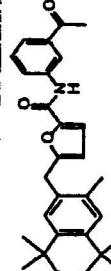
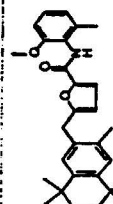
25		410	940	260	950	
26		1010				
27		>10000				
28		>10000				
29		1420				
30		1350				
30.5		5030				
12		230 (210*)	10400	3080	7130	Antagonist

31		140	8900	2800	1880	Antagonist
32		3800				
33		5300				
13			530	60	120	Antagonist
34		110 (40*)				
35		>10000				
36		1200				
37		215	12500	2900	3800	Antagonist
		2100				

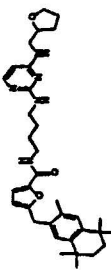
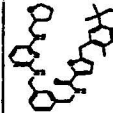
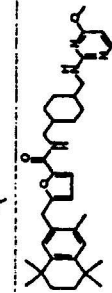
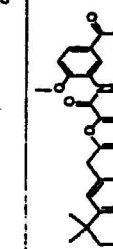
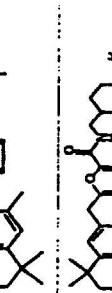
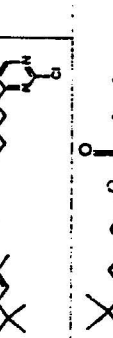
37.5		7800				
38		370				
38.5		>10000				
39		190	2340	220	830	
40		530				
41		140	1400	210	490	
42		75(65°)	1780	100	280	
43		320(130°)	4000	330	630	

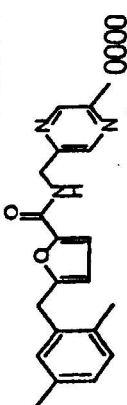
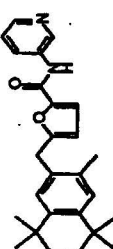
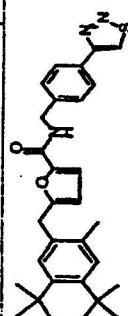
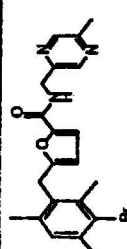
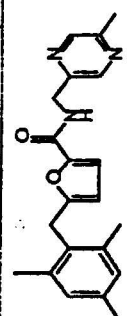
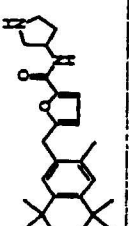
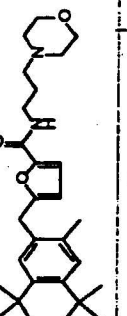
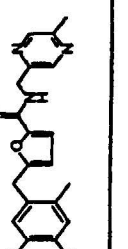
44		390(120*)	4440	510	610	
45		>10000				
46		330*				
47			8700	900	1880	
48		230(80*)	1920	130	240	
14		50(40*)	490	6	10 Antagonist	
49		80	1050	60	290	
50		3700				
		230	1520	150	370	

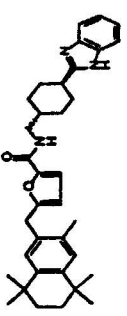
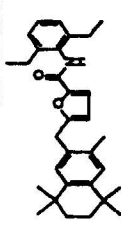
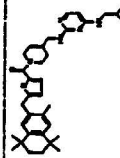
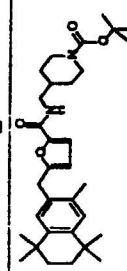
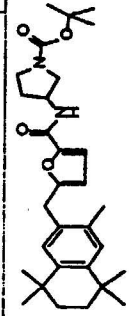
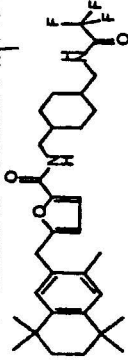
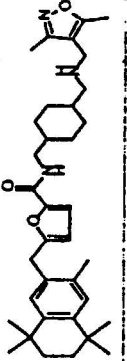
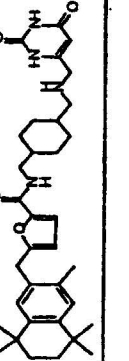
51		150	1930	120	400	
52		280	2900	270	660	
53		250	2930	270	630	
54		680				
15		290				
55		570				
56		100	1000	70	220	
16		30	4380	560	1290	

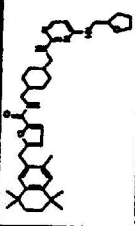
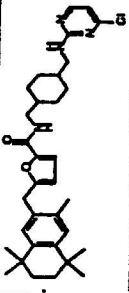
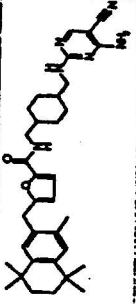
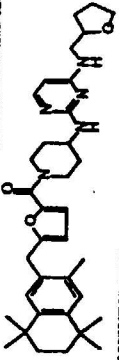
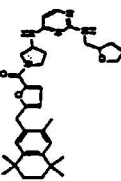
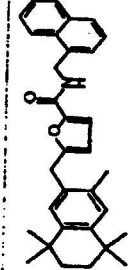
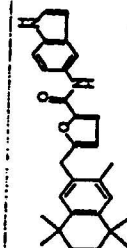
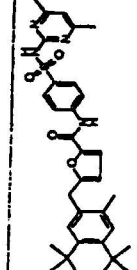
57		830					
58		205					
59		980					
60		4200					
17		80	670	30	80		
18		55	460	40	115		
19		50	605	60	160		
61		760					

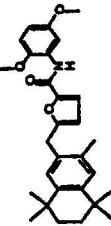
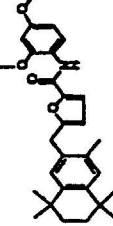
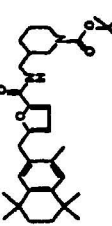
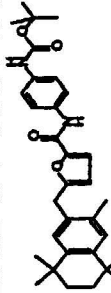
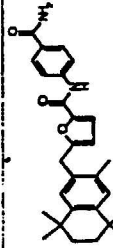
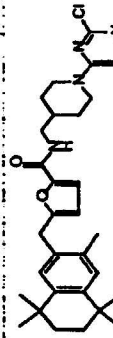
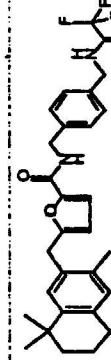
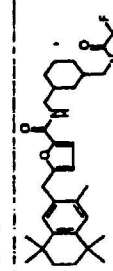
62		>10000							
20									
63			8	130	5	20 Antagonist (rat)			
64		2500							
65		125		380	60	34			
66		710							
67		3500							
68					1160				
			90			890	1010		

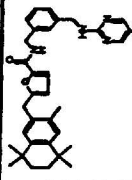
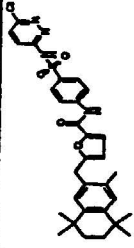
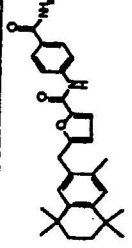
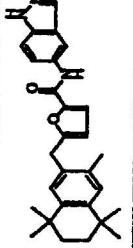
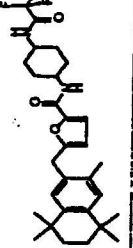
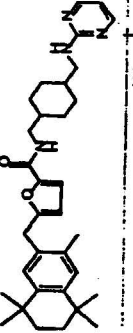
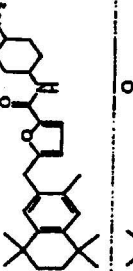
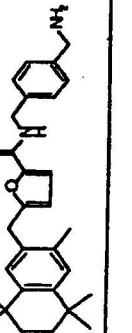
69		1410					
70			1410				
71		2000	50	43	6	6	Antagonist (rat)
72							
73		130		1440	84	85	
73		580					
75		180			2140	2940	
76		115			740	710	
		880				5300	

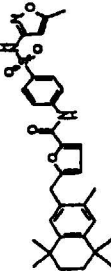
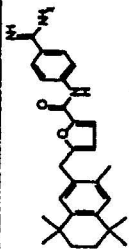
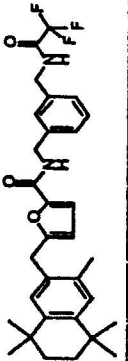
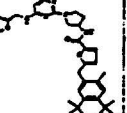
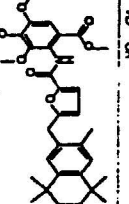
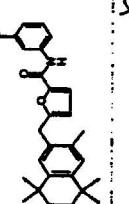
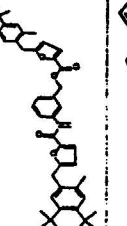
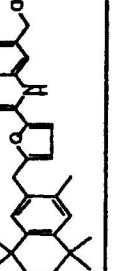
77		0000			8450	
78		>1000 (<10000)			1300	
79		250			370	
80		10000			5610	
81		12000			8080	
82		10000			9200	
83		620			1740	
84		8000			770	

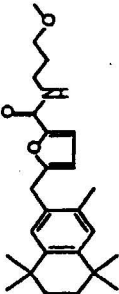
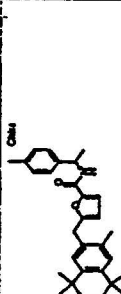
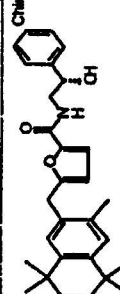
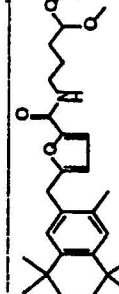
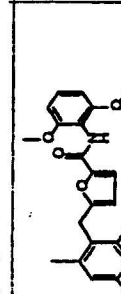
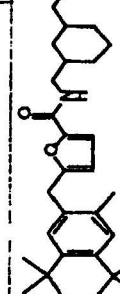
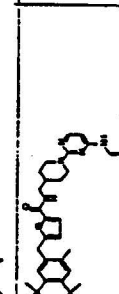
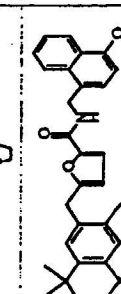
85		1200		>10000			
86		8000			510		
86.5							
87		2570			2050		
88		270			3310		
89		1000			2340		
90		250			2730		
91		560			1260		
		120			950		790

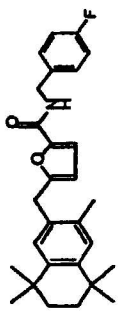
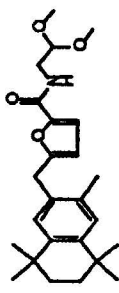
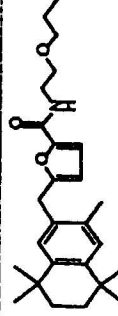
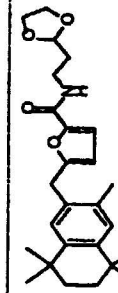
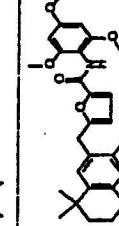
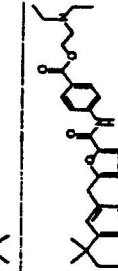
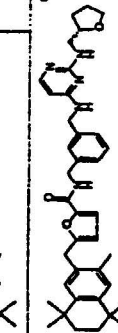
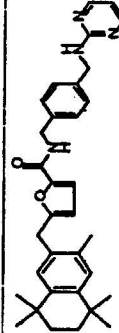
92								
93			80			27		42
94			8000			5470		
94.2			315			1490		1300
94.5			3000			1580		
95			> 1000 (< 10000)			4830		
96			31			60		21
97			40			90		130
			1700			1690		

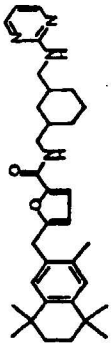
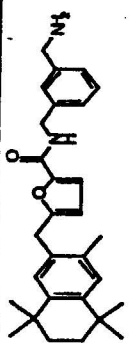
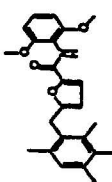
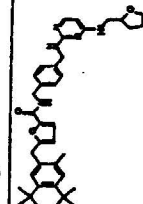
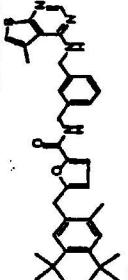
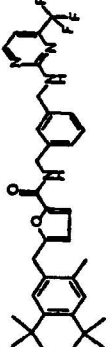
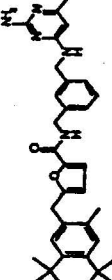
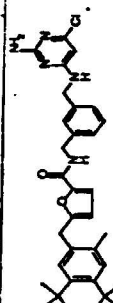
98		80		220	84	
99		56		108	105	
100		585		6000		
101		> 10000		> 10000		
102		1180		970		
103		360		3460		
104		> 1000 (< 10000)		1260		
105		22		250	200	

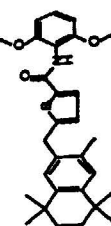
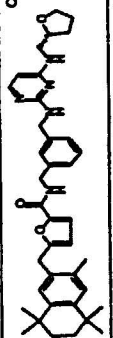
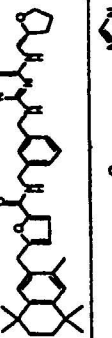
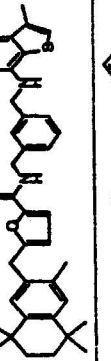
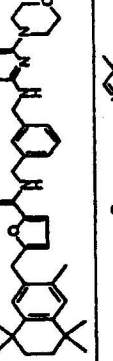
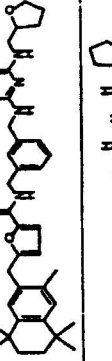
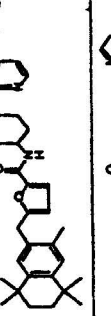
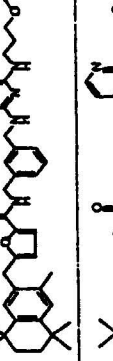
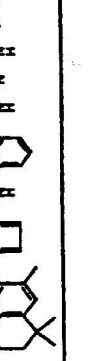
106			2000			510		
107								
108								
109								
110								
111								
112								
113								

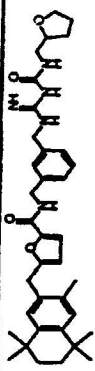
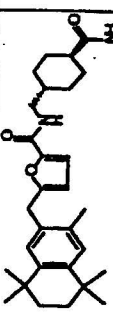
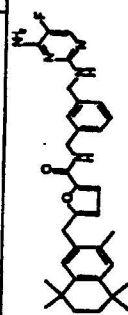
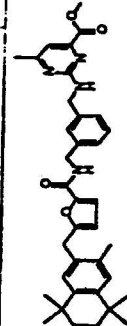
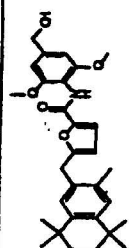
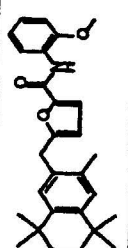
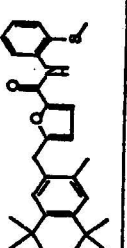
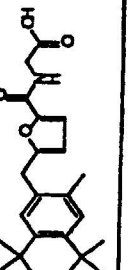
114		10000			7000		
115		6000			5130		
116		1170			390		
117		1810			3000		
118		380			430		
119		12000			1300		
120		> 10000			> 10000		
121		1100					

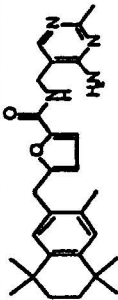
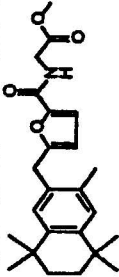
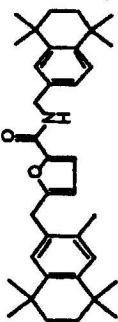
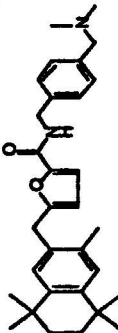
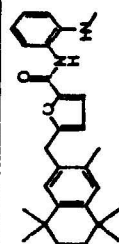
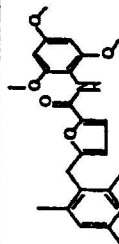
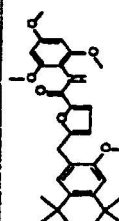
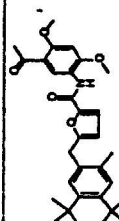
122		730			1260		
123		510					
124		1000			750		
125		135			560	1050	
126		128**			325**	684**	
127		510			910		
128		220			170	220	
129		12000			1390		

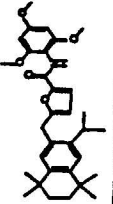
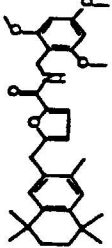
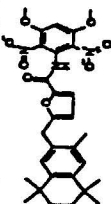
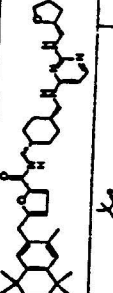
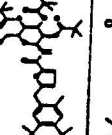
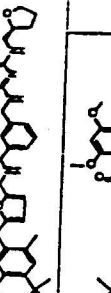
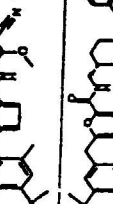
130		3000			590		
131		600					
132		640					
133		490					
134		6			3	3	Antagonist
135		1440					
136		9.4			4.7	8.6	Antagonist
137		200			400	360	

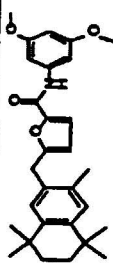
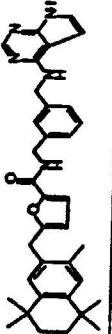
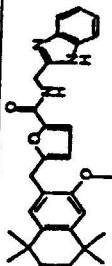
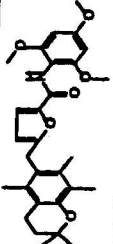
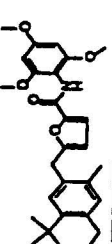
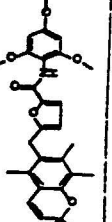
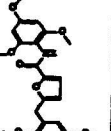
138		200			1630	1570	
139		110			113	150	
140		110			530	320	
141		150			35	64	
142		3000(solubility?)					
143		1870					
144		230					
145		200					

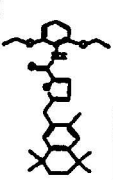
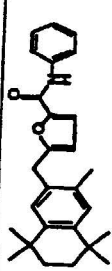
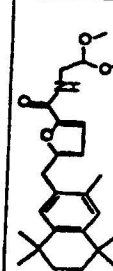
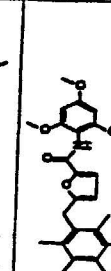
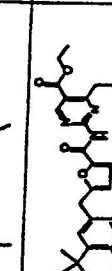
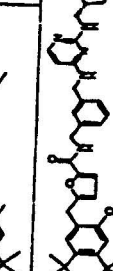
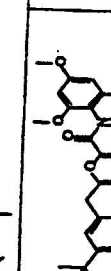
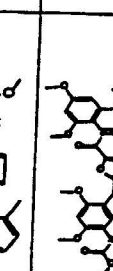
146		>10000						
147		60	3	5				
148		12	1.6	1.3				
149		360						
150		80	8	13				
151		65	7.2	5.2				
152		700						
153		120	11	21				
154		150	22	36				

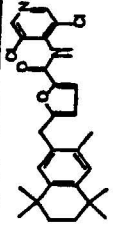
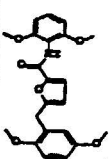
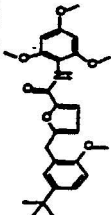
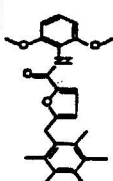
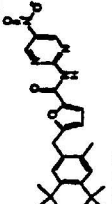
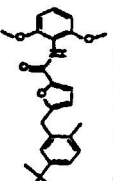
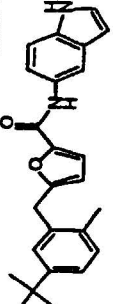
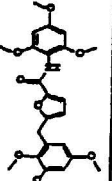
155		210					
156		24			270	400	
157		620					
158		1090					
159		45			5	16	
160		390					
161		300					
162		>10000					

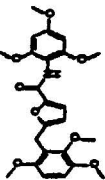
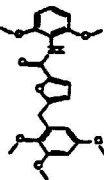
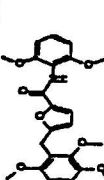
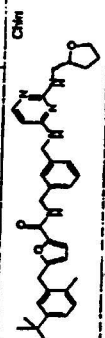
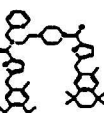
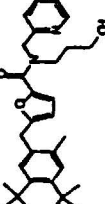
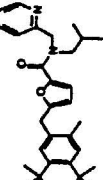
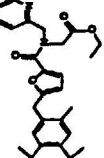
163		1960						
164		1970						
165		10000(solubility?)						
166		260						
167		7640						
168		230		130		130		
169		12		7		5	Antagonist	
170		50		30		22		

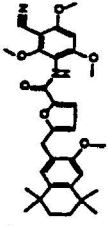
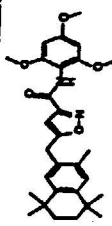
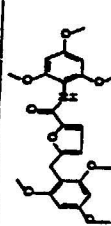
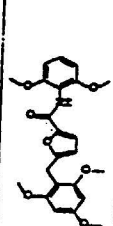
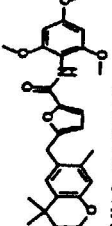
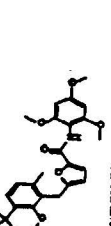
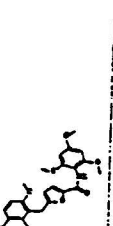
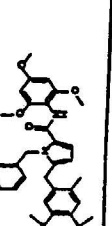
171							
172		1140					
173		3200					
174		2800					
175		220			385	570	
176		>10000					
177		54			3	4	
178		7.4			5.7	7.3	Antagonist
		185					

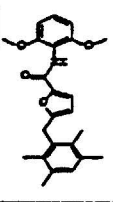
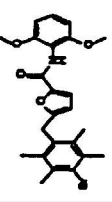
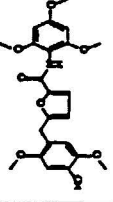
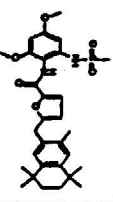
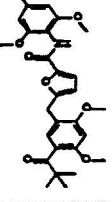
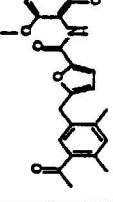
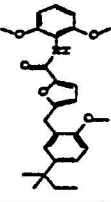
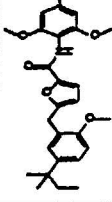
179							
180		190					
181		350					
182		190					
183		430					
184		6.8		2.5	2.7	Antagonist	
185		560					
186		120	250	270			
		7310					

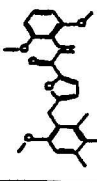
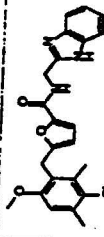
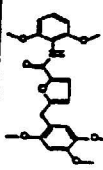
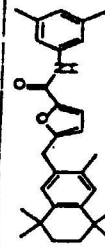
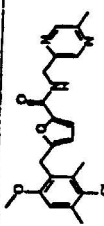
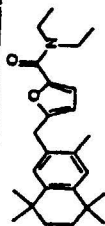
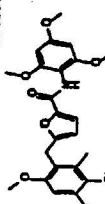
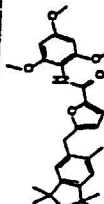
194									
195		18				35		14	
196		320(Insol.>3uM)							
197		760							
198		1040							
199		780(Insol.>3uM) OH							
200		92				9.6		15	
200.5		42				2.8		13	Antagonist
		1230							

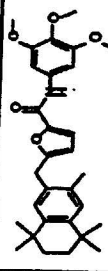
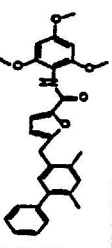
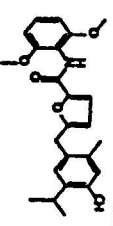
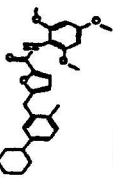
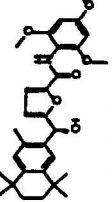
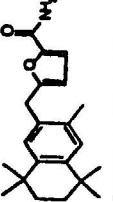
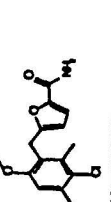
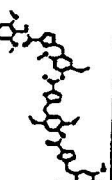
201							
202		380					
203		1425					
204		130	58	62			
205		1270					
206		>10000					
207		52	23	83			
208		200					
		8620					

209								
210		4380						
211		12000						
212		1320						
213		80		12		62		
214		>10000						
215		>10000						
216		7800						
		4400						

217				29			21		11	
218				6460						
219				875						
220				630						
221				15			11		9.2	
222				110			78		65	
223				1660						
224				>10000						

225		174		1510	850	
226		240		2130	720	
227						
228		>10000				
229		27		57	14	
230		250				
231		580				
232		5		51	24	9
		19		5.7		

233								
234		60			51	68		
235		>10000						
236		3720						
237		903						
238		>10000						
299		7830						
300		80			290	105		3.1
		3.2						

301		45				
302		38				
303		167	220	119		
304		320				
AXC07047		303				
AXC06675		1410				
AXC07450		2000	2800			
AXC07350		>10000				
		>10000				

GnRH Kb (nM)	5-HT7 KI (nM)	5-HT2a KI (nM)	D2 DA KI (nM)	IL8 IC50 (nM)	NPY Y1 IC50 (nM)	Glucagon IC50 (nM)	GLP-1 IC50 (nM)
30							
95	1270	1200	550	6400	9700	6600	
	1800		150 > 10000		2550	3200 > 10000	

[illegible]

[illegible]

[illegible]

	8 (rat)						

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

					2400		160
					3720		
							2400
					13 (rpH) 13(hP) >4400		6.3 & 8 rat Pl.

			2300				
			>400				

[illegible]

					3400	
					2710	
					17 (rot)	

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

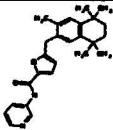
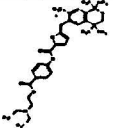
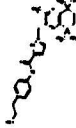
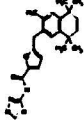
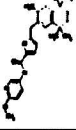
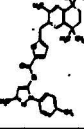
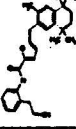
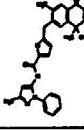
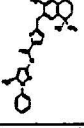
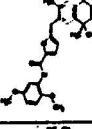
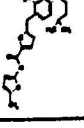
[illegible]

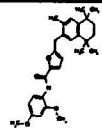
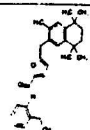
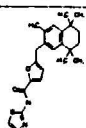
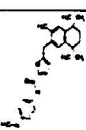
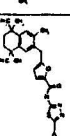
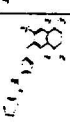
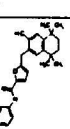
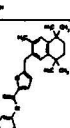
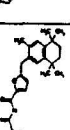
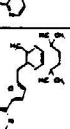
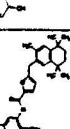
[illegible]

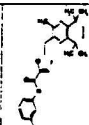
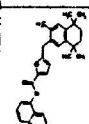
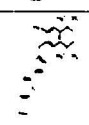
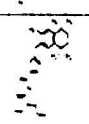
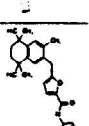
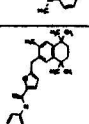
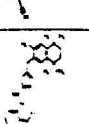
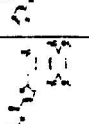
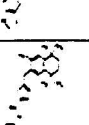
[illegible]

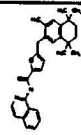
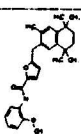
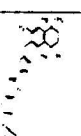
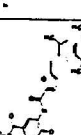
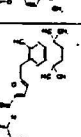
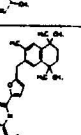
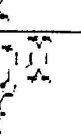
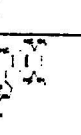
[illegible]

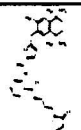
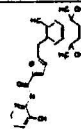
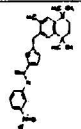
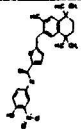
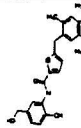
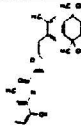
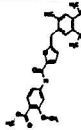
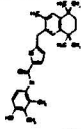
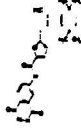
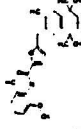
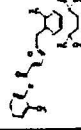
[illegible]

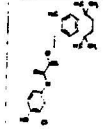
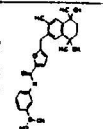
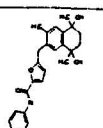
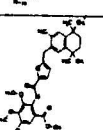
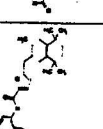
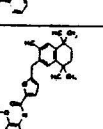
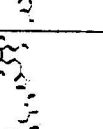
JUNGINYS	FORMULĖ	Suformuota iš S%R 10µM hGnRHR
320		9
321		55
322		4
323		1
324		27
325		3
326		51
327		0
328		33
329		31
330		10
331		49

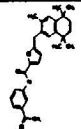
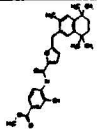
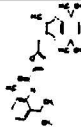
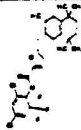
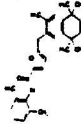
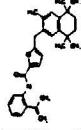
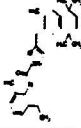
332		1
333		28
334		34
335		2
336		57
337		6
338		26
339		17
340		28
341		20
342		45
343		33

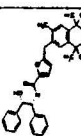
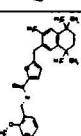
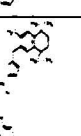
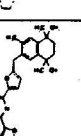
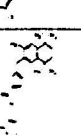
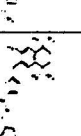
344		57
345		40
346		-14
347		2
348		49
349		47
350		10
351		24
352		51
353		-4
354		-5
355		20

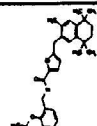
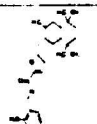
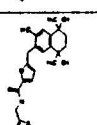
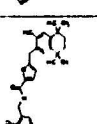
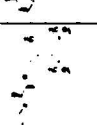
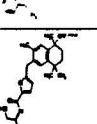
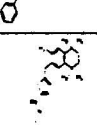
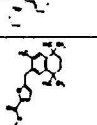
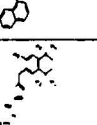
356		17
357		-2
358		9
359		55
360		4
361		4
362		1
363		14
364		21
365		47
366		37
367		15

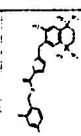
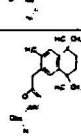
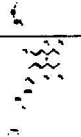
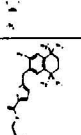
368		56
369		11
370		37
371		55
372		1
373		19
374		13
375		16
376		50
377		39
378		-4
379		4

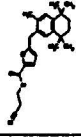
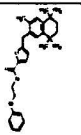
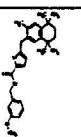
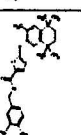
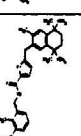
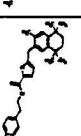
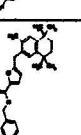
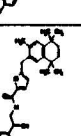
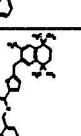
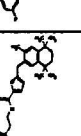
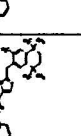
380		29
381		34
382		8
383		7
384		21
385		41
386		27
387		52
388		30
389		3
390		55
391		48

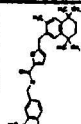
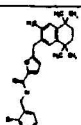
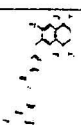
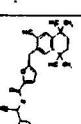
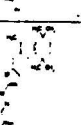
392		0
393		44
394		57
395		40
396		55
397		43
398		44
399		41

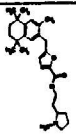
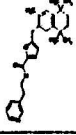
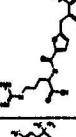
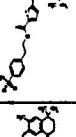
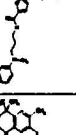
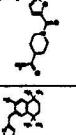
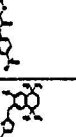
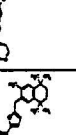
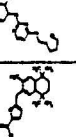
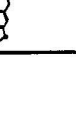
COMPOUND	MOLSTRUCTURE	S%R 1 uM hGnRHR
400		28
401		32
402		18
403		44
404		13
405		40
406		30
407		20
408		16
409		32
410		21
411		28

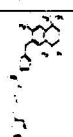
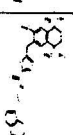
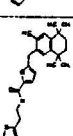
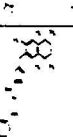
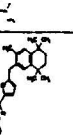
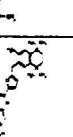
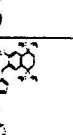
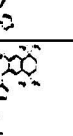
412		49
413		16
414		10
415		18
416		34
417		20
418		42
419		36
420		28
421		48
422		34
423		49

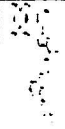
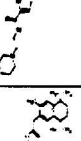
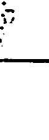
424		31
425		42
426		30
427		20
428		46
429		40
430		55
431		47
432		42
433		54
434		6
435		12

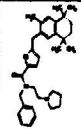
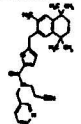
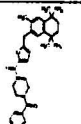
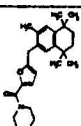
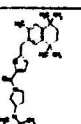
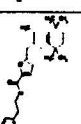
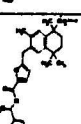
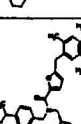
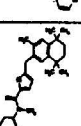
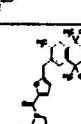
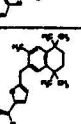
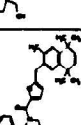
436		58
437		40
438		7
439		23
440		22
441		17
442		50
443		19
444		32
445		22
446		55
447		18

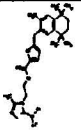
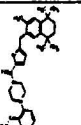
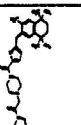
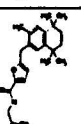
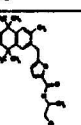
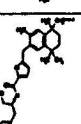
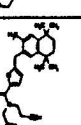
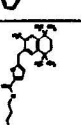
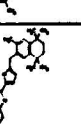
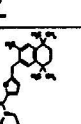
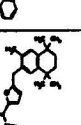
448		46
449		42
450		6
451		24
452		55
453		50
454		36
455		58

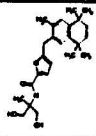
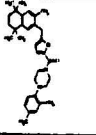
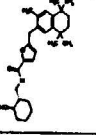
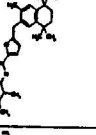
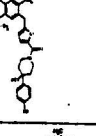
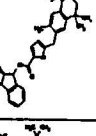
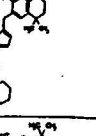
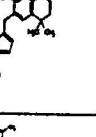
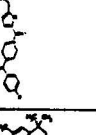
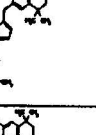
JUNGINYS	FORMULÉ	S%R 10µM hGnRHR
456		-12
457		-3
458		29
459		53
460		-4
461		53
462		0
463		-5
463		7
465		32
466		30
467		-1

