

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292098** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.19

(22) Дата подачи заявки
2021.01.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/4425* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ СТИМУЛИРОВАНИЯ СОЗРЕВАНИЯ ФОЛЛИКУЛА

(31) PA 2020 70020; PA 2020 70016

(32) 2020.01.10

(33) DK

(86) PCT/EP2021/050262

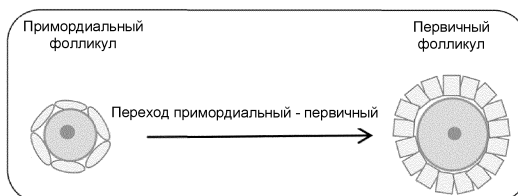
(87) WO 2021/140194 2021.07.15

(71) Заявитель:
ОРХУС УНИВЕРСИТЕТ (DK)

(72) Изобретатель:
**Ликке-Хартманн Карин (DK), Ньютон
Гэри, Ханна Дункан, Даунхэм Роберт
(GB)**

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) Некоторые аналоги (например, 3-карбамоил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-1-ий, 3-карбокси-1-изопропилпиридин-1-ий, 1-бензил-3-карбамоилпиридин-1-ий, 3-карбамоил-1-метилпиридин-1-ий и циклопамин) раскрыты для лечения женского бесплодия, поскольку соединения увеличивают содержание первичных фолликулов по сравнению с содержанием примордиальных фолликулов в отличие от контрольных образцов.



A1

202292098

202292098

A1

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ СТИМУЛИРОВАНИЯ СОЗРЕВАНИЯ ФОЛЛИКУЛА

ОПИСАНИЕ

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Способность зачать ребенка часто представляется наиболее естественным и частым явлением, представляющим собой событие, которое необходимо для поддержания непрерывного развития нашего общества. Однако имеется большая и возрастающая группа бесплодных женщин, которым не может помочь современное лечение.

Единственным имеющимся в настоящее время средством лечения бесплодия является стандартная гормональная терапия. Перед лечением определяют содержание эндогенного гормона и женщин с высокими содержаниями фолликулостимулирующего гормона (FSH) исключают из этого лечения, поскольку оно может быть летальным. Стандартное гормональное лечение назначают преимущественно в виде внутривенного введения в течение 5-6 дней, и оно предназначено для поддержки овариальных фолликулов, которые уже были активированы, в месячном овариальном цикле, и которым необходима гормональная поддержка для завершения роста и созревания фолликула. Затем, если процедура была успешной, яйцеклетки отсасывают с использованием ультразвука и пробирок для сбора образцов и направляют на оплодотворение *in vitro* (IVF). Затем оплодотворенные яйцеклетки исследуют с помощью эмбриоскопа и, если эмбрион развивается при высоком качестве (по данным морфологии), эмбрион переносят обратно в матку проходящей лечение женщины. Менее 10% из женщин, которым проводили стандартную гормональную терапию, успешно рожали образованного с помощью IVF ребенка. Поскольку в настоящее время лечение бесплодия проводят на поздних стадиях развития фолликула, значительная доля женщин остается бесплодной, вероятно, вследствие того, что примордиальные (покоящиеся) фолликулы не активированы. Таким образом, в медицине сохраняется необходимость увеличения степени успешности при лечении женского бесплодия.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

В настоящем изобретении раскрыты соединения, выявленные для применения для стимулирования созревания фолликула, в частности, для применения в стимулировании перехода примордиальных фолликулов в первичные. Активация примордиальных фолликулов проявляется морфологически, как переход примордиальных фолликулов в

первичные, когда начинается пролиферация уплощенных зернистых клеток и они становятся кубовидными и увеличивается размер ооцита.

В настоящем изобретении выявлены соединения, которые инициируют активацию примордиальных фолликулов. Это дает новую методику лечения женщин, которые страдают от нарушений овуляции, приводящих к бесплодию, и не реагируют на стандартное гормональное лечение.

Описание фигур

Фиг. 1: Приведено схематичное представление перехода примордиальных фолликулов в первичные. Примордиальный фолликул состоит из ооцита, почти полностью окруженного уплощенным слоем соматических зернистых клеток. После активации примордиальный фолликул переходит в первичный фолликул, что сопровождается увеличением размера ооцита, а также ростом и преобразованием окружающих зернистых клеток, которые становятся кубическими и полностью закрывают ооцит.

Фиг. 2: Приведены результаты инкубации срезов яичника с соединением 582. (А) Приведено сечение яичников, инкубированных с 582. (В) Проведено сопоставление распределения фолликулов на разных стадиях (примордиальные, первичные и вторичные) яичников, обработанных с помощью 582 и контрольных. (С) Представлена структура 582.

Фиг. 3: Приведены результаты инкубации срезов яичника с соединением 583. (А) Приведено сечение яичников, инкубированных с 583. (В) Проведено сопоставление распределения фолликулов на разных стадиях (примордиальные, первичные и вторичные) яичников, обработанных с помощью 583 и контрольных. (С) Представлена структура 583.

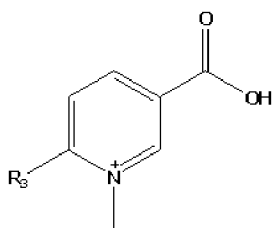
Фиг. 4: Приведены результаты инкубации срезов яичника с соединением 797. (А) Приведено сечение яичников, инкубированных с 797. (В) Проведено сопоставление распределения фолликулов на разных стадиях (примордиальные, первичные и вторичные) яичников, обработанных с помощью 797 и контрольных. (С) Представлена структура 797.

Фиг. 5: Приведены результаты инкубации срезов яичника с соединением 798. (А) Приведено сечение яичников, инкубированных с 798. (В) Проведено сопоставление распределения фолликулов на разных стадиях (примордиальные, первичные и вторичные) яичников, обработанных с помощью 798 и контрольных. (С) Представлена структура 798.

Фиг. 6: Проведено сопоставление распределения фолликулов на разных стадиях (примордиальные, первичные и вторичные) яичников, обработанных циклопамином и контрольных.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

в которой R₃ означает низший алкил или арил.

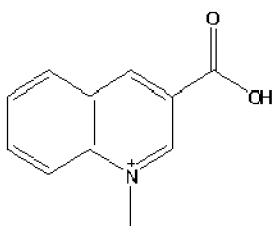
При использовании в настоящем изобретении "низший алкил" означает обладающую разветвленной или линейной цепью ациклическую алкильную группу, содержащую от 1 примерно до 4 атомов углерода. Типичные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил. Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении означает карбоциклическое ароматическое кольцо, содержащее от 6 до 14 атомов углерода. Примеры арильных групп включают, например, фенил и нафтил

Согласно одному варианту осуществления R₃ означает метил или этил.

Согласно предпочтительному варианту осуществления R₃ означает метил. Обычным названием этого соединения является 5-карбокси-1,2-диметилпиридин-1-ий.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления R₃ означает фенил. Обычным названием этого соединения является 5-карбокси-1-метил-2-фенилпиридин-1-ий.

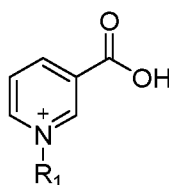
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II)



(II)

Обычным названием этого соединения является 3-карбокси-1-метилхинолин-1-ий.

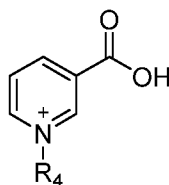
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III)



(III)

в которой R_1 выбран из группы, состоящей из следующих: оксоциклогексанил, оксоциклопентанил и оксоциклобутанил. Согласно предпочтительному варианту осуществления R_1 означает оксоциклогексанил. Обычным названием этого соединения является 3-карбокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-1-ий. В настоящей заявке 3-карбокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-1-ий обозначается номером 798.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IV)



(IV)

в которой R_4 означает низший алкил, амид, фенил или бензил, для применения для лечения нарушения овуляции.

При использовании в настоящем изобретении "низший алкил" означает обладающую разветвленной или линейной цепью ациклическую алкильную группу, содержащую от 1 примерно до 4 атомов углерода. Типичные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил. В другом варианте осуществления указанный низший алкил представляет собой: этил, пропил или изопропил.

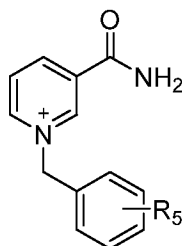
Согласно одному варианту осуществления указанный низший алкил представляет собой метил, этил, пропил или изопропил. Согласно предпочтительному варианту осуществления R_4 означает изопропил, для применения для лечения нарушения овуляции. Обычным названием этого соединения является 3-карбокси-1-изопропилпиридин-1-ий. В настоящей заявке 3-карбокси-1-изопропилпиридин-1-ий обозначается номером 797.

В другом варианте осуществления R_4 означает этанамид. Обычным названием этого соединения является 1-(2-амино-2-оксоэтил)-3-карбоксопиридин-1-ий.

