

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292984** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.07

(51) Int. Cl. **C07D 239/54** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 5/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.20

(54) АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **202010311436.8**

(32) **2020.04.20**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2021/094748**

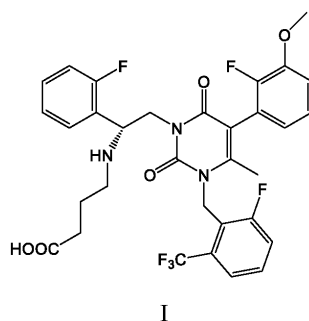
(87) **WO 2021/213538 2021.10.28**

(71) Заявитель:
**ШАНХАЙ ИННОФОРТЫОН
БАЙОТЕК КО.,ЛТД (CN)**

(72) Изобретатель:
Лю Гоцян, Лю Вэй, Ван Яньдон (CN)

(74) Представитель:
**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)**

(57) Изобретение обеспечивает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство, полиморф или сольват, а также способ его получения и его применение. Соединение, предложенное в настоящем изобретении, обладает сопоставимой или превосходящей активностью по сравнению с элаголиксом в качестве антагониста GnRHR в анализах кальциевого потока и обладает лучшими фармакокинетическими свойствами.



A1

202292984

202292984

A1

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области органической химии, в частности, к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, изомеру, пролекарству, полиморфу или сольвату, а также к способу их получения и их применению.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Гонадотропин-рилизинг-гормон (GnRH), также известный как лютеинизирующий гормон-рилизинг-гормон (LHRH), представляет собой декапептид, секретируемый гипоталамусом. GnRH оказывает свое биологическое действие, связываясь с рецептором GnRH, расположенным в передней доле гипофиза, который может стимулировать биосинтез и секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). ЛГ и ФСГ действуют синергетически, стимулируя развитие половых клеток в яичнике или яичке, а также производство и секрецию половых гормонов.

Терапевтические агенты, нацеленные на рецептор GnRH, могут ингибировать функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и широко используются для лечения гормонозависимых заболеваний гонад, таких как рак предстательной железы, рак молочной железы, эндометриоз, миома матки, доброкачественная гипертрофия предстательной железы, в качестве вспомогательного репродуктивного лечения и при преждевременном половом созревании.

Терапевтические агенты, используемые в настоящее время, представляют собой агонисты или антагонисты рецепторов GnRH. Агонисты рецепторов GnRH были одобрены для лечения репродуктивных гормонозависимых заболеваний, таких как рак предстательной железы, пременопаузальный рак молочной железы, эндометриоз и фиброз матки. В начале лечения агонисты рецепторов GnRH могут стимулировать гонадотропные клетки гипофиза, увеличивать секрецию

гонадотропинов и вызывать эффект обострения, который длится от 1 до 3 недель. Напротив, длительное введение может истощать гонадотропины и впоследствии снижать уровень этого рецептора, что приводит через некоторое время к подавлению гонадотропинов и снижению уровня циркулирующих гонадотропинов, таких как эстроген, прогестерон и тестостерон, тем самым оказывая терапевтическое действие на гормонозависимые заболевания.

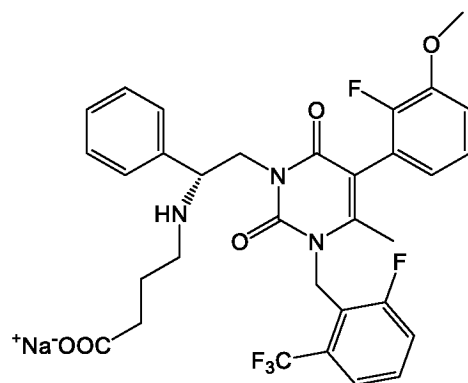
В отличие от агонистов рецепторов GnRH, антагонисты рецепторов GnRH ингибируют гипофизарно-гонадную ось напрямую и быстро, конкурентно связываясь с рецепторами GnRH гипофиза, ингибируя пик эндогенного лютеинизирующего гормона и снижая уровни эстрогена. Антагонисты рецепторов GnRH имеют быстрое начало действия без какого-либо агонистического действия и не вызывают эффекта обострения, а функция гипофиза может восстанавливаться через 2-4 дня после прекращения приема. Побочных реакций агонистов рецепторов GnRH из-за эффекта обострения в начале лечения можно избежать. Более того, время приема лекарств может быть сокращено клинически, что является более экономичным и удобным.

Несколько пептидных антагонистов рецептора GnRH в настоящее время одобрены для продажи для помощи в репродукции при бесплодии и для лечения распространенного рака предстательной железы. Однако эти аналоги пептида GnRH требуют введения путем подкожной инъекции или интраназального спрея, или инъекции резервуаров длительного действия, не могут быть введены перорально и имеют недостатки, такие как стимуляция реакции высвобождения гистамина в месте инъекции и медленный клиренс после прекращения введения, которые ограничивают их применение. Напротив, непептидные антагонисты рецептора GnRH могут избегать болей, вызванных инъекционными и аллергическими реакциями, вызванными высвобождением гистамина, и могут вводиться перорально для улучшения соблюдения пациентом режима лечения, что имеет больше преимуществ (Sarma, PKS et al, Expert Opinion on Therapeutic Patents 16(6):733-751, 2006).

Элаголикс является первым пероральным непептидным антагонистом рецептора GnRH, предназначенным для лечения эндометриоза, а также исследуется для лечения других эстроген-зависимых заболеваний, таких как миома матки.

Элаголикс относится к соединениям пиримидин-2,4-дикетона (Guo et al., CN200480019502,3) и блокирует сигнальный путь GnRH за счет конкурентного связывания с рецепторами GnRH в гипофизе, обратимо снижая секрецию половых гормонов яичников, эстрадиола и прогестерона.

Хотя элаголикс абсорбируется перорально, он обладает от низкой до умеренной способностью к проникновению в клетку и низкой пероральной биодоступностью, с абсолютной пероральной биодоступностью только 10%, 5,8% и 11% у мышей, крыс и обезьян, соответственно (Chen, et al. Discovery of Sodium R-(+)-4-{2-[5-(2-Fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-[trifluoromethyl]-benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino}butyrate (Elagolix), a Potent and Orally Available Nonpeptide Antagonist of the Human Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor, J. Med. Chem. 2008, 51, 7478–7485). Однако у крыс, которым перорально вводили радиоактивно меченый элаголикс, почти 50% всей радиоактивности выделяется с желчью, что указывает на то, что элаголикс может иметь эффект первого прохождения через печень и что большая часть препарата не попадает в кровоток, чтобы проявить свое действие. Это приводит к более высокой дозе для клинического лечения (рекомендуемая клиническая доза элаголикса составляет 150 мг, 1 раз/сутки или 200 мг 2 раза/сутки). Кроме того, общая радиоактивность у крыс после перорального введения в основном ограничивается желудочно-кишечным трактом и печенью. Элаголикс также демонстрирует высокий кажущийся объем распределения (1674 л) в организме человека, что указывает на высокий профиль распределения в тканях. Чрезмерное распределение в печени может привести к риску гепатотоксичности элаголикса (повышенный уровень печеночных трансаминаз) и воздействию на ферменты печеночных препаратов (элаголикс является субстратом для CYP3A, P-gp и OATP1B1 и ингибитором P-gp со слабой или умеренной индукцией P450 (CYP) 3A) (FDA, Orilissa (элаголикс), 210450Orig1s000MultiD, 2018).