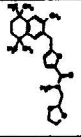
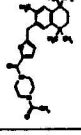
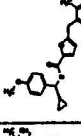
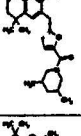
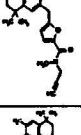
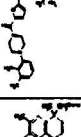
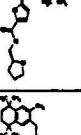
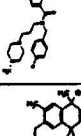
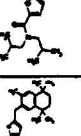
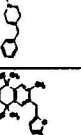
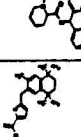
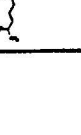
468		-10
469		-9
470		6
471		-4
472		42
473		-14
474		39
475		-3
476		20
477		47
478		3
479		-3

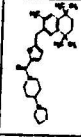
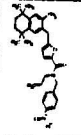
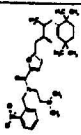
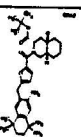
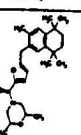
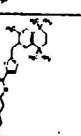
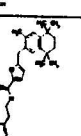
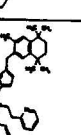
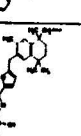
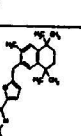
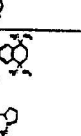
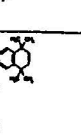
480		-2
481		5
482		34
483		10
484		-1
485		-5
486		33
487		3
488		-3
489		-1
490		4
491		9

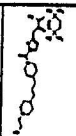
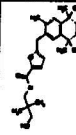
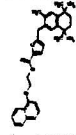
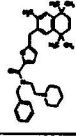
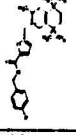
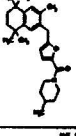
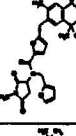
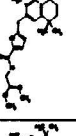
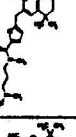
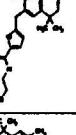
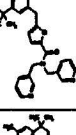
540		0
541		9
542		42
543		31
544		27
545		28
546		29
547		24
548		12
549		48
550		3
551		21

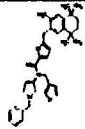
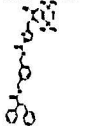
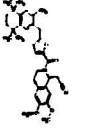
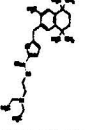
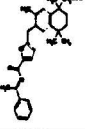
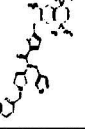
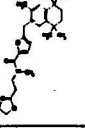
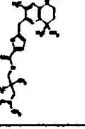
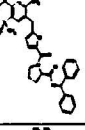
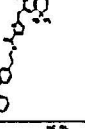
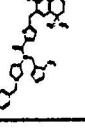
552		58
553		34
554		27
555		21
556		10
557		10
558		24
559		26
560		7
561		0
562		30
563		13

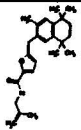
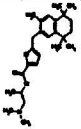
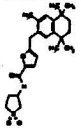
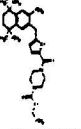
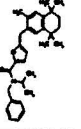
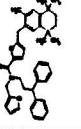
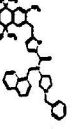
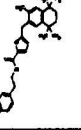
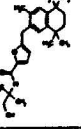
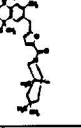
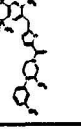
564		45
565		48
566		3
567		-1
568		28
569		58
570		48
571		36
572		41
573		37
574		13
575		-3

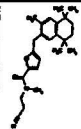
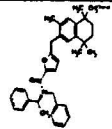
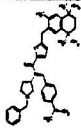
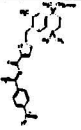
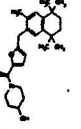
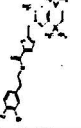
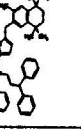
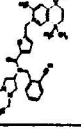
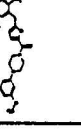
576		15
577		30
578		17
579		10
580		18
581		43
582		-2
583		-3
584		15
585		52
586		57
587		29

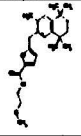
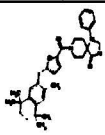
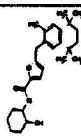
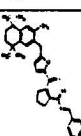
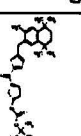
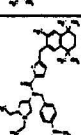
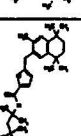
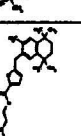
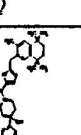
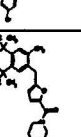
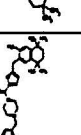
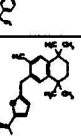
588		4
589		35
590		-2
591		48
592		17
593		2
594		16
595		24
596		-1
597		11
598		-4
599		28

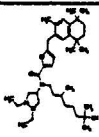
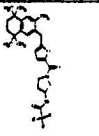
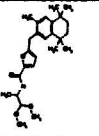
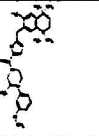
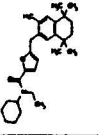
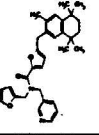
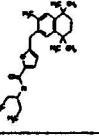
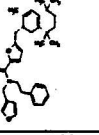
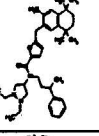
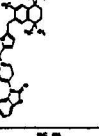
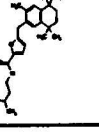
600		-4
601		17
602		44
603		-4
604		4
605		19
606		32
607		-2
608		8
609		47
610		0
611		11

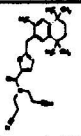
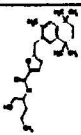
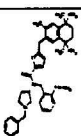
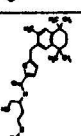
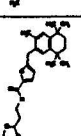
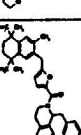
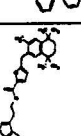
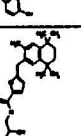
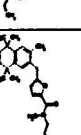
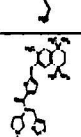
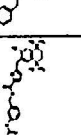
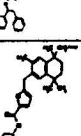
612		9
613		53
614		48
615		7
616		29
617		-2
618		9
619		5
620		3
621		43
622		43
623		2

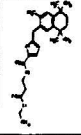
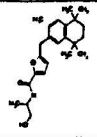
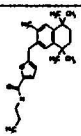
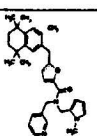
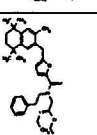
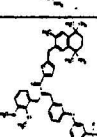
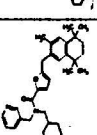
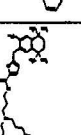
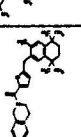
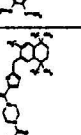
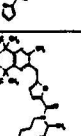
624		8
625		8
626		10
627		-6
628		35
629		17
630		58
631		43
632		21
633		10
634		1
635		27

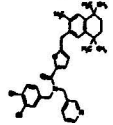
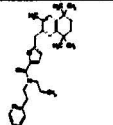
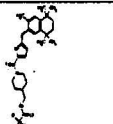
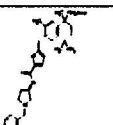
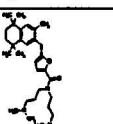
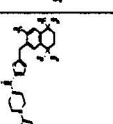
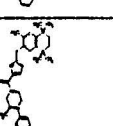
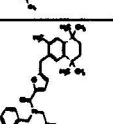
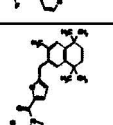
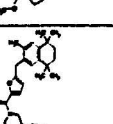
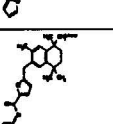
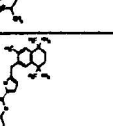
636		17
637		55
638		53
639		57
640		2
641		23
642		19
643		23
644		22
645		51
646		0
647		35

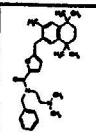
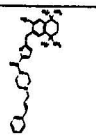
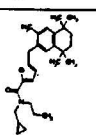
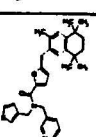
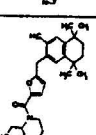
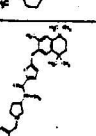
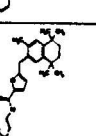
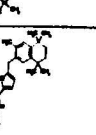
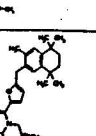
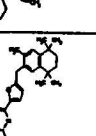
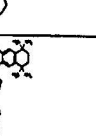
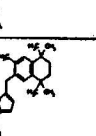
648		4
649		28
650		4
651		15
652		19
653		6
654		34
655		2
656		52
657		3
658		35
659		-2

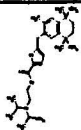
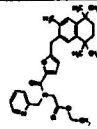
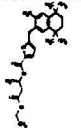
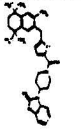
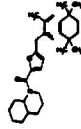
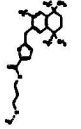
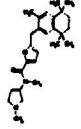
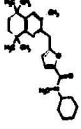
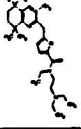
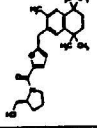
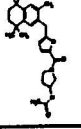
660		-4
661		41
662		3
663		25
664		1
665		12
666		24
667		39
668		6
669		-3
670		16
671		12

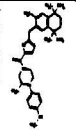
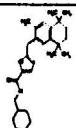
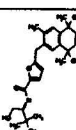
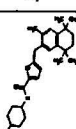
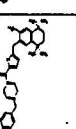
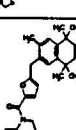
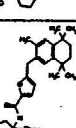
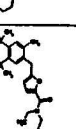
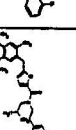
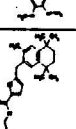
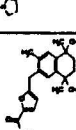
672		23
673		2
674		10
675		-5
676		-4
677		54
678		17
679		1
680		0
681		6
682		59
683		23

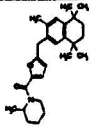
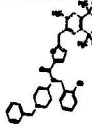
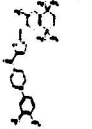
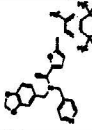
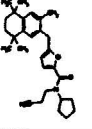
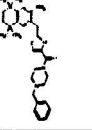
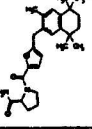
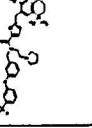
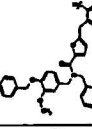
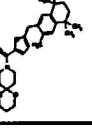
684		2
685		19
686		37
687		7
688		0
689		34
690		25
691		7
692		-2
693		55
694		11
695		35

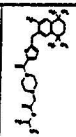
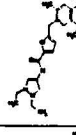
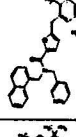
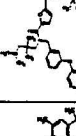
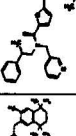
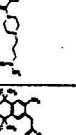
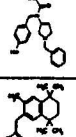
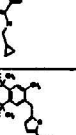
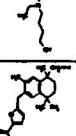
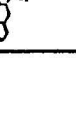
696		21
697		1
698		59
699		-1
700		30
701		-1
702		28
703		5
704		4
705		23
706		3
707		0

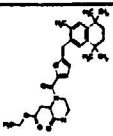
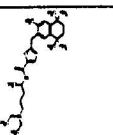
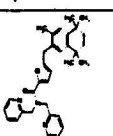
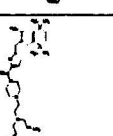
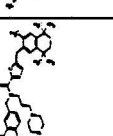
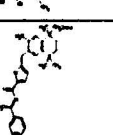
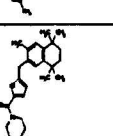
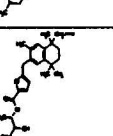
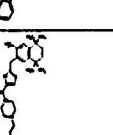
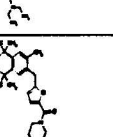
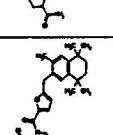
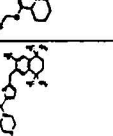
708		-4
709		15
710		4
711		2
712		1
713		2
714		52
715		1
716		35
717		19
718		34
719		28

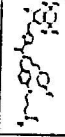
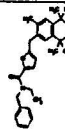
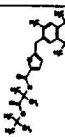
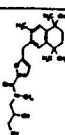
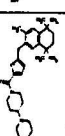
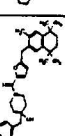
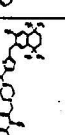
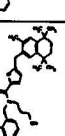
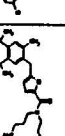
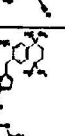
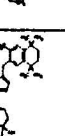
720		-1
721		2
722		12
723		20
724		6
725		-1
726		11
727		3
728		0
729		2
730		8
731		37

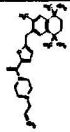
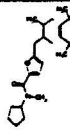
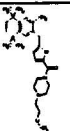
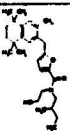
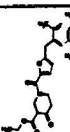
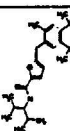
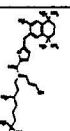
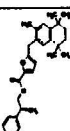
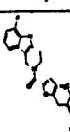
732		28
733		42
734		28
735		-1
736		37
737		36
738		16
739		42
740		15
741		11
742		5
743		0

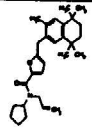
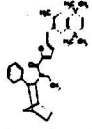
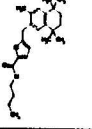
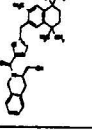
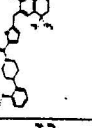
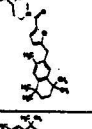
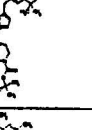
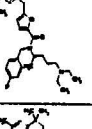
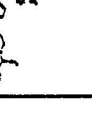
744		0
745		58
746		25
747		10
748		12
749		17
750		34
751		4
752		27
753		1
754		37
755		2

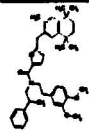
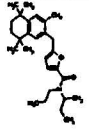
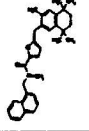
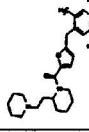
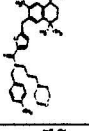
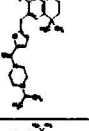
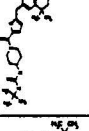
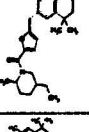
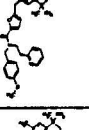
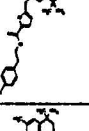
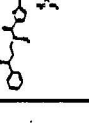
756		38
757		1
758		9
759		21
760		10
761		12
762		3
763		5
764		18
765		15
766		6
767		42

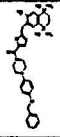
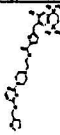
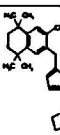
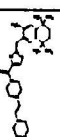
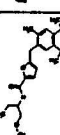
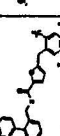
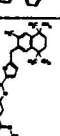
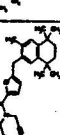
768		3
769		2
770		3
771		0
772		-4
773		3
774		3
775		38
776		3
777		31
778		6
779		2

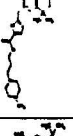
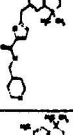
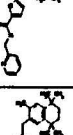
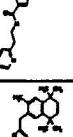
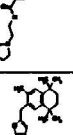
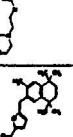
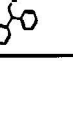
780		1
781		44
782		15
783		25
784		31
785		9
786		34
787		-3
788		6
789		14
790		0
791		29

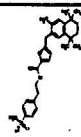
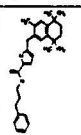
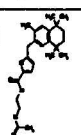
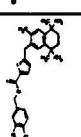
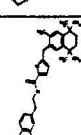
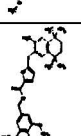
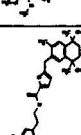
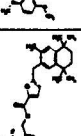
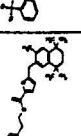
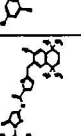
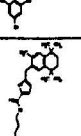
792		5
793		13
794		0
795		0
796		19
797		-1
798		29
799		42
800		1
801		31
802		31
803		54

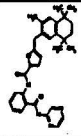
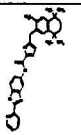
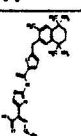
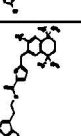
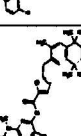
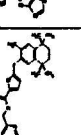
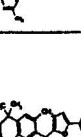
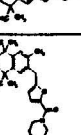
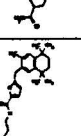
804		5
805		51
806		10
807		39
808		9
809		38
810		0
811		57
812		10
813		-2
814		6
815		9

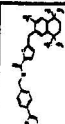
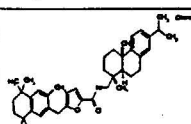
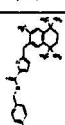
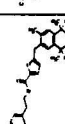
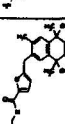
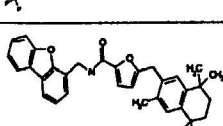
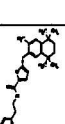
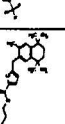
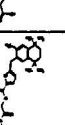
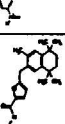
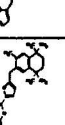
816		29
817		7
818		50
819		-2
820		-2
821		7
822		0
823		33
824		6
825		26
826		53
827		1

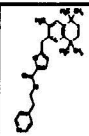
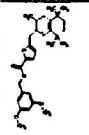
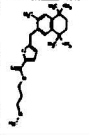
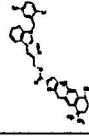
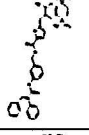
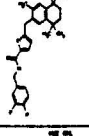
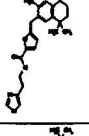
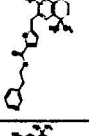
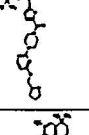
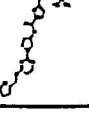
828		56
829		4
830		38
831		27
832		2
833		26
834		0
835		36

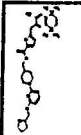
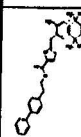
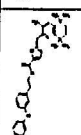
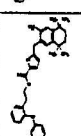
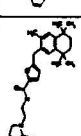
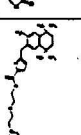
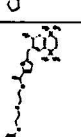
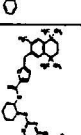
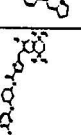
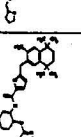
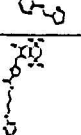
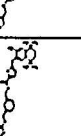
FORMULĖ	% Inhib. @ 1uM hGnRH	Kartoja @1uM hGnRH
	40	49
	57	58
	86	93
	26	26
	20	24
	15	15
	27	31
	62	67
	50	62
	-7	0
	63	69
	-21	-26

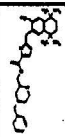
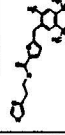
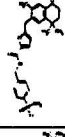
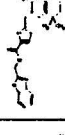
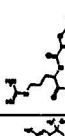
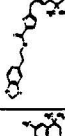
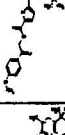
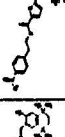
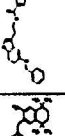
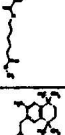
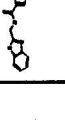
	38	41
	86	90
	52	54
	75	92
	47	52
	49	50
	60	62
	23	36
	11	6
	16	23
	-29	-31
	67	70

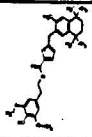
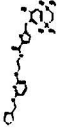
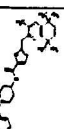
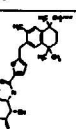
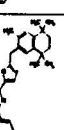
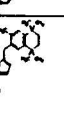
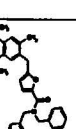
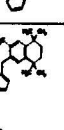
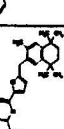
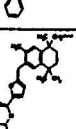
	-27	-29
	13	8
	-25	-25
	-36	-37
	13	33
	-10	-8
	31	45
	-13	-9
	102	107
	-21	-36
	59	66
	78	81

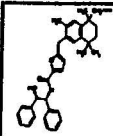
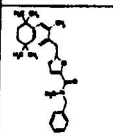
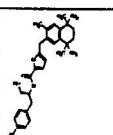
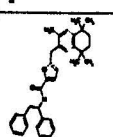
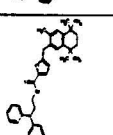
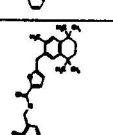
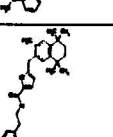
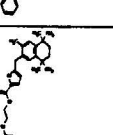
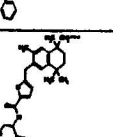
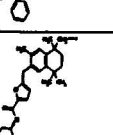
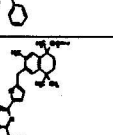
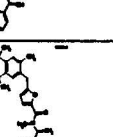
	87	92
	-29	-30
	-17	-29
	44	45
	57	64
	18	9
	-21	-23
	33	89
	-12	-9
	83	86
	63	64
	66	76

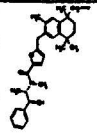
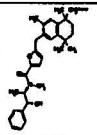
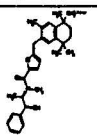
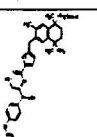
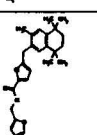
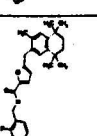
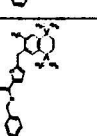
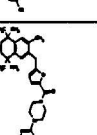
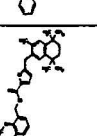
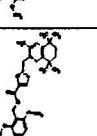
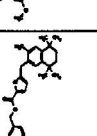
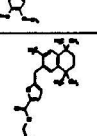
	83	84
	24	35
	-22	-25
	-34	-38
	-4	2
	55	60
	22	28
	80	90
	-14	-5
	-20	-26
	22	25
	-12	0

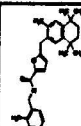
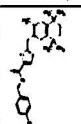
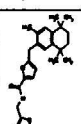
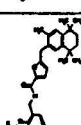
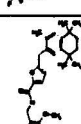
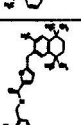
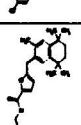
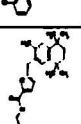
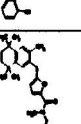
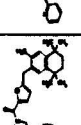
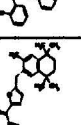
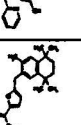
	35	35
	-17	-31
	-2	4
	-11	-8
	32	44
	-5	0
	-1	-9
	-21	-5
	17	25
	11	13
	27	38
	84	89

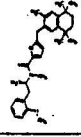
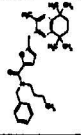
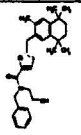
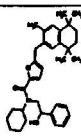
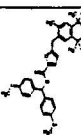
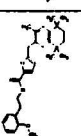
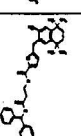
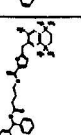
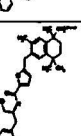
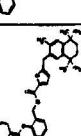
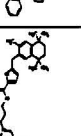
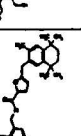
	35	42
	-3	8
	32	36
	71	76
	100	101
	-16	-2
	51	56
	21	23
	30	44
	-6	-7
	85	85
	101	99

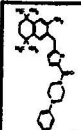
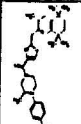
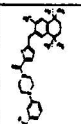
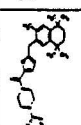
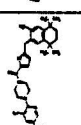
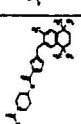
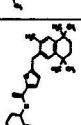
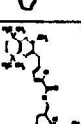
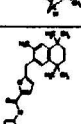
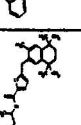
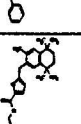
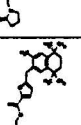
	44	49
	18	22
	26	87
	79	91
	-12	14
	-1	12
	69	74
	67	69
	-2	3
	82	85
	-6	2
	56	57

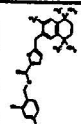
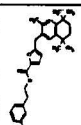
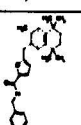
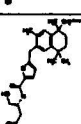
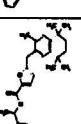
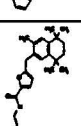
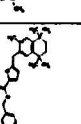
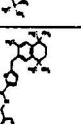
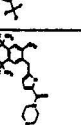
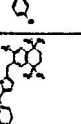
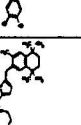
	-11	-8
	-7	4
	16	3
	13	19
	-7	-7
	86	88
	59	60
	70	72
	17	26
	15	26
	19	25
	-7	4

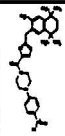
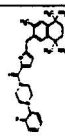
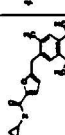
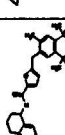
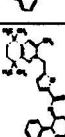
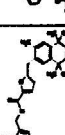
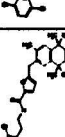
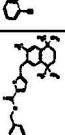
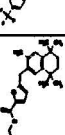
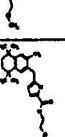
	-11	-9
	-10	-6
	20	23
	-11	24
	79	82
	81	89
	68	68
	-1	6
	76	83
	-10	13
	69	75
	48	55

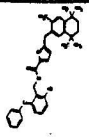
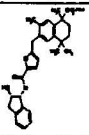
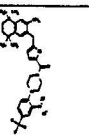
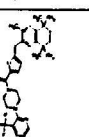
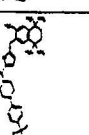
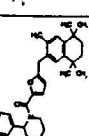
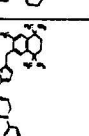
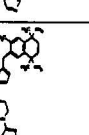
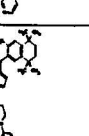
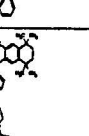
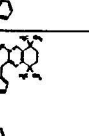
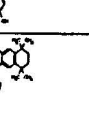
	84	86
	89	92
	82	85
	1	41
	-3	2
	62	69
	77	84
	55	63
	-11	-7
	-20	-30
	-4	0
	10	2

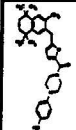
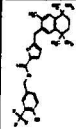
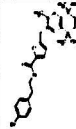
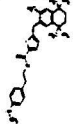
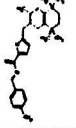
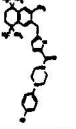
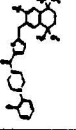
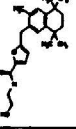
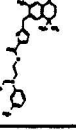
	-7	15
	-7	9
	-10	-5
	-12	-9
	31	42
	61	70
	-23	-8
	17	28
	72	72
	51	54
	35	36
	61	71

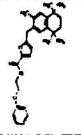
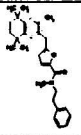
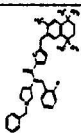
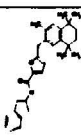
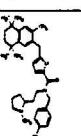
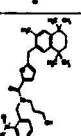
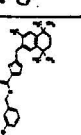
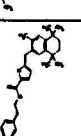
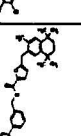
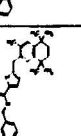
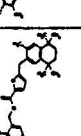
	-6	6
	-18	-7
	-25	3
	-2	3
	-4	1
	15	16
	14	27
	-3	-5
	38	45
	52	52
	68	71
	19	29

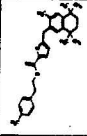
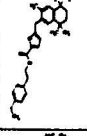
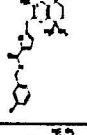
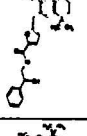
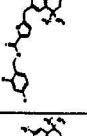
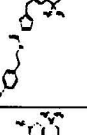
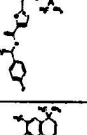
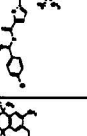
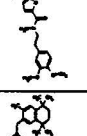
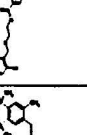
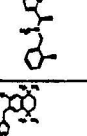
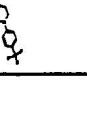
	53	64
	15	21
	69	71
	78	84
	17	20
	53	58
	-4	-7
	-14	-6
	40	41
	-22	9
	-20	-7
	-24	9

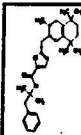
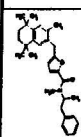
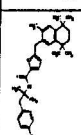
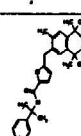
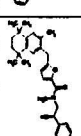
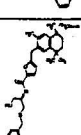
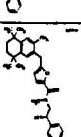
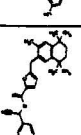
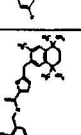
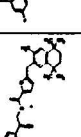
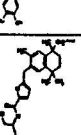
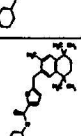
	-18	6
	24	3
	58	63
	44	48
	49	58
	16	32
	-6	0
	26	34
	-40	17
	-6	16
	55	61
	-18	5

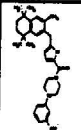
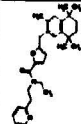
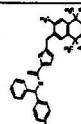
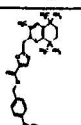
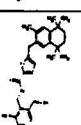
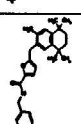
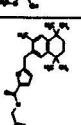
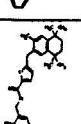
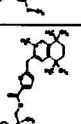
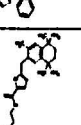
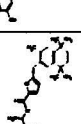
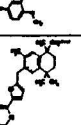
	-10	-15
	-11	-29
	-20	-21
	-16	-29
	-4	-7
	-19	-22
	-4	11
	3	7
	-15	-20
	-5	62
	-10	-9
	11	16

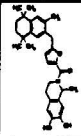
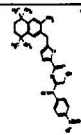
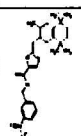
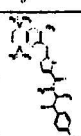
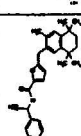
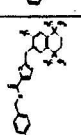
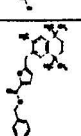
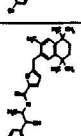
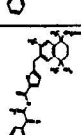
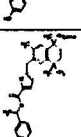
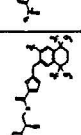
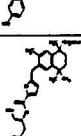
	-12	-6
	15	19
	16	24
	-11	-5
	42	53
	93	95
	87	90
	-11	-17
	-1	-7
	1	1
	42	44
	2	21

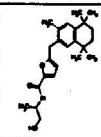
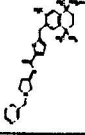
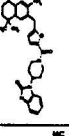
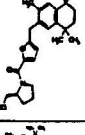
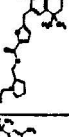
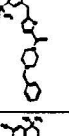
	59	62
	93	95
	10	9
	7	9
	11	15
	-22	-4
	-5	6
	76	79
	-5	8
	-10	-6
	77	79
	81	85

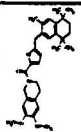
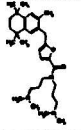
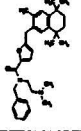
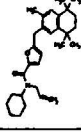
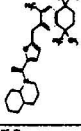
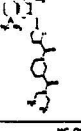
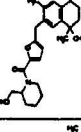
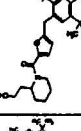
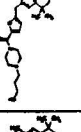
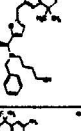
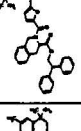
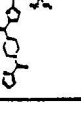
	48	52
	29	32
	81	82
	68	69
	74	81
	45	45
	28	35
	20	28
	13	7
	14	20
	14	21
	-12	1

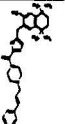
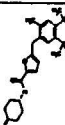
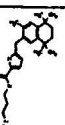
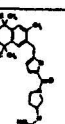
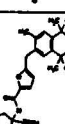
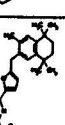
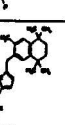
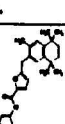
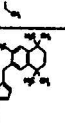
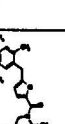
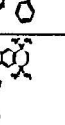
	38	39
	15	17
	21	22
	28	45
	20	22
	16	7
	-2	9
	2	4
	27	48
	-26	11
	10	2
	17	23

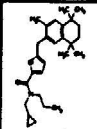
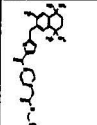
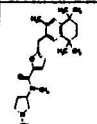
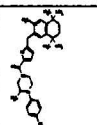
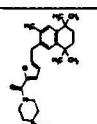
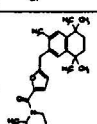
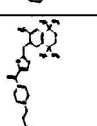
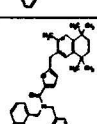
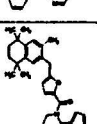
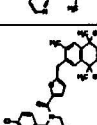
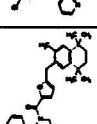
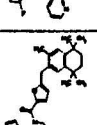
	-1	-3
	12	8
	-8	3
	78	85
	-2	6
	54	54
	57	60
	94	96
	16	22
	-10	-3
	-6	14
	-17	-27

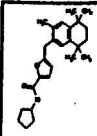
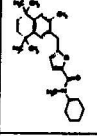
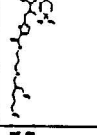
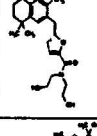
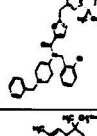
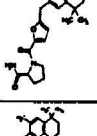
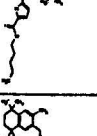
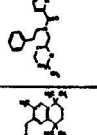
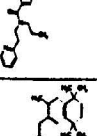
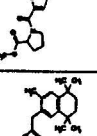
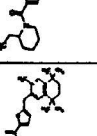
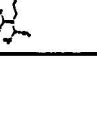
	-13	-5
	-10	-15
	75	77
	-10	-13
	43	48
	49	52
	62	68
	12	14
	-2	6
	41	44
	25	28
	-12	-9

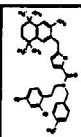
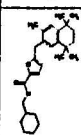
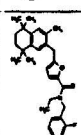
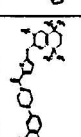
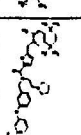
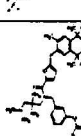
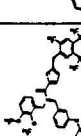
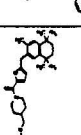
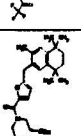
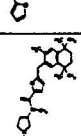
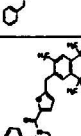
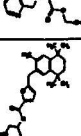
FORMULÉ	% Inhib. @10uM mGnRH
	82
	103
	101
	100
	99
	80
	93
	65
	96
	83
	63
	63

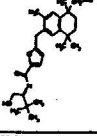
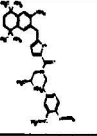
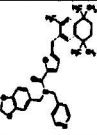
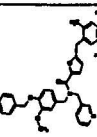
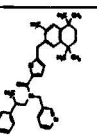
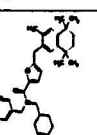
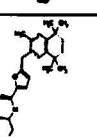
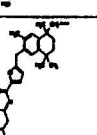
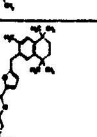
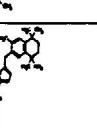
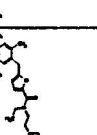
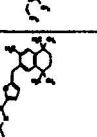
	46
	71
	104
	65
	94
	21
	84
	100
	66
	99
	9
	89

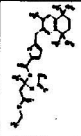
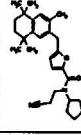
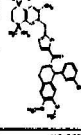
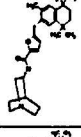
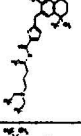
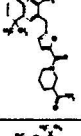
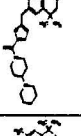
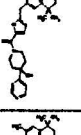
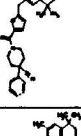
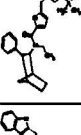
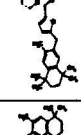
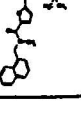
	102
	86
	82
	101
	63
	59
	26
	14
	91
	93
	65
	73