В другом варианте осуществления R_4 означает фенил. Обычным названием этого соединения является 3-карбокси-1-фенилпиридин-1-ий.

В еще одном варианте осуществления R_4 означает бензил. Обычным названием этого соединения является 1-бензил-3-карбоксопиридин-1-ий.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (V):

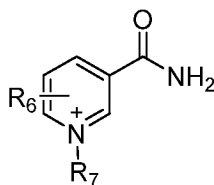


(V)

в которой R_5 означает H, F, Cl или метоксигруппу, для применения для лечения нарушения овуляции.

Согласно предпочтительному варианту осуществления R_5 означает H. Обычным названием этого соединения является 1-бензил-3-карбамоилпиридин-1-ий. В настоящей заявке 1-бензил-3-карбамоилпиридин-1-ий обозначается номером 582. В другом варианте осуществления R_5 означает F в орто-положении. В другом варианте осуществления R_5 означает Cl в мета- или пара-положении. В еще одном варианте осуществления R_5 означает метоксигруппу в мета-положении.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (VI):



(VI)

в которой R_7 означает низший алкил и R_6 означает H или метил, для применения для лечения нарушения овуляции. Согласно одному варианту осуществления указанный низший алкил представляет собой метил, этил, пропил или изопропил. Согласно предпочтительному варианту осуществления R_7 означает изопропил.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления R_7 означает метил и R_6 означает H. Обычным названием этого соединения является 3-карбамоил-1-метилпиридин-1-ий. В настоящей заявке 3-карбамоил-1-метилпиридин-1-ий обозначается номером 583. В другом варианте осуществления R_7 означает этил и R_6 означает H. В другом варианте осуществления R_7 означает метил и R_6 означает метил в орто-положении.

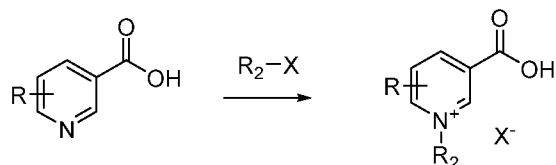
В еще одном варианте осуществления R_7 означает метил и R_6 означает метил в пара-положении.

Синтез

Соединения, указанное выше в настоящем документе, можно получить по двум следующим путям синтеза:

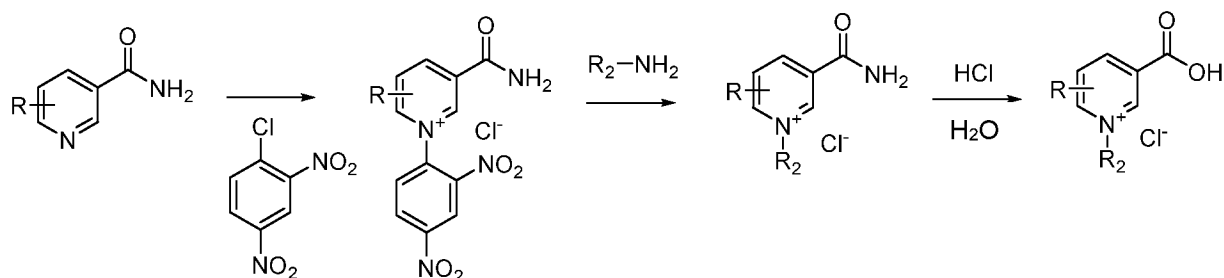
Путь 1:

Это реакция алкилирования по атому азота с использованием алкилгалогенидов. X может означать I или Br. R означает любой заместитель пиридинового фрагмента.

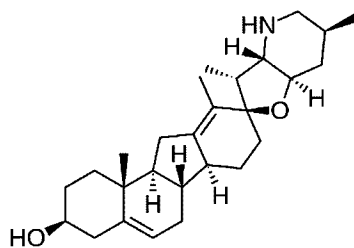


Путь 2:

Путь 2 представляет собой реакцию Цинке. R означает любой заместитель пиридинового фрагмента и R_2 означает заместитель, присоединенный к атому азота пиридина.



В альтернативном варианте осуществления настоящее изобретение относится к циклопамину, для применения для лечения нарушения овуляции. Циклопамин описывается приведенной ниже структурой формулы VII:



VII

Циклопамин является природным химикатом, который выделен из выюнка полевого.

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению обладают положительным зарядом. Поэтому фармацевтически приемлемые соли соединений, пригодные для применения в соответствии с настоящим изобретением, можно получить

путем включения отрицательно заряженного иона. Примерами таких отрицательно заряженных ионов являются: хлорид, йодид и бромид. Можно использовать другие отрицательно заряженные ионы и получить фармацевтически приемлемую соль соединений согласно настоящему раскрытию.

Как указано в примере 1, ни одно из исследуемых соединений не обладает токсичностью по отношению к клеткам млекопитающих. Таким образом, согласно одному варианту осуществления соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в качестве лекарственного средства.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения патологического состояния, включающий введение терапевтически эффективного количества описанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей нуждающемуся в этом человеку или животному.

В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению можно использовать для приготовления лекарственного средства.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению стимулируют созревание фолликулов путем стимулирования перехода примордиальных фолликулов в первичные фолликулы. Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать *in vivo* когда их вводят нуждающейся в них женщине. Таким образом, согласно одному варианту осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют для применения для стимулирования созревания фолликулов *in vivo*.

Соединения также можно использовать *in vitro* когда их добавляют к фолликулам *in vitro*. Таким образом, согласно другому варианту осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют для применения для стимулирования созревания фолликулов *in vitro*.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанные фолликулы являются фолликулами млекопитающего. Фолликулы млекопитающего могут происходить от любого млекопитающего, такого как домашний скот, например, лошади, свиньи или коровы. Согласно предпочтительному варианту осуществления млекопитающим является корова. Согласно предпочтительному варианту осуществления млекопитающим является человек.

Много случаев женского бесплодия вызвано нарушениями овуляции. Нарушения регуляции репродуктивных гормонов гипоталамусом или гипофизом или нарушения яичника могут привести к нарушениям овуляции. Современное стандартное лечение бесплодия направлено на поздние стадии развития фолликула, стандартная гормональная

терапия весьма эффективна для женщин, которые могут вырабатывать вторичные фолликулы.

Исследования автором настоящего изобретения показали, что большинство нарушений овуляции вызвано отсутствием начальной активации примордиальных фолликулов или слишком редкой активацией, что приводит к отсутствию выработки первичных и вторичных фолликулов. Соединения согласно настоящему изобретению стимулируют переход примордиальных фолликулов в первичные фолликулы. Поэтому в настоящем изобретении предполагается, что новая процедура лечения будет направлена на примордиальные фолликулы, которые необходимы для запуска овариального цикла с целью генерации зрелой и способной к оплодотворению яйцеклетки.

Согласно одному варианту осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют для применения для лечения бесплодия у женщин, не реагирующих на стандартное гормональное лечение. Согласно предпочтительному варианту осуществления это обусловлено нарушением овуляции. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, описанным в настоящем документе, для применения для лечения нарушения овуляции.

Согласно одному варианту осуществления указанное нарушение овуляции выбрано из группы, состоящей из следующих: преждевременная овариальная недостаточность (POI) и преждевременная менопауза.

POI является нарушением овуляции, вызывающим бесплодие. POI, иногда называемую преждевременной менопаузой, происходит, когда яичники женщины не функционируют до достижения возраста в 40 лет. POI может быть вызвана генетической аномалией (такой как синдром Тернера или синдром ломкой X-хромосомы, аутоиммунные заболевания или воздействие лекарственных средств или лучевой терапии). Однако идиопатическая POI является относительно плохо изученным заболеванием, которое вызывает бесплодие и проявляется в виде множества дополнительных последствий для здоровья, таких как остеопороз вследствие отсутствия достаточного количества эстрогена, разные аутоиммунные заболевания, психические заболевания (повышенный риск суицида), гипотиреоз и заболевания сердца. POI часто наблюдается у женщин вскоре после двадцатилетия, когда развиваются симптомы типа преждевременной менопаузы. Менопауза представляет собой значительное гормональное изменение, характеризующееся уменьшением содержания эстрогена и прогестерона и остановкой репродуктивной функции вследствие истощения резерва яичников.

Некоторые воздействия, такие как химиотерапия или лучевая терапия области таза, и некоторые патологические состояния могут вызвать POI, однако причина часто остается необъясненной.

Хотя соединения согласно настоящему изобретению можно вводить по отдельности, предпочтительно использовать их в форме фармацевтического состава.

Объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, определенное в настоящем документе, для применения для лечения нарушения овуляции у самки млекопитающего, самкой млекопитающего предпочтительно является женщина.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергирующиеся гранулы. Твердый носитель может представлять собой один или большее количество инертных наполнителей, который также могут действовать, как разбавители, вкусовые агенты, солюбилизаторы, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, связующие, консерванты, смачивающие агенты, разрыхляющие агенты для таблеток или капсулирующий материал.

Также включены твердые формы препаратов, которые предназначены для проводимого незадолго до применения превращения в жидкие формы препаратов для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты в дополнение к активному компоненту могут содержать окрашивающие вещества, вкусовые добавки, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие средства, загустители, солюбилизующие агенты и аналогичные.

В порошках носителем может быть тонкоизмельченное твердое вещество, которое является смесью с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент смешивают с носителем, обладающий необходимой связывающей способностью, в подходящих соотношениях и уплотняют с получением необходимой формы и размера. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, низкоплавкий воск, масло какао и аналогичные.

Жидкая форма фармацевтически приемлемого носителя позволяет провести парентеральное введение и может быть представлена в виде разовой дозы или

содержащих множество доз герметизированных контейнеров, таких как ампулы, флаконы, предварительно заполненные шприцы, мешки для вливания, необязательно с добавлением консерванта, или ее можно хранить в высушенной вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, для которого необходимо только добавление непосредственно перед применением стерильного жидкого инертного наполнителя, например, воды для инъекции. Растворы и суспензии для немедленной инъекции можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток. Композиции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных разбавителях, например, растворов в водном растворе полиэтиленгликоля. Примеры маслообразных или неводных носителей, разбавителей, растворителей или разбавителей включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (например, оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекции (например, этилолеат) и они могут содержать агенты, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие или суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме, полученной асептическим выделением стерильного твердого вещества или с помощью лиофилизации из раствора для проводимого перед применением восстановления подходящим разбавителем, например, стерильной апиrogenной водой.

Другие формы, пригодные для перорального введения, могут включать жидкую форму препаратов, включая эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии.

Предпочтительно, состав содержит примерно от 0,5 мас.% до 75 мас.% активного ингредиента (ингредиентов), а остальное состоит из подходящих фармацевтических инертных наполнителей, описанных в настоящем документе.

Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению, если их можно получить, также входят в объем настоящего изобретения. Этими солями будут приемлемые для применения в фармацевтике. Это означает, что соль сохраняет биологическую активность исходного соединения и соль не оказывает неблагоприятного или вредного воздействия при ее применении и использовании для лечения заболеваний.

Фармацевтически приемлемые соли получают стандартным образом. Если исходным соединением является основание, его обрабатывают избытком органической или неорганической кислоты в подходящем растворителе. Если исходным соединением является кислота, ее обрабатывают органическим или неорганическим основанием в подходящем растворителе.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в форме их соли со щелочным металлом или щелочноземельным металлом, одновременно, совместно или вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, в частности и предпочтительно в форме содержащей их фармацевтической композиции, пероральным, ректальным или парентеральным (включая подкожный) путем в эффективном количестве.

Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения с кислотами для применения в представленной фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению включают образованные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты, и органических кислот, таких как винная, уксусная, лимонная, яблочная, молочная, фумаровая, бензойная, гликолевая, глюконовая, янтарная, п-толуолсульфоновая кислоты и арилсульфоновая кислота.

Капли согласно настоящему изобретению могут представлять собой стерильные или нестерильные водные или масляные растворы или суспензии и их можно получить путем растворения активного ингредиента в подходящем водном растворе, необязательно включая бактерицидное и/или фунгицидное средство и/или любой другой подходящий консервант и необязательно включая поверхностно-активное вещество. Растворители, подходящие для получения масляного раствора, включают глицерин, разбавленный спирт и пропиленгликоль.

Эмульсии можно получить в растворах в водных растворах пропиленгликоля или они могут содержать эмульгирующие агенты, такие как лецитин, сорбитанмоноолеат или камедь акации. Водные растворы можно получить путем растворения активного компонента в воде и добавления подходящих окрашивающих веществ, вкусовых добавок, стабилизирующих и загущающих агентов. Водные суспензии можно получить путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким веществом, таким как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и другие хорошо известные суспендирующие агенты.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит дополнительное активное средство. Фармацевтическая композиция также может содержать комбинацию соединений, описанных в настоящем документе.

Как указано в настоящем документе типы введения включают, но не ограничиваются только ими, пероральное, парентеральное, энтеральное, ректальное или буккальное введение.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят или готовят для введения энтерально, парентерально или в качестве части имплантата

продолжительного высвобождения. Парентеральное введение может быть, например, внутривенным, подкожным, внутримышечным, внутрисерепным или внутривисунным.

Согласно предпочтительному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят или готовят для инъекции. Согласно предпочтительному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят или готовят для инъекции в яичники.

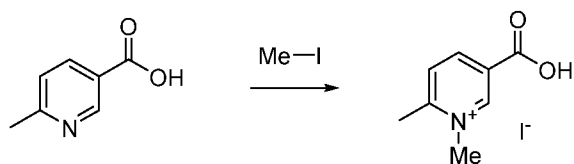
Согласно одному варианту осуществления соединение, описанное в настоящем документе следует вводить в дозе 1 мкг/кг - 30000 мкг/кг массы тела, таких как 1 мкг/кг - 7500 мкг/кг, таких как 1 мкг/кг - 5000 мкг/кг, таких как 1 мкг/кг - 2000 мкг/кг, таких как 1 мкг/кг - 1000 мкг/кг, таких как 1 мкг/кг - 700 мкг/кг, таких как 5 мкг/кг - 500 мкг/кг, таких как от 10 мкг/кг до 100 мкг/кг массы тела. В другом варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе следует вводить в дозе 1 мкг/кг -1 000 мкг/кг массы тела, таких как 1 мкг/кг - 500 мкг/кг, таких как 1 мкг/кг - 250 мкг/кг, таких как 1 мкг/кг - 100 мкг/кг, таких как 1 мкг/кг - 50 мкг/кг, таких как от 1 мкг/кг до 10 мкг/кг массы тела. В еще одном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе следует вводить в дозе 10 мкг/кг - 30000 мкг/кг массы тела, таких как 10 мкг/кг - 7500 мкг/кг, таких как 10 мкг/кг - 5000 мкг/кг, таких как 10 мкг/кг - 2000 мкг/кг, таких как 10 мкг/кг - 1 000 мкг/кг, таких как 10 мкг/кг - 700 мкг/кг, таких как 10 мкг/кг - 500 мкг/кг, таких как от 10 мкг/кг до 100 мкг/кг массы тела.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению также можно вводить *in vitro* в примордиальные фолликулы, взятые у указанной самки. Таким образом, примордиальные фолликулы можно взять у нуждающегося в них индивидуума, обработать *in vitro* по меньшей мере одним соединением согласно настоящему изобретению и повторно ввести указанной самке.

Согласно одному варианту осуществления указанной самкой является самка млекопитающего. Предпочтительно, указанной самкой млекопитающего является женщина.

Примеры

Пример А: Синтез 5-карбокси-1,2-диметилпиридин-1-ия йодида

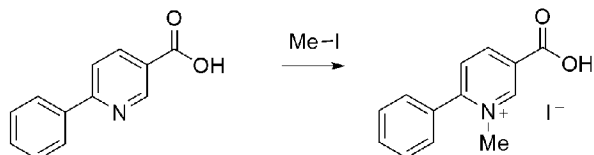


6-Метилникотиновую кислоту, N,N-диметилформамид и йодметан помещали в сосуд. Его герметизировали и закрывали фольгой для защиты от света и смесь

перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали масло. Неочищенный продукт растворяли в метаноле и осаждали в виде масла путем добавления диэтилового эфира. Эфирный слой удаляли и остаток сушили в вакууме. Неочищенное вещество перекристаллизовывали из воды и получали твердое вещество.

Отнесение полос в ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,50 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,81 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,83 (s, 3H)

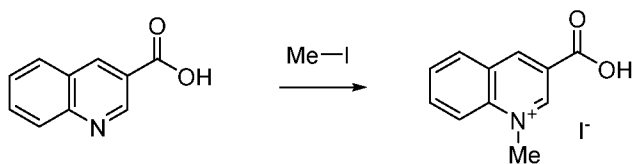
Пример В: Синтез 5-карбокси-1-метил-2-фенилпиридин-1-ия йодида



6-Фенилкотининовую кислоту, N,N-диметилформамид и йодметан помещали в сосуд. Его герметизировали и закрывали фольгой для защиты от света и смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали масло. Неочищенный продукт растворяли в метаноле и осаждали в виде масла путем добавления диэтилового эфира. Эфирный слой удаляли и остаток сушили в вакууме. Неочищенное вещество перекристаллизовывали из воды и получали твердое вещество.

Отнесение полос в ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,68 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,95 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 5H), 4,19 (s, 3H).