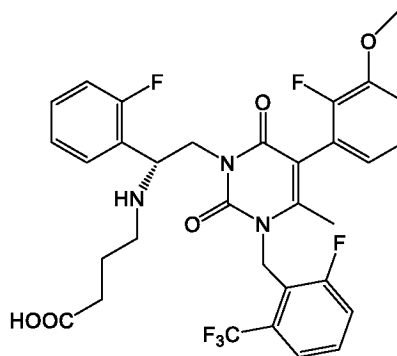
Элаголикс

Хотя в этой области были проведены значимые исследования, все еще существует потребность в эффективных антагонистах низкомолекулярных рецепторов GnRH с более желательными фармакологическими свойствами. Существует также потребность в фармацевтических композициях, содержащих этот антагонист рецептора GnRH, и способах его применения для лечения болезненных состояний, таких как состояния, связанные с половыми гормонами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство, полиморф или сольват, а также способ его получения и его применение.

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, пролекарство, полиморф или сольват. Химическая структурная формула соединения представлена формулой I:

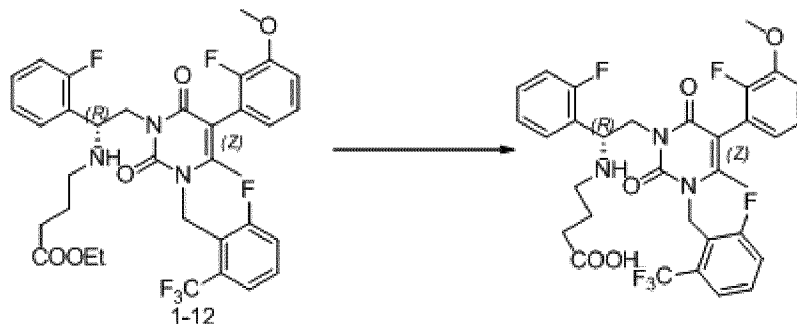


I.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения изомер выбран из группы, состоящей из энантиомера, диастереоизомера, цис-транс-изомера и

стереоизомера.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения указанного выше соединения, включающий: гидролиз соединения формулы 1-12 с приготовлением и получением соединения формулы I со следующим уравнением реакции.



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения реакцию гидролиза обычно можно проводить в присутствии основания.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, пролекарства, полиморфа или сольвата при получении лекарственного средства.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственное средство представляет собой антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственное средство представляет собой лекарственное средство для лечения заболевания, связанного с половыми гормонами.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения заболевания, связанные с половыми гормонами, выбраны из группы, состоящей из эндометриоза, аменореи, нарушения менструального цикла, гистеромиомы, метрофибromы, поликистоза яичников, эндометриоза, лейомиомы матки, красной волчанки, гирсутизма, преждевременного полового созревания, карликовости, акне, алопеции, гонадотропин-зависимой опухоли, гонадотропин-продуцирующих аденом гипофиза, апноэ сна, синдрома раздраженного кишечника, предменструального синдрома, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, контрацепции и бесплодия и болезни Альцгеймера.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гонадотропин-зависимая опухоль выбрана из рака предстательной железы, рака матки, рака молочной железы, рака яичников и гонадотропных аденом гипофиза.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена лекарственная композиция, содержащая указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство, полиморф или сольват.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показана кривая зависимости концентрации в плазме от времени G201/элаголикса, вводимого внутривенно крысам SD (Спраг-Дули) в примере 3 настоящего изобретения.

На фиг. 2 показана кривая зависимости концентрации в плазме от времени G201/элаголикса, перорально вводимого крысам SD в примере 3 настоящего изобретения.

На фиг. 3 показана кривая зависимости концентрации G201 в плазме от времени при внутривенном введении и пероральном введении мышам ICR в примере 4 настоящего изобретения.

На фиг. 4 показана схематическая диаграмма изменения тенденции накопления сывороточного ЛГ у кастрированных яванских макак после перорального введения G201/элаголикса в примере 6 настоящего изобретения (процентное значение ЛГ по сравнению с предварительным введением, N равно 3).

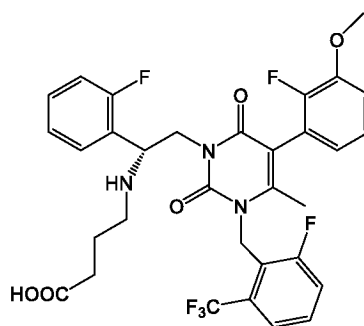
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для того, чтобы сделать назначение изобретения, технические решения и полезные технические эффекты настоящего изобретения более ясными, ниже приводится дополнительное подробное описание настоящего изобретения в сочетании с примерами, и специалисты в данной области техники могут легко понять другие преимущества и эффективность настоящего изобретения из содержания, раскрытого в описании.

После обширных практических исследований авторы настоящего

изобретения случайно обнаружили новый вид фторзамещенного пиримидиндионного соединения посредством структурной модификации элаголикса. Указанное соединение обладает лучшей биологической активностью и более желательными фармакокинетическими свойствами, чем традиционный элаголикс и т.д., обеспечивая, таким образом, новое соединение, которое может быть использовано в качестве антагониста рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), на основе которого было осуществлено настоящее изобретение.

В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, пролекарство, полиморф или сольват. Химическая структурная формула соединения представлена формулой I:

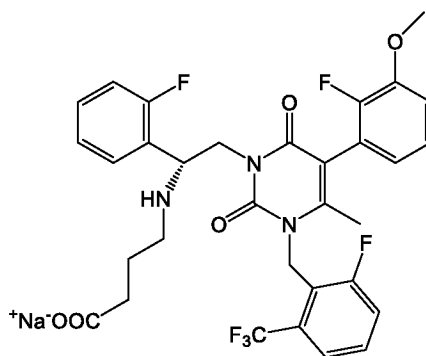


I.

В настоящем изобретении под термином "соль" следует понимать любую форму активного соединения, используемую в настоящем изобретении. Соединение может быть в ионной форме, или заряжено, или соединено с противоионом (катионом или анионом), или в растворе. Это определение может также включать четвертичную аммониевую соль и комплекс активных молекул с другими молекулами и ионами, особенно комплекс, образованный в результате ионного взаимодействия. Это определение, в частности, включает физиологически приемлемую соль, термин, который можно понимать как эквивалент "фармакологически приемлемых солей".

В настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" обычно относится к любой соли, которая является физиологически переносимой (что обычно означает, что она не токсична, особенно в результате действия противоиона) при терапевтическом применении соответствующим образом (особенно при применении или применении у человека и/или млекопитающего). Физиологически

приемлемая соль может быть образована катионом или основанием. В контексте настоящего изобретения, в частности при введении человеку и/или млекопитающему, под физиологически приемлемой солью следует понимать соль, образованную по меньшей мере из одного соединения, предусмотренного в соответствии с настоящим изобретением, обычно кислоты (депротонированной), например, физиологически приемлемая соль может быть солью, образованной из аниона и по меньшей мере одного физиологически приемлемого катиона (предпочтительно неорганического катиона). В контексте настоящего изобретения физиологически приемлемая соль может, в частности, включать соль, образованную щелочью и щелочноземельным металлом, и соль, образованную катионом аммония (NH_4^+), и может, в частности, включать, но не ограничиваясь этим, соль, образованную (моно-) или (ди-) натрием, (моно-) или (ди-) калием, магнием или кальцием. Физиологически приемлемая соль также может быть образована анионом или кислотой, и в контексте настоящего изобретения, особенно при введении человеку и/или млекопитающему, под физиологически приемлемой солью следует понимать соль, образованную по меньшей мере из одного соединения, представленного в соответствии с настоящим изобретением, обычно протонированную (например, по азоту), например, физиологически приемлемая соль может быть солью, образованной из катиона и по меньшей мере одного физиологически переносимого аниона. В контексте настоящего изобретения физиологически приемлемая соль может, в частности, включать соль, образованную из физиологически переносимой кислоты, то есть соль, образованную из конкретного активного соединения и физиологически переносимой органической или неорганической кислоты, которая может, в частности, включать, но без ограничений, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, манделевую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту или лимонную кислоту. Типичная фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I имеет следующую химическую структурную формулу:



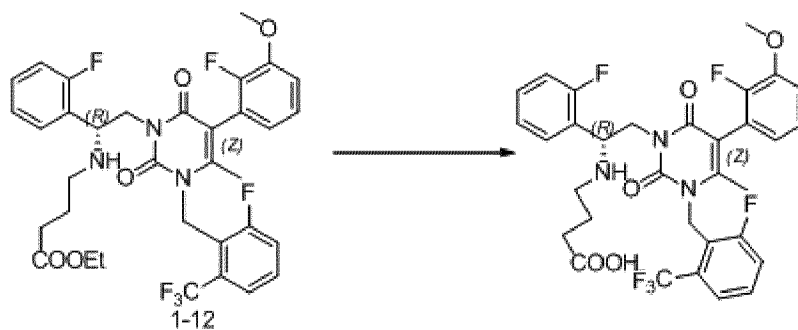
Формула II.