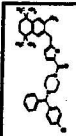
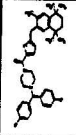
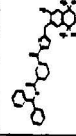
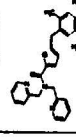
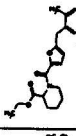
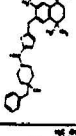
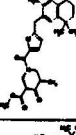
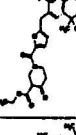
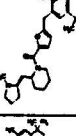
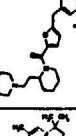
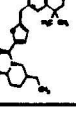
	96
	66
	89
	73
	22
	100
	97
	79
	100
	79
	95
	99

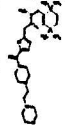
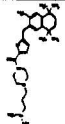
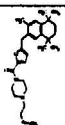
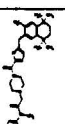
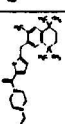
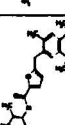
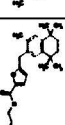
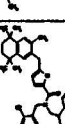
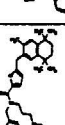
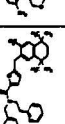
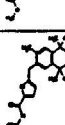
	73
	97
	58
	34
	43
	74
	91
	66
	100
	97
	100
	102

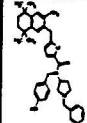
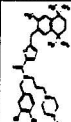
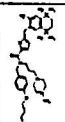
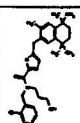
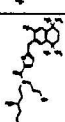
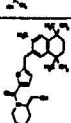
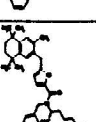
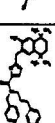
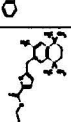
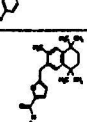
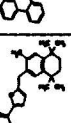
	23
	72
	86
	75
	99
	89
	75
	41
	77
	98
	98
	101

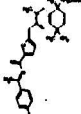
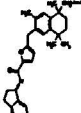
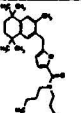
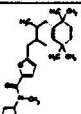
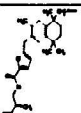
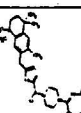
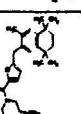
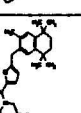
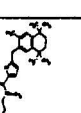
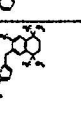
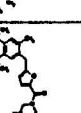
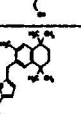
	101
	90
	91
	64
	97
	94
	22
	98
	49
	88
	98
	64

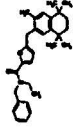
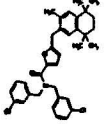
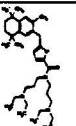
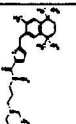
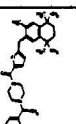
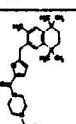
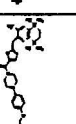
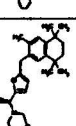
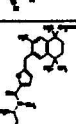
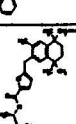
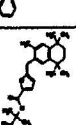
	25
	88
	-23
	12
	99
	69
	92
	72
	40
	49
	44
	51

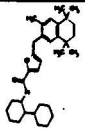
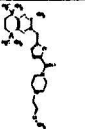
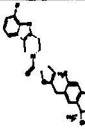
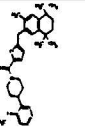
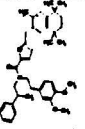
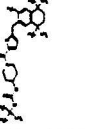
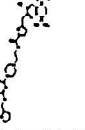
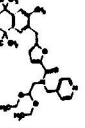
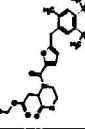
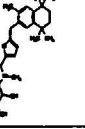
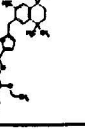
	4
	16
	9
	98
	94
	67
	26
	71
	28
	90
	103
	95

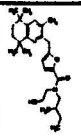
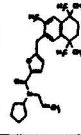
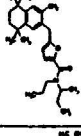
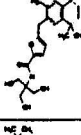
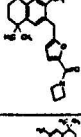
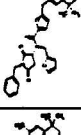
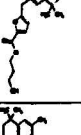
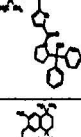
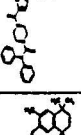
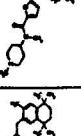
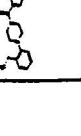
	73
	96
	101
	98
	103
	95
	58
	90
	8
	103
	75
	98

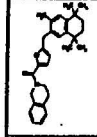
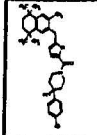
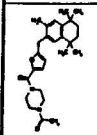
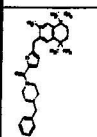
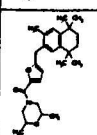
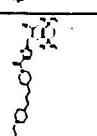
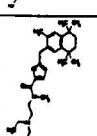
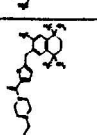
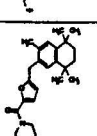
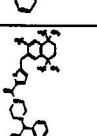
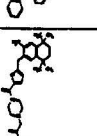
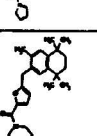
	82
	104
	100
	94
	88
	99
	61
	102
	17
	47
	74
	86

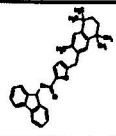
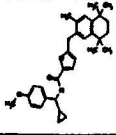
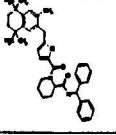
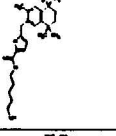
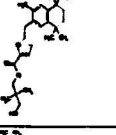
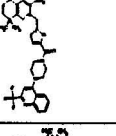
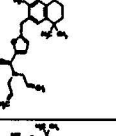
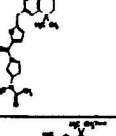
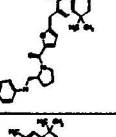
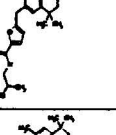
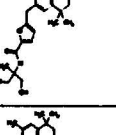
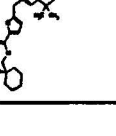
	97
	57
	87
	100
	70
	5
	95
	94
	99
	101
	94
	97

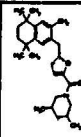
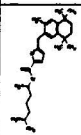
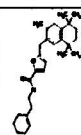
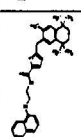
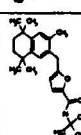
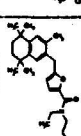
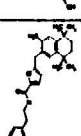
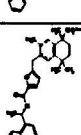
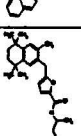
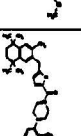
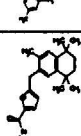
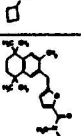
	86
	17
	101
	69
	92
	91
	100
	44
	64
	59
	63
	75

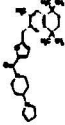
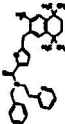
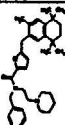
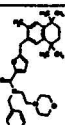
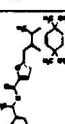
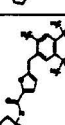
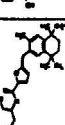
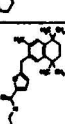
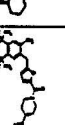
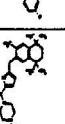
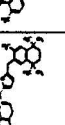
	13
	81
	46
	63
	72
	67
	96
	31
	98
	98
	69
	100

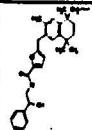
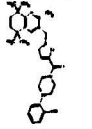
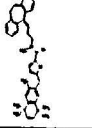
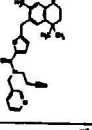
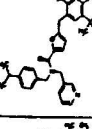
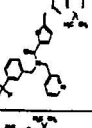
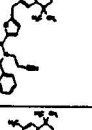
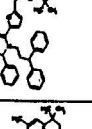
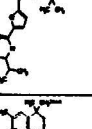
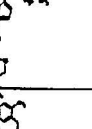
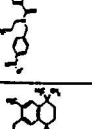
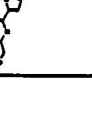
	101
	95
	101
	94
	13
	63
	20
	96
	31
	36
	89
	73

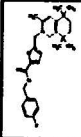
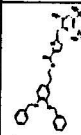
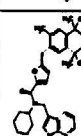
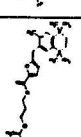
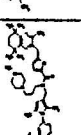
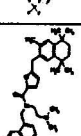
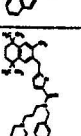
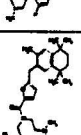
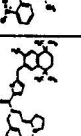
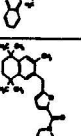
	70
	43
	71
	48
	84
	104
	88
	69
	69
	33
	79
	88

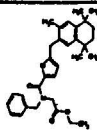
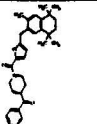
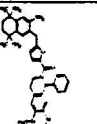
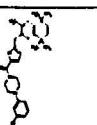
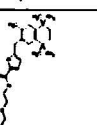
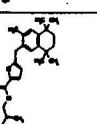
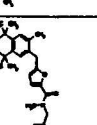
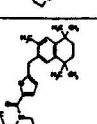
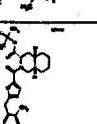
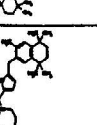
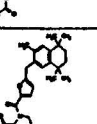
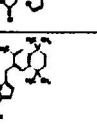
	53
	83
	43
	99
	84
	28
	83
	74
	53
	90
	55
	65

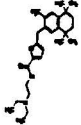
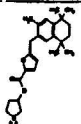
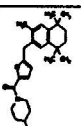
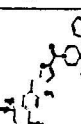
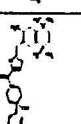
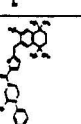
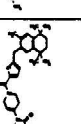
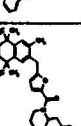
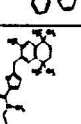
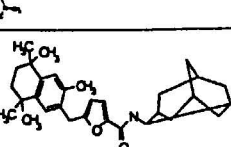
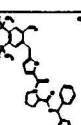
	90
	72
	84
	56
	72
	81
	73
	28
	91
	52
	60
	83

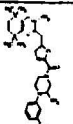
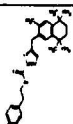
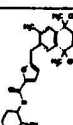
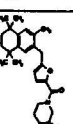
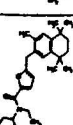
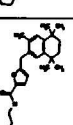
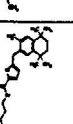
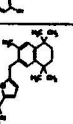
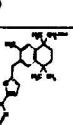
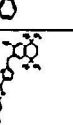
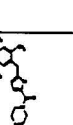
	96
	76
	104
	91
	100
	72
	98
	76
	97
	63
	58
	35

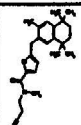
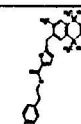
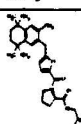
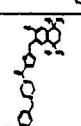
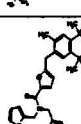
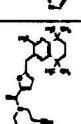
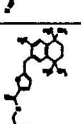
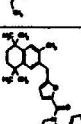
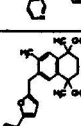
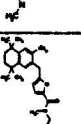
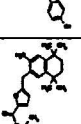
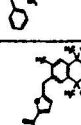
	101
	36
	58
	91
	76
	80
	74
	30
	87
	103
	66
	89

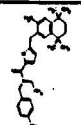
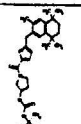
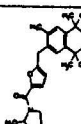
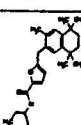
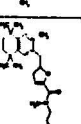
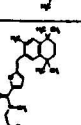
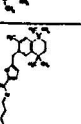
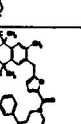
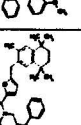
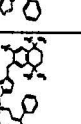
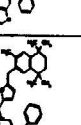
	97
	20
	14
	27
	42
	93
	102
	103
	103
	103
	105
	82

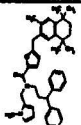
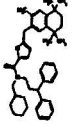
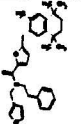
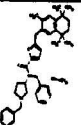
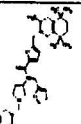
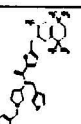
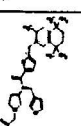
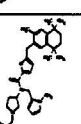
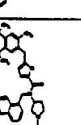
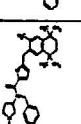
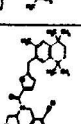
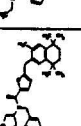
	62
	59
	29
	67
	101
	73
	86
	85
	52
	73
	69
	103

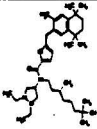
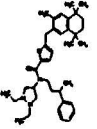
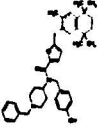
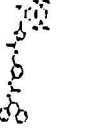
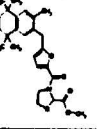
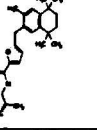
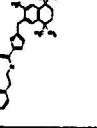
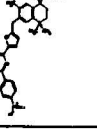
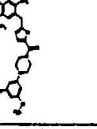
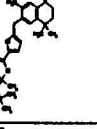
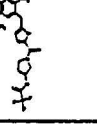
	94
	98
	90
	77
	72
	49
	76
	85
	46
	92
	37
	58

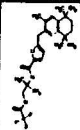
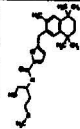
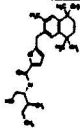
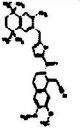
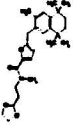
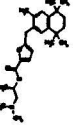
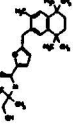
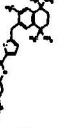
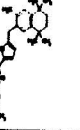
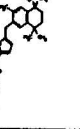
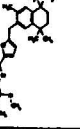
	106
	73
	81
	97
	98
	100
	88
	84
	53
	72
	57
	65

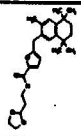
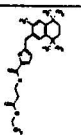
	83
	78
	86
	65
	89
	77
	99
	101
	23
	34
	84
	46

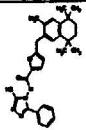
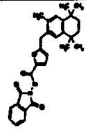
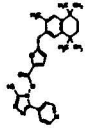
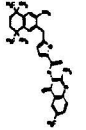
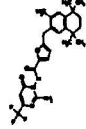
	79
	82
	102
	76
	99
	100
	90
	103
	21
	43
	25
	50

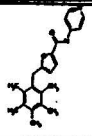
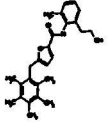
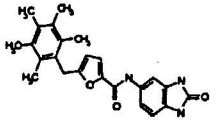
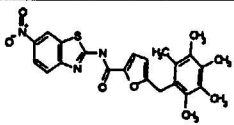
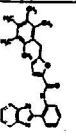
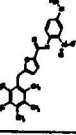
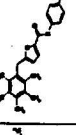
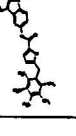
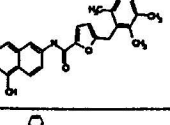
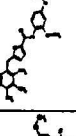
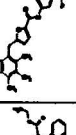
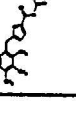
	25
	31
	61
	91
	94
	91
	91
	98
	57
	48
	101
	95

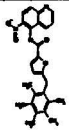
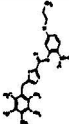
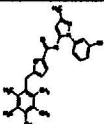
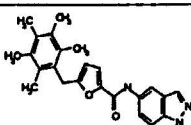
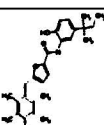
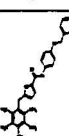
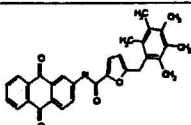
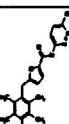
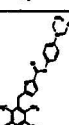
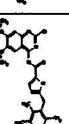
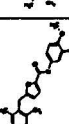
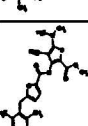
	104
	95
	28
	42
	47
	39
	93
	79
	44
	65
	66
	60

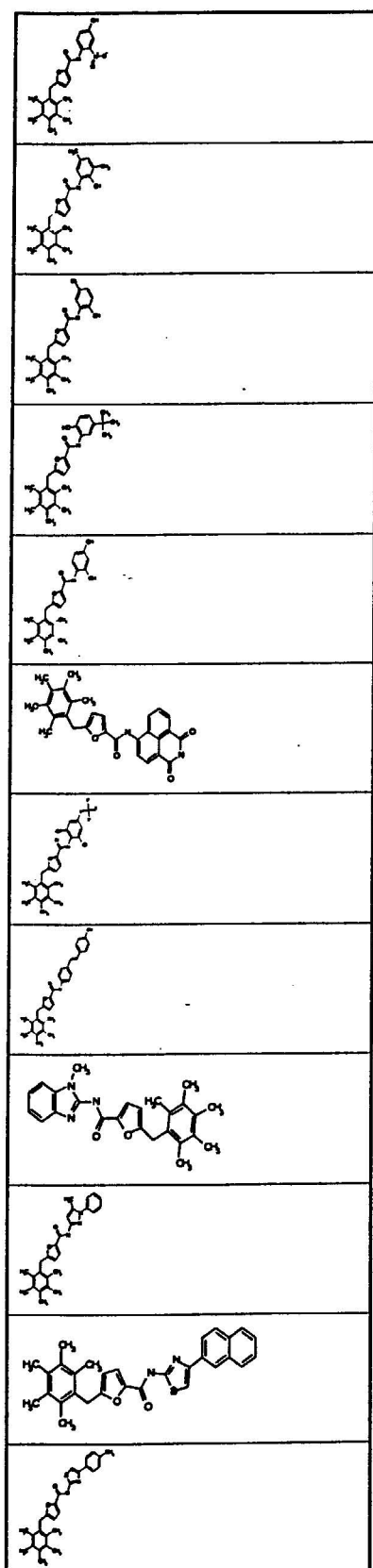
	37
	105
	77
	52
	96
	92
	90
	99
	97
	99
	97
	103

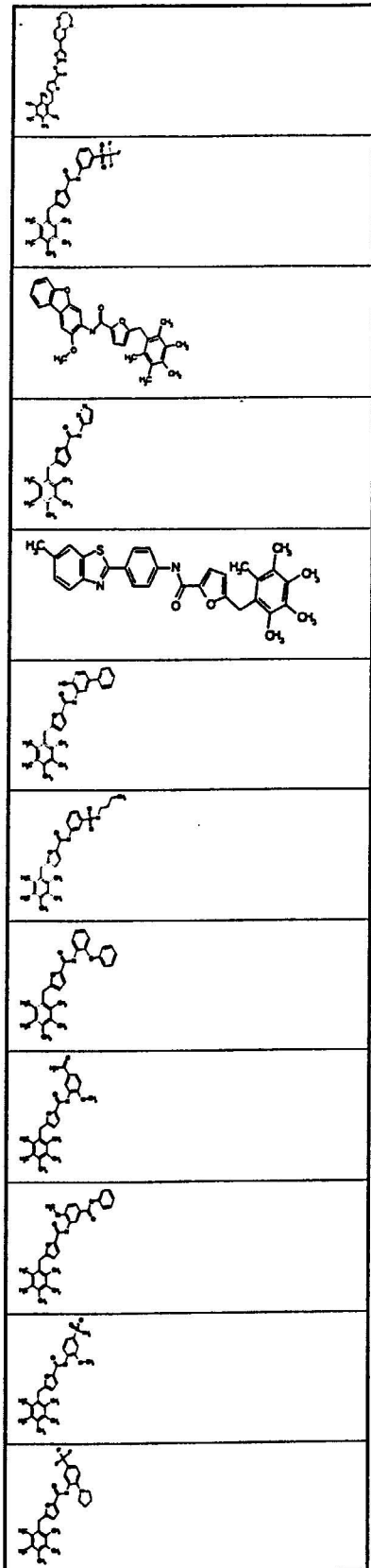
	104
	99

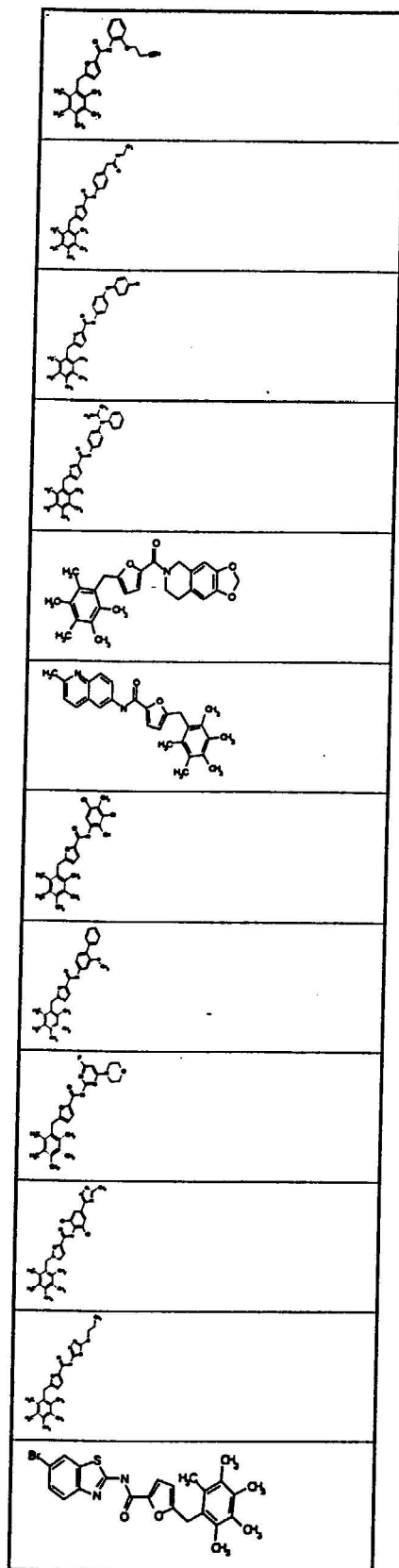
FORMULÉ	% Inhib.@10uM hGnRH	Kartoja 10uM hGnRH
	-25	-25
	-15	-20
	-17	-28
	-4	-4
	-10	-5

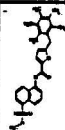
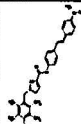
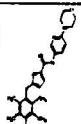
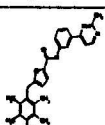
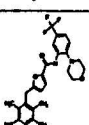
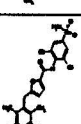
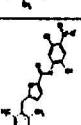
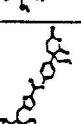
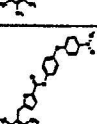
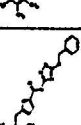
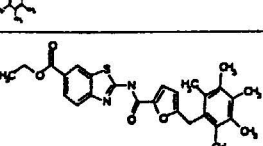
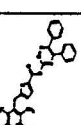
FORMULE	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

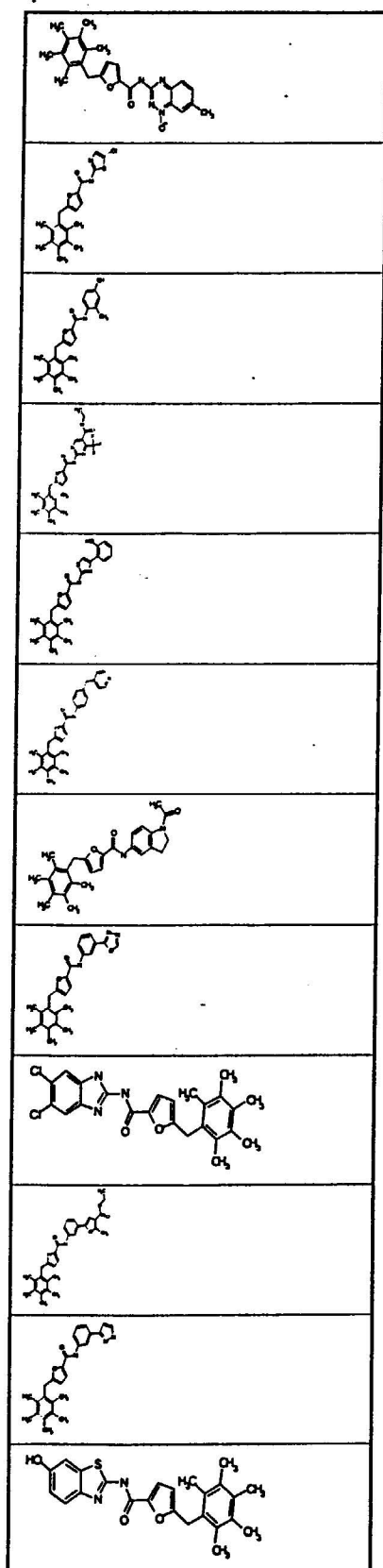













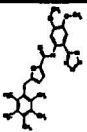
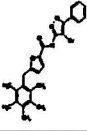
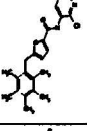
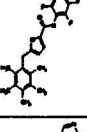
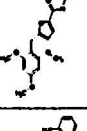
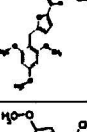
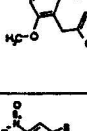
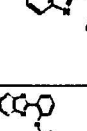
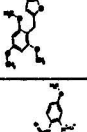
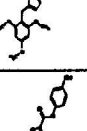
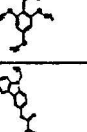
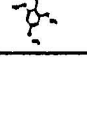


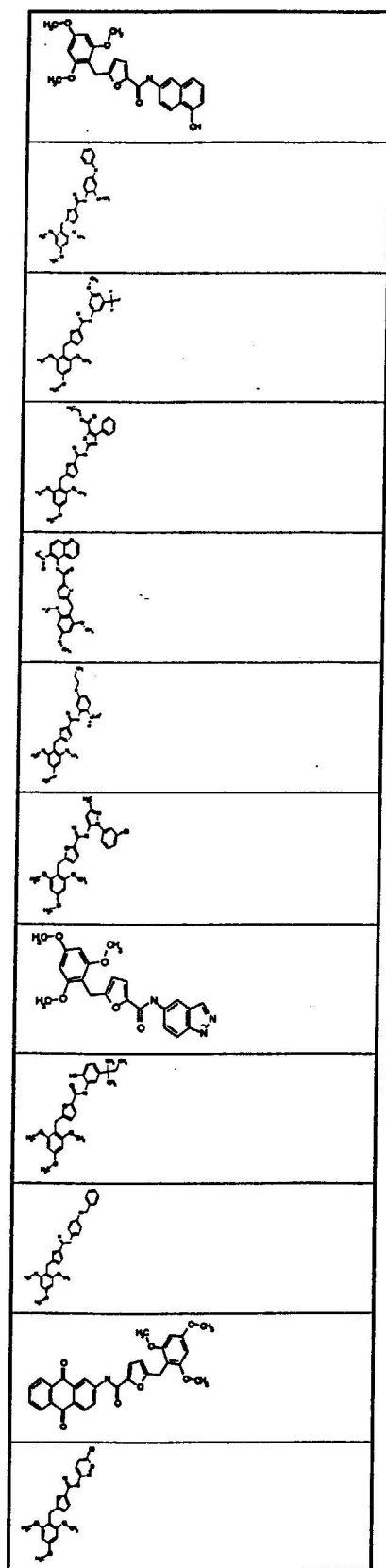


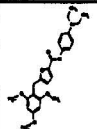
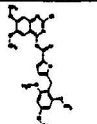
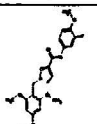
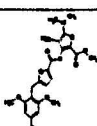
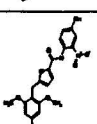
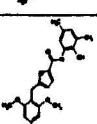
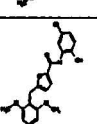
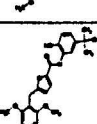
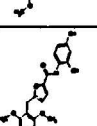
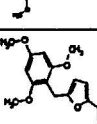
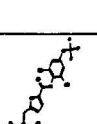
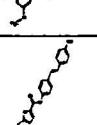


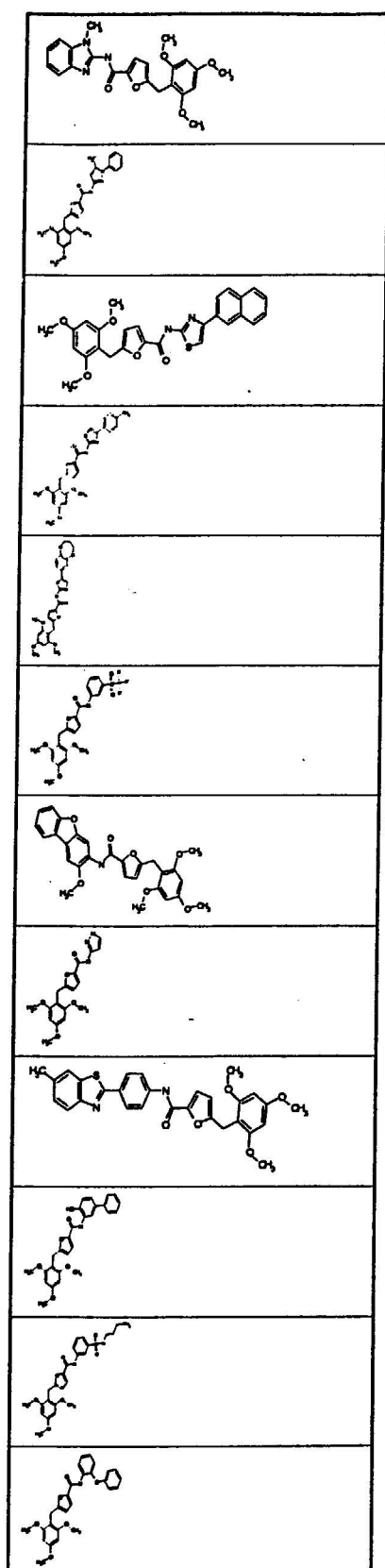
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

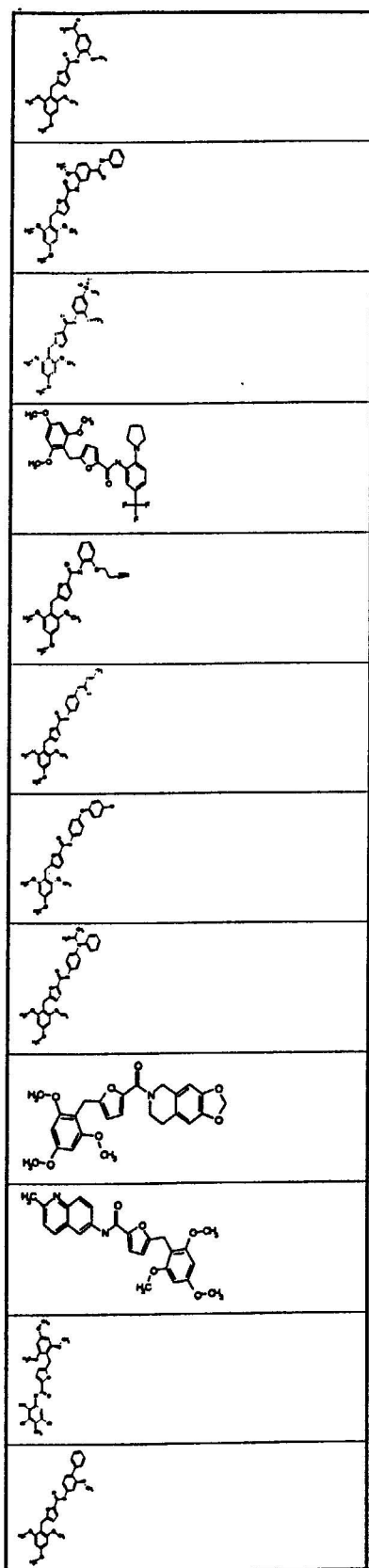


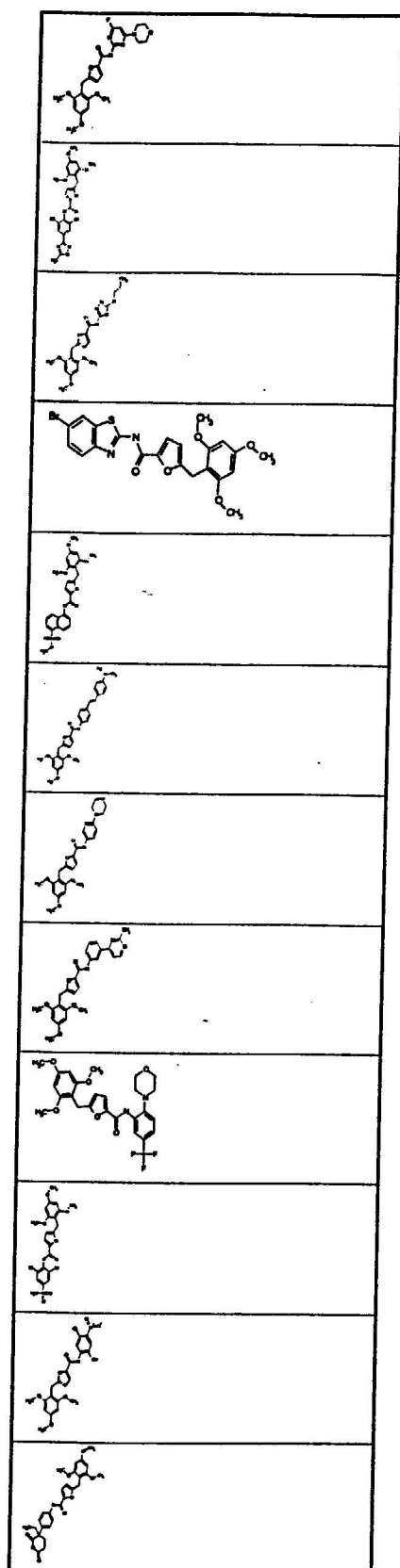
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