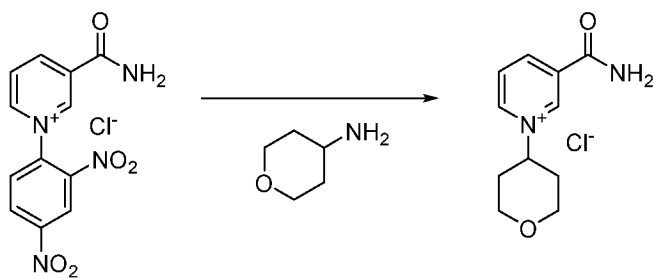
Пример С: Синтез 3-карбокси-1-метилхинолин-1-ия йодида



3-Хинолинкарбоновую кислоту, N,N-диметилформамид и йодметан помещали в сосуд. Его герметизировали и закрывали фольгой для защиты от света и смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали масло. Неочищенный продукт растворяли в метаноле и осаждали в виде масла путем добавления диэтилового эфира. Эфирный слой удаляли и остаток сушили в вакууме. Неочищенное вещество перекристаллизовывали из воды и получали твердое вещество.

Отнесение полос в ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,96 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 9,79 (br.s, 1H), 8,66 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 4,70 (s, 3H).

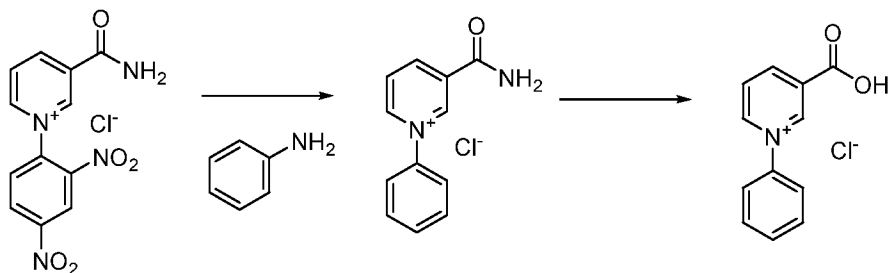
Пример D: Синтез 3-карбамоил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-1-ия (798)



Раствор 4-аминотетрагидропирана (125 мг, 1,23 ммоль) в метаноле (2,0 мл) обрабатывали 1-(2,4-динитрофенил)пиридин-1-ий-3-карбоксамидхлоридом (200 мг, 0,616 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь пропускали через фритту, промывали с помощью MeOH (4 мл). Фильтрат разбавляли эфиром (10 мл) и полученный осадок фильтровали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (80 мг, 54%).

Отнесение полос в ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,56 (s, 1H), 9,42 - 9,41 (m, 1H), 8,96 (dt, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 8,28 (dd, J = 7,8, 6,4 Гц, 1H), 7,39 - 7,14 (кажущийся 1:1:1 триплет, хлорид аммония, ~0,73H всего), 5,16 (tt, J = 11,9, 4,1 Гц, 1H), 4,07 (dd, J = 11,0, 4,1 Гц, 2H), 3,46 (td, J = 11,7, 2,0 Гц, 2H), 2,26 - 2,10 (m, 4H).

Пример Е: Синтез 3-карбокси-1-фенилпиридин-1-ия хлорида:



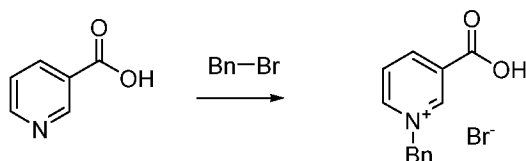
Хлорид 1-(2,4-динитрофенил)пиридин-1-ий-3-карбоксамид (0,20 г, 0,616 ммоль) растворяли в безводном метаноле (2,0 мл), затем добавляли анилин (0,16 мл, 1,24 ммоль). Реакционную смесь выдерживали в течение ночи, затем фильтровали через пробирку из пористого стекла и твердое вещество промывали метанолом (3×1 мл). Фильтрат разбавляли эфиром (~30 мл), что приводило к образованию осадка, и смесь повторно фильтровали через пробирку из пористого стекла. Твердое вещество промывали эфиром, затем кратковременно сушили досуха отсасыванием и получали хлорид 1-фенилпиридин-1-ий-3-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (105 мг, 73%).

Хлорид 1-фенилпиридин-1-ий-3-карбоксамид (88 мг, 0,375 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (32%) (1,0 мл, 10,2 ммоль) помещали в пробирку высокого давления Асе, которую продували азотом, герметизировали и помещали за взрывозащитный экран, затем нагревали при 60°C в течение ночи.

Реакционную смесь разбавляли диоксаном (5 мл) затем концентрировали досуха в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (×2). Остаток растирали с изопропанолом, затем растворяли в этаноле, фильтровали через слой ваты и осаждали путем добавления эфира (повторяли дважды) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (29 мг, 33%).

Отнесение полос в ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,54 (m, 1H), 9,49 (dt, $J = 6,0, 1,4$ Гц, 1H), 9,12 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Гц, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,0, 6,2$ Гц, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 3H)

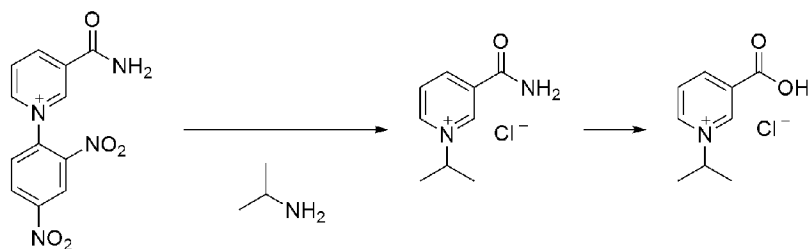
Пример F: Синтез 1-бензил-3-карбоксипиридин-1-ия бромида:



Никотиновую кислоту (100 мг, 0,812 ммоль), N,N-диметилформамид (1 мл) и бензилбромид (0,11 мл, 0,894 ммоль) помещали в сосуд. Его герметизировали и закрывали фольгой для защиты от света и смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали бледно-желтое масло. Неочищенный продукт растворяли в метаноле и осаждали в виде масла путем добавления диэтилового эфира. Эфирный слой удаляли и остаток сушили в вакууме. Неочищенное вещество перекристаллизовывали из воды и получали белое твердое вещество (110 мг, 46%).

Отнесение полос в ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- D_6) δ 9,54 (1H, s), 9,23-9,15 (1H, m), 8,91-8,83 (1H, m), 8,20-8,12 (1H, m), 7,57-7,50 (2H, m), 7,48-7,38 (3H, m), 5,91 (2H, s).

Пример G: Синтез 3-карбокси-1-изопропилпиридин-1-ия (797)



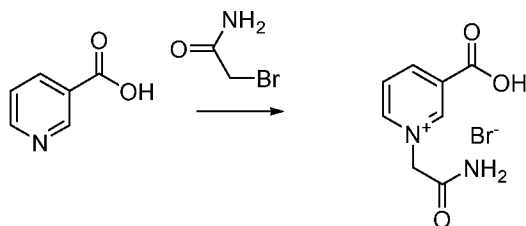
Хлорид 1-(2,4-динитрофенил)пиридин-1-ий-3-карбоксамида растворяли в безводном метаноле, затем добавляли 2-аминопропан. Реакционную смесь выдерживали в течение ночи, затем фильтровали через пробирку из пористого стекла и твердое вещество промывали метанолом. Фильтрат разбавляли эфиром, что приводило к образованию осадка, и смесь повторно фильтровали через пробирку из пористого стекла. Твердое вещество промывали эфиром, затем кратковременно сушили досуха отсасыванием и получали 3-карбамоил-1-изопропилпиридин-1-ия хлорид.

3-Карбамоил-1-изопропилпиридин-1-ия хлорид и концентрированную хлористоводородную кислоту (32%) помещали в пробирку высокого давления Асе, которую продували азотом, герметизировали и помещали за взрывозащитный экран, затем нагревали при 60°C в течение ночи.

Реакционную смесь разбавляли диоксаном затем концентрировали досуха в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (×2). Остаток растирали с изопропанолом, затем растворяли в этаноле, фильтровали через слой ваты и осаждали путем добавления эфира (повторяли дважды) и получали искомое соединение.

Отнесение полос в ^1H ЯМР: (400 Гц, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 9,40 - 9,38 (m, 1H), 8,94 (dt, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 8,27 (dd, J = 8,2, 6,0 Гц, 1H), 7,39 - 7,11 (m, примерно 1:1:1 триплет, ион аммония, ~4H), 5,18 (кажущийся квинтет, наиболее удаленные от центра линии кажущегося септета неразличимы, J = 6,8 Гц, 1H), 1,63 (d, J = 6,4 Гц, 6H).