Соединение по настоящему изобретению, представленное формулой I выше, может включать энантиомер в зависимости от присутствующего хирального центра или изомер в зависимости от присутствующей двойной связи (например, Z, E). Изомер, энантиомер, диастереоизомер или цис-транс-изомер по-отдельности и их смесь входят в объем настоящего изобретения.

Термин "пролекарство" в настоящем изобретении используется в самом широком смысле и включает те производные, которые могут быть превращены *in vivo* в соединение по настоящему изобретению. Способы получения пролекарства указанного действующего соединения должны быть известны специалистам в данной области техники, ссылаясь, например, на соответствующее раскрытие в, например, Krogsgaard-Larsen et al., "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (апрель 2002).

В настоящем изобретении термин "сольват" обычно относится к любой форме вещества, полученного путем объединения активного соединения согласно изобретению с другой молекулой (обычно полярным растворителем) через нековалентную связь, которая может в частности включать, но не ограничивается ими, гидраты и спирты, такие как метанолаты.

Во втором аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения, представленного в первом аспекте настоящего изобретения, включающий: гидролиз соединения формулы 1-12 с приготовлением и получением соединения формулы I со следующим уравнением реакции:



В способе получения, представленном в настоящем изобретении, реакцию гидролиза обычно можно проводить в присутствии основания. Специалисты в данной области техники могут выбрать и использовать подходящий тип и количество основания для вышеуказанной реакции гидролиза. Например, основание может представлять собой гидроксид щелочного металла и т. д., и более конкретно, может представлять собой гидроксид лития и т. д. В другом примере количество использованного основания обычно по существу равно или превышает количество соединения формулы 1-12, в частности, молярное отношение соединения формулы 1-12 к основанию может составлять от 1:1,4 до 1,6.

В способе получения, предложенном в настоящем изобретении, реакцию гидролиза обычно можно проводить при температуре от комнатной до температуры кипения реакционного растворителя и предпочтительно проводить при комнатной температуре. Специалисты в данной области техники могут соответствующим образом отрегулировать время реакции гидролиза в соответствии с процессом реакции. Способ мониторинга процесса реакции должен быть известен специалистам в данной области техники, например, это может быть хроматография, ядерный магнитный резонанс и другие аналитические методы, а конкретное время реакции может составлять, например, от 0,5 до 1 часа, от 1 до 1,5 часов, от 1,5 до 2 часов, от 2 до 3 часов, от 3 до 4 часов или дольше.

В способе получения, предусмотренном в настоящем изобретении, реакцию гидролиза обычно проводят в присутствии растворителя, который обычно может быть хорошим растворителем для реакционного материала и должен содержать воду, чтобы реакционный материал мог быть адекватно диспергирован, и реакция могла протекать равномерно. Тип и используемое количество подходящего реакционного

растворителя должны быть известны специалистам в данной области техники. Например, реакционный растворитель может содержать воду, а также может содержать эфирные растворители и т.д., в частности, тетрагидрофуран и т.д.

В способе получения, предложенном в настоящем изобретении, специалисты в данной области техники могут выбрать подходящий способ последующей обработки продукта реакции, который может включать, например, высокоэффективную хроматографию и лиофилизацию.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения, представленного в первом аспекте, или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, пролекарства, полиморфа или сольвата для получения лекарственного средства. Соединение по настоящему изобретению может эффективно ингибировать рецептор GnRH и, таким образом, может действовать как антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона и может быть дополнительно использовано для лечения заболевания, связанного с половыми гормонами. Антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона, предложенный в настоящем изобретении, может быть применен для широкого спектра терапевтических применений и может быть использован для лечения различных заболеваний, связанных с половыми гормонами, у особей мужского и женского пола, а также у млекопитающих в целом (также называемых "индивидуумами" в настоящем изобретении). Заболеванием, связанным с половыми гормонами, может быть, например, эндометриоз, аменорея, нарушение менструального цикла, миома матки, метрофиброма, поликистоз яичников, эндометриоз, лейомиома матки, красная волчанка, гирсутизм, преждевременное половое созревание, карликовость, акне, алопеция, гонадотропин-зависимая опухоль (например, рак предстательной железы, рак матки, рак молочной железы, рак яичников и гонадотропные аденомы гипофиза), гонадотропин-продуцирующие аденомы гипофиза, апноэ во время сна, синдром раздраженного кишечника, предменструальный синдром, гиперплазия предстательной железы, планирование беременности и бесплодие, болезнь Альцгеймера.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложена лекарственная

композиция, включающая соединение, предложенное в первом аспекте, или его фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство, полиморф или сольват, а также включающая по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении композиция может включать один или более фармацевтически приемлемых носителей для введения терапевтических агентов, причем носители сами по себе не индуцируют выработку антител, вредных для индивидуума, получающего композицию, и не являются чрезмерно токсичными после введения. Эти носители хорошо известны специалистам в данной области техники, например, как описано в Remington 's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 1991) в отношении фармацевтически приемлемых носителей. В частности, носитель может включать, но не ограничивается ими, один или более солевых растворов, буферный раствор, глюкозу, воду, глицерин, этанол, адъювант и т.д.

В лекарственной композиции, представленной в настоящем изобретении, соединение может действовать как отдельный активный компонент или может быть объединено с другими активными компонентами с образованием комбинированного препарата. Указанные другие активные компоненты могут представлять собой различные другие лекарственные средства, которые могут быть использованы для лечения заболеваний, связанных с половыми гормонами. Содержание активных компонентов в композиции обычно представляет собой безопасное и эффективное количество, и безопасное и эффективное количество должно быть регулируемым для специалистов в данной области техники. Например, используемое количество соединения и активного компонента в лекарственной композиции обычно зависит от массы пациента, способа введения, состояния и тяжести заболевания. Например, используемое количество соединения, которое действует в качестве активного компонента, обычно может составлять от 0,1 до 10 мг/кг/сутки, от 0,1 до 0,5 мг/кг/сутки, от 0,5 до 1 мг/кг/сутки, от 1 до 2 мг/кг/сутки, от 2 до 3 мг/кг/сутки, от 3 до 4 мг/кг/сутки, от 4 до 5 мг/кг/сутки, от 5 до 6 мг/кг/сутки, от 6 до 8 мг/кг/сутки, от 8 до 10 мг/кг/сутки, более предпочтительно от 0,5 до 5 мг/кг/сутки.

Соединение, предложенное в настоящем изобретении, применимо для любой формы введения, перорального или парентерального, например, путем легочной,

трансназальной, трансректальной и/или внутривенной инъекции, и, более конкретно, путем внутрикожного, подкожного, внутримышечного, внутрисуставного, внутрибрюшинного, легочного, буккального, сублингвального, трансназального, трансдермального, вагинального, перорального или парентерального введения. Специалисты в данной области техники могут выбрать подходящую лекарственную форму в зависимости от способа введения, например, лекарственная форма, подходящая для перорального введения, может включать, но не ограничивается ими, пилюли, таблетки, жевательные средства, капсулы, гранулы, капли или сиропы и т.д., и затем, например, лекарственная форма, подходящая для парентерального введения, может включать, но не ограничивается ими, растворы, суспензии, регидратируемые сухие лекарственные формы или спреи и т.д., и в другом примере лекарственная форма, подходящая для ректального введения, обычно может быть суппозиториями.