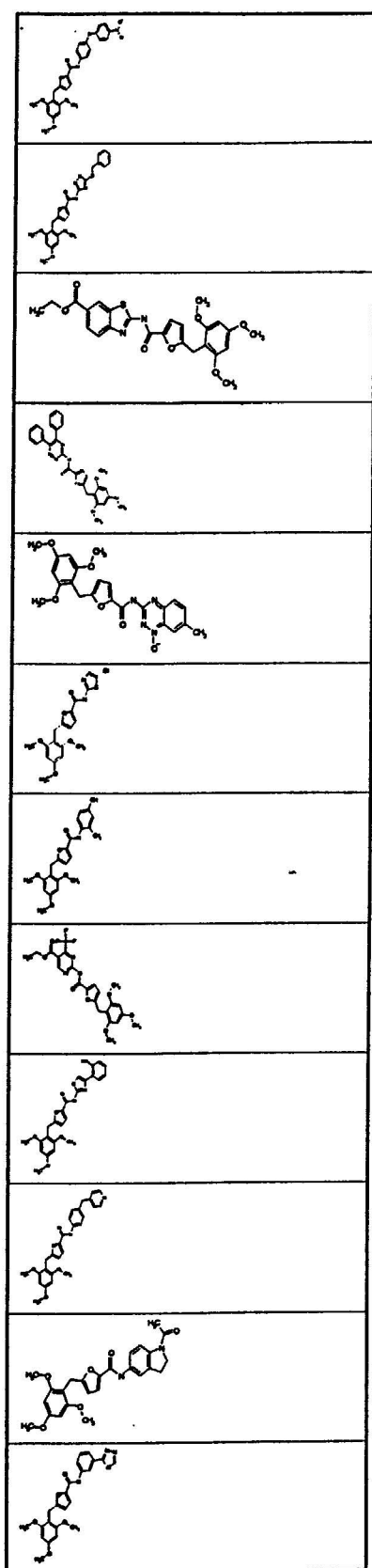


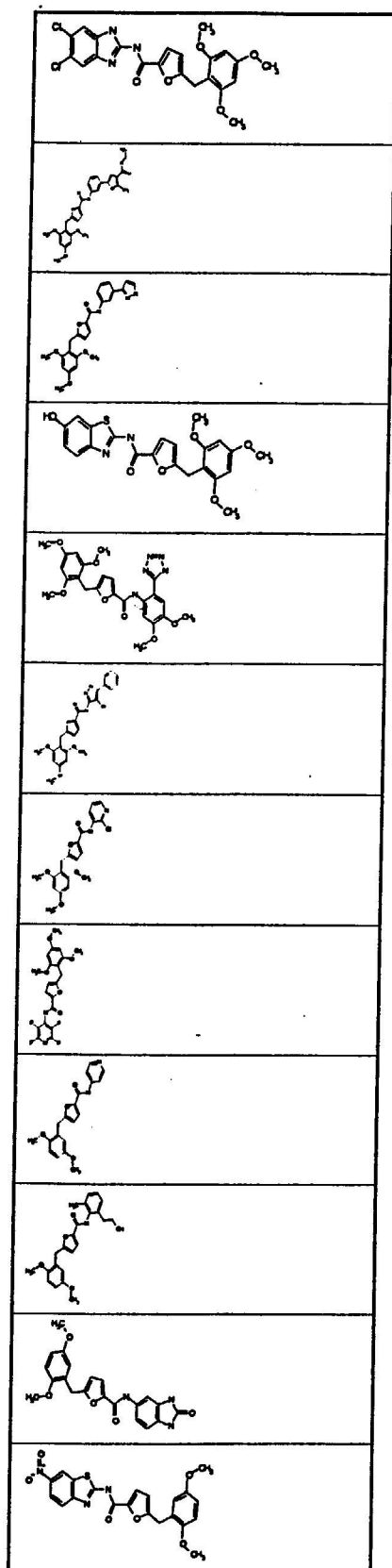
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

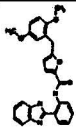
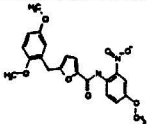
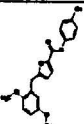
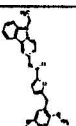
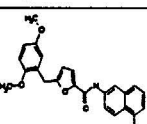
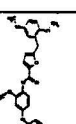
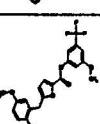
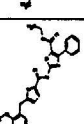
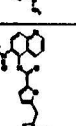
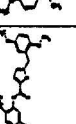
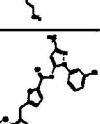
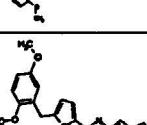


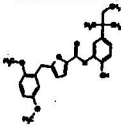
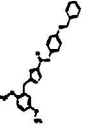
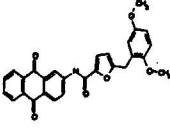
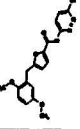
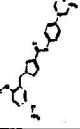
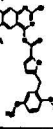
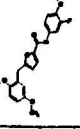
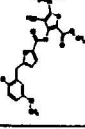
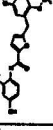
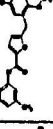
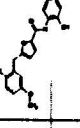
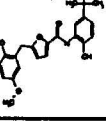


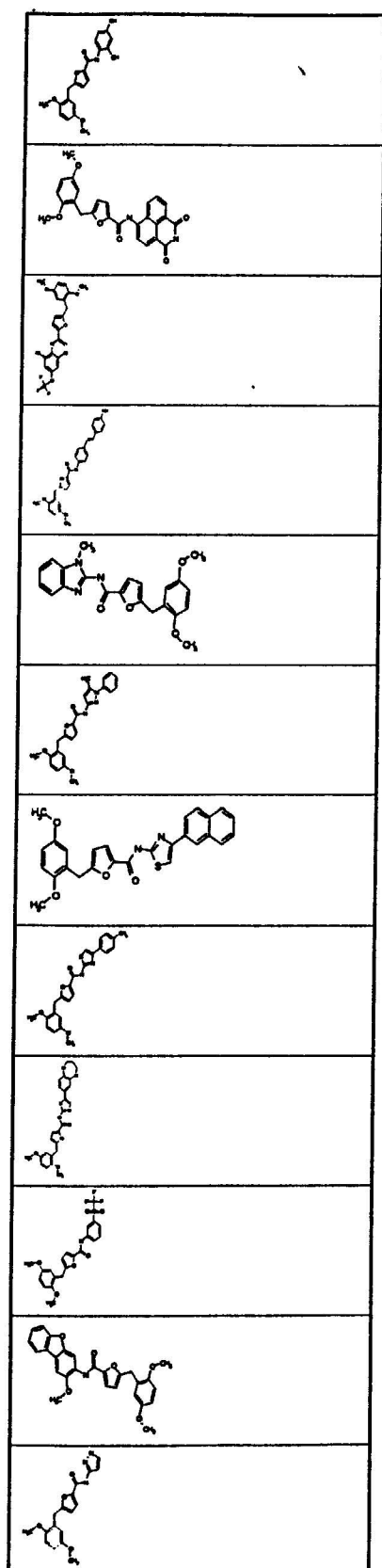


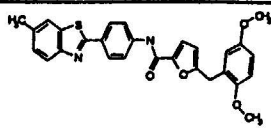
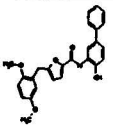
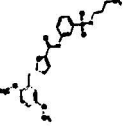
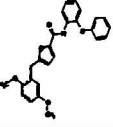
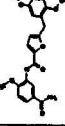
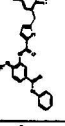
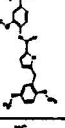
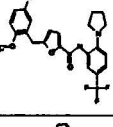
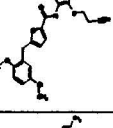
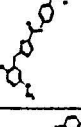
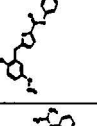
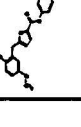


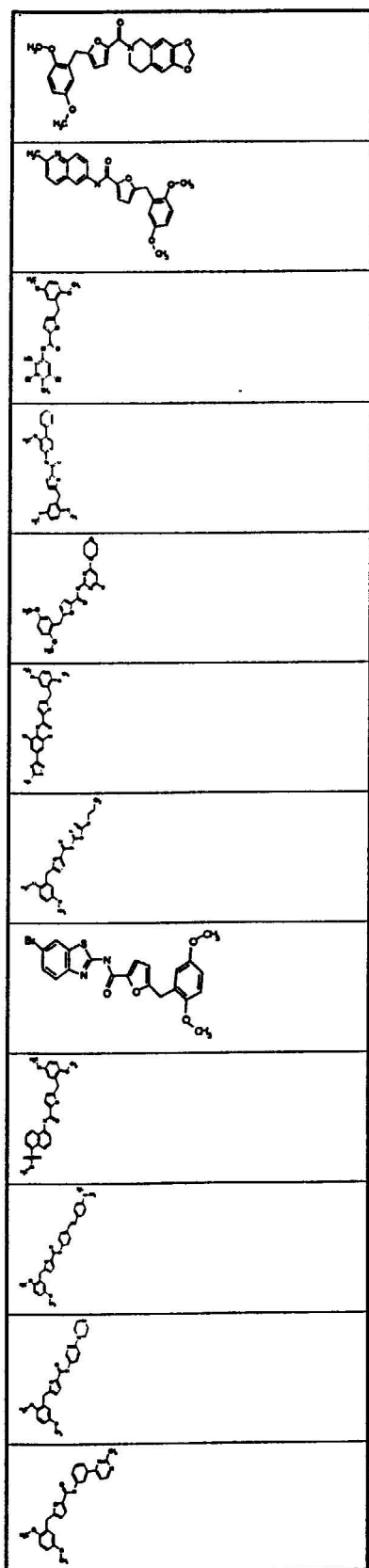


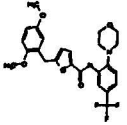
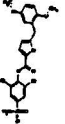
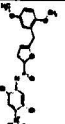
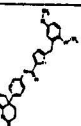
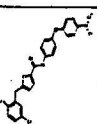
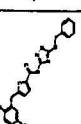
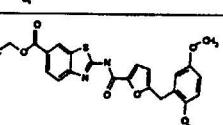
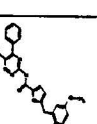
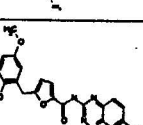
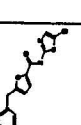
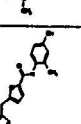
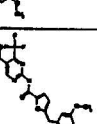













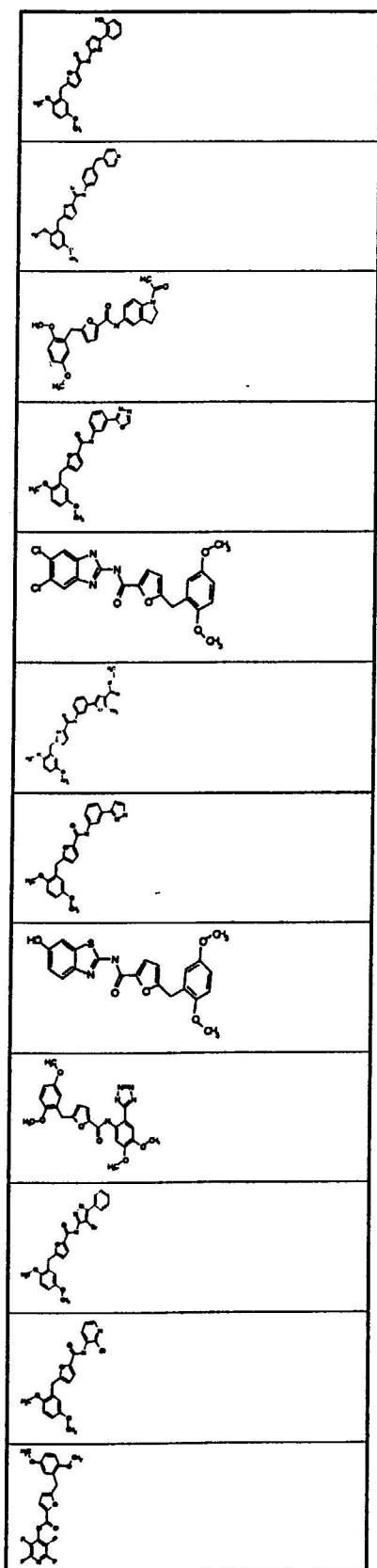













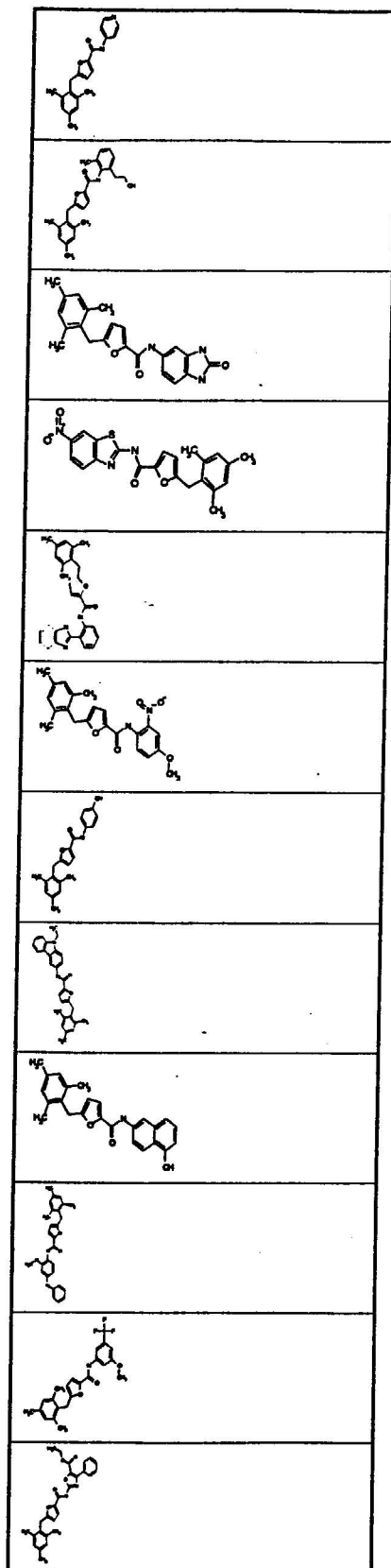


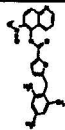
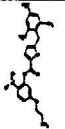
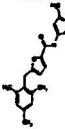
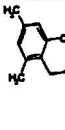
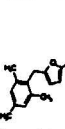
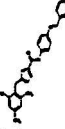
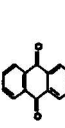
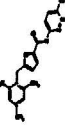
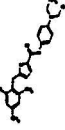
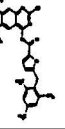
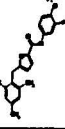
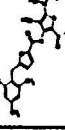













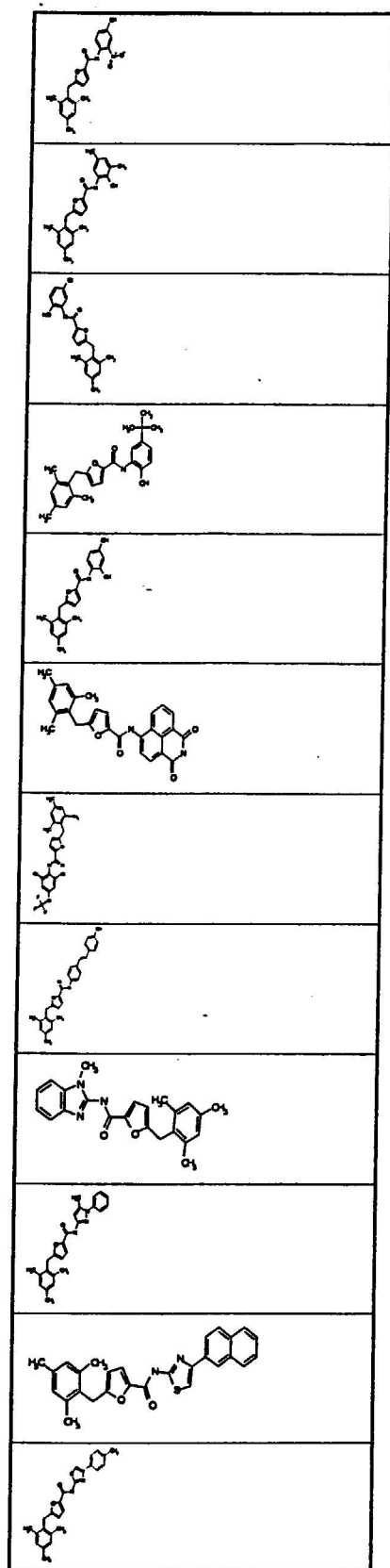


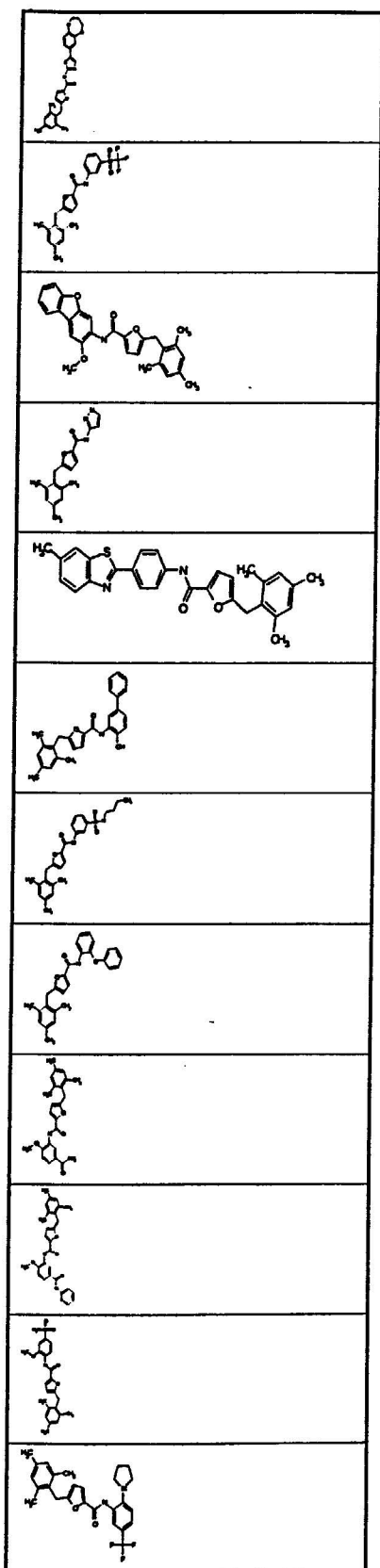
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

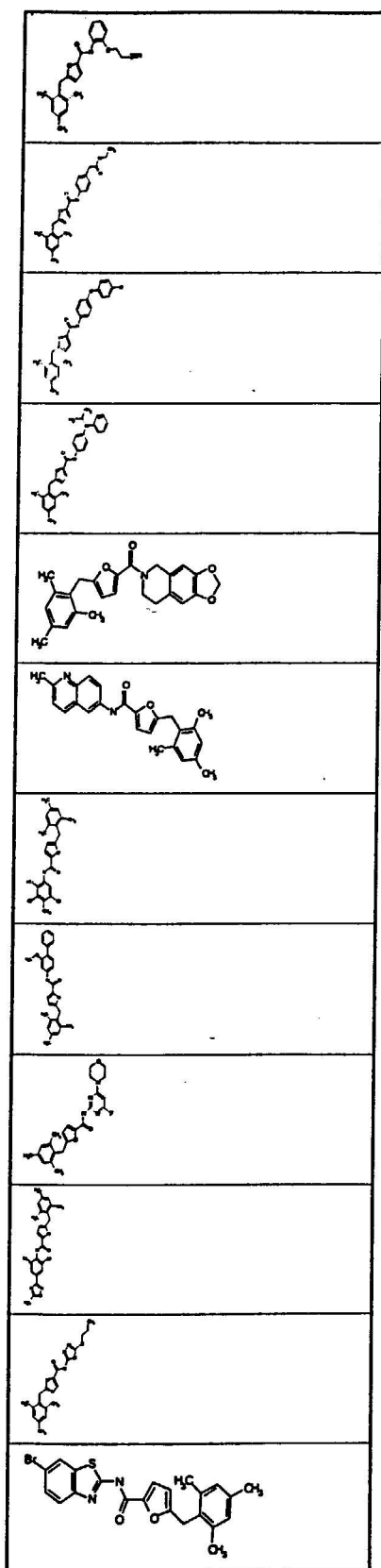


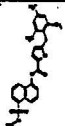
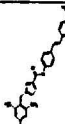
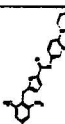
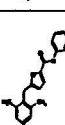
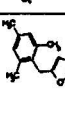
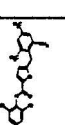
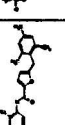
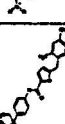
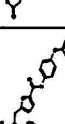
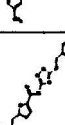
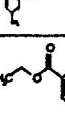
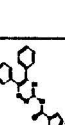


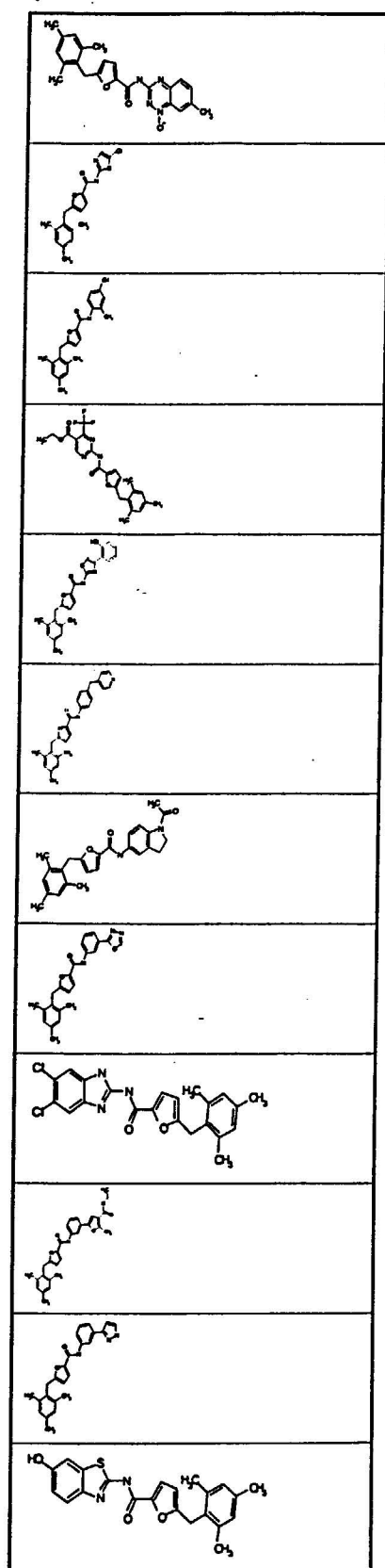
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

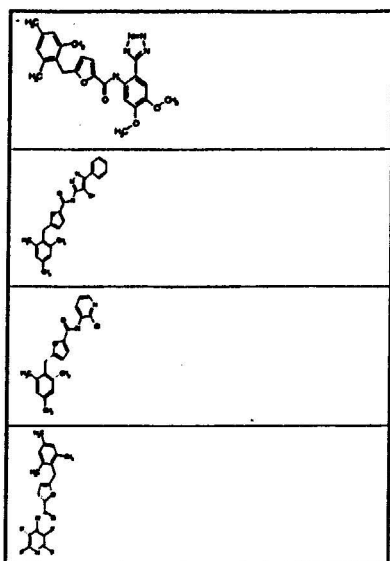


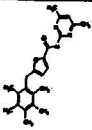
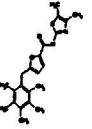
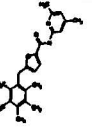
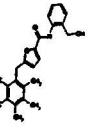
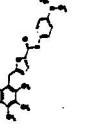
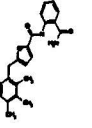
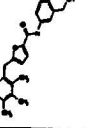
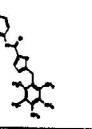
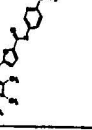
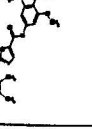
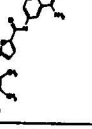
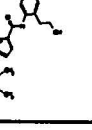


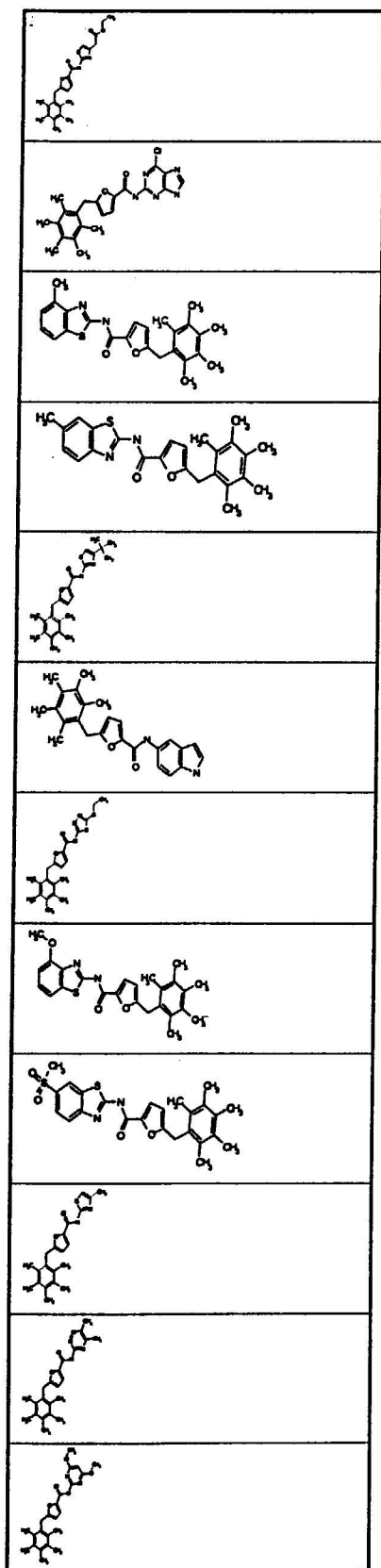


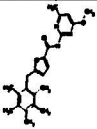
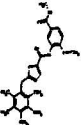
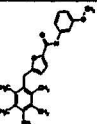
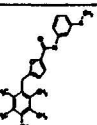
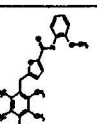
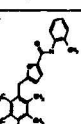
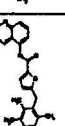
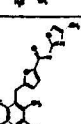
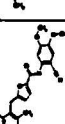
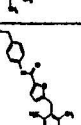
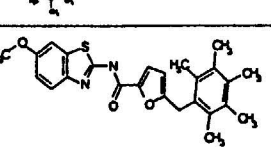
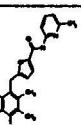
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

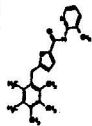
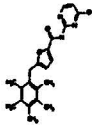
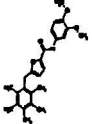
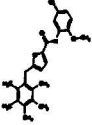
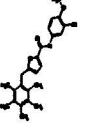
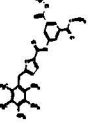
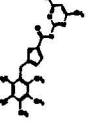
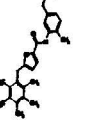
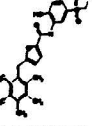
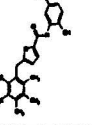
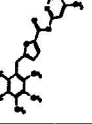
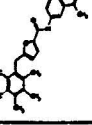


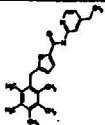
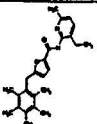
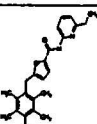
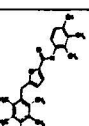
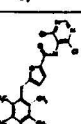
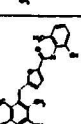
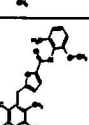
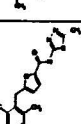
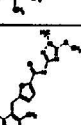
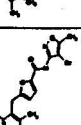
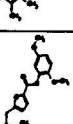
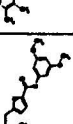


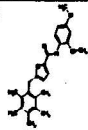
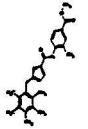
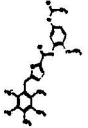
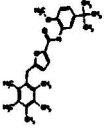
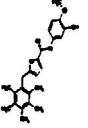
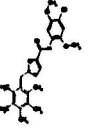
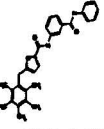
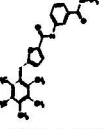
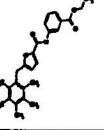
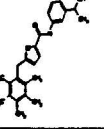
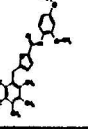
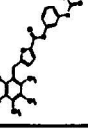
FORMULE	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

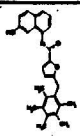
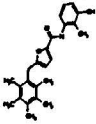
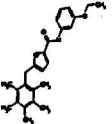
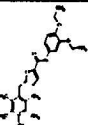
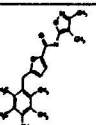
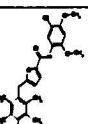
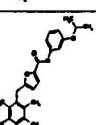
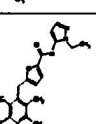
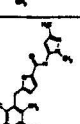
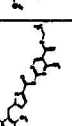
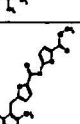
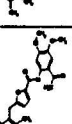


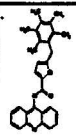
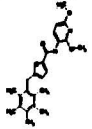
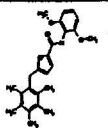
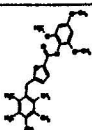
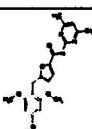
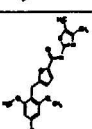
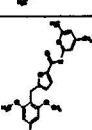
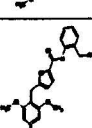
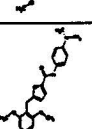
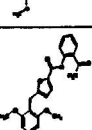
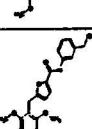
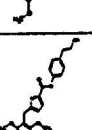
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

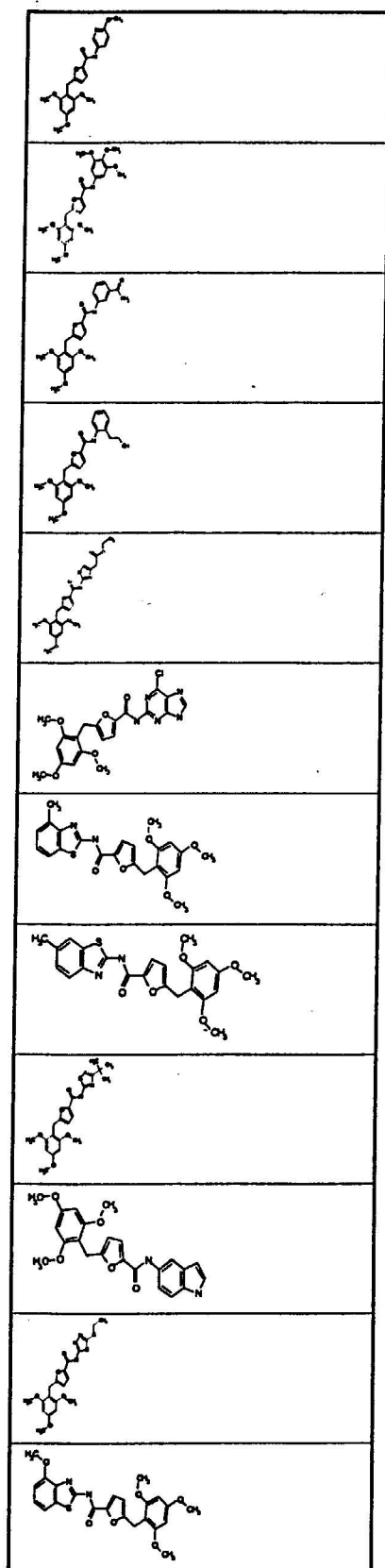
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

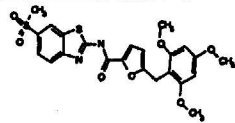
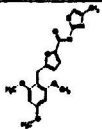
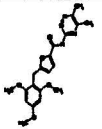
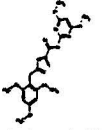
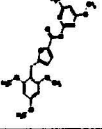
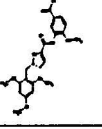
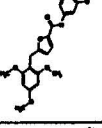
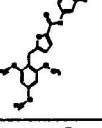
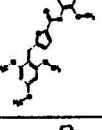
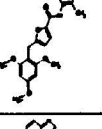
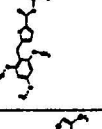
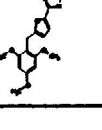
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

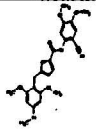
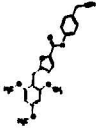
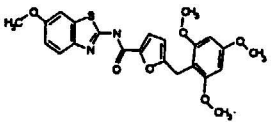
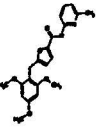
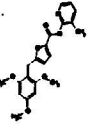
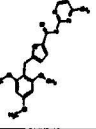
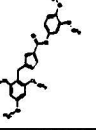
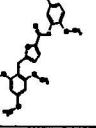
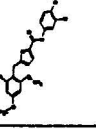
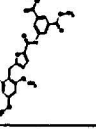
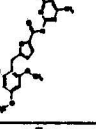
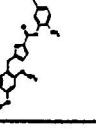
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

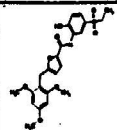
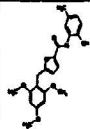
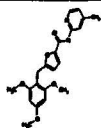
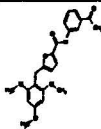
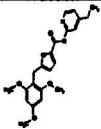
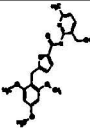
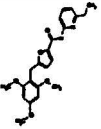
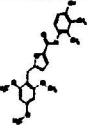
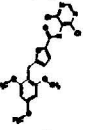
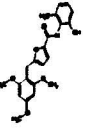
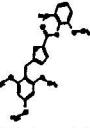
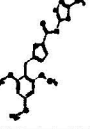
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

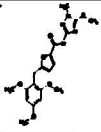
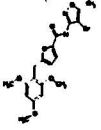
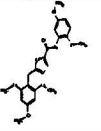
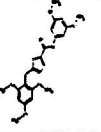
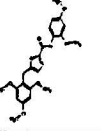
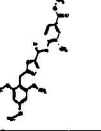
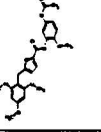
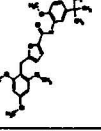
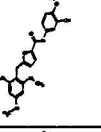
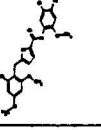
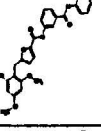
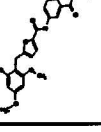
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

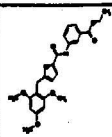
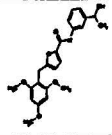
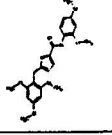
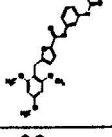
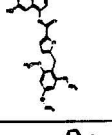
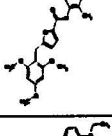
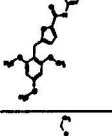
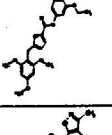
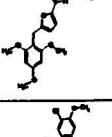
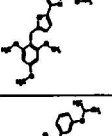
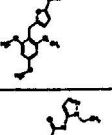
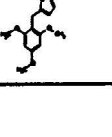


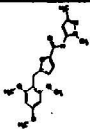
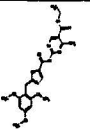
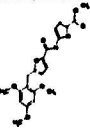
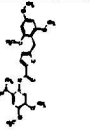
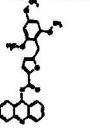
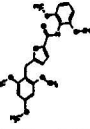
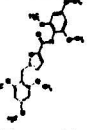
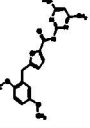
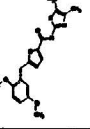
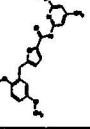
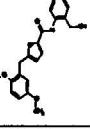
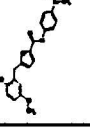
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