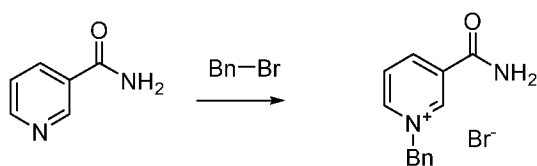
Пример Н: Синтез бромангидрида 1-(2-амино-2-оксоэтил)пиридин-1-ий-3-карбоновой кислоты:



Никотиновую кислоту, N,N-диметилформаид и 2-бромацетамид помещали в сосуд. Его герметизировали и закрывали фольгой для защиты от света и смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали масло. Неочищенный продукт растворяли в метаноле и осаждали в виде масла путем добавления диэтилового эфира. Эфирный слой удаляли и остаток сушили в вакууме. Неочищенное вещество перекристаллизовывали из воды и получали белое твердое вещество.

Отнесение полос в ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-D₆) δ 9,36 (1H, s), 9,02-8,97 (1H, m), 8,94-8,88 (1H, m), 8,20-8,13 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,70 (1H, s), 5,46 (2H, s).

Пример I: Синтез 1-бензил-3-карбамоилпиридин-1-ия бромида (582)

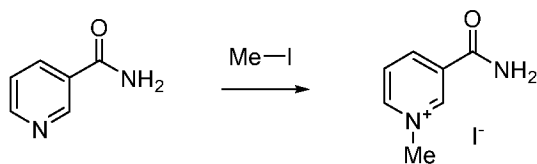


Никотинамид, N,N-диметилформаид и бензилбромид помещали в сосуд. Его герметизировали и закрывали фольгой для защиты от света и смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали масло.

Неочищенный продукт растворяли в метаноле и осаждали в виде масла путем добавления диэтилового эфира. Эфирный слой удаляли и остаток сушили в вакууме. Неочищенное вещество перекристаллизовывали из воды и получали белое твердое вещество.

Отнесение полос в ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- D_6) δ 9,63 (1H, s), 9,32-9,27 (1H, m), 9,00-8,93 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,33-8,25 (1H, m), 8,19 (1H, s), 7,61-7,53 (2H, m), 7,51-7,39 (3H, m), 5,92 (2H, s).

Пример J: Синтез 3-карбамоил-1-метилпиридин-1-ия (583) йодид



Никотинамид, N,N-диметилформамид и йодметан помещали в сосуд. Его герметизировали и закрывали фольгой для защиты от света и смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали масло. Неочищенный продукт растворяли в метаноле и осаждали в виде масла путем добавления диэтилового эфира. Эфирный слой удаляли и остаток сушили в вакууме. Неочищенное вещество перекристаллизовывали из воды и получали белое твердое вещество.

Отнесение полос в ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- D_6) δ 9,36 (1H, s), 9,02-8,97 (1H, m), 8,94-8,88 (1H, m), 8,20-8,13 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,70 (1H, s), 5,46 (2H, s).

Пример 1 - Исследование токсичности

Линию клеток эпителия поверхности яичников мышей ID8 (Milipore, SCC145) в средах DMEM с большим содержанием глюкозы (Sigma Cat. No. D6429), 4% FBS (Cat. No. ES-009-C), 5 мкг/мл инсулин, 5 мкг/мл трансферрин и 5 нг/мл селенит натрия (1X ITS; Gibco Cat. No. 41400045) и 1× растворе пенициллин-стрептомицин (Thermo Fisher Cat. No. 15140122) при плотности клеток, равной 150000, помещали в чашку размером 35 мм. К средам сразу добавляли 1 мкМ соединения и клетки выращивали в течение 2 дней и с помощью оптической микроскопии проверяли морфологию.

Соединения 3-карбамоил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-1-ий (798), 3-карбокси-1-метилхинолин-1-ий (797), 1-бензил-3-карбамоилпиридин-1-ий (582), 3-карбамоил-1-метилпиридин-1-ий (583) и циклопамин исследовали с помощью анализа токсичности и установлено, что все они не изменяют морфологию клеток и не являются токсичными для растущих клеток.

Пример 2 - Определение количества фолликулов после обработки соединениями 798, 797, 582, 583 и циклопамином

Животные

Гибридных мышей C57BL/6j×CBA F1 (Janvier Labs, France) держали и разводили в отделении для животных в Department of Biomedicine, Aarhus University. Животных держали в условиях освещения-затемнение 12:12 ч им без ограничения давали корм и воду. Для исследования использовали самок мышат в возрасте 7 дней.

Выделение яичников и культуры органов

Мышат умерщвляли и вырезали яичники. С использованием стереомикроскопа MZ75 (Leica Microsystems, Germany) удаляли излишнюю ткань. Во время рассечения яичники держали при 37°C в культуральной среде: α MEM (Thermo Fisher) с добавлением 10% FBS (Thermo Fisher), 100 мМЕ/мл FSH (Sigma-Aldrich), 100 МЕ/мл пенициллина (Thermo Fisher), 100 мкг/мл стрептомицина (Thermo Fisher) и 1% смеси инсулин-трансферрин-селен (Thermo Fisher). Отделенные яичники переносили во вставки для лунок (мембрана PET ThinCert, размер отверстий 0,4 мкм; Greiner bio-one) в 24-луночные планшеты (Tissue culture treated, 20cell culture plates; Costar). В лунки ниже вставок добавляли 200-300 мкл культуральной среды и на мембрану каждой вставки помещали до двух яичников. В культуральную среду добавляли 0,5 мкМ и 1 мкМ соединения в случае соединений 582 и 583 или 25 мкМ соединения в случае соединений 798 и 798 и в заключение 0,5 мкМ соединения в случае циклопамина. Для вставок использовали до 6 лунок в 24-луночной планшете. В остальные лунки добавляли стерильную dH₂O для обеспечения влажности. Яичники выращивали при 37°C, 5% CO₂ в течение 4 дней. Через день 150 мкл среды заменяли свежей культуральной средой.

Гистологический анализ и подсчет количества фолликулов

Яичники, которые держали в культуре для органов в течение 4 дней, фиксировали в течение 24 ч в 4% растворе параформальдегида при 4°C. После фиксации яичники обезвоживали в серии растворов этанола с использованием 70%, 96% и 99,9% этанола. Ксилол использовали в качестве осветляющего агента и затем яичники вводили в парафиновый воск. Срезы по 5 мкм образцов в парафине получали с помощью микротомы (Cut 6062, SLEE medical, Germany). Срезы в парафине закрепляли на стеклянных предметных стеклах, парафин плавил при 60°C и образцы окрашивали гематоксилином и эозином (по стандартным методикам). Образцы обеспарафинировали путем выдерживания в ксилоле в течение 2×15 мин и затем повторно гидратировали в серии растворов этанола; 3×2 мин в 99,9% этаноле, 2 мин в 96% этаноле и 2 мин в 70% этаноле. Затем образцы промывали в dH₂O, окрашивали гематоксилином в течение 40 с, промывали в dH₂O в течение 5 мин и окрашивали эозином в течение 46 с. Образцы обезвоживали в этаноле: 2×2 мин в 96% этаноле, 2×2 мин в 99,9% этаноле и в заключение осветляли в ксилоле в течение не менее 30 мин и затем образцы закрепляли с

использованием закрепляющей среды Eukitt (Sigma-Aldrich) и покровного стекла. Количество фолликулов на каждой стадии развития подсчитывали с помощью инвертационного лабораторного микроскопа (DMI4000B, Leica Microsystems, Germany). Подсчитывали фолликулы каждого 3-го – 4-го среза каждого яичника и определяли распределение фолликулов в процентах на разных стадиях. Каждую биологическую обработку повторяли не менее трех раз. Подсчитывали только фолликулы с видимыми ядрами ооцитов. Фолликулы разделяли на примордиальные, первичные или вторичные. Вкратце, следует отметить, что примордиальные фолликулы состоят из ооцита, капсулированного уплощенными сквамозными зернистыми клетками. Первичные фолликулы являются ооцитами, капсулированными слоем кубовидных зернистых клеток, и вторичные фолликулы состоят из ооцитов, капсулированных более, чем одним слоем кубовидных зернистых клеток.

Статистический анализ

Содержания в процентах фолликулов на разных стадиях, определенное для всех биологических повторов, усредняли. При сопоставлении двух групп использовали неспаренный t-критерий. При сопоставлении более двух групп использовали односторонний ANOVA с последующим определением статистической значимости по методике Холма–Сидака. Результаты для групп считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$. Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (version 7.00 GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

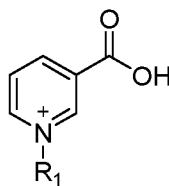
Результаты

Влияние инкубации яичников с соединениями 3-карбамоил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-1-ий (798), 3-карбокси-1-метилхинолин-1-ий (797), 1-бензил-3-карбамоилпиридин-1-ий (582), 3-карбамоил-1-метилпиридин-1-ий (583) и циклопамин оценивали, как описано выше.