В пятом аспекте настоящего изобретения предложен терапевтический способ, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, представленного в первом аспекте настоящего изобретения, или лекарственной композиции, представленной в четвертом аспекте настоящего изобретения.

В настоящем изобретении термин "индивидуум", как правило, включает человека и примата, не являющегося человеком, такого как млекопитающее, собака, кошка, лошадь, овца, свинья, корова и т.д., которые могут получить пользу от лечения препаратом, набором или комбинированным препаратом.

В настоящем изобретении термин "терапевтически эффективное количество" обычно относится к количеству, которое после соответствующего периода введения способно обеспечить эффект лечения заболевания, как указано выше.

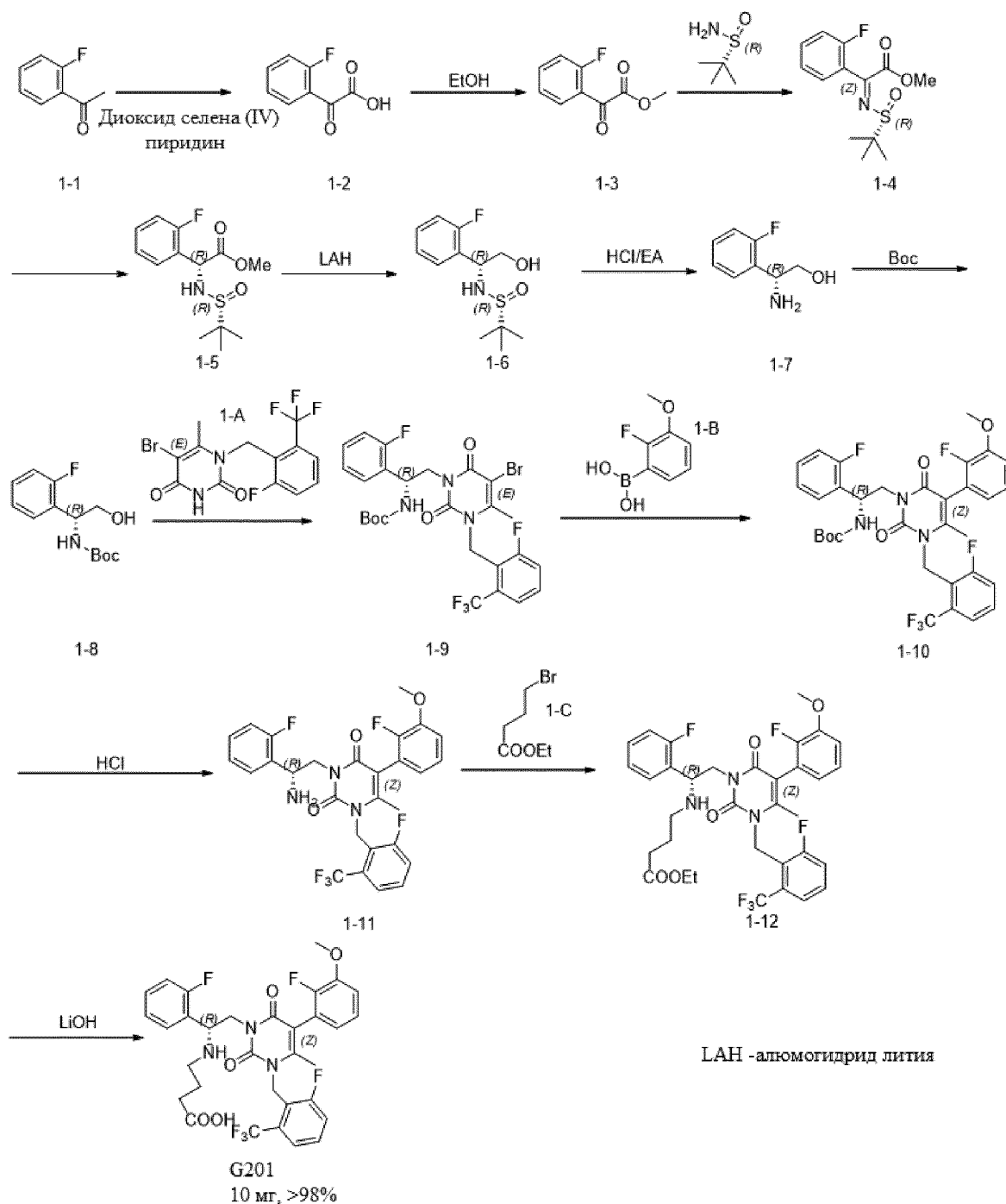
Соединение, предложенное в настоящем изобретении, обладает сопоставимой или превосходящей активностью по сравнению с элаголиксом в качестве антагониста GnRHR в анализах потока кальция; в фармакокинетических анализах соединение, предложенное в настоящем изобретении, имеет значительно более высокую абсолютную биодоступность, чем элаголикс; в анализах связывания с белками плазмы соединение, предложенное в настоящем изобретении, имеет

несколько более высокую скорость связывания с плазмой крыс SD и белками плазмы здорового человека, чем элаголикс, и не существует зависимости связывания с белками от концентрации лекарственного средства. Как можно видеть, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, пролекарство, полиморф или сольват, представленные в настоящей заявке, обладают лучшей биодоступностью и более желательными фармакокинетическими свойствами, чем другие аналогичные лекарственные средства уровня техники, и имеют хорошую промышленную перспективу.

Изобретение по настоящей заявке дополнительно описано ниже в качестве примеров, но объем настоящей заявки не ограничен ими.

Пример 1

Соединение G201 в примере имеет следующий конкретный способ получения.



Соединение 1-1 (10 г, 72,4 ммоль), пиридин (200 мл) и диоксид селена (16 г, 144,8 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу. Смесь реагировала при 100 °С в течение 2 часов под защитой азота. После завершения реакции проводили фильтрование с отсасыванием, фильтрат сушили центрифугированием, добавляли 1 н. соляную кислоту и проводили экстракцию этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным сульфатом натрия, подвергали фильтрованию с отсасыванием и сушили центрифугированием с получением не совсем белого твердого вещества 1-2 (12 г).

Соединение 1-2 (12 г, 71,4 ммоль) и метанол (200 мл) добавляли в трехгорлую колбу. По каплям добавляли тионилхлорид (17 г, 142,8 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции метанол сушили центрифугированием, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстракцию проводили с использованием этилацетата. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили с безводным сульфатом натрия, подвергали фильтрованию с отсасыванием и сушили центрифугированием с получением бледно-желтого маслянистого вещества 1-3 (9 г, 49,4 ммоль).

В трехгорлую колбу добавляли соединение 1-3 (4 г, 20,4 ммоль), безводный тетрагидрофуран (60 мл) и (R)-трет-бутилсульфинамид (2,47 г, 20,4 ммоль). Добавляли тетраизопропилтитанат (11,6 г, 40,8 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали с обратным холодильником в течение 6 часов. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции, добавляли этилацетат для разбавления и проводили фильтрование с отсасыванием. Фильтрат отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили с безводным сульфатом натрия, подвергали фильтрованию с отсасыванием и сушили центрифугированием с получением желтого маслянистого вещества 1-4 (6 г, 19,2 ммоль).

Соединение 1-4 (6 г, 19,2 ммоль) и метанол (60 мл) добавляли в трехгорлую колбу. Боргидрид натрия (1,1 г, 28,7 ммоль) добавляли порциями при 0°C, и смесь реагировала при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и экстракцию проводили с использованием этилацетата. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия, подвергали фильтрованию с отсасыванием, сушили центрифугированием и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 5:1) с получением желтого маслянистого вещества 1-5 (3 г, 9,5 ммоль).