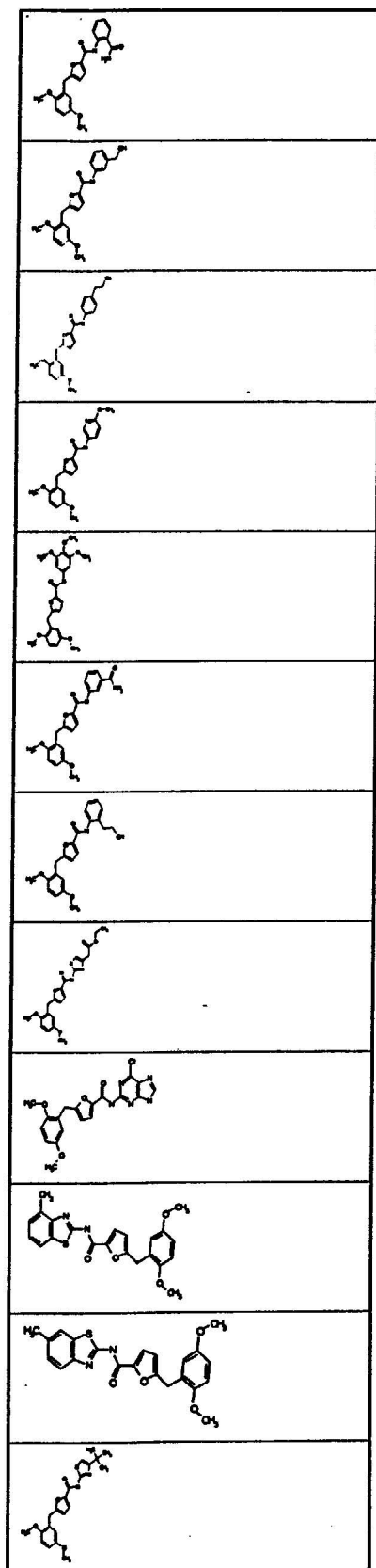













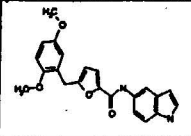
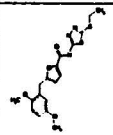
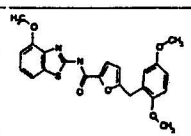
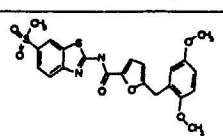
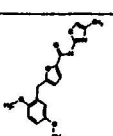
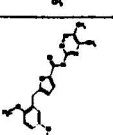
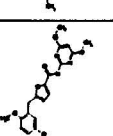
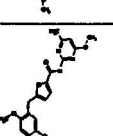
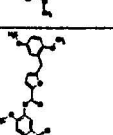
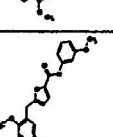
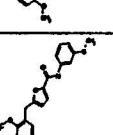
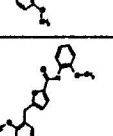
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

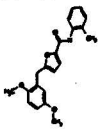
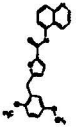
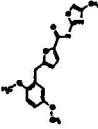
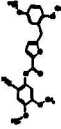
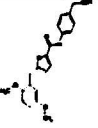
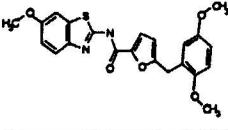
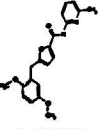
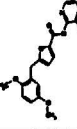
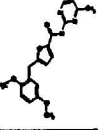
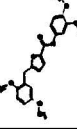
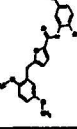
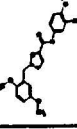













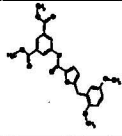
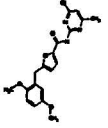
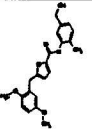
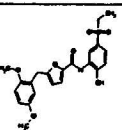
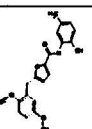
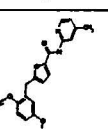
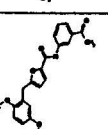
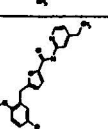
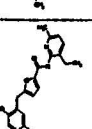
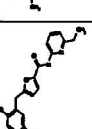
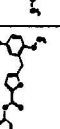
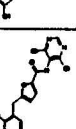
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

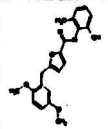
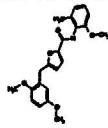
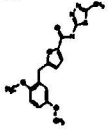
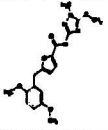
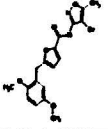
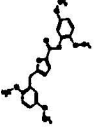
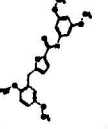
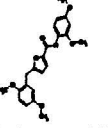
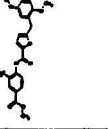
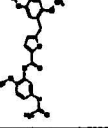
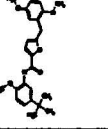
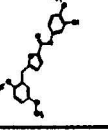
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

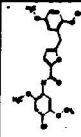
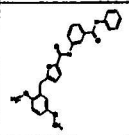
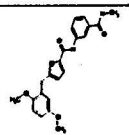
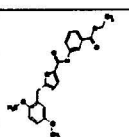
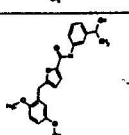
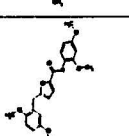
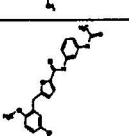
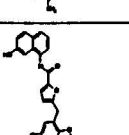
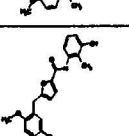
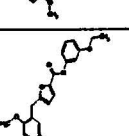
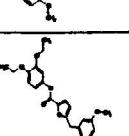
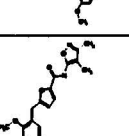


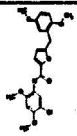
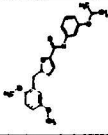
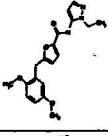
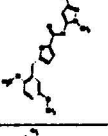
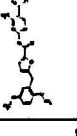
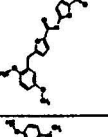
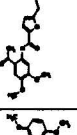
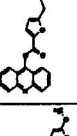
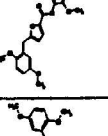
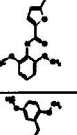
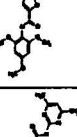
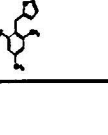













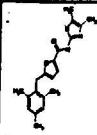
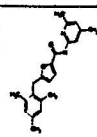
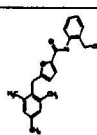
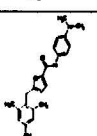
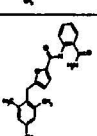
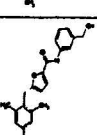
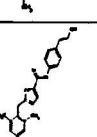
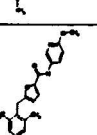
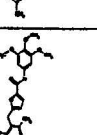
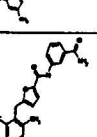
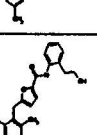
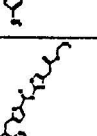
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

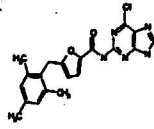
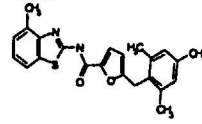
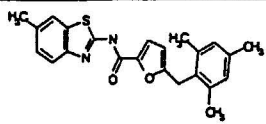
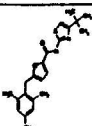
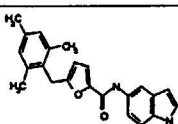
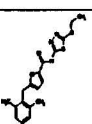
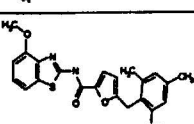
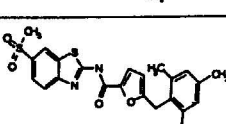
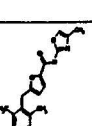
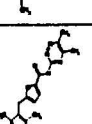
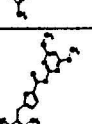
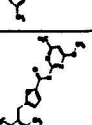
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

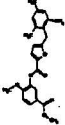
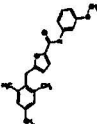
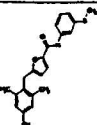
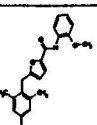
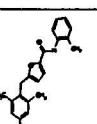
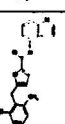
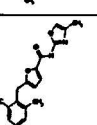
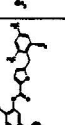
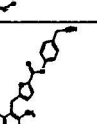
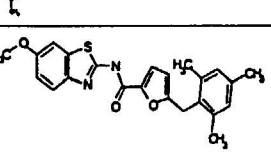
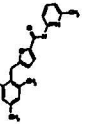
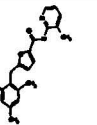
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

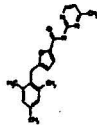
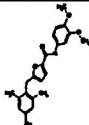
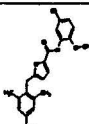
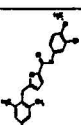
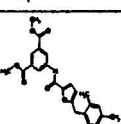
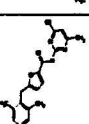
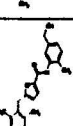
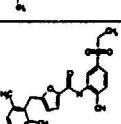
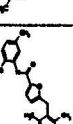
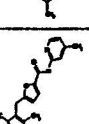
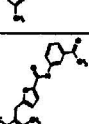
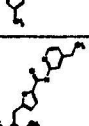
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

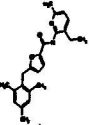
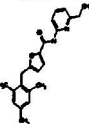
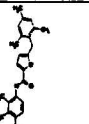
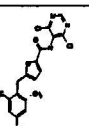
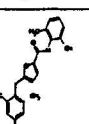
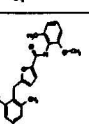
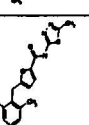
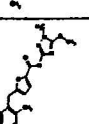
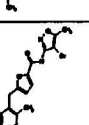
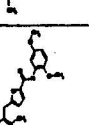
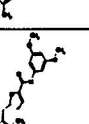
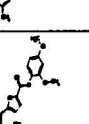
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

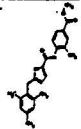
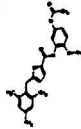
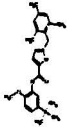
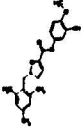
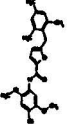
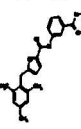
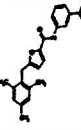
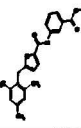
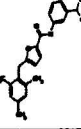
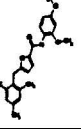
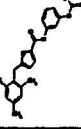
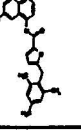
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

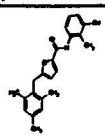
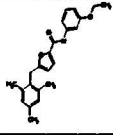
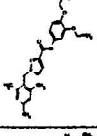
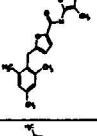
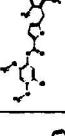
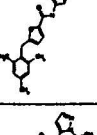
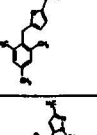
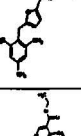
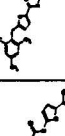
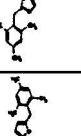
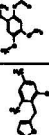
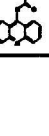













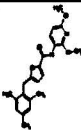
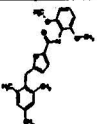
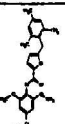
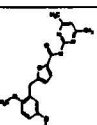
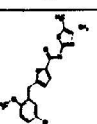
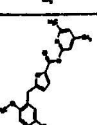
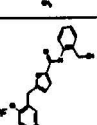
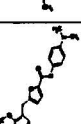
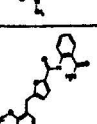
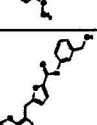
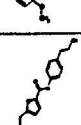
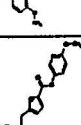
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

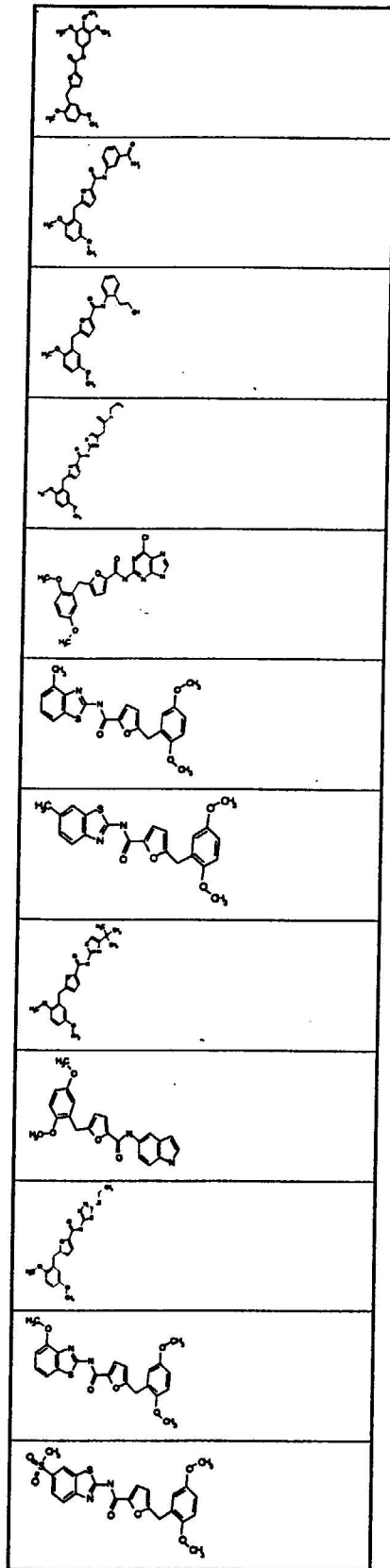
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

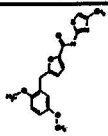
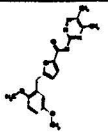
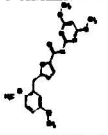
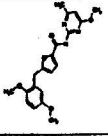
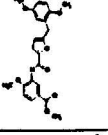
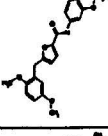
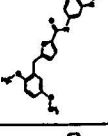
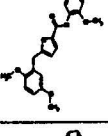
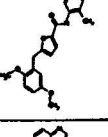
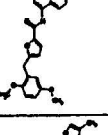
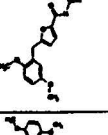
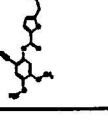
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

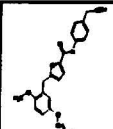
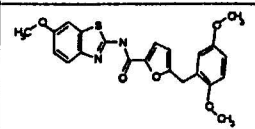
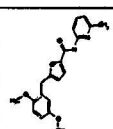
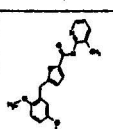
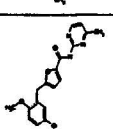
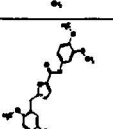
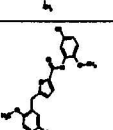
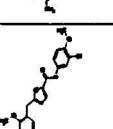
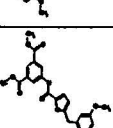
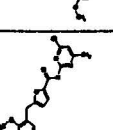
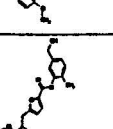
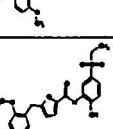
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

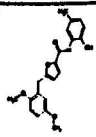
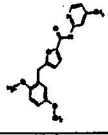
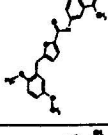
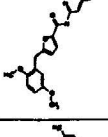
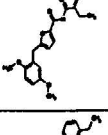
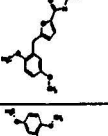
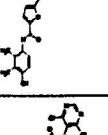
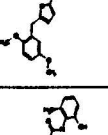
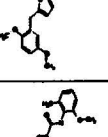
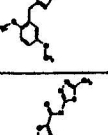
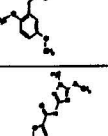
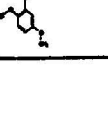
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

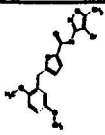
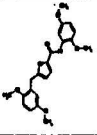
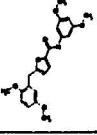
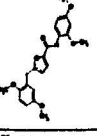
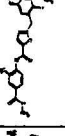
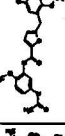
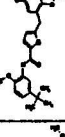
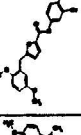
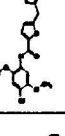
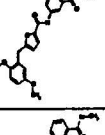
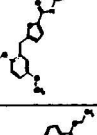
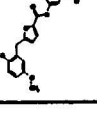
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

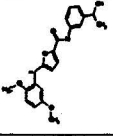
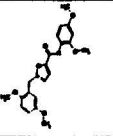
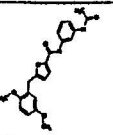
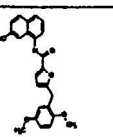
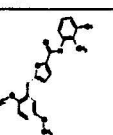
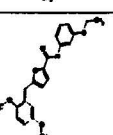
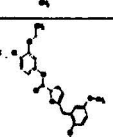
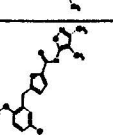
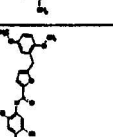
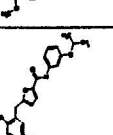
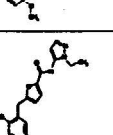
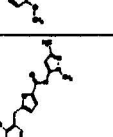


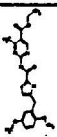
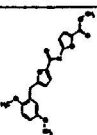
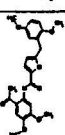
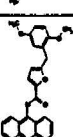
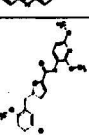
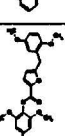
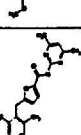
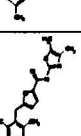
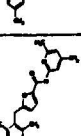
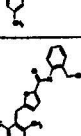
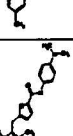
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

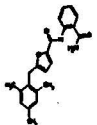
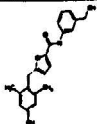
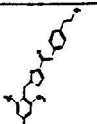
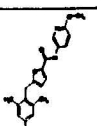
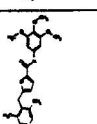
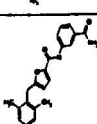
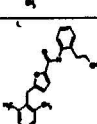
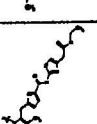
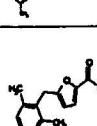
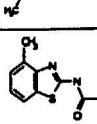
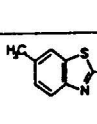
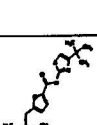













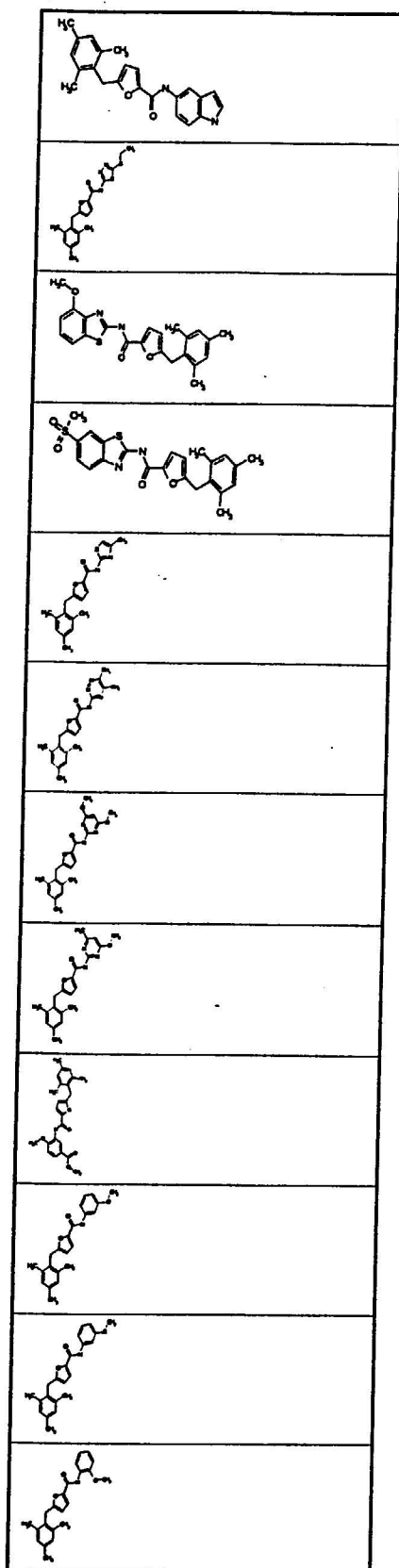
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

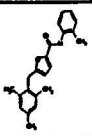
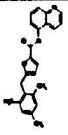
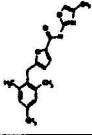
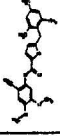
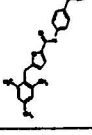
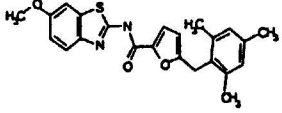
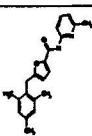
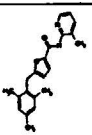
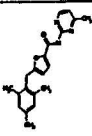
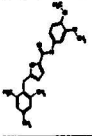
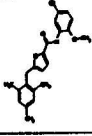
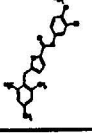
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

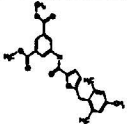
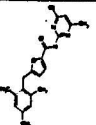
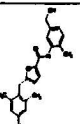
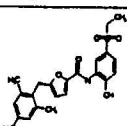
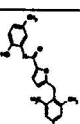
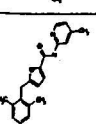
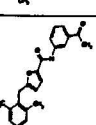
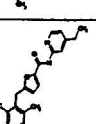
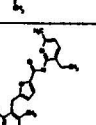
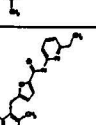
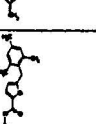
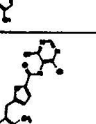
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

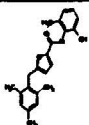
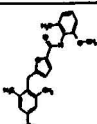
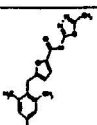
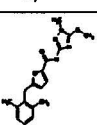
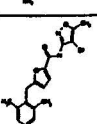
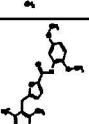
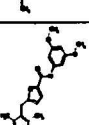
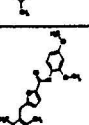
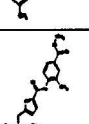
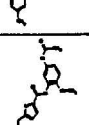
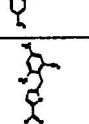
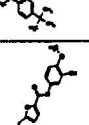
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

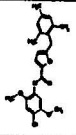
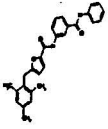
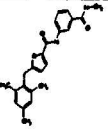
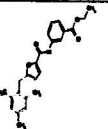
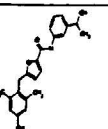
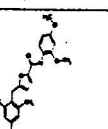
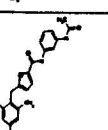
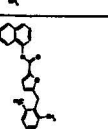
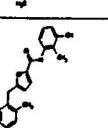
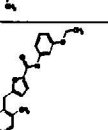
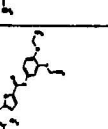
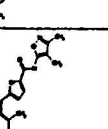













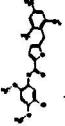
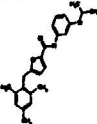
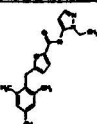
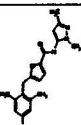
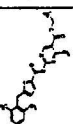
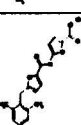
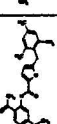
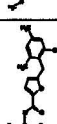
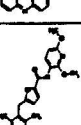
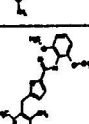
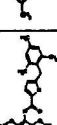


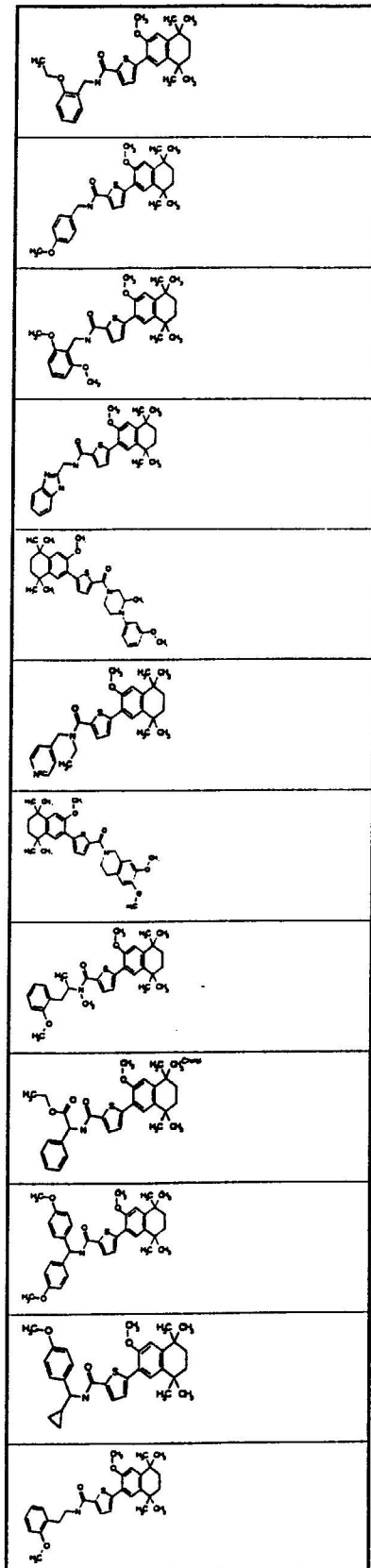
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

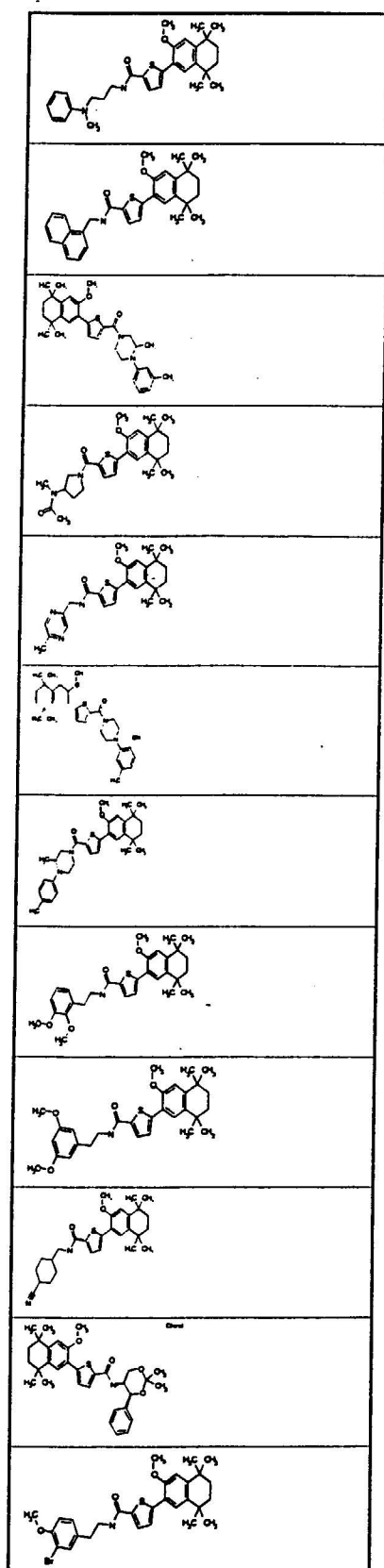
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

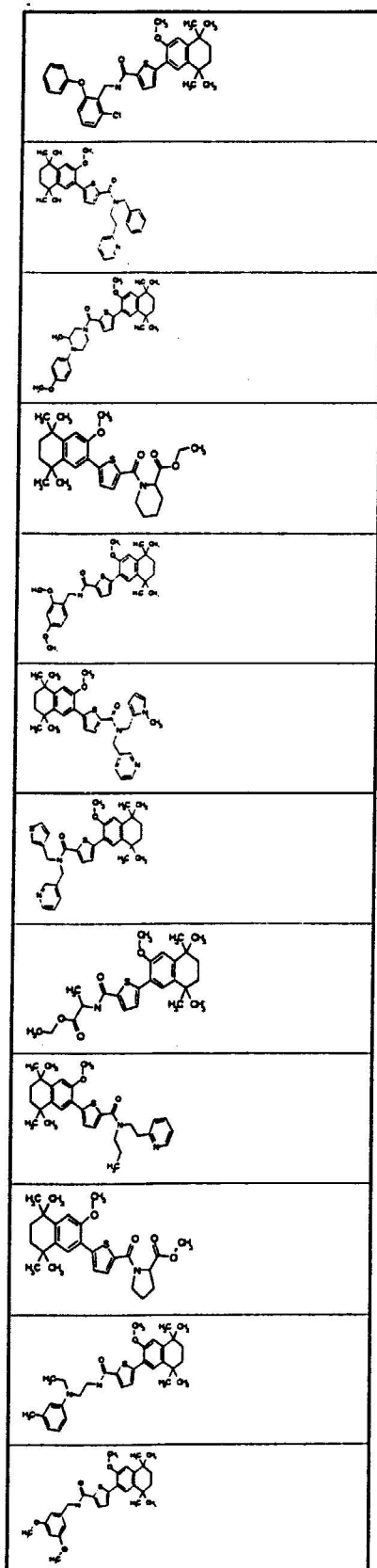
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

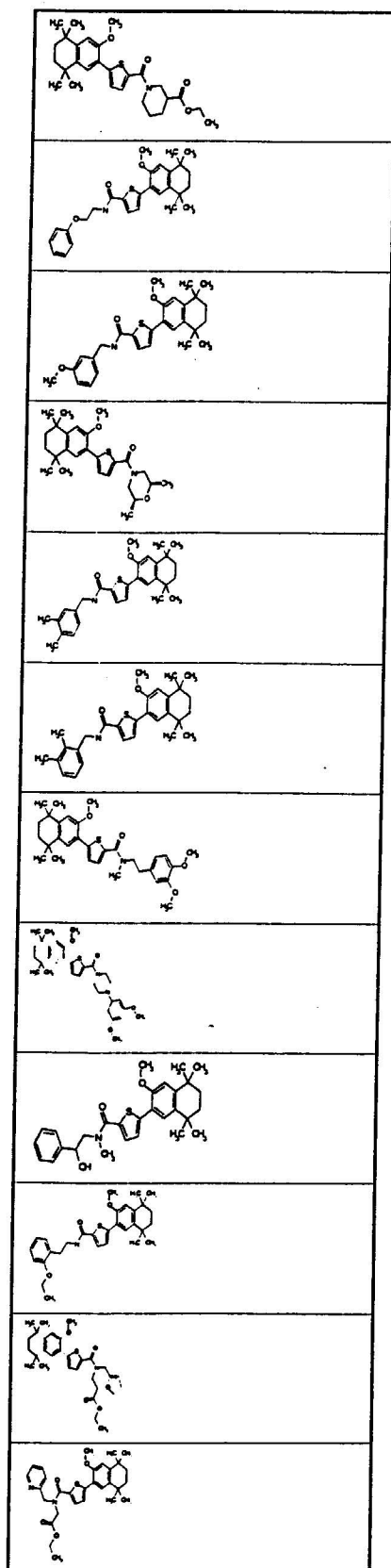
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

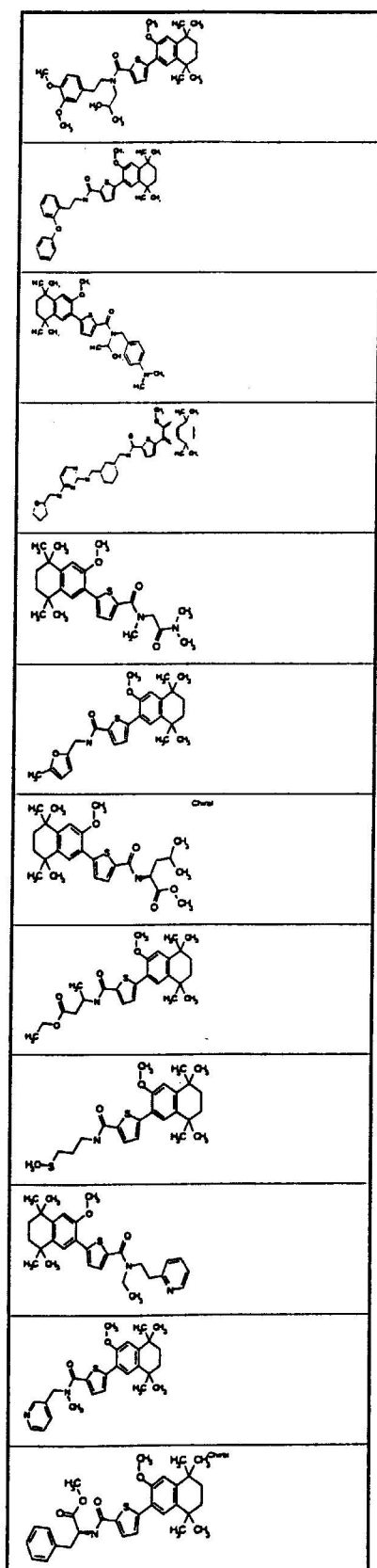
FORMULE	
	Chem
	Chem
	Chem

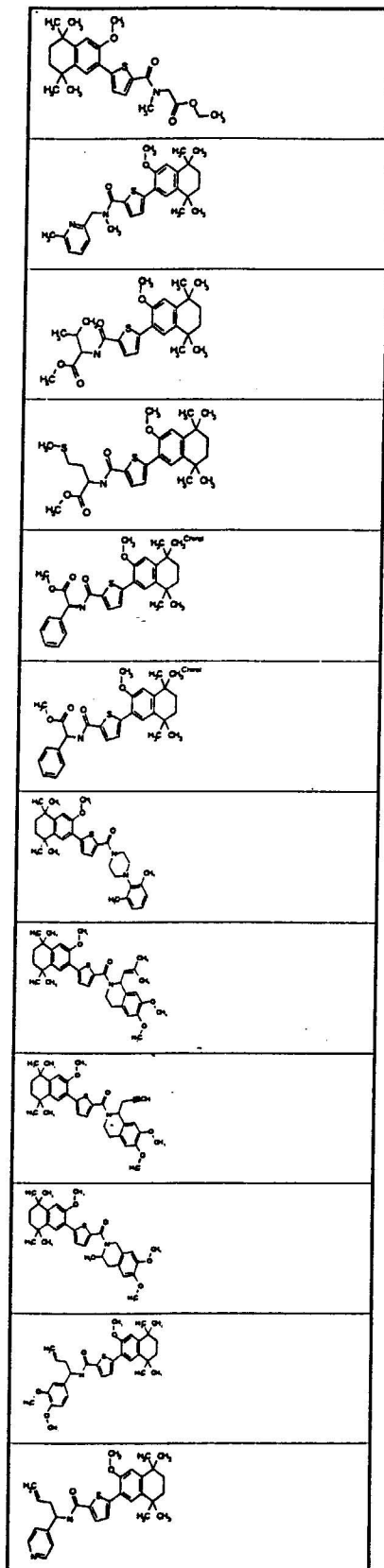


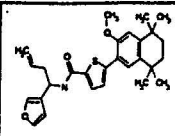
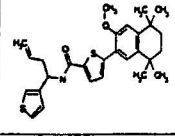
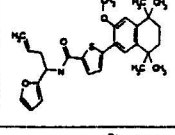
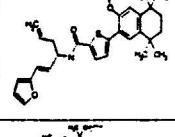
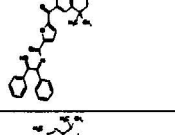
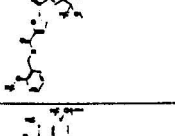
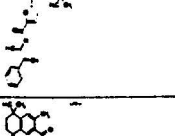
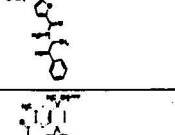
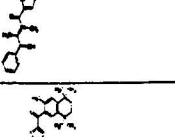
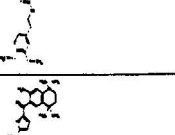
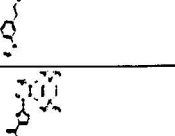