Срезы яичников осматривали после инкубации с соединениями 798, 797, 582 и 583 (фиг. 2А-5А). Установлено, что по общему виду яичники в культуре являлись здоровыми и размер был нормальный, сморщивание не наблюдали. Кроме того, по морфологии фолликулы выглядели здоровыми, поскольку их рост был нормальным с точки зрения размера клеток и контактов между клетками. Ооциты и зернистые клетки не разделялись. В заключение, установлено, что активация фолликулов, т. е. превращение примордиальных фолликулов в первичные и вторичные фолликулы, было значительным для образцов, к которым добавляли соединение, в отличие от образцов, к которым не добавляли соединение (фиг. 2В-5В и фиг. 6).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (III)

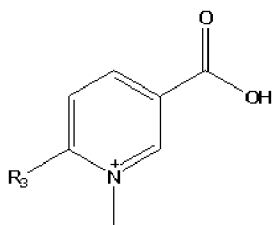


(III)

или его фармацевтически приемлемая соль; в которой R_1 выбран из группы, состоящей из оксоциклогексанила, оксоциклопентанила и оксоциклобутанила.

2. Соединение по п. 1, в котором R_1 означает оксоциклогексанил.

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



(I)

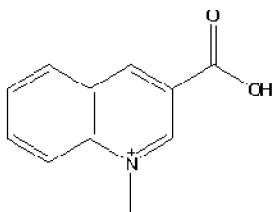
в которой R_3 означает низший алкил или арил.

4. Соединение по п. 3, в котором указанный низший алкил представляет собой метил или этил.

5. Соединение по п. 3, в котором R_3 означает метил.

6. Соединение по п. 3, в котором указанный R_3 означает фенил.

7. Соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль



(II).

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов для применения для стимулирования созревания фолликула.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, для применения для лечения нарушения овуляции.

11. Соединение по п. 10, где указанное нарушение овуляции выбрано из группы, состоящей из преждевременной овариальной недостаточности (POI) и преждевременной менопаузы.

12. Способ лечения патологического состояния, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемых солей нуждающемуся в этом человеку или животному.

13. Способ по п. 12, в котором указанным патологическим состоянием является нарушение овуляции.

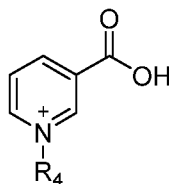
14. Способ по п. 13, в котором указанное нарушение овуляции выбрано из группы, состоящей из преждевременной овариальной недостаточности (POI) и преждевременной менопаузы.

15. Применение соединения по п.п. 1-7 для приготовления лекарственного средства.

16. Применение соединения по п. 1-7 для приготовления лекарственного средства для применения для лечения нарушения овуляции.

17. Применение соединения по п. 16, в котором указанное нарушение овуляции выбрано из группы, состоящей из преждевременной овариальной недостаточности (POI) и преждевременной менопаузы.

18. Соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль



(IV)

в которой R₄ означает низший алкил, амид, фенил или бензил, для применения для лечения нарушения овуляции.

19. Соединение по п. 18, в котором указанный низший алкил представляет собой этил, пропил или изопропил.

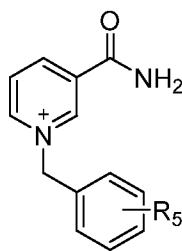
20. Соединение по п. 18 и 19, в котором R₄ означает изопропил.

21. Соединение по п. 18, в котором R₄ означает этанамид.

22. Соединение по п. 18, в котором R₄ означает фенил.

23. Соединение по п. 18, в котором R₄ означает бензил.

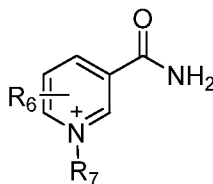
24. Соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль



(V)

в которой R_5 означает H, F, Cl или метоксигруппу, для применения для лечения нарушения овуляции.

- 25. Соединение по п. 24, в котором R_5 означает H.
- 26. Соединение по п. 24, в котором R_5 означает F в орто-положении.
- 27. Соединение по п. 24, в котором R_5 означает Cl в мета- или пара-положении.
- 28. Соединение по п. 24, в котором R_5 означает метоксигруппу в мета-положении.
- 29. Соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль



(VI)

в которой R_7 означает низший алкил и R_6 означает H или метил, для применения для лечения нарушения овуляции.

- 30. Соединение по п. 29, в котором R_7 означает метил, этил, пропил или изопропил.
- 31. Соединение по п. 29, в котором R_7 означает изопропил.
- 32. Соединение по п. 29, в котором R_7 означает метил и R_6 означает H.
- 33. Соединение по п. 29, в котором R_7 означает этил и R_6 означает H.
- 34. Соединение по п. 29, в котором R_7 означает метил и R_6 означает метил в орто-положении.
- 35. Соединение по п. 29, в котором R_7 означает метил и R_6 означает метил в пара-положении.
- 36. Соединение циклопамин, для применения для лечения нарушения овуляции.
- 37. Соединение по п.п. 18-36 для применения для стимулирования созревания фолликула.
- 38. Соединение по п.п. 18-36, где указанное нарушение овуляции выбрано из группы, состоящей из преждевременной овариальной недостаточности (POI) и преждевременной менопаузы.

39. Способ лечения нарушения овуляции, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.п. 18-36 или его фармацевтически приемлемых солей нуждающемуся в этом человеку или животному.

40. Способ по п. 39, в котором указанное нарушение овуляции выбрано из группы, состоящей из преждевременной овариальной недостаточности (POI) и преждевременной менопаузы.

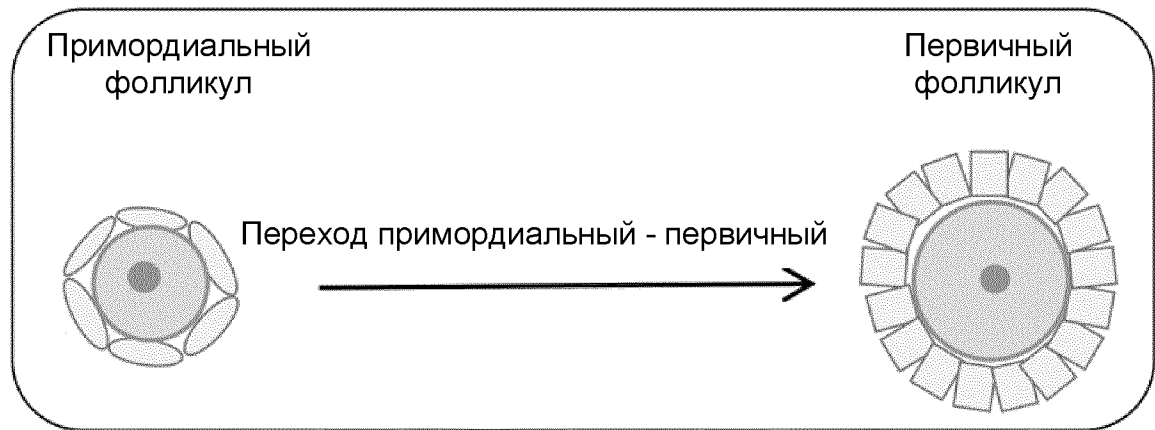
41. Применение соединения по п.п. 18-36 для приготовления лекарственного средства для лечения нарушения овуляции.

42. Применение соединения по п. 41, в котором указанное нарушение овуляции выбрано из группы, состоящей из преждевременной овариальной недостаточности (POI) и преждевременной менопаузы.

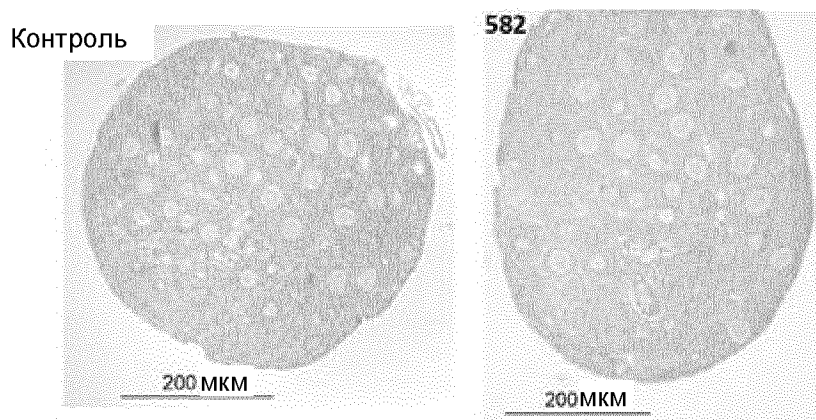
43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов, для применения для лечения нарушения овуляции у женщины.