Соединение 1-5 (3 г, 9,5 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (40 мл) добавляли в трехгорлую колбу. Гидрид алюминия лития (0,43 г, 11,4 ммоль)

добавляли партиями при 0°C, и смесь реагировала при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции и экстракцию проводили с использованием этилацетата. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия, подвергали всасывающей фильтрации, сушили центрифугированием и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 3:1) с получением желтого маслянистого вещества 1-6 (1,5 г, 5,8 ммоль).

Соединение 1-6 (1,5 г, 5,8 ммоль), этилацетат (10 мл) и хлороводород/этилацетат (10 мл) добавляли в одногорлую колбу. Смесь реагировала при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции смесь высушивали с получением желтого твердого вещества 1-7 (1,5 г), которое непосредственно переводили на следующую стадию.

Соединение 1-7 (1,5 г), дихлорметан (20 мл), триэтиламин (2,9 г, 28,9 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,5 г, 6,9 ммоль) добавляли в одногорлую колбу. Смесь реагировала при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции смесь высушивали и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 15:1 до 10:1) с получением желтого твердого вещества 1-8 (1,3 г, 5,1 ммоль).

Соединение 1-8 (1,3 г, 5,1 ммоль), соединение 1-A (1,9 г, 5,1 ммоль), трифенилфосфин (2,0 г, 7,6 ммоль), безводный тетрагидрофуран (30 мл) и диэтилазодикарбоксилат (1,5 г, 7,6 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу. Рефлюксную реакцию проводили в течение 16 часов. После завершения реакции смесь сушили центрифугированием и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 5:1) с получением белого твердого вещества 1-9 (2,1 г, 3,4 ммоль).

Соединение 1-9 (2,1 г, 3,4 ммоль), соединение 1-B (0,7 г, 4,1 ммоль), карбонат натрия (1,4 г, 13,6 ммоль), диоксан (27 мл), вода (9 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,4 г, 0,34 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу. Смесь реагировала при 90°C в течение 16 часов под защитой азота. После завершения реакции проводили фильтрование с отсасыванием, и фильтрат сушили

центрифугированием, и очищали с помощью =)колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 15:1 до 5:1) с получением бледно-желтого твердого вещества 1-10 (1,35 г, 2,0 ммоль).

Соединение 1-10 (250 мг, 0,38 ммоль), дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли в колбу с одной горловиной, и смесь реагировала при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции смесь высушивали центрифугированием с получением желтого твердого вещества 1-11 (210 мг).

Неочищенное соединение 1-11 (210 мг), ацетонитрил (3 мл), соединение 1-С (220 мг, 1,13 ммоль) и карбонат калия (156 мг, 1,13 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу и смесь реагировала при 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции смесь высушивали центрифугированием и с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1,5/1) получали бесцветное маслянистое вещество 1-12 (210 мг, 0,31 ммоль).

В одnogорлую колбу добавляли соединение 1-12 (210 мг, 0,31 ммоль), тетрагидрофуран (3 мл), воду (2 мл) и гидроксид лития (20 мг, 0,47 ммоль), и смесь реагировала при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции смесь высушивали центрифугированием, повышали давление (ацетонитрил от 10 до 55/7 минут) и проводили сублимационную сушку с получением белого твердого вещества G201 (20 мг). ^1H ЯМР CD_3OD δ : 7,62-7,64 (m, 1H), 7,39-7,57 (m, 4H), 7,11-7,23 (m, 4H), 6,65-6,80 (m, 1H), 5,38-5,49 (m, 2H), 4,81 (q, 1H), 4,46-4,53 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,81-2,84 (m, 2H), 2,37-2,40 (m, 2H), 2,12 (d, 3H), 1,79-1,83 (m, 2H). ЖХ-МС: $m/z = 649,8(\text{M}+1)$, чистота ЖХ-МС больше 98%.

Пример 2

Анализ кальциевого потока

Изменения внутриклеточного кальция в клеточной линии CHO-K1/GNRHR/G α 15, стабильной по отношению к рекомбинантному рецептору гонадотропин-рилизинг-гормона человека (GnRHR), измеряли с использованием набора для анализа FLIPR (спектрофотометр для чтения планшетов для визуализации флуоресценции) кальциевого потока (набор для анализа кальция 4). GnRHR

представляет собой рецептор, связанный с G-белком (GPCR), и сигнал GPCR обеспечивает внутриклеточное высвобождение кальция через путь Gq. Следовательно, функциональные изменения GnRHR, которые осуществляли передачу сигнала через путь Gq, могут быть обнаружены путем детекции высвобождения внутриклеточного кальция с помощью кальций-чувствительного флуоресцентного зонда. Этапы анализа были следующими.

1. Клетки высевали в 384-луночные планшеты (Corning, № по каталогу: 3764) при плотности 10000 клеток/лунку со средой F12 и 10% FBS (эмбриональная бычья сыворотка) (20 мкл/лунку) и культивировали в течение ночи (18 ч).

2. Рабочий раствор красителя получали из маточного раствора пробенецида (500 мМ) и маточного раствора кальция 4, смешанного в соотношении 1:100. Образец для испытания G201 и элаголикс (2 мМ в ДМСО) разбавляли аналитическим буфером, в частности, отбирали 5 мкл 2 мМ маточного раствора и разбавляли до 200 мкл (50 мкМ) с получением 5× рабочего раствора образца первой концентрации. Отбирали 20 мкл 5× рабочего раствора образца и разбавляли до 200 мкл, и после равномерного перемешивания получали рабочий раствор образца второй концентрации. В общей сложности было приготовлено восемь градиентных разведений рабочих растворов образца соответственно. После добавления 20 мкл/лунку рабочего раствора красителя и 10 мкл/лунку рабочего раствора образца к клеткам, культивированным в течение ночи, клетки продолжали инкубировать в клеточном инкубаторе в течение 45 мин и выдерживали в темноте в течение 15 мин при комнатной температуре.

3. Готовили 5× рабочий раствор агониста EC80, в частности, брали 5 мкл исходного раствора 1 мМ бусерелина и разбавляли до 200 мкл (25 мкМ), затем брали 71 мкл рабочего раствора 25 мкМ бусерелина и разбавляли до 10 мл (0,179 мкМ) буфера для анализа.

4. В соответствии с расположением клеток в 384-луночной планшете рабочий раствор агониста добавляли в планшет для образцов в количестве 40 мкл/лунку и проводили анализ FLIPR.

Результат испытания: G201 может дозозависимо ингибировать

высвобождение внутриклеточного кальция из клеток CHO-K1/GNRHR/Gα15 с EC50 37,59 нМ, а EC50 элаголикса составляет 45,73 нМ. Было показано, что G201 является антагонистом GnRHR с сопоставимой или превосходящей активностью по сравнению с элаголиксом.

Пример 3

Фармакокинетический анализ на крысах

12 самкам крыс SD, разделенным на четыре группы по три на группу, вводили G201 (растворенный в физиологическом растворе, содержащем 5% N,N-диметилацетамида и 5% кремофора ELL) и элаголикс натрия (растворенный непосредственно в физиологическом растворе) внутривенно и через желудочный зонд в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг, соответственно. Пищу принимали после ночного голодания перед введением и возобновляли через 4 часа после введения, со свободным доступом к воде в течение всего периода количественного определения. Кровь собирали из ретроорбитального венозного сплетения до и через 5, 15, 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8, 24 часа после введения, и объем собранной крови составлял приблизительно 0,2 мл. Образец цельной крови центрифугировали при 4000 об./мин в течение 10 мин в течение 1 ч после забора. Верхний слой плазмы отделяли и хранили в холодильнике при минус 20 °C в течение 1 ч до анализа. После осаждения образца плазмы метанольным белком в соотношении 1:8 концентрации G201 и элаголикса в плазме измеряли методом ЖХ-МС/МС, а основные фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения DAS3.2.7.