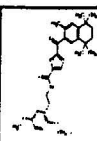
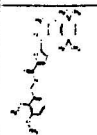
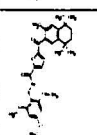
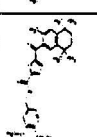
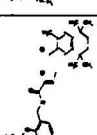
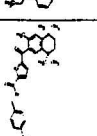
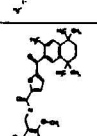
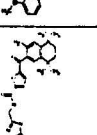
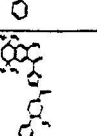
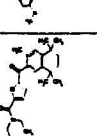
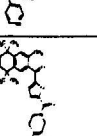
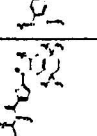


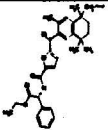
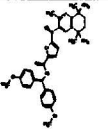
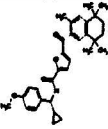
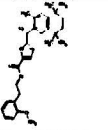
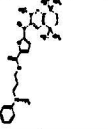
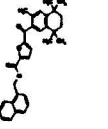
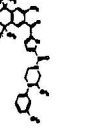
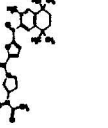
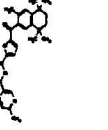
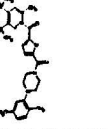
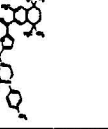
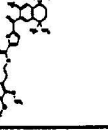


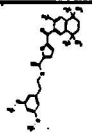
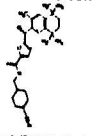
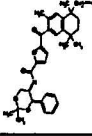
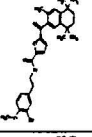
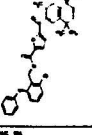
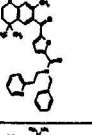
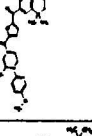
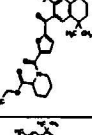
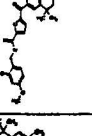
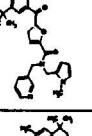
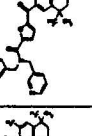
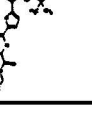


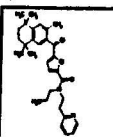
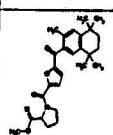
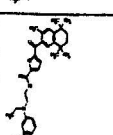
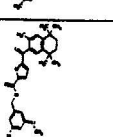
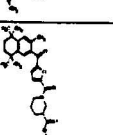
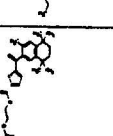
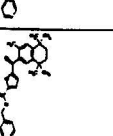
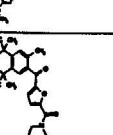
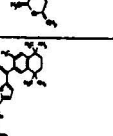
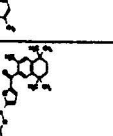
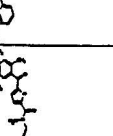
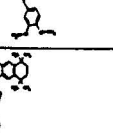


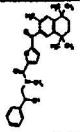
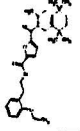
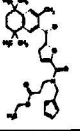
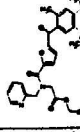
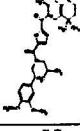
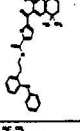
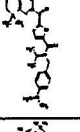
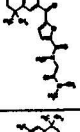
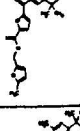
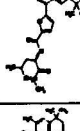
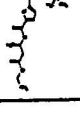












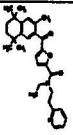
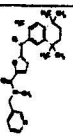
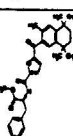
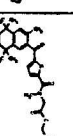
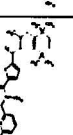
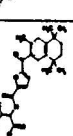
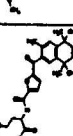
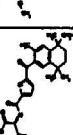
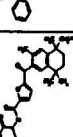
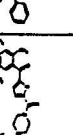
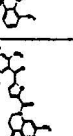
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

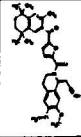
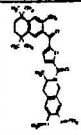
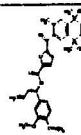
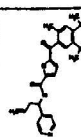
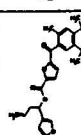
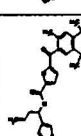
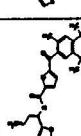
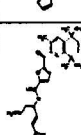
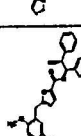
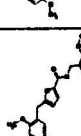
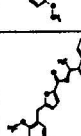
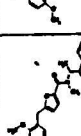
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

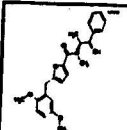
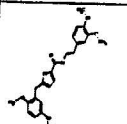
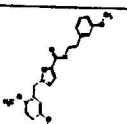
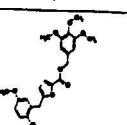
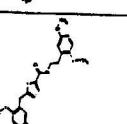
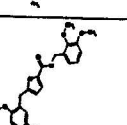
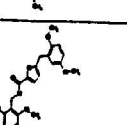
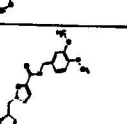
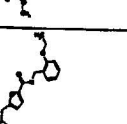
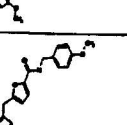
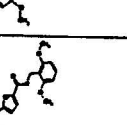
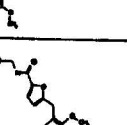
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

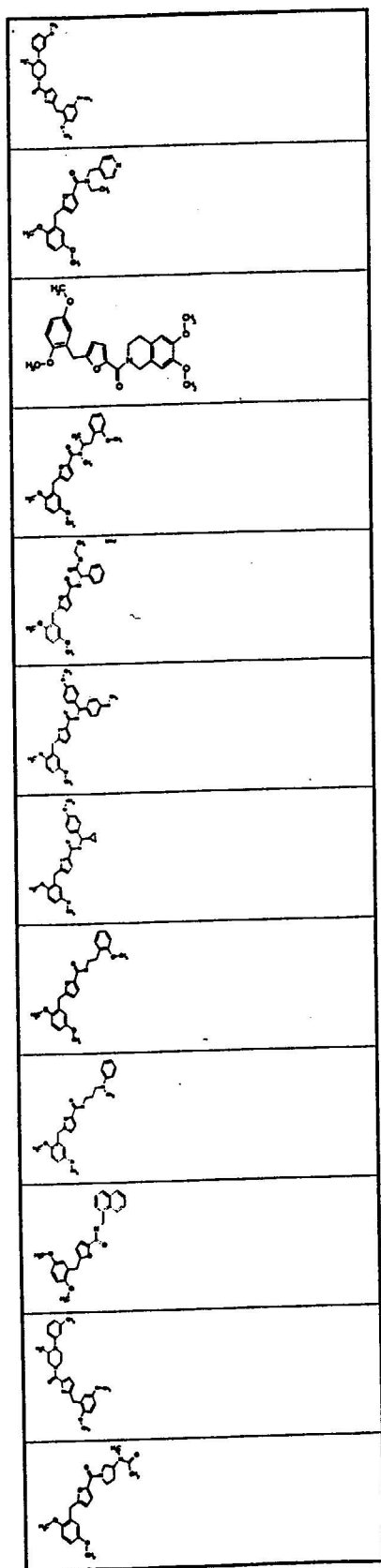
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

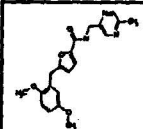
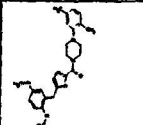
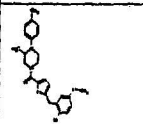
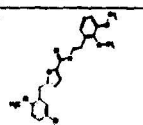
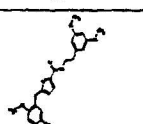
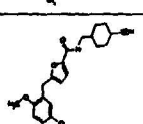
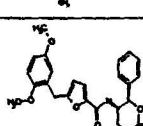
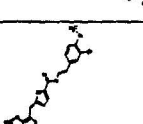
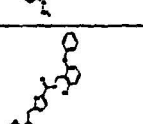
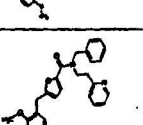
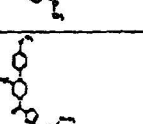
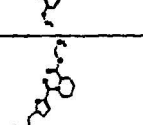
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

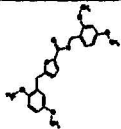
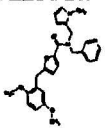
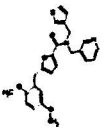
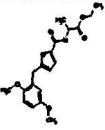
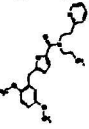
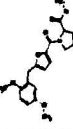
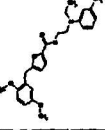
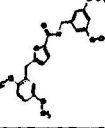
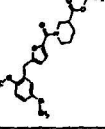
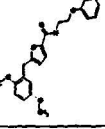
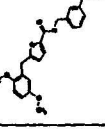
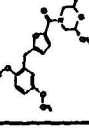
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

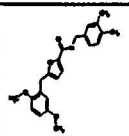
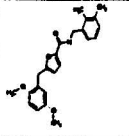
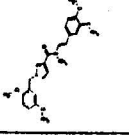
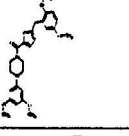
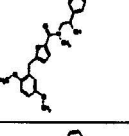
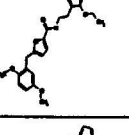
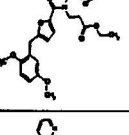
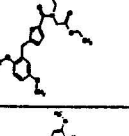
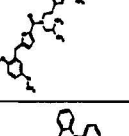
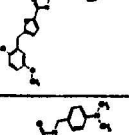
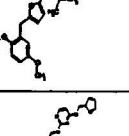
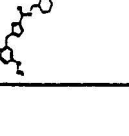
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

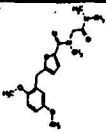
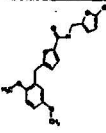
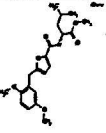
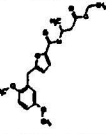
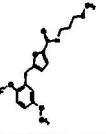
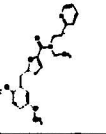
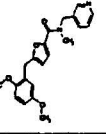
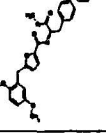
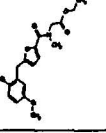
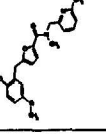
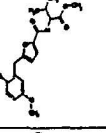
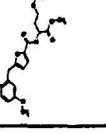
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

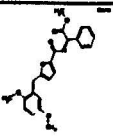
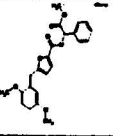
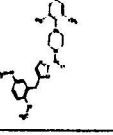
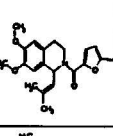
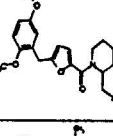
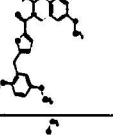
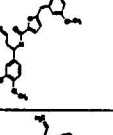
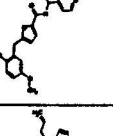
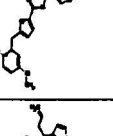
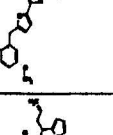
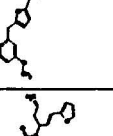
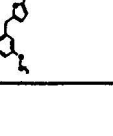


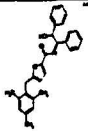
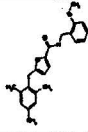
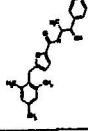
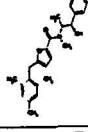
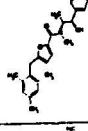
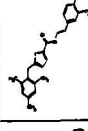
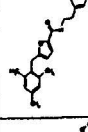
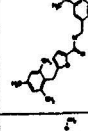
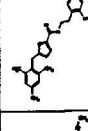
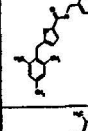
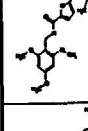
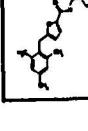
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

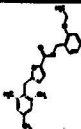
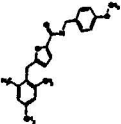
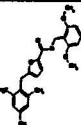
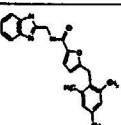
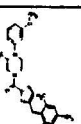
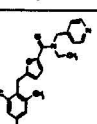
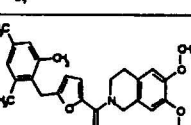
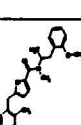
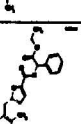
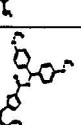
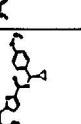
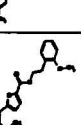
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

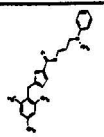
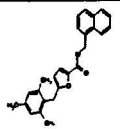
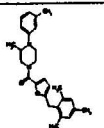
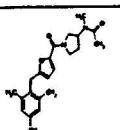
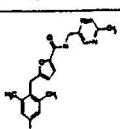
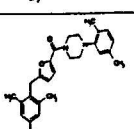
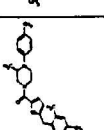
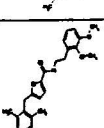
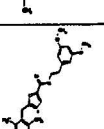
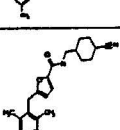
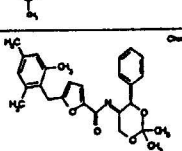
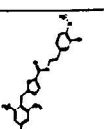
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

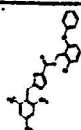
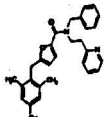
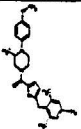
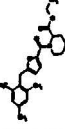
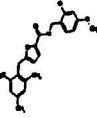
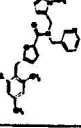
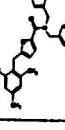
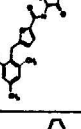
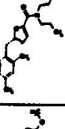
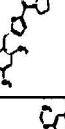
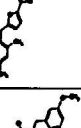
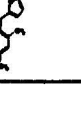
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

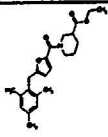
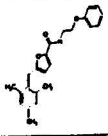
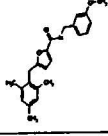
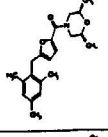
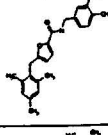
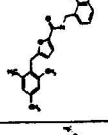
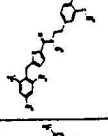
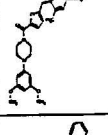
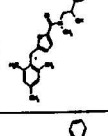
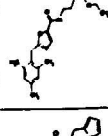
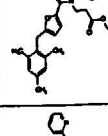
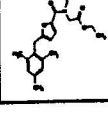













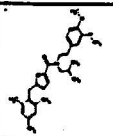
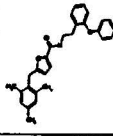
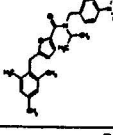
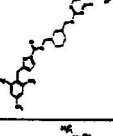
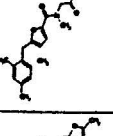
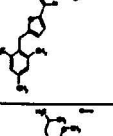
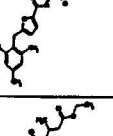
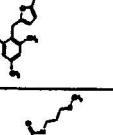
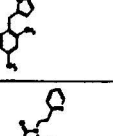
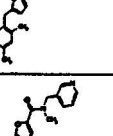
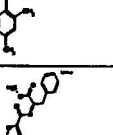
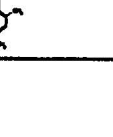
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

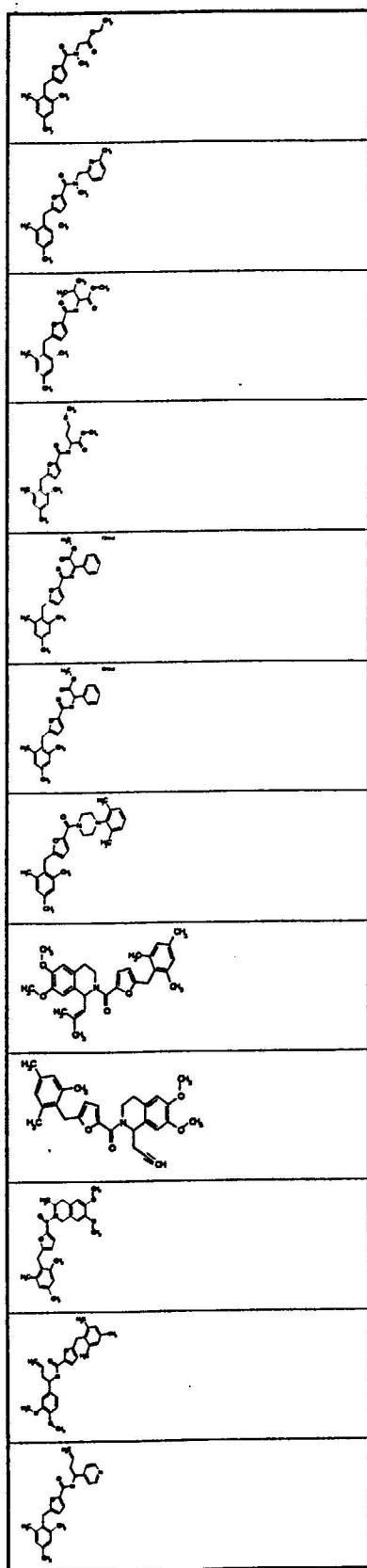













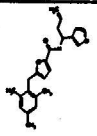
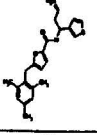
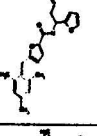
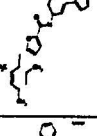
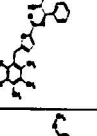
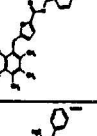
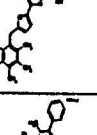
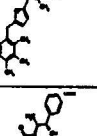
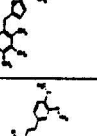
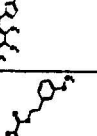
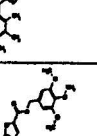
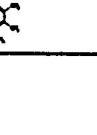













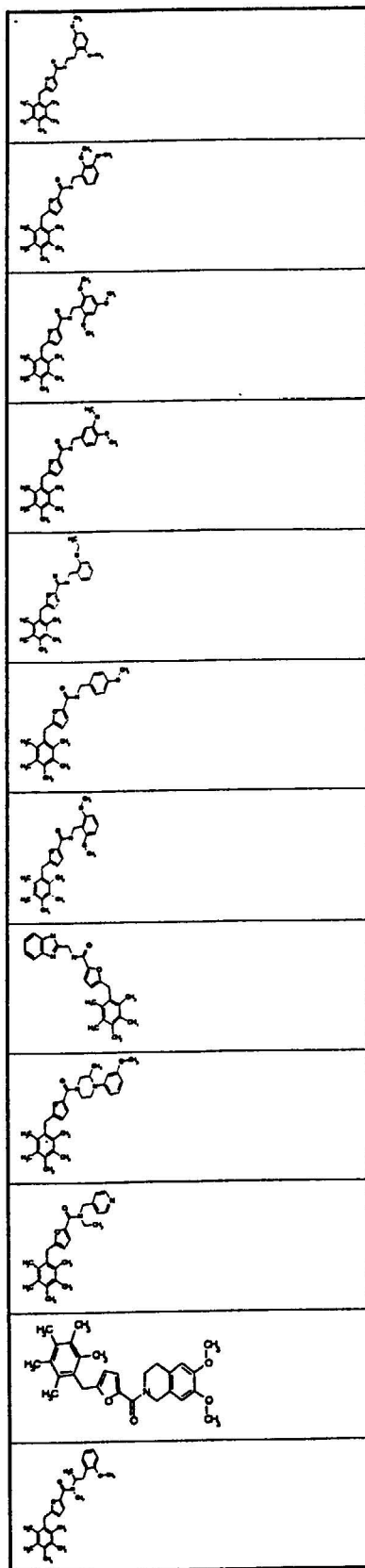
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

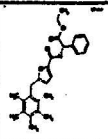
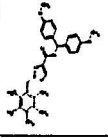
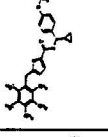
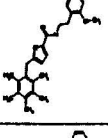
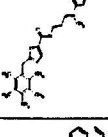
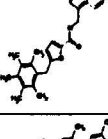
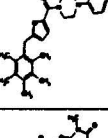
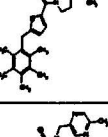
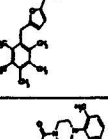
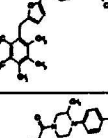
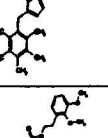
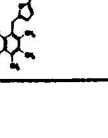
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

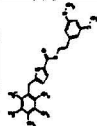
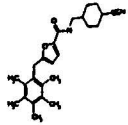
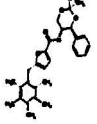
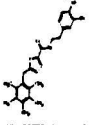
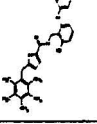
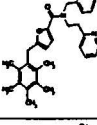
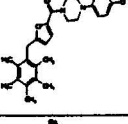
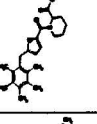
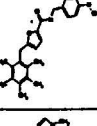
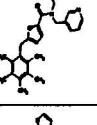
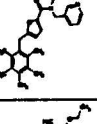
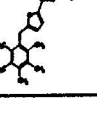
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

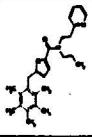
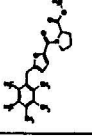
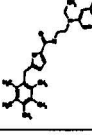
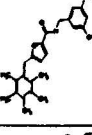
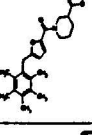
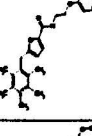
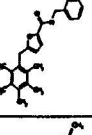
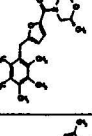
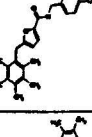
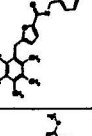
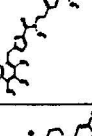
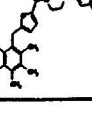


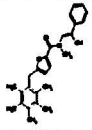
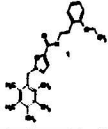
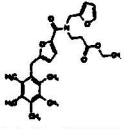
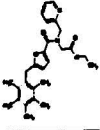
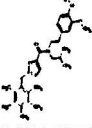
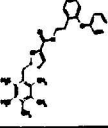
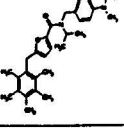
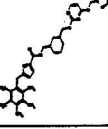
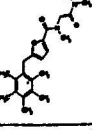
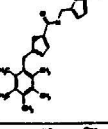
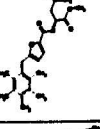
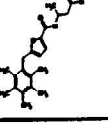
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

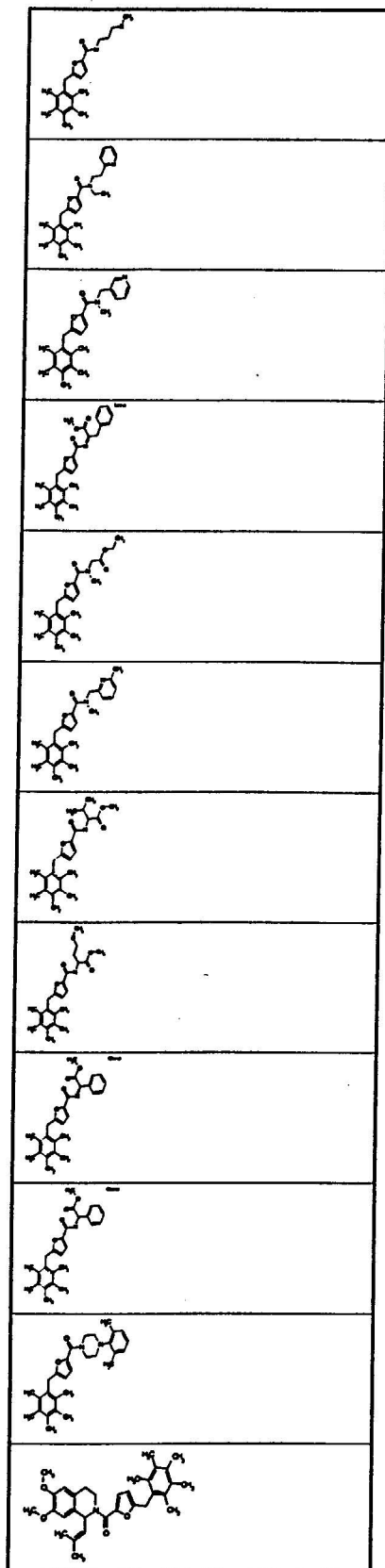


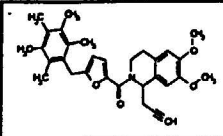
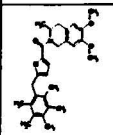
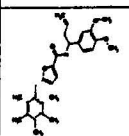
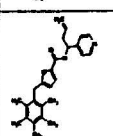
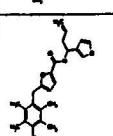
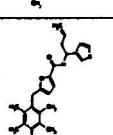
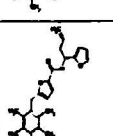
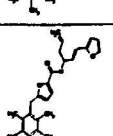
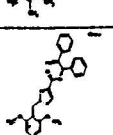
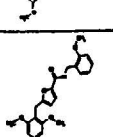
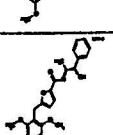
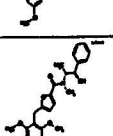













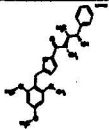
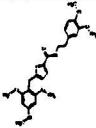
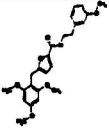
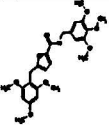
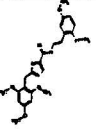
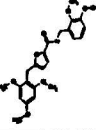
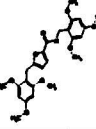
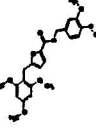
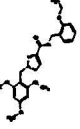
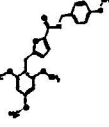
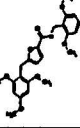
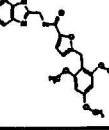













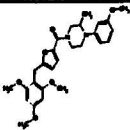
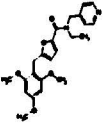
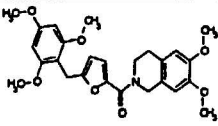
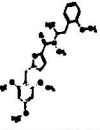
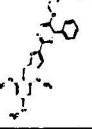
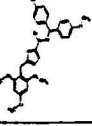
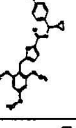
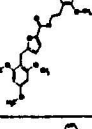
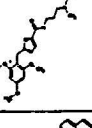
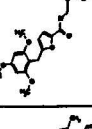
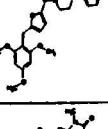
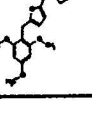













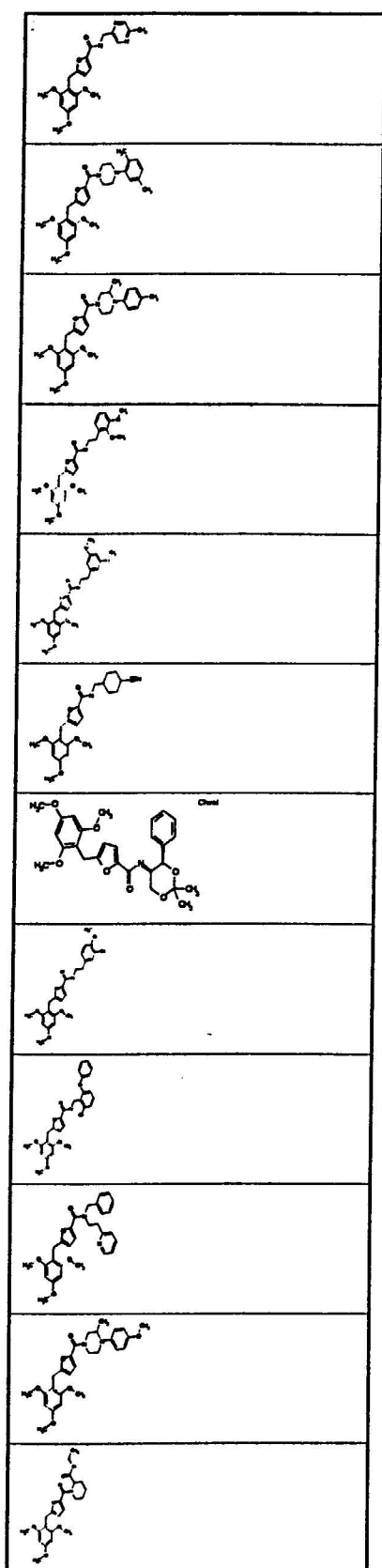













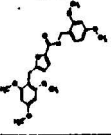
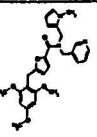
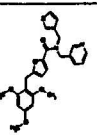
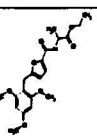
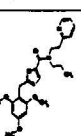
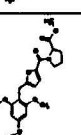
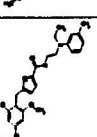
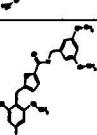
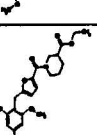
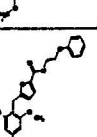
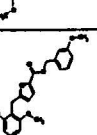
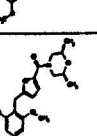


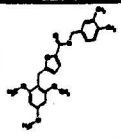
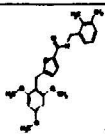
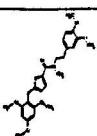
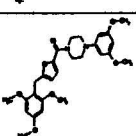
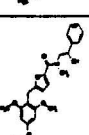
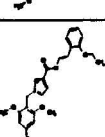
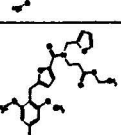
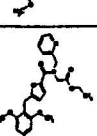
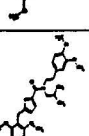
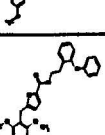
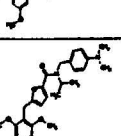
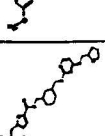
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

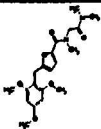
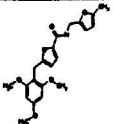
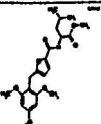
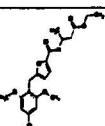
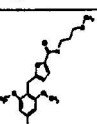
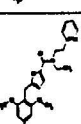
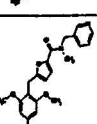
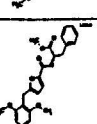
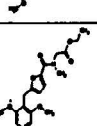
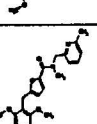
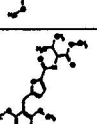
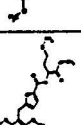
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

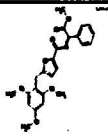
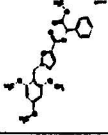
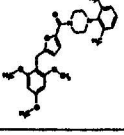
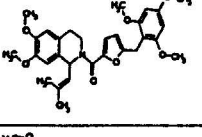
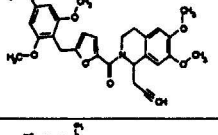
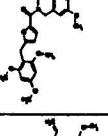
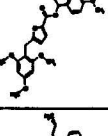
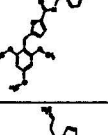
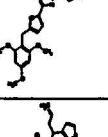
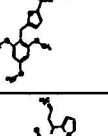
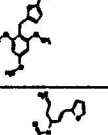
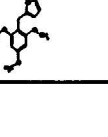













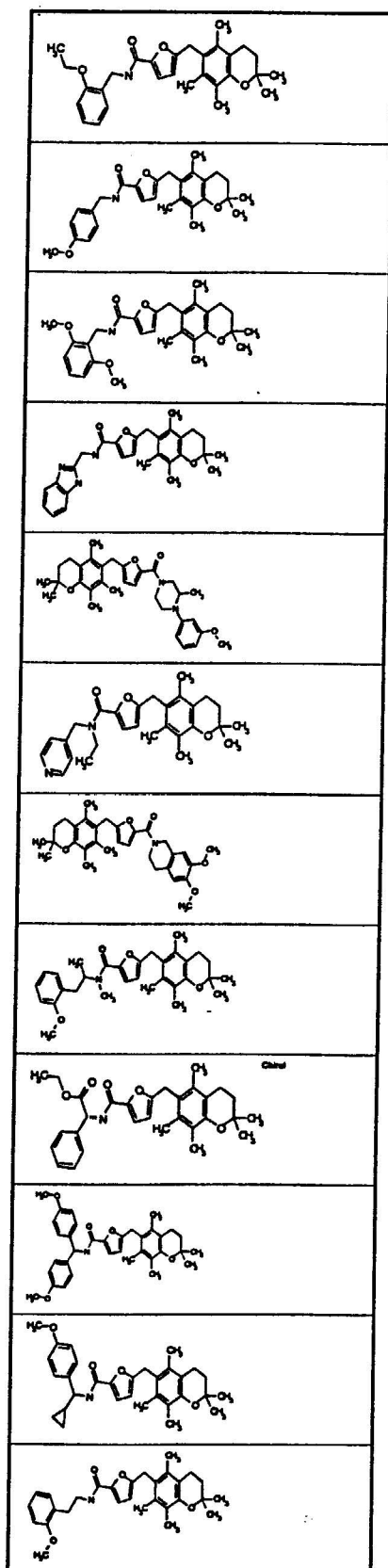


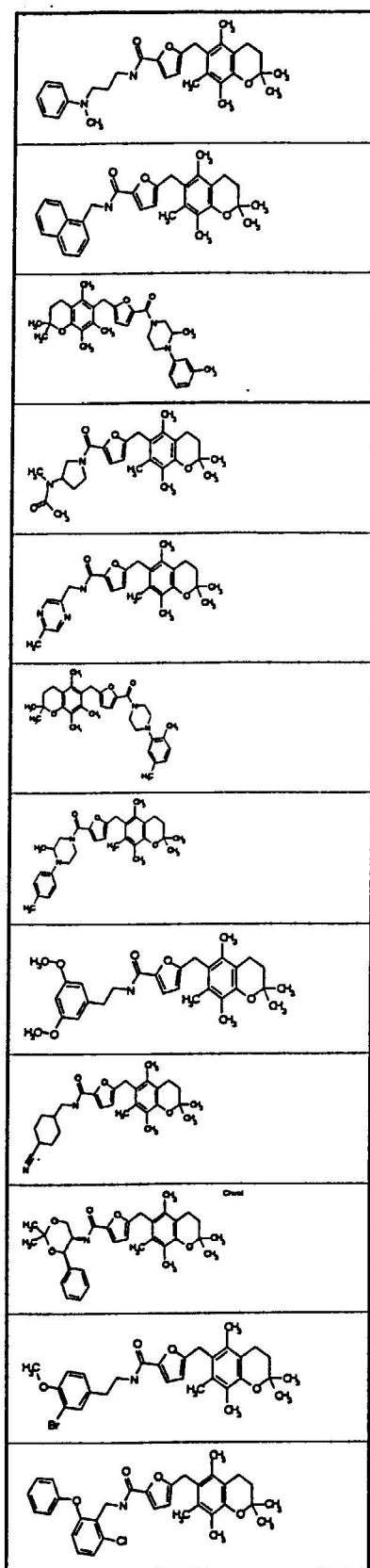
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