44. Фармацевтическая композиция по п. 43, дополнительно содержащая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

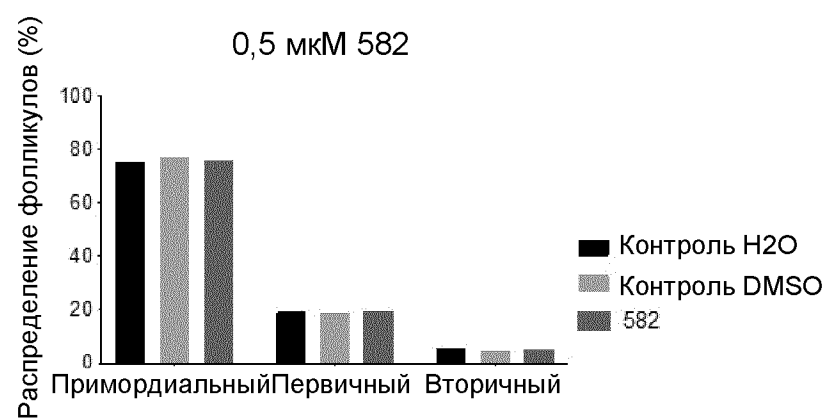
45. Фармацевтическая композиция по п.п. 43 и 44, дополнительно содержащая дополнительное активное средство.



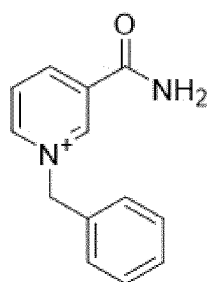
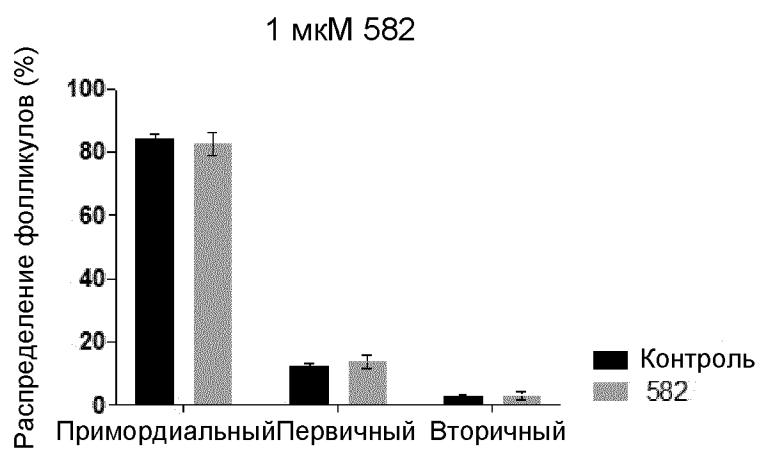
Фиг. 1



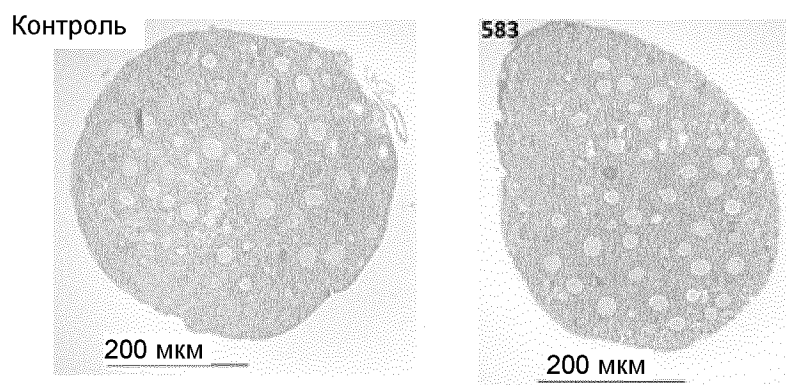
Фиг. 2А



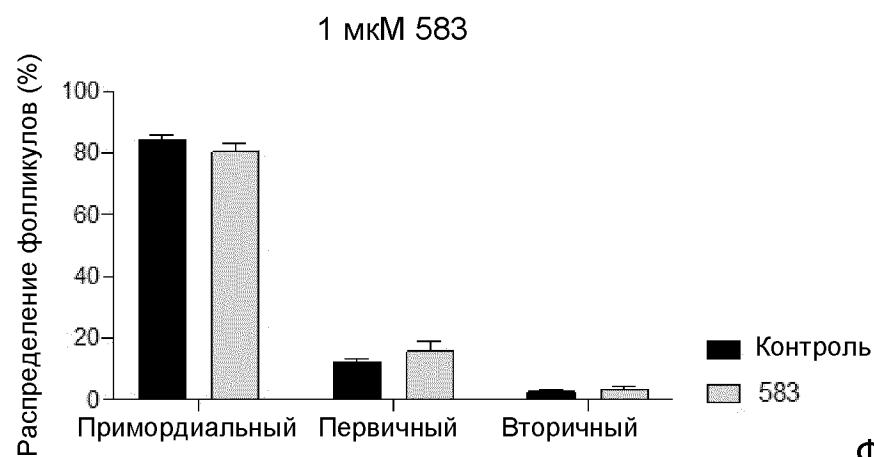
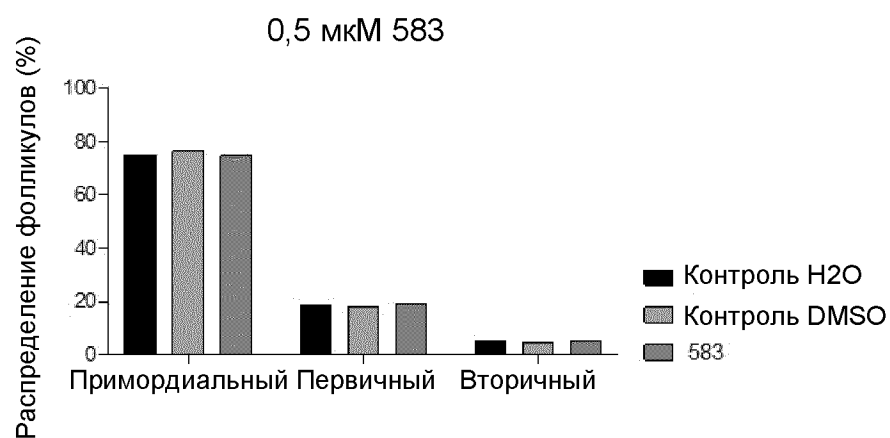
Фиг. 2В