Результат показал, что G201, вводимый внутривенно, имел среднее значение CL 1,62 л/ч/кг, среднее $t_{1/2}$ 0,79 ч и среднее значение Vz 1,82 л/кг. Напротив, средние CL и Vz элаголикса натрия составляли 2,48 л/ч/кг и 8,46 л/кг соответственно. Кажущийся объем распределения G201 был значительно ниже, чем у элаголикса, что свидетельствует о сниженном распределении в тканях.

G201 всасывался быстрее после перорального введения крысам с $T_{\max}$ 0,42 ч и средним значением $AUC_{0-\infty}$ 16 351,7 ч·нг/мл, что в три раза больше, чем у элаголикса натрия. Абсолютная биодоступность G201 при пероральном приеме

составила 51,92%, что было значительно выше, чем у элаголикса натрия (23,65%). Кривая зависимости концентрации в плазме крови от времени при внутривенном введении G201/элаголикса показана на фиг. 1, кривая зависимости концентрации в плазме крови от времени при пероральном введении показана на фиг. 2, а фармакокинетические параметры показаны в таблице 1.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры G201 и элаголикса у крыс SD (среднее значение, n равно 3)

Параметр	Единицы измерения	Пероральный желудочный зонд (50 мг/кг)		Внутривенное введение (25 мг/кг)	
		G201	Элаголикс натрия	G201	Элаголикс натрия
AUC _{0-24 ч}	ч·нг/мл	16325,1	4829,3	15722,0	10207,8
AUC _{0-∞}	ч·нг/мл	16351,7	4874,6	15740,9	10213,2
t _{1/2z}	ч	4,70	4,53	0,79	2,16
T _{max}	ч	0,42	0,42	0,08	0,08
V _z	л/кг	—	—	1,82	8,46
CL _z	л/ч/кг	—	—	1,62	2,48
C _{max}	нг/мл	17009,2	4659,1	27201,7	15604,3
F	%	51,9	23,7	—	—

AUC: площадь под кривой "концентрация в плазме – время"; t_{1/2z}: биологический период полувыведения; T_{max}: время до пика; V_z: кажущийся объем распределения; CL_z: скорость клиренса; C_{max}: пиковая концентрация лекарственного препарата в плазме; и F: абсолютная биодоступность, то же самое ниже.

Пример 4

Фармакокинетический анализ на мышах

10 самкам мышей ICR, разделенным на две группы по пять на группу, вводили G201 внутривенно и через желудочный зонд, соответственно, в дозе 10 мг/кг. Кровь собирали из ретроорбитального венозного сплетения до и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 ч после введения, и объем собранной крови составлял приблизительно

0,1 мл. Образец крови центрифугировали при 4000 об./мин в течение 10 мин в течение 1 ч. Верхний слой плазмы отделяли и хранили в холодильнике при минус 80 °С в течение 1 ч для измерения. Перед забором крови подопытные животные голодали не менее 12 часов без воды. Пищу и воду не давали во время забора крови и прием пищи и воды переставали ограничивать через 2 часа после введения. Концентрацию G201 в плазме у мышей ICR измеряли методом ЖХ-МС/МС, а основные фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью фармакокинетического программного обеспечения DAS 3.2.7 и включали AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , $t_{1/2}$ и т. д.

Результат показал, что G201, вводимый внутривенно мышам, имел среднее значение CL 3,18 л/ч/кг, среднее $t_{1/2}$ 0,26 ч и среднее значение Vz 1,17 л/кг. G201 всасывался быстрее после перорального введения мышам с T_{max} 0,27 ч, средним $AUC_{0-\infty}$ 1266,3 ч·нг/мл и абсолютной биодоступностью 38,9%, что было значительно выше, чем у элаголикса (в документе сообщалось, что абсолютная биодоступность элаголикса у мышей в дозе 10 мг/кг составляла 10%). Кривая зависимости концентрации в плазме крови от времени для внутривенного и перорального введения G201 у мышей ICR показана на фиг. 3, а фармакокинетические параметры показаны в таблице 2.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры G201 у мышей ICR после перорального и внутривенного введения (среднее значение, n равно 10)

Параметр	Единицы измерения	Пероральное введение (10 мг/кг)	Внутривенное введение (10 мг/кг)
AUC_{0-t}	ч·нг/мл	1013,7	3239,9
$AUC_{0-\infty}$	ч·нг/мл	1266,3	3253,6
$t_{1/2z}$	ч	0,43	0,26
T_{max}	ч	0,27	—
Vz	л/кг	—	1,17
CLz	л/ч/кг	—	3,18
C_{max}	нг/мл	2004,2	—

F	%	38,9	—
---	---	------	---

Пример 5

Анализ связывания с белками плазмы

Брали плазму предварительно инкубированных крыс SD (5 самцов и 5 самок) или плазму здоровых людей и тщательно перемешивали с рабочими растворами, соответственно, рабочие растворы содержат различные концентрации тестируемых соединений (указанные соединения представляют собой G201 (1, 10, 100 мкМ) и элаголикс (10 мкМ)) и контроль (варфарин натрия (10 мкМ)). После этого в равный объем холостого буфера в качестве нефилтрованного образца добавляли 50 мкл образца плазмы, содержащей лекарственное средство, и еще 350 мкл образца плазмы, содержащей лекарственное средство, переносили в устройство для ультрафильтрации (внутренняя пробирка пробирки для ультрафильтрации) для центрифугирования (10000 g × 3 мин) при 37 °C. После центрифугирования 50 мкл холостой плазмы добавляли к образцу, извлеченному из внешней пробирки (образец фильтрата), и добавляли равный объем холостого буфера к образцу, удаленному из внутренней пробирки (отфильтрованный оставшийся образец). После перемешивания в течение 2 минут добавляли раствор внутреннего стандарта. Все образцы встряхивали в течение 10 минут, белки осаждали центрифугированием и экстрагировали надосадок. Концентрации образцов и контролей измеряли методом ЖХ-МС/МС. Рассчитывали процентное содержание несвязанного соединения (процентное содержание несвязанного соединения = (концентрация лекарственного препарата в образце фильтрата / концентрация лекарственного препарата в нефилтрованной плазме) × 100%) и процентное содержание связанного соединения (процентное содержание связанного соединения = 100% – процентное содержание несвязанного соединения). Степень извлечения (%) = (концентрация лекарственного препарата в образце фильтрата × объем + концентрация лекарственного препарата в отфильтрованном оставшемся образце × объем) / концентрация лекарственного препарата в нефилтрованной плазме × общий объем × 100.

Результаты показали, что степень связывания лекарственного препарата элаголикс при концентрации препарата 10 мкМ с белками плазмы крыс SD и плазмы здорового человека составляла 87,71% и 87,25% соответственно, что согласуется с литературными данными. Степень связывания белка G201 с плазмой крыс SD и плазмой здорового человека составляла 89,79% и 89,94% соответственно, что было немного выше, чем у элаголикса, и не было зависимости от концентрации препарата при связывании белка в диапазоне от 1 до 100 мкМ.

Таблица 3. Скорость связывания белка G201 и элаголикса с плазмой крыс и человека

	Плазма крысы			Плазма здорового человека		
	G201	Элаголикс	Варфарин натрия	G201	Элаголикс	Варфарин натрия
% связывания	89,79	87,71	99,08	89,94	87,25	98,76
% не связанного	10,21	12,29	0,92	10,06	12,75	1,24
Степень извлечения (%)	102,54	106,44	95,36	99,23	96,98	113,78

Пример 6

Фармакодинамический анализ у самцов кастрированных яванских макаков:

Три самца яванских макаков (приобретенных у Guangxi GuiDong Quadrumana Development & Laboratory Co., Ltd.) в возрасте от 3 до 5 лет (вес от 3,8 до 4,0 кг) голодали в течение ночи и подвергались двусторонней орхизэктомии под наркозом. Уровень сывороточного лютеинизирующего гормона (ЛГ) измеряли у яванских макаков от 3 до 7 недель после кастрации с использованием радиоиммунологического анализа. Результаты показали, что уровень ЛГ в сыворотке у самцов яванских макаков значительно увеличился (примерно в 10 раз) через 3 недели после кастрации до 7 недель после кастрации, когда уровни ЛГ были в основном стабильными.