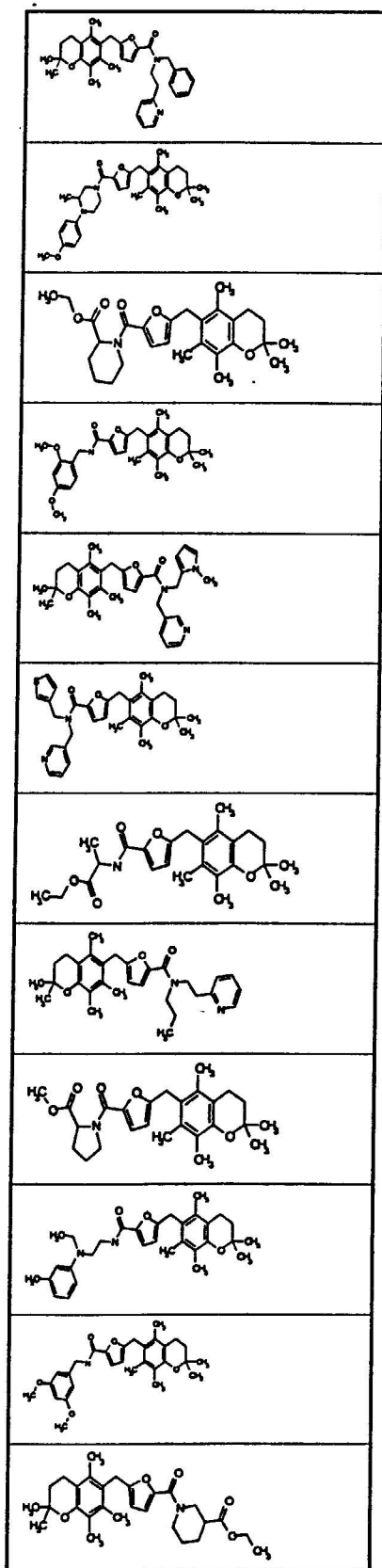
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

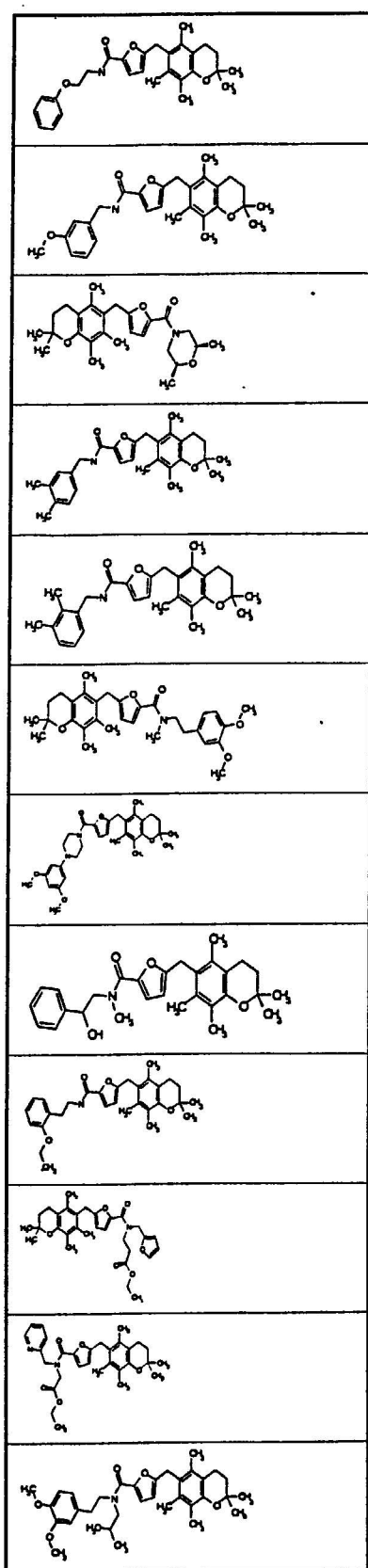
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

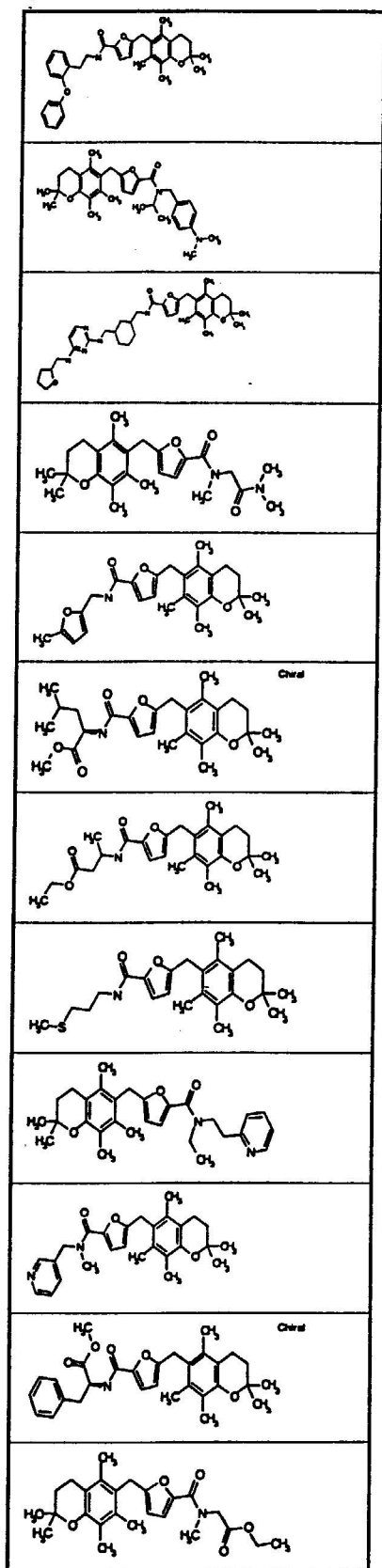













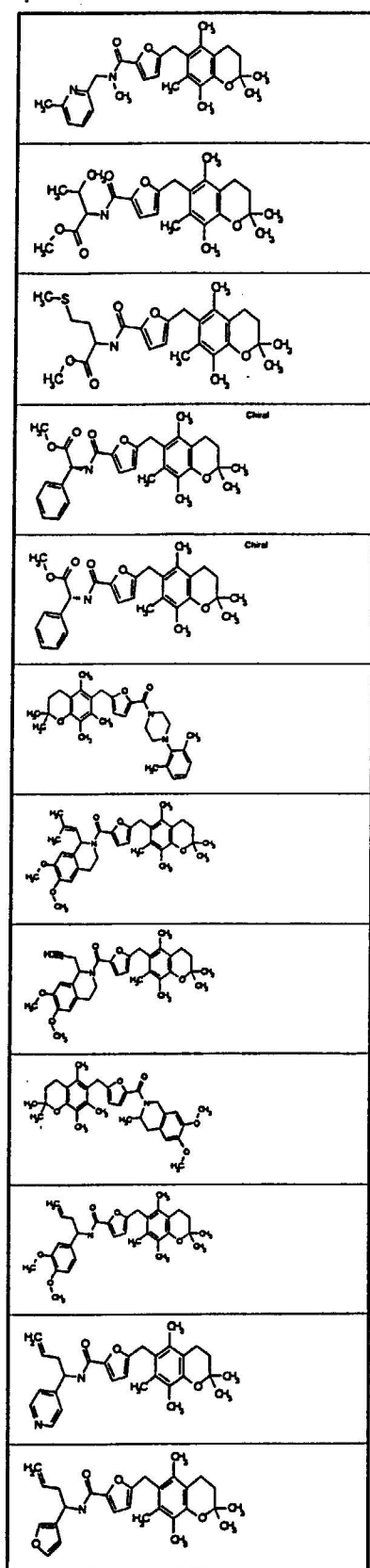


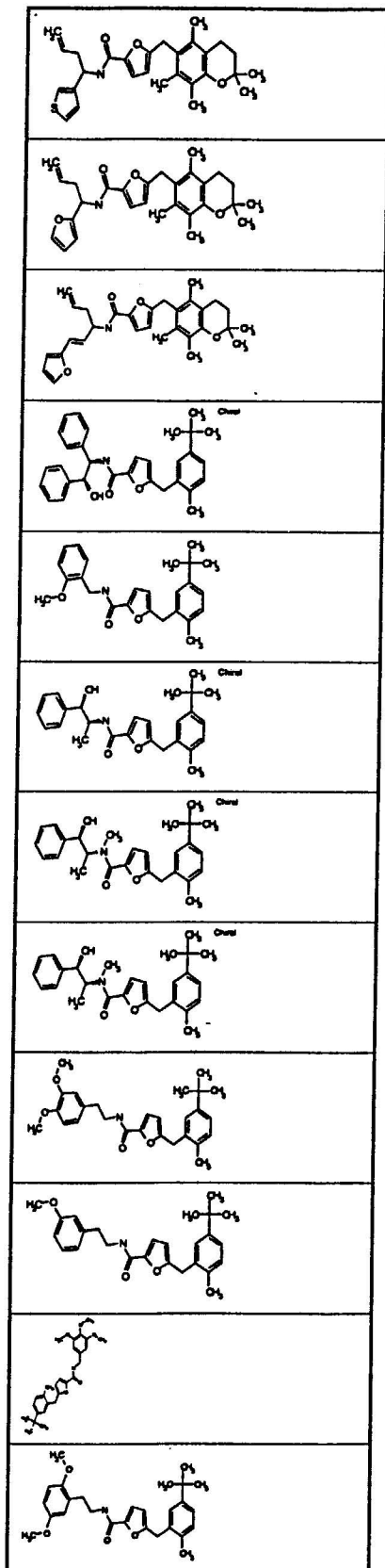


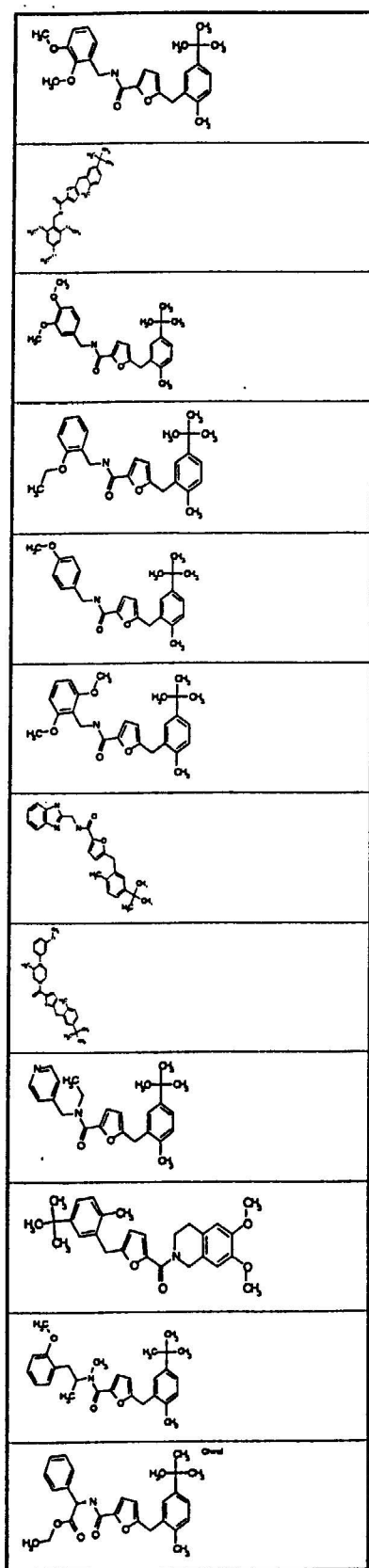


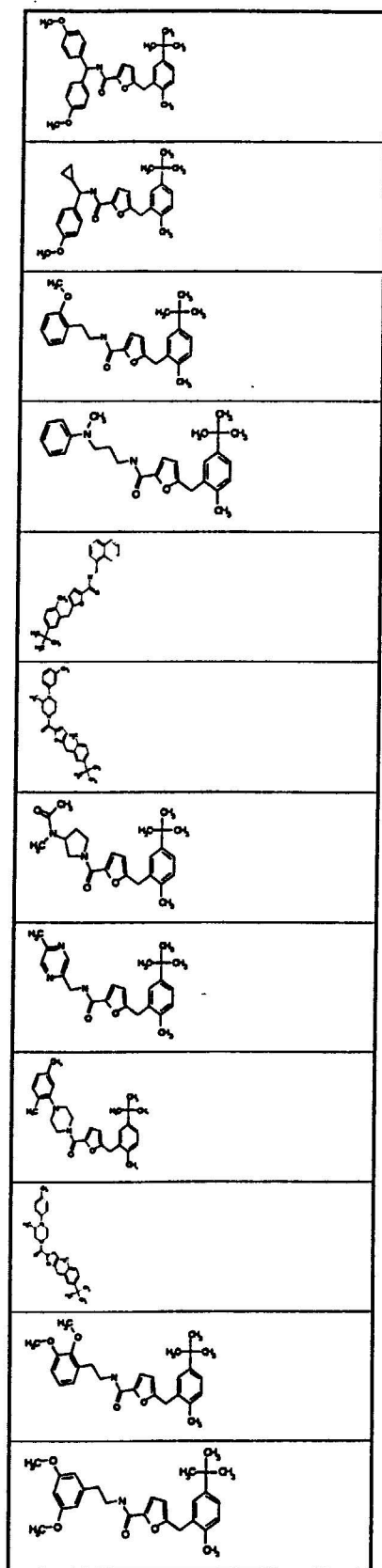


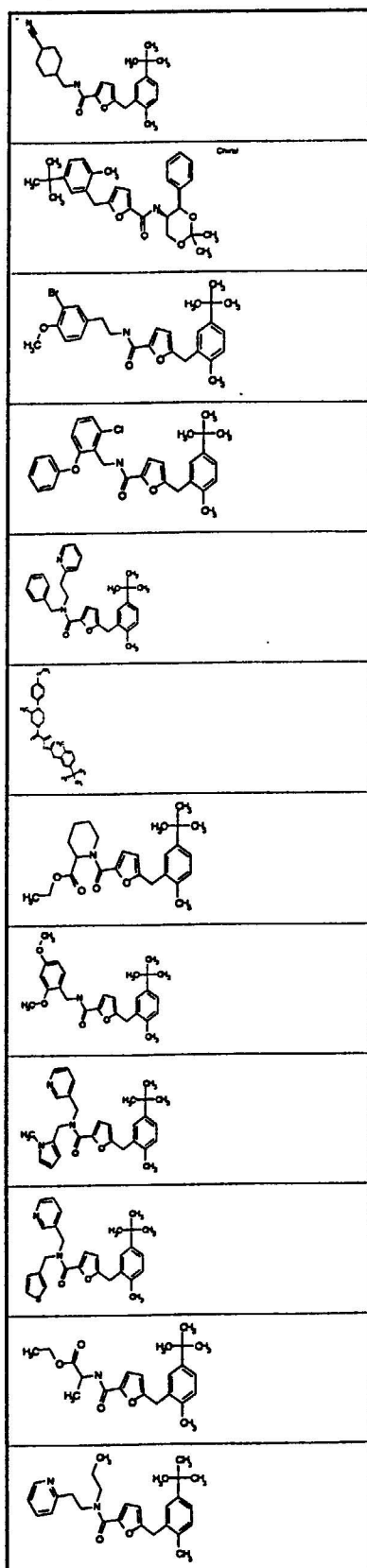


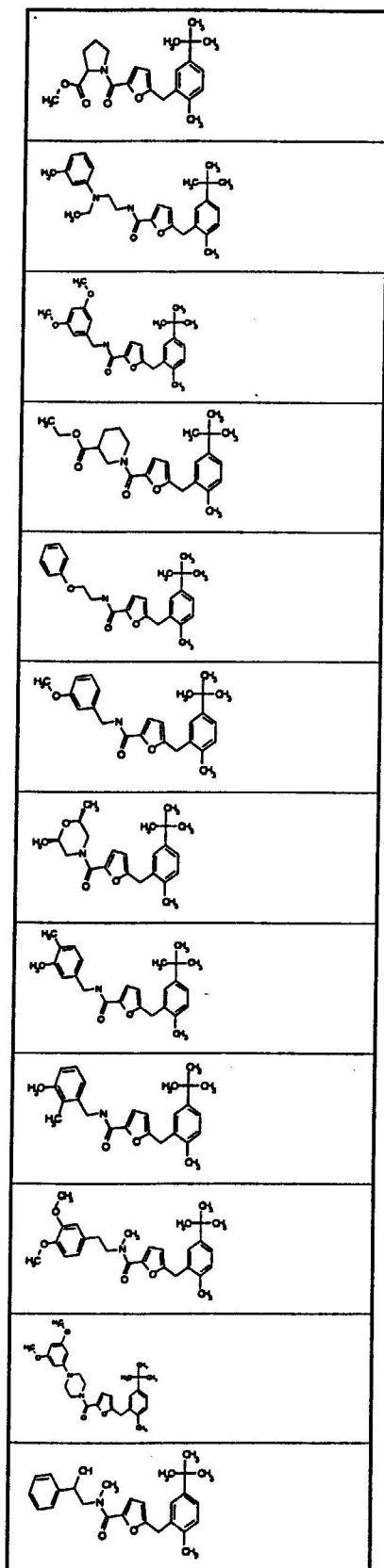


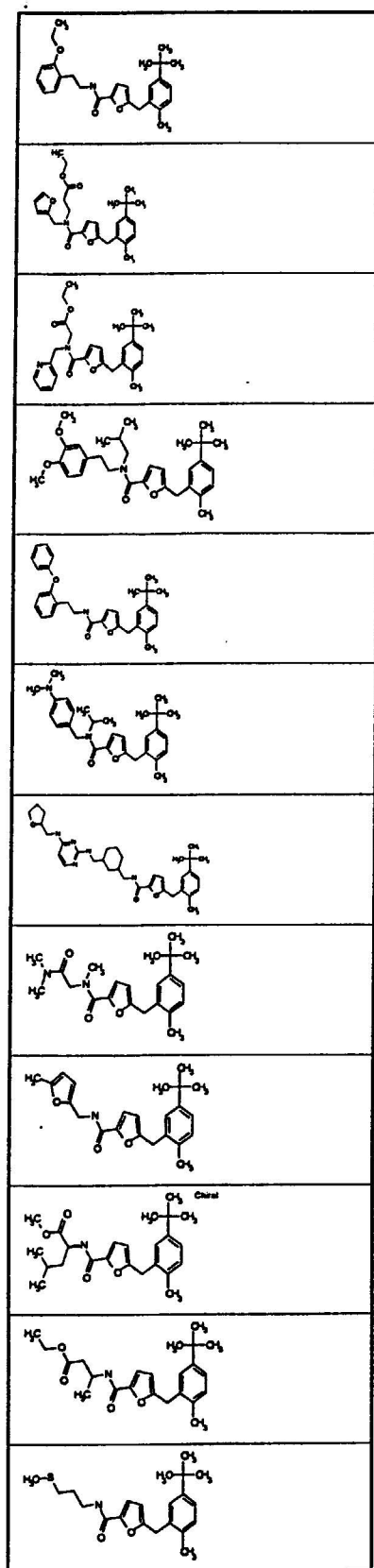


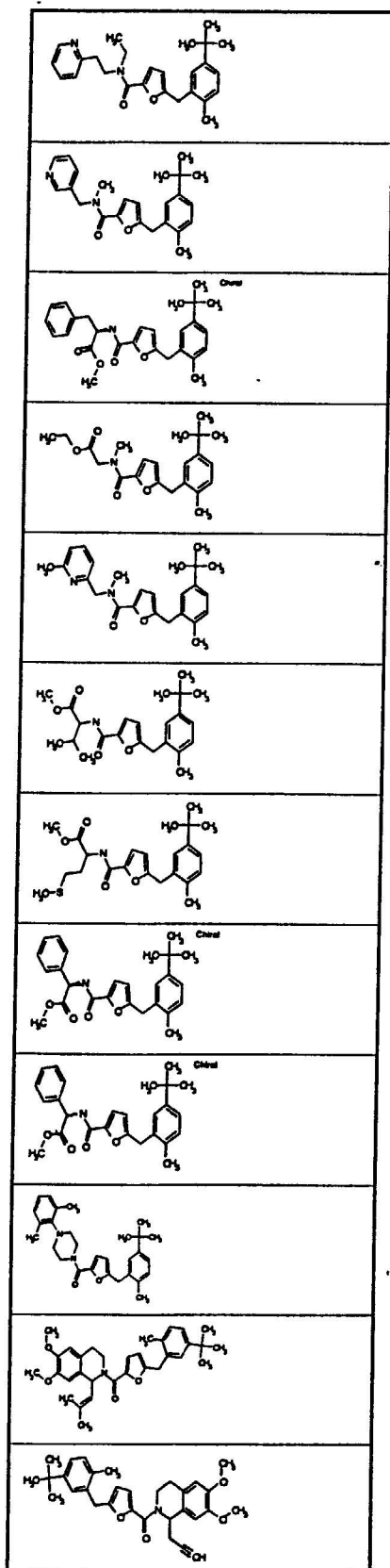


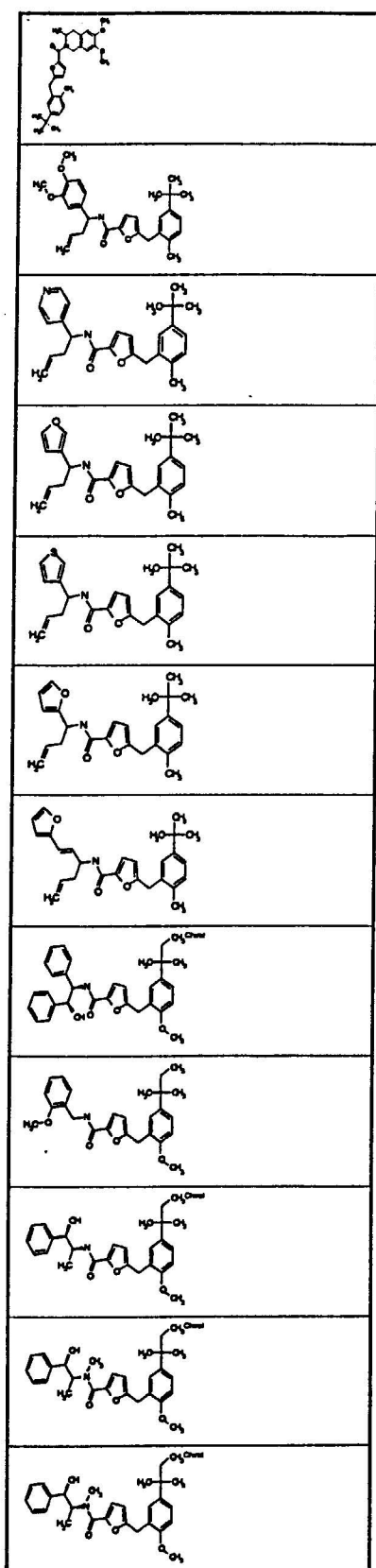


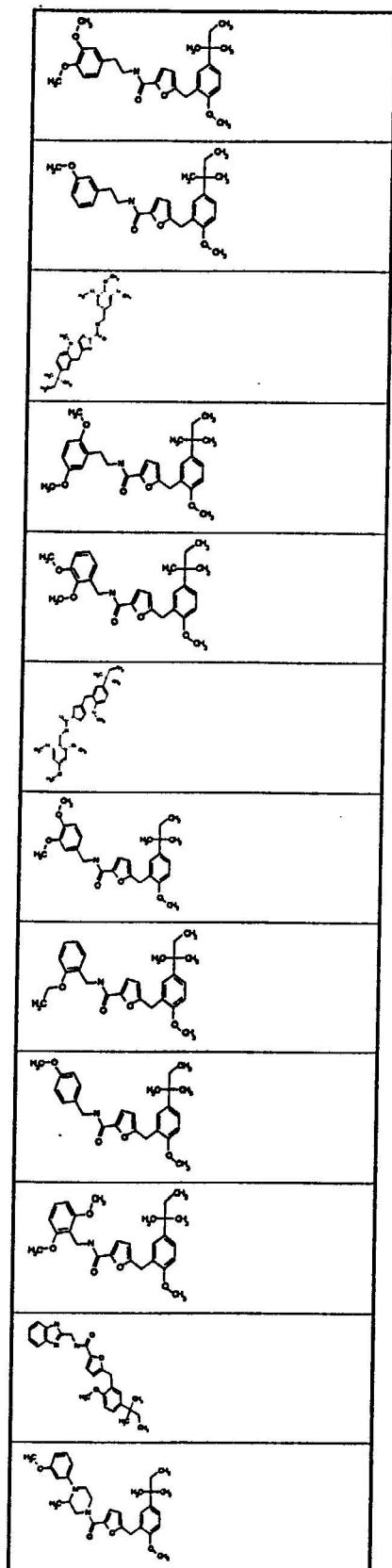


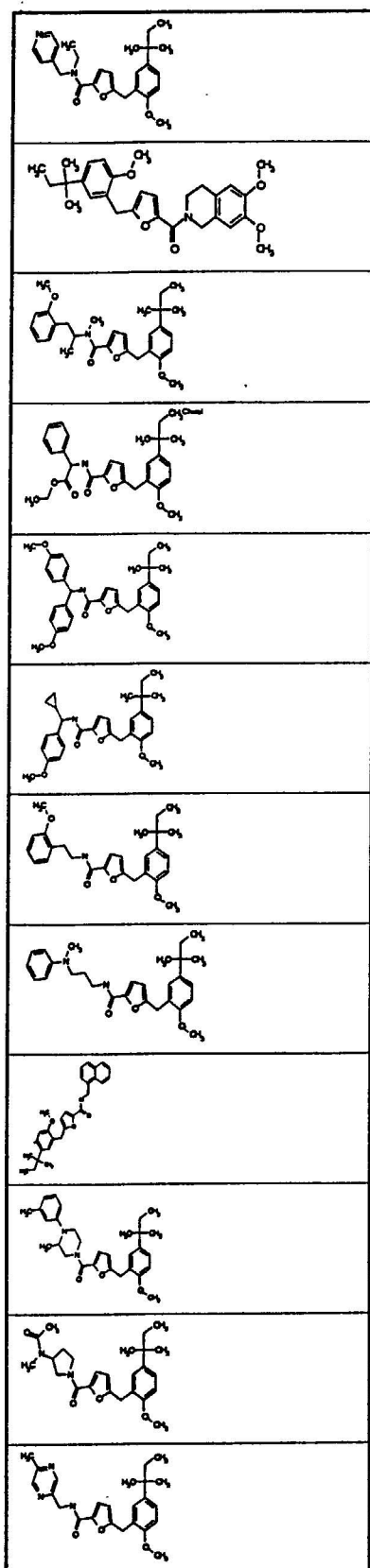


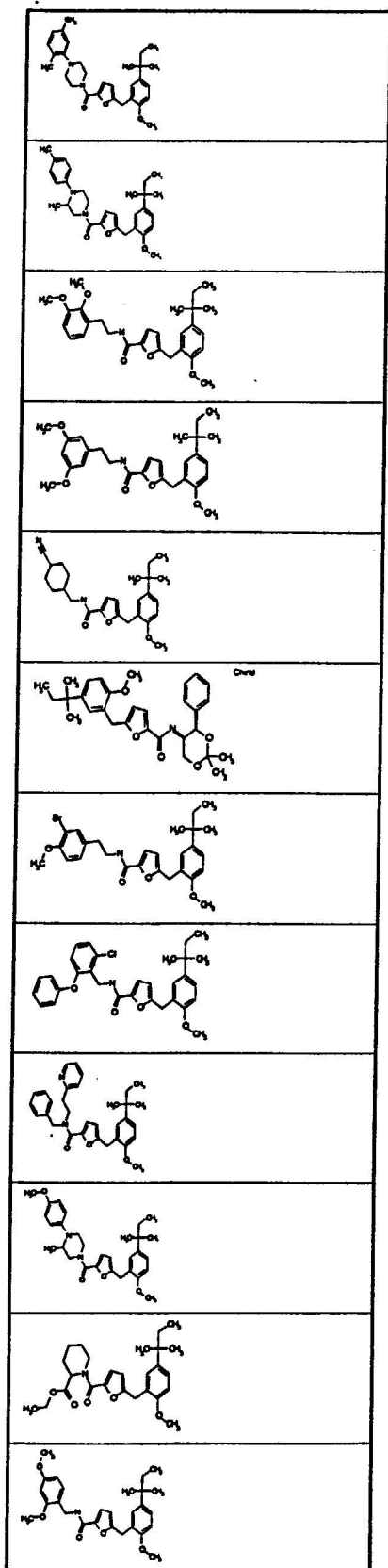


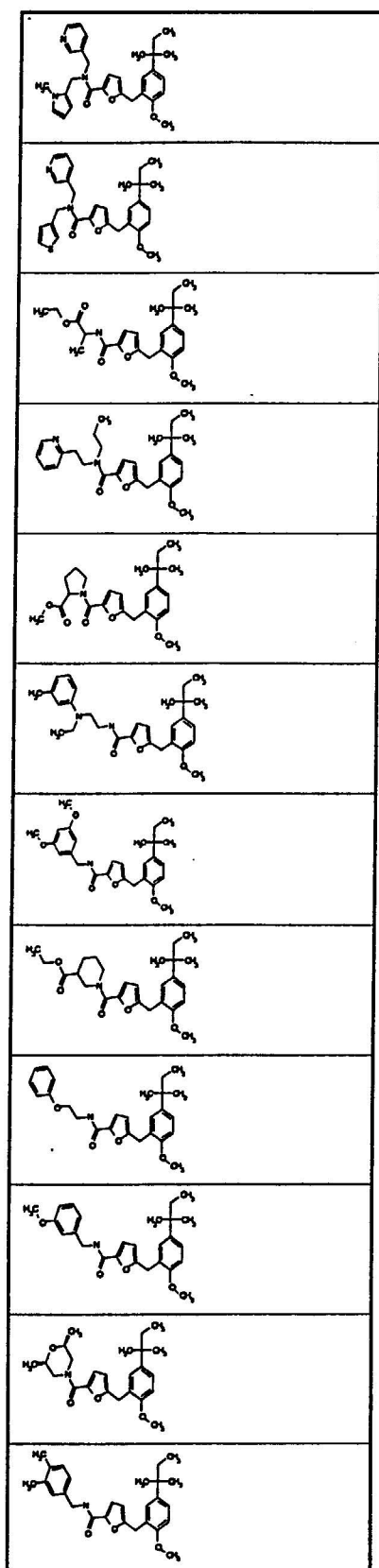


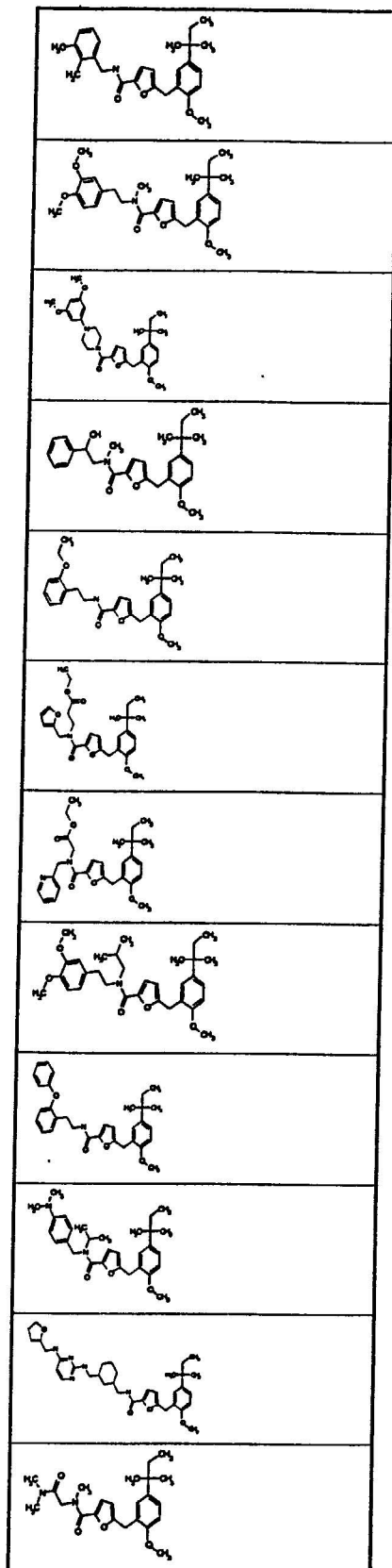


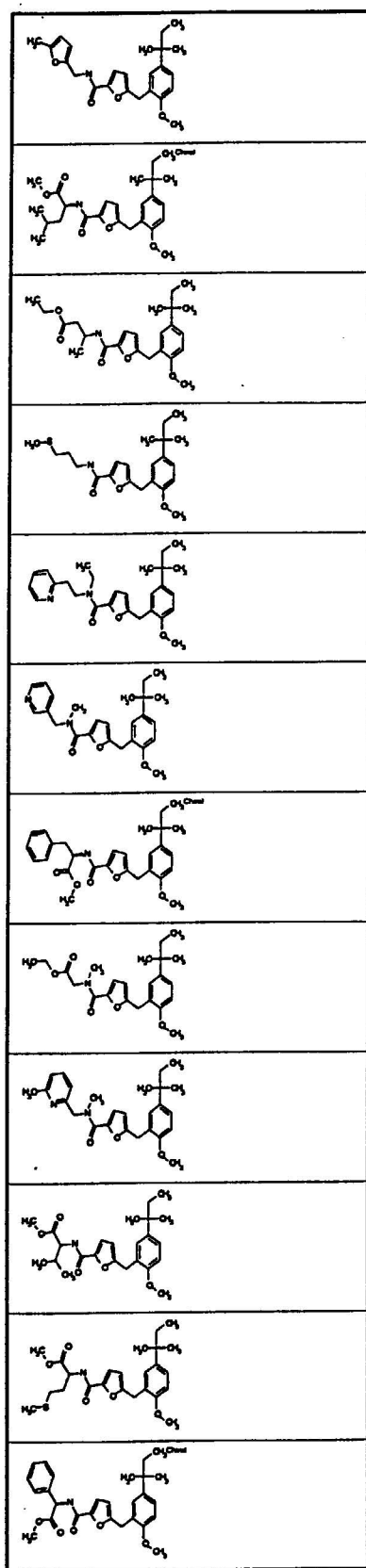


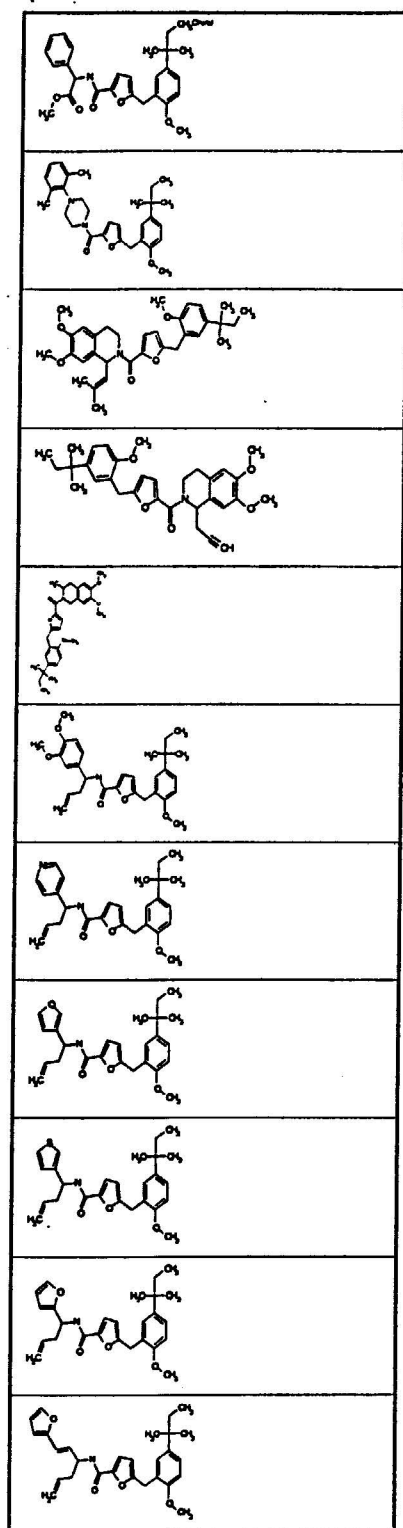


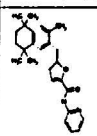
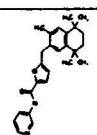
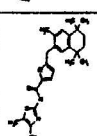
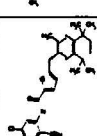
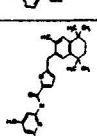
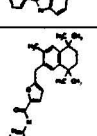
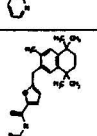
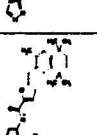
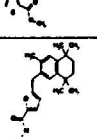
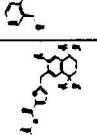
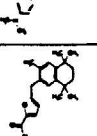