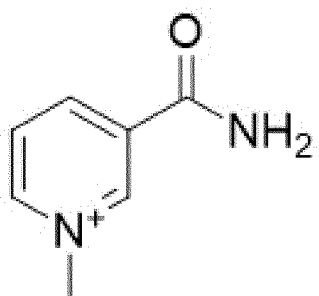
Фиг. 2С



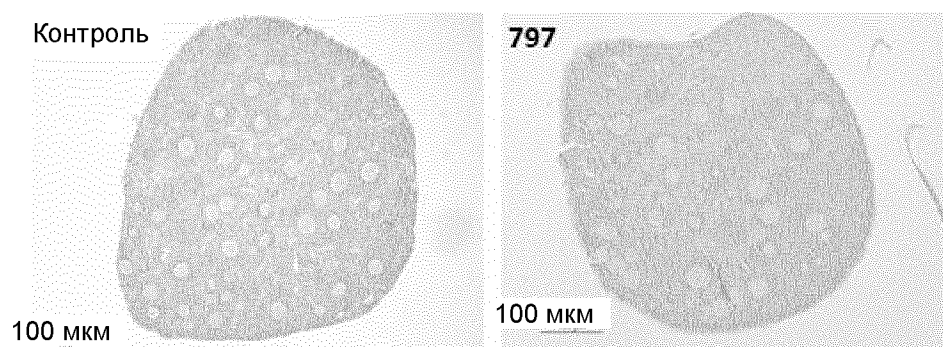
Фиг. 3А



Фиг. 3В

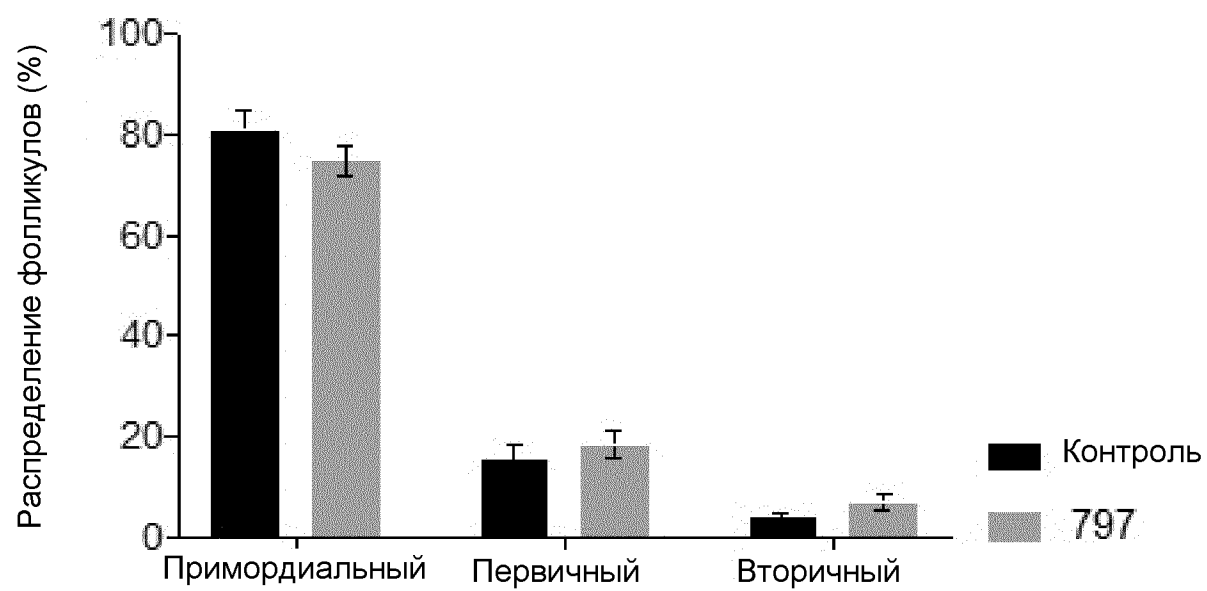


Фиг. 3С

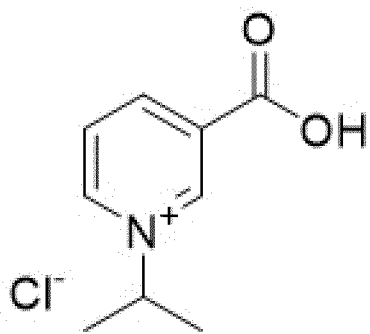


Фиг. 4А

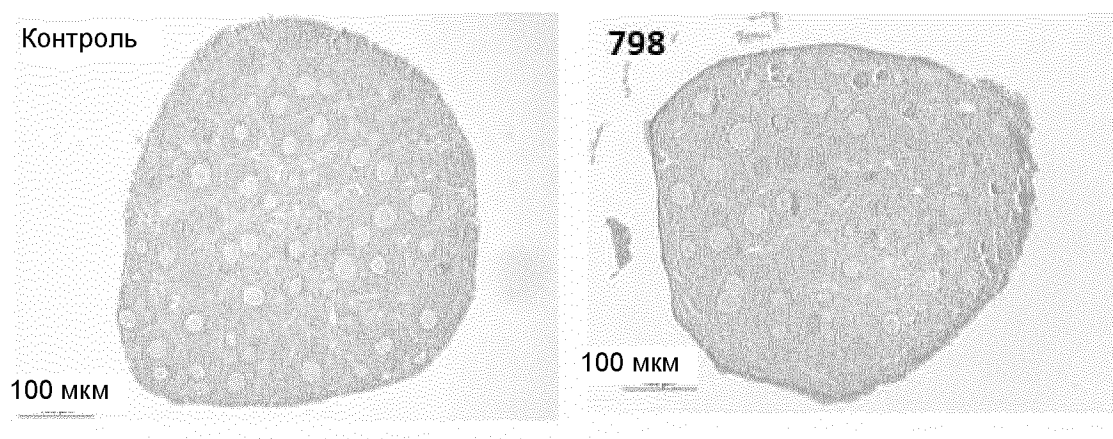
25 мкМ 797



Фиг. 4В

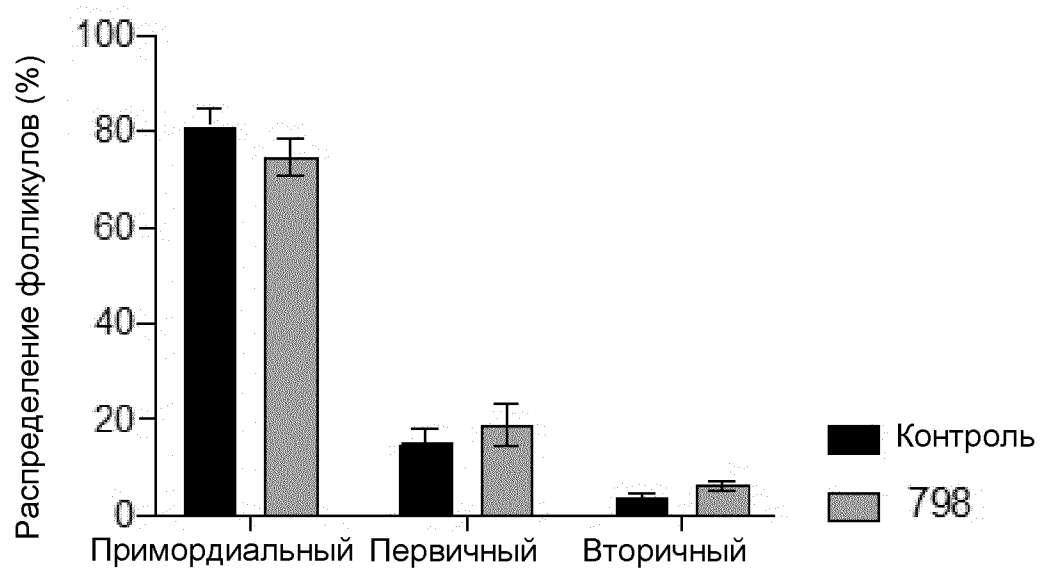


Фиг. 4С

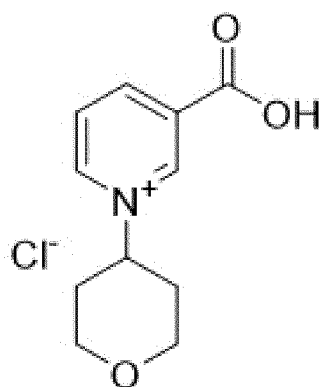


Фиг. 5А

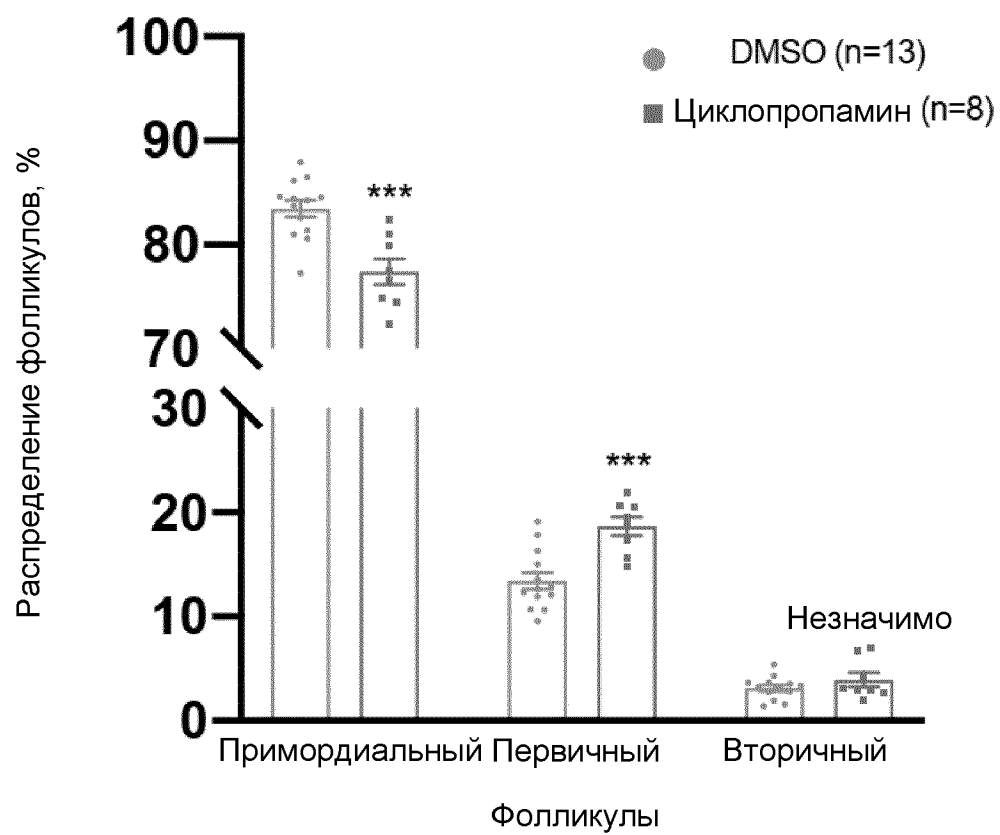
25 мкМ 798



Фиг. 5В



Фиг. 5С



Фиг. 6