После успешного моделирования хирургической кастрации G201 и элаголикс натрия (растворитель: 0,5% СМС-Na) вводили в 2 цикла введения однократным

пероральным зондом в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг, соответственно, оба в объеме 10 мл/кг. Каждый цикл введения был отделен периодом элюирования приблизительно в 2 недели. Для каждого цикла введения кровь собирали до введения и через 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 6, 8 и 24 часа после введения, соответственно, и сыворотку отделяли для анализа на половой гормон ЛГ.

Результаты показали, что уровень сывороточного ЛГ значительно снизился после перорального введения G201 и элаголикса натрия у кастрированных яванских макаков, достигнув минимума через 3 часа после введения, а затем снова поднялся. Сывороточная концентрация ЛГ у животных, получавших препарат элаголикс натрия в дозе 30 мг/кг, вернулась к уровню до введения через 24 часа после введения. Сывороточный ЛГ у животных, получавших препарат в дозе 10 мг/кг G201, имел несколько более высокую величину изменения после введения, чем у животных, получавших препарат в дозе 30 мг/кг элаголикса натрия. В течение анализа все животные находились в целом в хорошем состоянии и имели стабильный вес, и никаких отклонений от нормы, связанных с субъектами, не наблюдали.

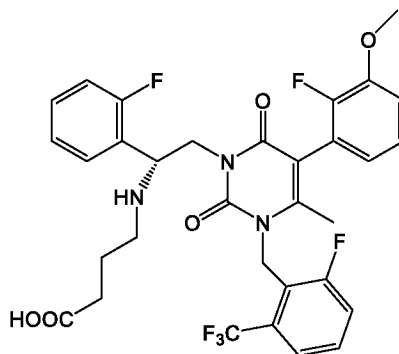
Как можно видеть, G201 может значительно снижать уровни ЛГ в сыворотке у самцов кастрированных яванских макаков при однократном пероральном приеме, и его ингибирующий эффект в дозе 10 мг/кг уже был сопоставим или превосходил таковой у элаголикса натрия в дозе 30 мг/кг.

Подводя итог, можно сказать, что настоящее изобретение эффективно преодолевает недостатки предшествующего уровня техники и имеет высокую ценность для промышленного использования.

Приведенные выше примеры являются лишь иллюстрацией принципов настоящего изобретения и его эффективности и не предназначены для ограничения изобретения. Любой специалист в данной области техники может модифицировать или изменять приведенные выше примеры без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Таким образом, все эквивалентные модификации или изменения, внесенные специалистами в данной области техники без отклонения от духа и технических идей, раскрытых в настоящем изобретении, все еще должны быть охвачены формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

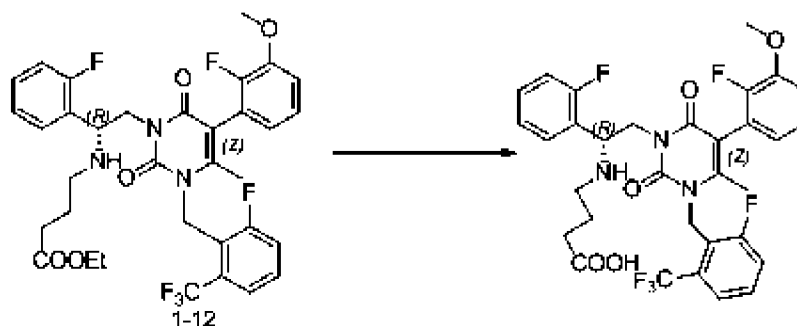
1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, пролекарство, полиморф или сольват, химическая структурная формула соединения показана в формуле I:



I

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, изомер, пролекарство, полиморф или сольват по п. 1, где изомер выбран из группы, состоящей из энантиомера, диастереоизомера, цис-транс-изомера и стереоизомера.

3. Способ получения соединения по п. 1, включающий гидролиз соединения формулы 1-12 с приготовлением и получением соединения формулы I согласно следующему уравнению реакции:



4. Способ получения по п. 3, где гидролиз проводят в присутствии основания.

5. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, пролекарства, полиморфа или сольвата по п. 1 или 2 при получении лекарственного средства.

6. Применение по п. 5, где лекарственное средство представляет собой антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона.

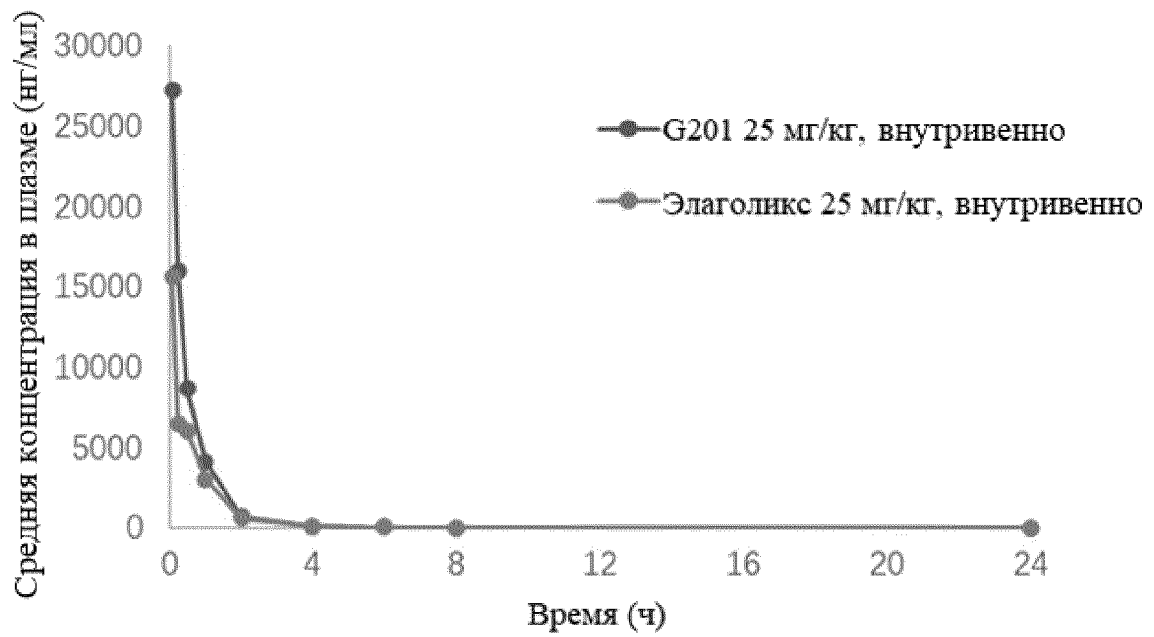
7. Применение по п. 5, где лекарственное средство применяют для лечения заболевания, связанного с половыми гормонами.

8. Применение по п. 7, где заболевание, связанное с половыми гормонами, выбрано из группы, состоящей из эндометриоза, аменореи, нарушения менструального цикла, гистеромиомы, метрофибromы, поликистоза яичников, эндометриоза, лейомиомы матки, красной волчанки, гирсутизма, преждевременного полового созревания, карликовости, акне, алопеции, гонадотропин-зависимой опухоли, гонадотропин-продуцирующих аденом гипофиза, апноэ сна, синдрома раздраженного кишечника, предменструального синдрома, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, контрацепции и бесплодия и болезни Альцгеймера.