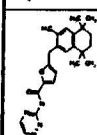
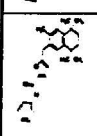
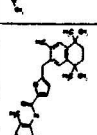
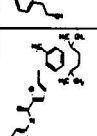
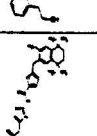
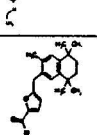
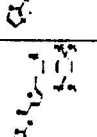
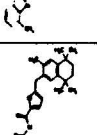
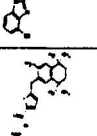


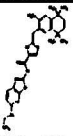
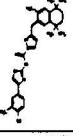
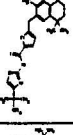
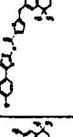
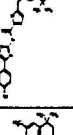
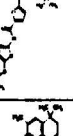
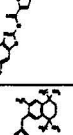
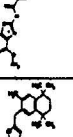
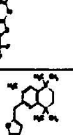
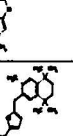
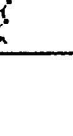


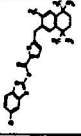
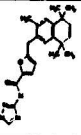
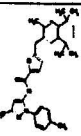
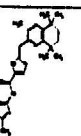
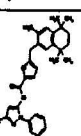
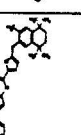
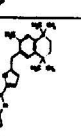
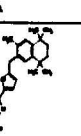
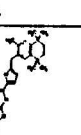
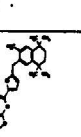
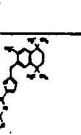
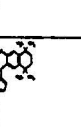


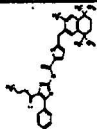
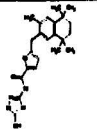
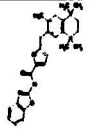
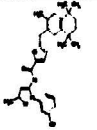
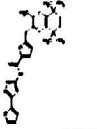
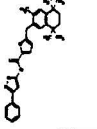
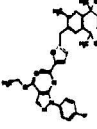
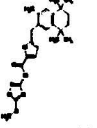
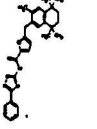
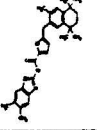
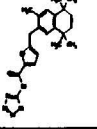
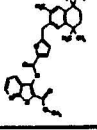


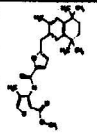
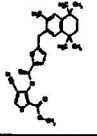
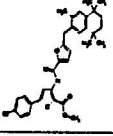
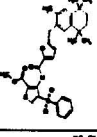
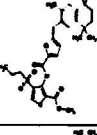
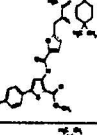
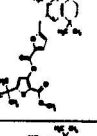
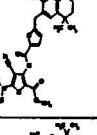
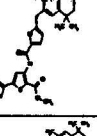
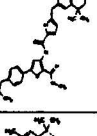
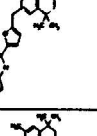
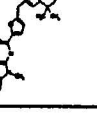
FORMULÉ	% Inhib. @10uM hGnRH	Kartoja @10uM hGnRH
	1	7
	89	94
	38	32
	17	18
	12	2
	-13	-7
	15	11
	23	39
	23	10
	72	73
	104	94
	18	28

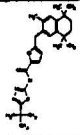
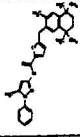
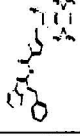
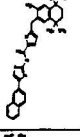
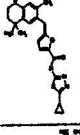
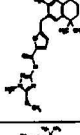
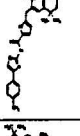
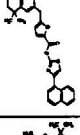
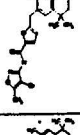
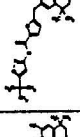
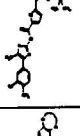
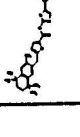
	51	41
	14	18
	99	95
	102	96
	101	95
	38	43
	110	91
	35	20
	71	63
	12	10
	13	7
	22	22

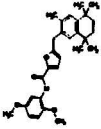
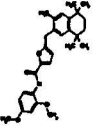
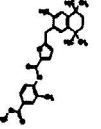
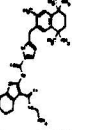
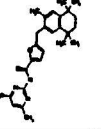
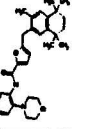
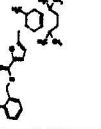
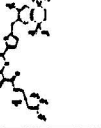
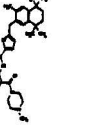
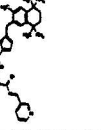
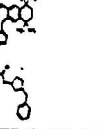
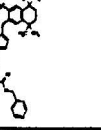
	9	12
	13	13
	14	15
	17	5
	28	18
	26	18
	50	54
	13	14
	1	17
	6	15
	4	9
	21	27

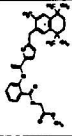
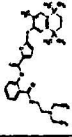
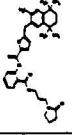
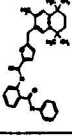
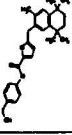
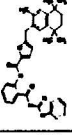
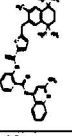
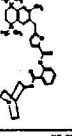
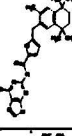
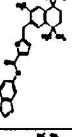
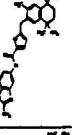
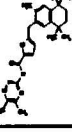
	42	35
	74	74
	45	55
	20	23
	66	68
	33	34
	37	33
	17	30
	-1	17
	29	20
	32	20
	22	25

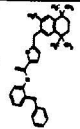
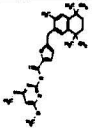
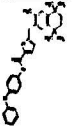
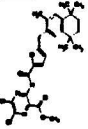
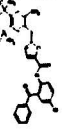
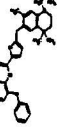
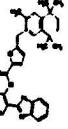
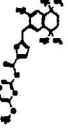
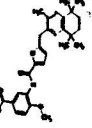
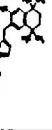
	12	11
	9	9
	15	10
	21	26
	28	33
	38	37
	14	17
	25	38
	19	9
	14	9
	41	35
	20	18

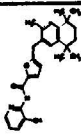
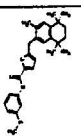
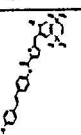
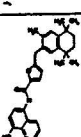
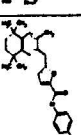
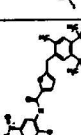
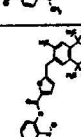
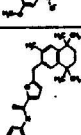
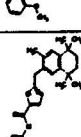
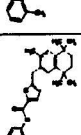
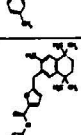
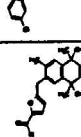
	26	22
	10	8
	8	25
	12	29
	21	26
	24	26
	18	5
	23	14
	15	26
	36	29
	38	38
	12	17

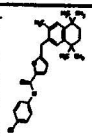
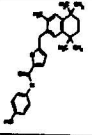
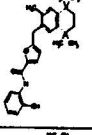
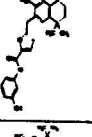
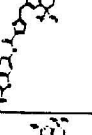
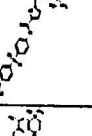
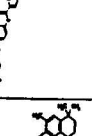
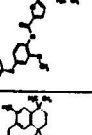
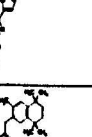
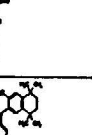
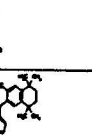
	13	22
	72	68
	17	5
	12	23
	39	49
	-8	18
	3	5
	10	20
	9	14
	23	21
	14	7
	21	18

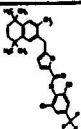
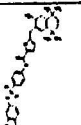
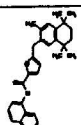
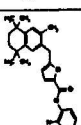
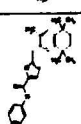
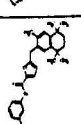
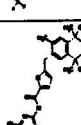
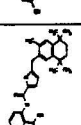
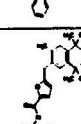
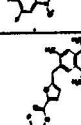
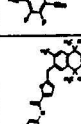
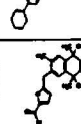
	90	92
	105	95
	40	28
	27	22
	18	32
	39	39
	4	20
	37	50
	46	57
	43	56
	27	46
	34	36

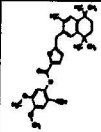
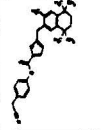
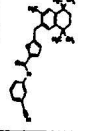
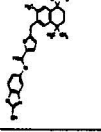
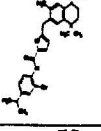
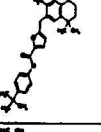
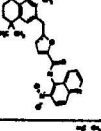
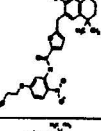
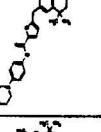
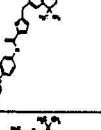
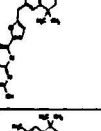
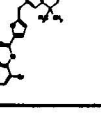
	29	42
	24	16
	42	46
	21	22
	91	77
	36	23
	29	43
	54	52
	108	102
	103	102
	99	95
	25	19

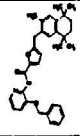
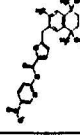
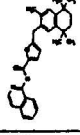
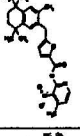
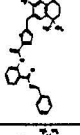
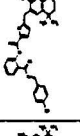
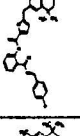
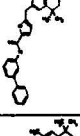
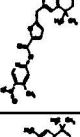
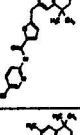
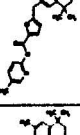
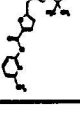
	26	29
	23	15
	24	47
	39	24
	-83	-104
	25	40
	36	40
	17	19
	19	26
	98	96
	88	86
	62	65

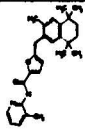
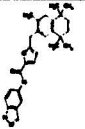
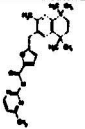
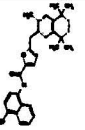
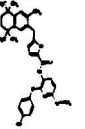
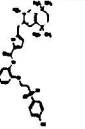
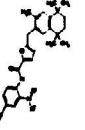
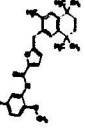
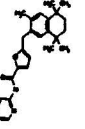
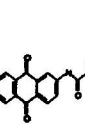
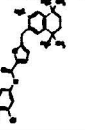
	89	89
	91	99
	15	10
	91	69
	28	43
	38	38
	47	26
	91	92
	100	99
	68	90
	39	42
	27	27

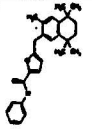
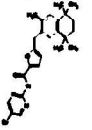
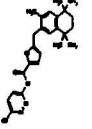
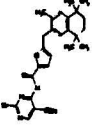
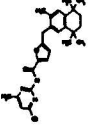
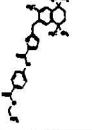
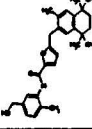
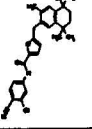
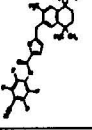
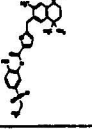
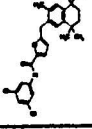
	27	37
	66	79
	58	53
	62	59
	21	26
	20	37
	35	25
	33	18
	52	55
	85	87
	65	62
	-9	-27

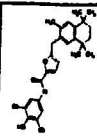
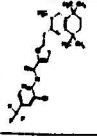
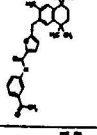
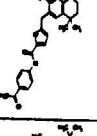
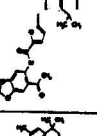
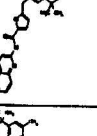
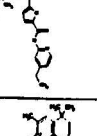
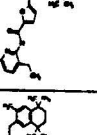
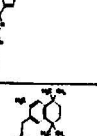
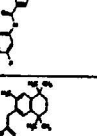
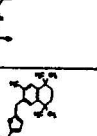
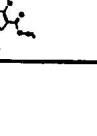
	23	27
	11	10
	113	115
	90	91
	108	102
	45	46
	12	15
	39	35
	31	27
	-45	-65
	1	-4
	11	23

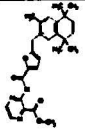
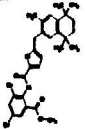
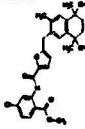
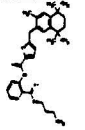
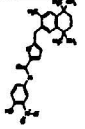
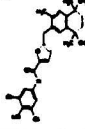
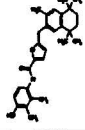
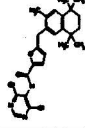
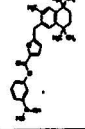
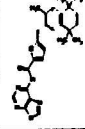
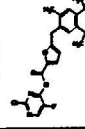
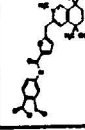
	61	74
	102	95
	82	71
	81	79
	28	17
	13	11
	29	31
	32	30
	31	36
	72	77
	22	7
	35	27

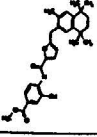
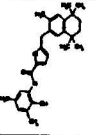
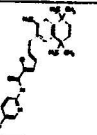
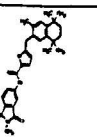
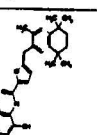
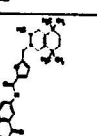
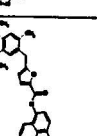
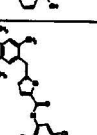
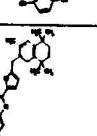
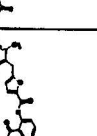
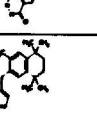
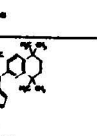
	37	38
	26	26
	81	86
	38	27
	20	24
	22	6
	-1	12
	35	25
	2	7
	-3	11
	0	1
	19	34

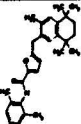
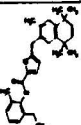
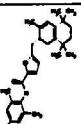
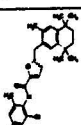
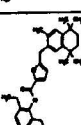
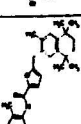
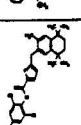
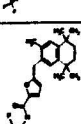
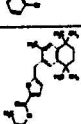
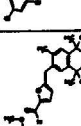
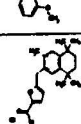
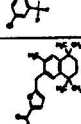
	100	92
	101	86
	22	30
	62	79
	48	57
	18	23
	22	26
	25	9
	-19	-5
	1	11
	14	14
	68	76

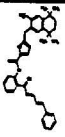
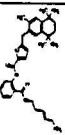
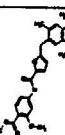
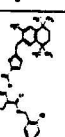
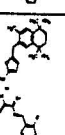
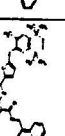
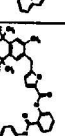
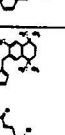
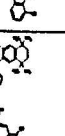
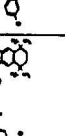
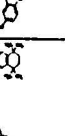
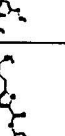
	74	86
	21	23
	15	22
	24	25
	12	9
	20	24
	21	9
	103	96
	19	23
	10	27
	34	36
	11	13

	1	8
	16	31
	101	101
	45	47
	18	29
	35	38
	10	20
	80	90
	30	32
	67	67
	31	34
	72	76

	21	23
	10	15
	14	17
	22	24
	44	47
	36	38
	50	52
	30	32
	90	94
	24	25
	20	9
	15	20

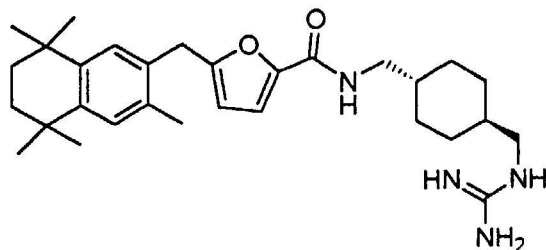
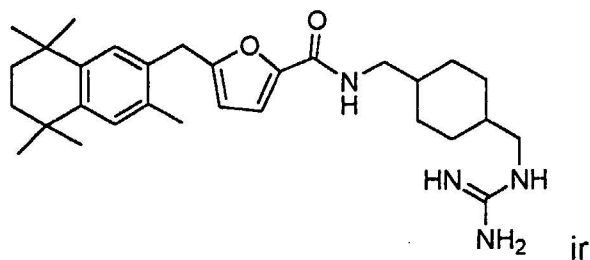
	55	58
	-13	-4
	12	15
	13	16
	78	85
	60	63
	-52	-56
	17	23
	59	60
	45	52
	19	6
	42	46

	56	59
	57	61
	-5	15
	24	33
	25	30
	100	109
	31	33
	34	38
	20	24
	97	98
	58	63
	55	57

	30	36
	21	21
	87	89
	8	9
	8	9
	6	7
	17	26
	16	23
	43	48
	10	18
	14	4
	21	24

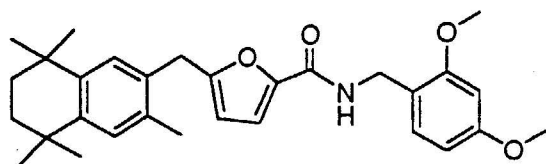
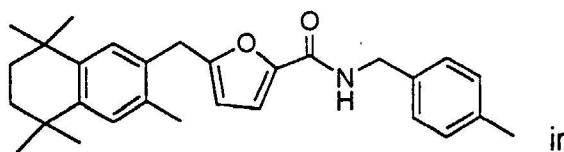
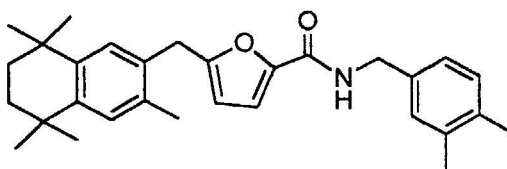
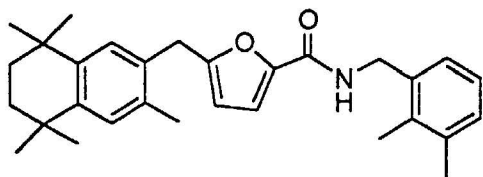
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš:



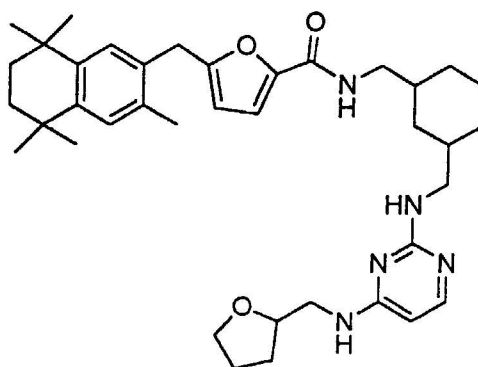
arba jo farmaciškai priimtina druska, multimeras, provaistas arba veiklusis metabolitas.

2. Junginys, kurio formulė yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš:



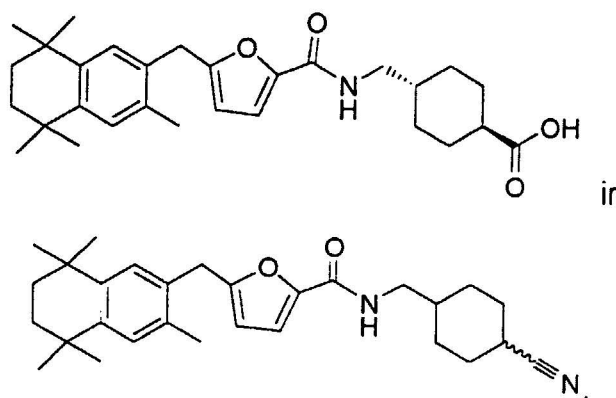
arba jo farmaciškai priimtina druska, multimeras, provaistas arba veiklusis metabolitas.

3. Junginys, kurio formulė:



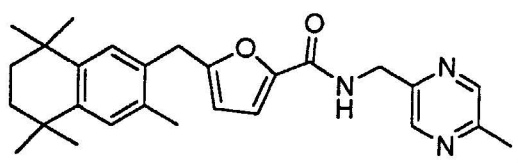
arba jo farmaciškai priimtina druska, multimeras, provaistas arba veiklusis metabolitas.

4. Junginys, kurio formulė yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš:



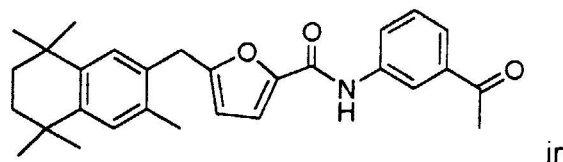
arba jo farmaciškai priimtina druska, multimeras, provaistas arba veiklusis metabolitas.

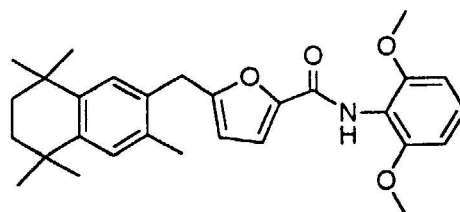
5. Junginys, kurio formulė:



arba jo farmaciškai priimtina druska, multimeras, provaistas arba veiklusis metabolitas.

6. Junginys, kurio formulė yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš:



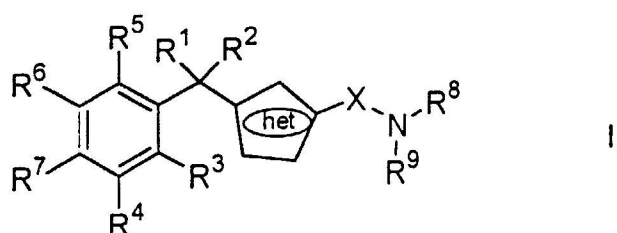


arba jo farmaciškai priimtina druska, multimeras, provaistas arba veiklusis metabolitas.

7. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina terapiškai efektyvus kiekis junginio, jo farmaciškai priimtinos druskos, multimero, provaisto arba veikliojo metabolito pagal bet kurį iš 1-6 punktų ir farmaciškai priimtinas nešiklis arba skiediklis.

8. Terapiškai efektyvaus kiekio junginio, jo farmaciškai priimtinos druskos, multimero, provaisto arba veikliojo metabolito pagal bet kurį iš 1-6 punktų panaudojimas vaisto, skirto žinduolių gonadotropinų sekrecijai reguliuoti, gamyboje.

9. Junginys, kurio formulė I:



kurioje:

X yra pasirinktas iš C=O, C=S, S=O ir S(O)₂;



yra 5-naris heterociklinis žiedas, turintis nuo 1 iki 4 heteroatomų, pasirinktų iš N, O ir S; šis žiedas gali būti sotus, dalinai nesotus arba pilnai nesotus ir gali būti aromatinis;

R¹ ir R² nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H ir žemesniojo alkilo;

R³ yra pasirinktas iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo. arilo, heteroarilo, CH₂OR, OR ir C(O)OR, kur R yra pasirinktas iš turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo. arilo ir heteroarilo ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose;

R^4 ir R^5 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir C(O)OR , kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose;

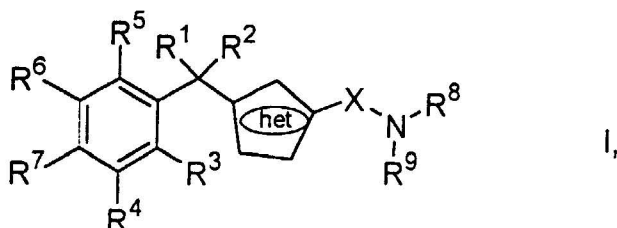
R^6 ir R^7 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir C(O)OR , kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose; arba R^6 ir R^7 paimti kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro galintį turėti pakaitų 5- arba 6-narį žiedą, kuriame gali būti iki keturių heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S;

kur bent vienas iš R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir R^7 yra ne vandenilis;

R^8 yra lipofilinė liekana, pasirinkta iš turinčio ir neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir C(O)OR , kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 6-20 ribose; ir

R^9 yra pasirinktas iš H ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo; arba jo farmaciškai priimtina druska, multimeras, provaistas arba veiklusis metabolitas.

10. Junginys, kurio formulė I:



kurioje:

X yra pasirinktas iš C=O , C=S , S=O ir S(O)_2 ;



yra 5-naris heterociklinis žiedas, turintis nuo 1 iki 4 heteroatomų, pasirinktų iš N, O ir S; šis žiedas gali būti sotus, dalinai nesotus arba pilnai nesotus ir gali būti aromatinis;

R^1 ir R^2 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H ir žemesniojo alkilo;

R^3 yra pasirinktas iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir $C(O)OR$, kur R yra pasirinktas iš turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo ir heteroarilo ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose;

R^4 ir R^5 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir $C(O)OR$, kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose;

R^6 ir R^7 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir $C(O)OR$, kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose; arba R^6 ir R^7 paimti kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro galintį turėti pakaitų 5- arba 6-narį žiedą, kuriame gali būti iki keturių heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S;

kur bent vienas iš R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir R^7 yra ne vandenilis;

R^8 yra lipofilinė liekana, pasirinkta iš turinčio ir neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir $C(O)OR$, kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 6-20 ribose; ir

R^9 yra pasirinktas iš H ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo;

arba R^1 ir R^2 gali būti $-OH$ arba $=O$; ir/arba R^8 taip pat gali būti vandenilis;

ir/arba R gali būti COR arba vandenilis; ir/arba R^8 gali turėti bet kokį norimą anglies atomų skaičių;

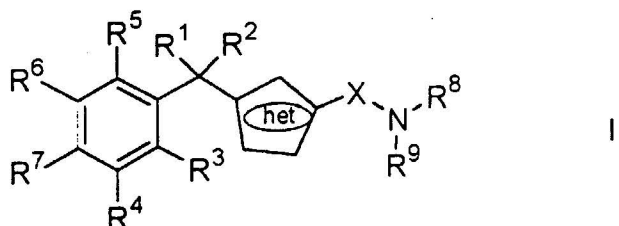
ir/arba R^8 ir R^9 taip pat gali sudaryti žiedą; ir/arba bet kokios gretimos R grupės, kaip antai R^5 ir R^6 arba R^3 ir R^4 , gali sudaryti žiedą, tokį kaip aprašytas R^6 ir R^7 grupių atveju;

ir/arba R^6 gali būti COR ; ir/arba (het) grupėje gali būti arba nebūti pakaitų.

arba R^8 ir/arba R^9 gali būti pasirinkti iš heterociklinių grupių arba bet kokių junginių, kurie sudaro amidinį ryšį su I formulės azotu; arba jo farmaciškai priimtina druska, multimeras, provaistas arba veiklusis metabolitas.

11. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina:

(a) terapiškai efektyvus kiekis junginio, kurio formulė I:



kurioje:

X yra pasirinktas iš $C=O$, $C=S$, $S=O$ ir $S(O)_2$;



yra 5-naris heterociklinis žiedas, turintis nuo 1 iki 4 heteroatomų, pasirinktų iš N, O ir S; šis žiedas gali būti sotus, dalinai nesotus arba pilnai nesotus ir gali būti aromatinis;

R^1 ir R^2 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H ir žemesniojo alkilo;

R^3 yra pasirinktas iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir $C(O)OR$, kur R yra pasirinktas iš turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo ir heteroarilo ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose;

R^4 ir R^5 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir $C(O)OR$, kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose;

R^6 ir R^7 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir $C(O)OR$, kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių

galimų pakaitų) yra 1-12 ribose; arba R^6 ir R^7 paimti kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro galintį turėti pakaitų 5- arba 6-narį žiedą, kuriame gali būti iki keturių heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S;

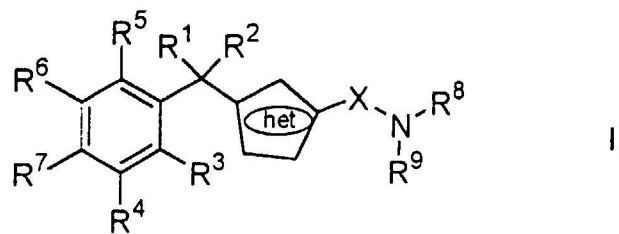
kur bent vienas iš R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir R^7 yra ne vandenilis;

R^8 yra lipofilinė liekana, pasirinkta iš turinčio ir neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir $C(O)OR$, kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 6-20 ribose; ir

R^9 yra pasirinktas iš H ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo; arba jo farmaciškai priimtinos druskos, multimerio, provaisto arba veikliojo metabolito; ir

(b) farmaciškai priimtinas nešiklis arba skiediklis.

12. Junginio, kurio formulė I:



kurioje:

X yra pasirinktas iš $C=O$, $C=S$, $S=O$ ir $S(O)_2$;



yra 5-naris heterociklinis žiedas, turintis nuo 1 iki 4 heteroatomų, pasirinktų iš N, O ir S; šis žiedas gali būti sotus, dalinai nesotus arba pilnai nesotus ir gali būti aromatinis;

R^1 ir R^2 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H ir žemesniojo alkilo;

R^3 yra pasirinktas iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir $C(O)OR$, kur R yra pasirinktas iš turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo ir heteroarilo ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose;

R^4 ir R^5 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo,

arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir C(O)OR , kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose;

R^6 ir R^7 nepriklausomai vienas nuo kito yra pasirinkti iš H, halogeno ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir C(O)OR , kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 1-12 ribose; arba R^6 ir R^7 paimti kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro galintį turėti pakaitų 5- arba 6-narį žiedą, kuriame gali būti iki keturių heteroatomų, pasirinktų iš O, N ir S;

kur bent vienas iš R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir R^7 yra ne vandenilis;

R^8 yra lipofilinė liekana, pasirinkta iš turinčio ir neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, heterociklo, arilo, heteroarilo, CH_2OR , OR ir C(O)OR , kur R yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, ir kur bendras esančių anglies atomų skaičius (neįskaitant jokių galimų pakaitų) yra 6-20 ribose; ir

R^9 yra pasirinktas iš H ir turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo; arba jo farmaciškai priimtinos druskos, multimerio, provaisto arba veikliojo metabolito terapiškai efektyvaus kiekio panaudojimas vaisto, skirto gonadotropinų sekrecijos reguliavimui žinduoliams, kuriems reikalingas toks reguliavimas, gamyboje.