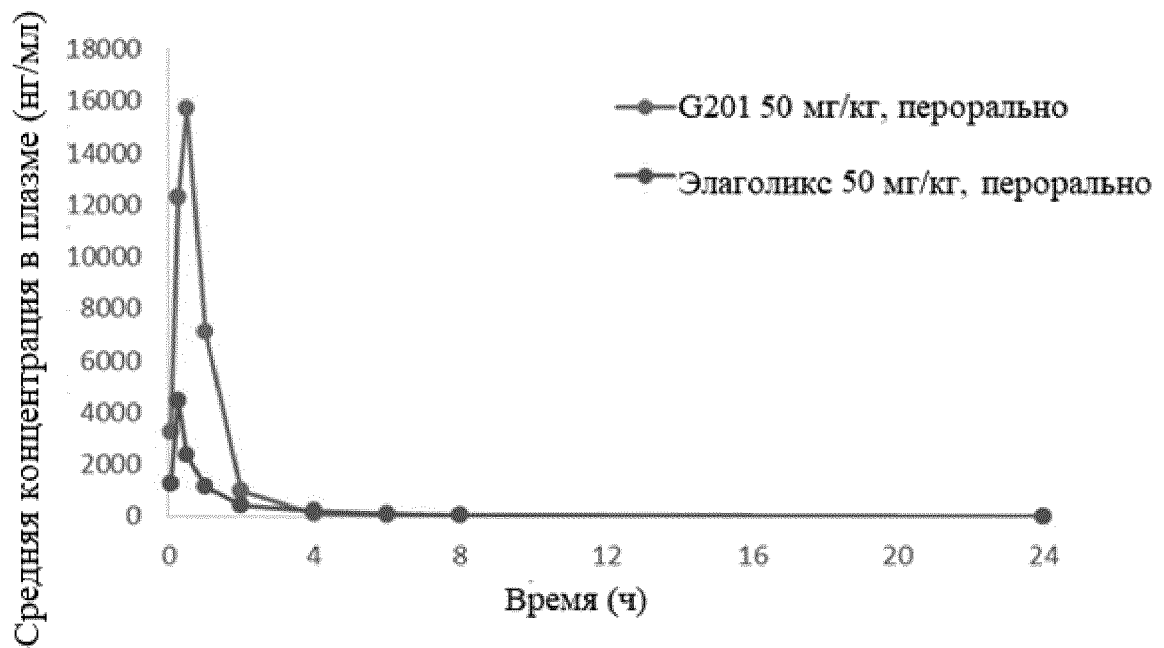
9. Применение по п. 8, где гонадотропин-зависимая опухоль выбрана из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака матки, рака молочной железы, рака яичников и гонадотропных аденом гипофиза.

10. Лекарственная композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, изомер, пролекарство, полиморф или сольват по п. 1 или 2.

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

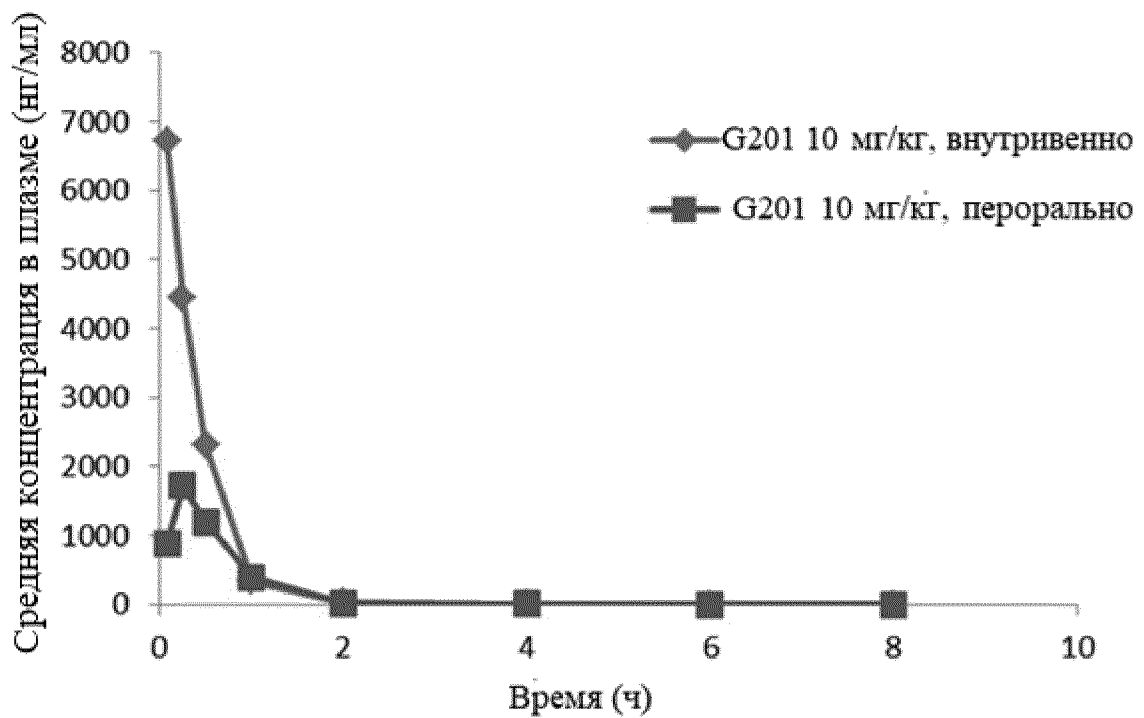


Фиг. 1

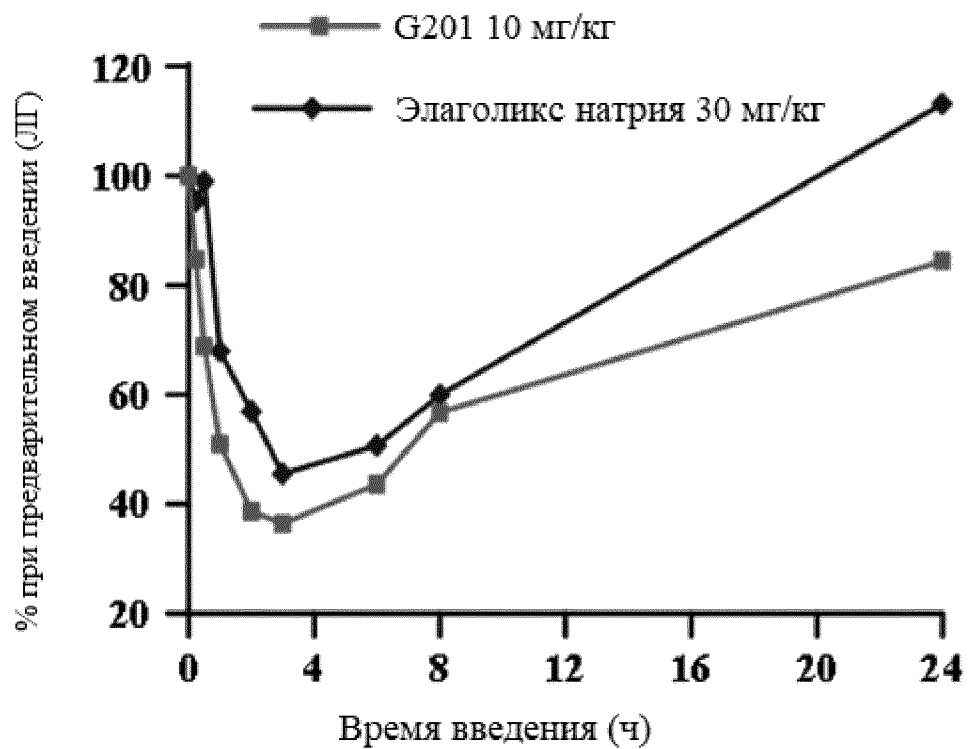


Фиг. 2

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ



Фиг. 3



Фиг. 4